

Conferencia de Clausura

Pediatría evolucionista

J. BRINES

*Catedrático de Pediatría. Universitat de Valencia.
Jefe del Servicio de Pediatría. Hospital Clínico. Valencia.*

A MODO DE PRESENTACIÓN

No encuentro palabras para agradecer el honor que me supone la concesión de la medalla Arce-Sánchez Villares al mérito pediátrico. No conozco galardón que más pudiera ansiar. Nunca pensé en obtenerla ni nadie me previno sobre esta eventualidad y menos en este año tan señalado en el que se cumple el décimo aniversario de su fallecimiento. Por ello estoy profundamente agradecido a los que pensaron en mí en especial a Serafín Málaga Guerreo, a Marta Sánchez Jacob, a Miguel García Fuentes y a la Junta Directiva de esta querida Sociedad y, en especial, a su Presidente, Venancio Martínez.

Con respecto a D. Ernesto me considero en una posición similar a la que disfruta el que contempla una obra de arte a cierta distancia, lo suficientemente cerca para apreciar la riqueza y armonía de sus contenidos y expresión, pero lo suficientemente alejado como para no percibir las posibles imperfecciones. Tuve el privilegio de su amistad, le admiré profundamente y compartí muchas horas de conversaciones sobre pediatría, sobre la vida y sobre la naturaleza humana, conversaciones que completaron muchas de las ideas que había ido adquiriendo a través de sus conferencias y escritos. Desde mediados de los 70 hasta su muerte tuvo la amabilidad de remitirme las publicaciones que, suponía, me serían difíciles de conseguir: presentaciones y prólogos de libros de temática general, artículos desperdi-

gados en periódicos castellanos, ensayos, *marginalia* y notas desgarnados fuera de los cauces pediátricos habituales cuyo trasfondo siempre era el niño y la naturaleza humana. Aportaciones todas ellas constitutivas de un rico entramado doctrinal merecedor, en mi opinión, de recopilación y exégesis. Por todo ello, en mi formación doctrinal, en mi perspectiva ideológica pediátrica, me considero afortunado por haber sido discípulo suyo.

Tratando de continuar su principal preocupación intelectual la exposición que sigue se centrará en diversos aspectos doctrinales de la pediatría, esto es, aquellos que implican directamente toda la ciencia pediátrica e, indirectamente, a todos los que atendemos al niño en sus problemas de salud; niño sano o enfermo, recién nacido o adolescente, en la escuela o en la guardería, en el hospital o en el centro de salud, en Valdecillas o en un humilde poblado saharauí, en el siglo XIX, o en el XXI... Materias, por lo común, al margen de los congresos, de las publicaciones e incluso de los propios tratados de pediatría, porque se dan como sabidos o porque, creo con mayor razón, se teme entrar en ellos. Temas de calado que requieren experiencia, reflexión y generosidad así como cierto grado de abstracción para superar el "presentismo" actual que domina la profesión médica (López Piñero, 2005).

Justifico mi atrevimiento en hablar de aspectos doctrinales de la pediatría por mi edad y por haber dedicado mi vida profesional a la docencia, a la práctica, a la investiga-

ción y a la reflexión pediátricas; no conozco a nadie en España que haya permanecido más horas que yo en un Servicio de Pediatría.

INTRODUCCIÓN

Los problemas fundamentales de la pediatría actual son tan vastos que difícilmente pueden abordarse desde una sola perspectiva científica. Los pediatras de hoy, en particular los más innovadores y exigentes, tienden a estar sumamente especializados. Con la precisión del geómetra consiguen averiguar los detalles más recónditos de la acción de un gen homeótico en tal época del desarrollo o los de un enzima en el procesamiento metabólico de este o aquel fármaco, pero por lo común desconocen los avances que se producen más allá del área específica de su preocupación intelectual inmediata. Guiados en gran manera por los avances técnicos, por las modas y a veces por lo que parecen concursos de notoriedad, algunos pediatras han centrado sus esfuerzos hacia la genética, otros hacia la bioquímica, otros hacia la inmunología, otros hacia órganos, aparatos o sistemas, otros hacia las enfermedades más raras, etc.

Esta situación resulta comprensible, pues el incesante, masivo y creciente flujo de información científica y técnica sobre cualquier área apenas ofrece resquicio para inmiscuirse en otras; situación que suele agravarse en los clínicos por la habitual exigencia asistencial y en los investigadores por la presión institucional. No es de extrañar, por tanto, que nuestros compañeros más renombrados lo “sepan casi todo de casi nada –la parcela de su especialidad– a la vez que sepan casi nada de casi todo” –el niño en su triple vertiente biológica, psicológica y social–.

Por importantes que hayan sido los avances obtenidos por este proceder no cabe duda que la ampliación y profundización de los conocimientos sobre parcelas cada vez más reducidas conducen con frecuencia a pérdidas de percepción de las interrelaciones que existen entre los componentes de cualquier organismo y, en su modo de funcionar, interrelaciones que son las que definen las características peculiares de todo ser. Esto es fácil de asumir si se piensa que la mayor prioridad que guía la actividad del pediatra es la que establece la diferencia entre la vida y la muerte;

y, sin embargo, la composición química, la estructura, la forma de los órganos, aparatos y sistemas de un niño muerto es exactamente igual a la que tenía antes de morir, faltando, por el contrario, las interrelaciones definitorias que existían entre estos componentes.

Y esta pérdida de la percepción o distorsión de las interrelaciones entre sus componentes, este conocer más y más de menos y menos conducen con frecuencia al olvido del niño como individuo y el de los procesos mayores que caracterizan el periodo biológico de la infancia y a ignorar el gran patrón del desarrollo humano biológico y psicosocial a nivel individual y a nivel de especie.

También resulta común en nuestra disciplina que la preocupación científica se centre en el análisis exhaustivo de las enfermedades infantiles especialmente las emergentes dado el desafío que supone caracterizarlas, con toda su rareza y espectacularidad, y tratarlas adecuadamente. Lo raro y, sobre todo si es espectacular, fascina al lego y también al profesional. Todos hemos estado seducidos por ello en algún momento, y en muchos vocacionales hubo un niño coleccionista; sin embargo, esa fase hay que superarla si se quiere avanzar. No somos numismáticos, y no podemos contentarnos con ser unos eternos escolares.

Por todo ello se hace patente la necesidad de una síntesis doctrinal que dé razón del saber pediátrico y lo individualice, permitiendo que resalte su peculiar posición en el seno de las ciencias médicas; síntesis que resulta cada vez más difícil a medida que los estudios sobre el niño sano y enfermo se amplían y especializan. Esta síntesis debe contemplar obligadamente los dos determinantes de la pediatría: la medicina y el niño. Puesto que los atributos de la medicina son genéricos para todos los que se ocupan de los problemas de la salud y de la enfermedad, resulta evidente que difícilmente podremos extraer de ella las peculiaridades que justifiquen la existencia de la pediatría. Por ello parece conveniente centrarse en el objeto de la misma: el niño. Esta síntesis pretendemos enunciarla desde la perspectiva pediátrica que consideramos más sólida y fiable, la biológica, y en concreto la que se dibuja sobre el fondo de la evolución compartida de todos los seres vivos.

Mas, para alcanzar ese extremo de modo coherente, resulta indispensable destinar un breve recordatorio a los enfoques generales sobre la naturaleza del niño tanto sano como enfermo.

ENFOQUES GENERALES DE LA NATURALEZA DEL NIÑO

Las tentativas de ofrecer una visión global de la naturaleza del niño han estado presentes desde la Ilustración, por lo común, como materia ancilar en relación a los adultos.

Las explicaciones científicas vigentes sobre la naturaleza de la infancia y sus enfermedades fueron desarrolladas principalmente en el siglo XIX desde la perspectiva de tres diferentes, y a menudo opuestas, escuelas: la *anatomoclínica* que consideraba la enfermedad como una manifestación de una alteración morfológica (la lesión) de un componente del organismo, - por ej., la neumonía, lesión inflamatoria del pulmón como reacción a una noxa; la *fisiopatológica* que interpretaba la enfermedad como un trastorno funcional (la disfunción) del órgano, aparato o sistema - por ej., la neumonía como trastorno de la función respiratoria; y la *etiopatológica*, que interpretaba la enfermedad como la consecuencia de la agresión por agentes externos o internos nocivos (la causa) - por ej., la neumonía como resultado de la infección del pulmón por *Str. pneumoniae*.

Estas orientaciones científicas se aplicaron por igual a niños y adultos y se expandieron ulteriormente gracias al cúmulo de datos y conocimientos conseguidos por el análisis microscópico y ultramicroscópico de la realidad. A pesar de esta profundización fracasaron en sus intentos de ofrecer una visión unívoca y coherente de la gran diversidad con que se expresaban las distintas enfermedades. No nos extrañan, por consiguiente, las frecuentes disputas y profundas divergencias doctrinales que clamaban por la necesidad de un pensamiento nosológico integrador que reflejara, de algún modo, la totalidad del ser enfermo y sus reacciones, y no sólo la simple yuxtaposición de conocimientos.

Consecuencia de estas inquietudes fue la aparición del *movimiento constitucionalista* que cristalizó en el reconocimiento de unos patrones morfológicos, fisiológicos y de respuesta al agente agresor que permitían tipificar la *constitución normal* y determinar la desviación de la norma, el denominado *trastorno constitucional*.

La aplicación al niño del movimiento constitucionalista no apareció hasta bien entrado el siglo XX, aproximadamente en el periodo de entreguerras. Los conceptos de *hipoplasia constitucional*, como reflejo morfológico, de *diátesis*, como expresión del desequilibrio funcional, o las diferentes *labi-*

lidades (hidrolabilidad, trofolabilidad, alergia, etc.), como respuestas anómalas a la agresión por distintas noxas, constituyen ejemplos palmarios de estas visiones integradoras.

Poco después, a consecuencia del enorme crecimiento cuantitativo de la pediatría de aquellos tiempos, se generó una modificación cualitativa de la perspectiva desde la que el pediatra enjuiciaba su saber y quehacer. Efectivamente, atajada en gran manera la alta tasa de morbilidad y mortalidad infantil que agobió al pediatra, desde su individualización del cuerpo médico general, éste pudo reflexionar detenidamente sobre lo que D. Ernesto denominó los "condicionamientos intrínsecos" de su saber y quehacer. De este modo, influido por las corrientes médicas constitucionalistas y psicossomáticas y la presión de la Antropología, apercibió la diferencia radical que mediaba entre las especialidades clásicas y la suya, asentada precisamente en los atributos biológicos, psicológicos y sociales de una época de la vida extendida desde la concepción hasta la adolescencia y en las que tienen lugar los fenómenos de crecimiento y maduración inmersos inseparablemente del entorno familiar y social que le rodea (Sánchez Villares, 1973). No sería, pues, un órgano, sistema o técnica los que definirían su contenido teórico y práctico sino el niño en su totalidad. Con esto se verificaba la traslación conceptual de Pediatría y Puericultura, especialidad, como otra cualquiera, desgajada del cuerpo doctrinal de la medicina, al de Medicina de la Infancia o doctrina y práctica médica de la edad infantil integrada por características propias asistenciales, preventivas y sociales.

La profundización de estas ideas para explicar las peculiaridades del enfermar infantil promovió el distanciamiento de la medicina del adulto, principalmente en el periodo entre las dos guerras mundiales; términos como hipotrofia, atrofia, atrepsia, dispepsia, toxicosis, neumonía de transición, neumonía distelectásica, por no citar más que unas pocas, fueron empleados para describir condiciones patológicas frecuentes y específicas del niño sin referente similar en la patología del adulto,

La segunda mitad del siglo XX fue testigo de ambiciosas tentativas de interpretar científica y unitariamente el conjunto de seres vivos. Tácita o explícitamente la preocupación por el enfermar estuvo siempre complementada por la referencia a la salud, lo que ofrecía una visión cada vez más completa del hombre en su entorno. La comparación de nuestra realidad con la de otros organismos fue conse-

cuencia inevitable de la expansión de los conocimientos e ideas biológicas acerca de nuestra especie. Los banderines de enganche provenían de puntos muy distintos y distantes, incluyendo algunos tan remotos como la física (Cf. E. Schrödinger, *What is Life?*, 1944). El mismo propósito animaban la genética y la bioquímica en las ciencias biológicas y que en la propia medicina nos resultan tan familiares. De hecho estamos asistiendo a un doble “mandarinato” genético y bioquímico: las páginas de las revistas científicas más prestigiosas, como *Science* y *Nature*, están repletas de artículos de estas disciplinas. No es de extrañar, consecuentemente, la atracción que tales ciencias ejercen sobre los científicos actuales, entre ellos los médicos, y que muchos las contemplan como el fundamento idóneo para una interpretación general de la medicina.

La genética, basándose en sus éxitos (el desciframiento del genoma humano se completó hace 3 años), ha tratado con ahínco de dar la interpretación más completa y profunda de la vida en general y de la humana en particular. Ahora bien, la genética, a pesar de sus innegables logros, ofrece sólo el contenido informativo de los organismos que, para expresarse, requiere obligadamente el concurso del medio ambiente, medio ambiente que le proporciona el marco referencial, los nutrientes y los instrumentos que permiten su materialización. Si se soslaya el omnipresente medioambiente, cualquier interpretación del mundo vivo queda suspendida en el vacío, resulta una simple abstracción.

La actividad bioquímica, por su parte, se desarrolla principalmente a nivel molecular y, a pesar de su crucial importancia y de su potencia explicativa, este nivel no basta para entender la complejidad de los seres vivos.

UN ENFOQUE SISTEMÁTICO DE LA COMPLEJIDAD BIOLÓGICA: LA TEORÍA DE LA EVOLUCIÓN POR SELECCIÓN NATURAL

La gran diversidad con la que se expresan los fenómenos biológicos, la enorme variedad de los seres vivos y los extraordinarios cambios que acontecen en los organismos superiores desde que un óvulo es fecundado hasta que se alcanza ser adulto, son inaprensibles en toda su complejidad y han sido muchos los esfuerzos que se han efectuado para comprender el sentido y las causas que los motivaron.

Pero, como ha demostrado la biología, y es posible que ésta sea su aportación máxima, todos estos fenómenos no ocurren de modo fortuito sino que son producto de un largo proceso de evolución que se ha extendido durante más de 3.500 millones de años durante los cuales la materia viva se ha transfigurado generando múltiples especies de seres adaptados a su medio (Brines, 1996).

La teoría de la evolución de las especies por selección natural, propuesta por Darwin en 1859, afirma que todo lo que concierne a la vida está interrelacionado. Esta teoría, elaborada a partir del registro fósil, de los datos geológicos y de la morfología comparada, significó, en el contexto de la biología del siglo XIX, toda una revolución, aportando el armazón científico del pensamiento biológico. Esta teoría explica la evolución de los seres vivos, esto es, el proceso de cambio y diversificación de los organismos en el tiempo, proceso que afecta a su morfología (composición, estructura, forma y tamaño), a su función, a su comportamiento y a su ecología. Subyacentes a estos cambios se sitúan las modificaciones del material hereditario. Por ello la evolución puede describirse también como un proceso de cambio en la constitución genética de los organismos a través del tiempo (Ayala, 1994).

Las dos ideas fundamentales de la evolución biológica es que la vida, en su conjunto, tiene su propia historia, esto es, que ha cambiado con el tiempo, y que toda forma de vida en la Tierra y que todas las especies tienen un antepasado común. Este ancestro común, mediante el proceso de modificar la descendencia y mantener estas modificaciones por herencia genética, ha dado lugar a la diversidad de seres vivientes que observamos en el registro fósil y en la realidad actual.

La teoría de la evolución se sustenta en tres principios:

1. El *principio de la diversidad*. Las poblaciones naturales manifiestan una gran diversidad al estar constituidas por individuos que presentan variaciones en su morfología, fisiología y conducta.

2. El *principio de la selección*. En cada ambiente concreto, algunos individuos, debido precisamente a las diferencias que manifiestan respecto a otros, tienen más probabilidades de sobrevivir y de reproducirse, por lo que en último extremo generarán mayor número de descendientes.

3. El *principio de la herencia*. Las diferencias que facilitaron la supervivencia se heredan de padres a hijos, conduciendo así a su difusión entre las poblaciones hijas.

TABLA I. ACONTECIMIENTOS RELEVANTES EN LA EVOLUCIÓN BIOLÓGICA

Años antes del presente	Acontecimiento
130,000	Evolucionan los humanos anatómicamente modernos. Sus descendientes, 70.000 años después, dibujan pinturas rupestres en las cuevas.
4 millones	En África aparece un homínido primitivo, conocido como "Lucy". Comienzas las edades glaciales y se extinguen muchos mamíferos.
65 millones	Un gran asteroide se estrella en la península de Yucatán (México) y se extinguen los amonites y los dinosaurios no aviarios. Entre los supervivientes se encuentran los pájaros y los mamíferos.
130 millones	A medida que los continentes se desplazan hacia sus posiciones actuales, evolucionan las primeras plantas con flores (angiospermas) y los dinosaurios dominan el panorama terráqueo. Los peces óseos se diversifican en el mar.
225 millones	Evolucionan los dinosaurios y los mamíferos. Comienza la división de <i>Pangea</i> .
248 millones	Cerca del 90% de la vida marina y del 70% de la terrestre se extinguen durante la mayor extinción masiva en la Tierra. Entre los supervivientes se encuentran los amonites.
250 millones	Se forma el supercontinente <i>Pangaea</i> . Son comunes los bosques de coníferas primitivas, los reptiles y los sinápsidos (ancestros de los mamíferos).
360 millones	Vertebrados tetrápodos abandonan el medio acuoso y se adentran en la tierra a medida que aparecen las plantas con semillas y los grandes bosques. Los océanos están poblados de vastos sistemas de arrecifes.
420 millones	Evolucionan las plantas terrestres cambiando drásticamente el aspecto de la Tierra y creando nuevos hábitats.
450 millones	Los artrópodos se adentran en la tierra. Su descendencia da a lugar a los escorpiones, arañas, ácaros y milpies.
500 millones	Evolucionan vertebrados parecidos a los peces. Los invertebrados como trilobites, crinoideos, braquiópodos y cefalópodos se hacen habituales en los océanos.
555 millones	Los organismos multicelulares se multiplican. Los diversos tipos de animales incluyen formas extrañas como <i>Anomalocaris</i> .
3.500 millones	Aparecen los primeros seres unicelulares. Las bacterias fotosintéticas comienzan a liberar O ₂ a la atmósfera.
3.800 millones	Aparecen las primeras moléculas replicadoras (las precursoras del ADN).
4.600 millones	Formación de la Tierra, que es bombardeada por meteoritos y cometas.

Según Strickberger, 1993; Skelton, 1993; Smith JM y Szathmary E, 1995.

Si analizamos conjuntamente los tres principios anteriormente mencionados apreciaremos de inmediato que, si no hubiera más influencias, sería autolimitada en el tiempo. Efectivamente, con el paso de las generaciones, las variantes orgánicas con mayor éxito reproductivo serían las únicas formas presentes al haber sido eliminados de la población los organismos peor adaptados. Con ello desaparecería la variación y, de ese modo, la posibilidad de selección natural.

La realidad se aleja mucho de esta previsión por varios motivos:

1. El factor seleccionador por excelencia es el medio ambiente cuyos componentes varían con el tiempo. El medio ambiente es quien, en último extremo, determina cuáles son las variantes con mayor éxito reproductor; por ello, no se debe considerar el éxito reproductor al margen del entorno pues sería una noción inconsistente.

Ahora bien, un carácter fenotípico adaptado para la supervivencia y la reproducción en un ambiente deter-

minado, puede ser un inconveniente en un entorno distinto. Por ejemplo, los lobos de las regiones boreales suelen tener abundante pelo de color blanco; la abundancia de pelo les protege del frío y el tono blanco les permite camuflarse en el paisaje helado facilitando la captura de presas. Por el contrario, el lobo ibérico tiene menos mata de pelo (pues requieren menor protección frente al frío) y es de color gris terroso lo que le permite, igualmente, pasar inadvertido. Si se produjera una nueva glaciación sería de esperar que el fenotipo de los lobos de la Península Ibérica tendiera a ser sustituido por el tipo boreal, en este caso más adaptado, situación que podría revertirse cuando finalizara la glaciación.

2. Además del medio ambiente, existen tres fuentes de variación ligadas primariamente a los cambios en la composición genética de la población: la mutación, la recombinación y la migración. Pero conviene advertir que, en última instancia, es la mutación la fuente de toda variación gené-

tica, pues tanto la recombinación como la migración operan sobre la diversidad genética preexistente.

La teoría clásica de la evolución ha sufrido diversos avatares desde su formulación y publicación en 1859 (Darwin, 1994). La incorporación más sustancial ha sido la de la genética, que ha colmado la vaga explicación inicial de los mecanismos de la herencia. La versión actual de la teoría de la evolución se conoce como la Síntesis Moderna y consiste en una mezcla de la teoría original de Darwin y de la genética mendeliana, elaborada a través de un vasto recorrido por diversas áreas de las ciencias de la naturaleza desde la paleontología a la ecología (Huxley, 1942).

Esta *teoría sintética*, paradigma vigente de la biología de la segunda mitad de este siglo, constituye una concepción unitaria del proceso de cambio en el tiempo de los seres vivos. Por ella, los fenómenos evolutivos a gran escala (*macroevolución*, especiación), esto es, la aparición de las especies a partir del ancestro común a lo largo de muchas generaciones se interpretan por inferencia a partir de modificaciones a pequeña escala (*microevolución*) mediante cambios en la frecuencia genética de una población de una a otra generación que los determinan y condicionan (mutaciones, recombinación, deriva genética y migración).

Dos procesos merecen resaltarse en esta explicación biológica: la variación y la selección natural.

La *variación* de los seres vivos es un hecho conspicuo observable con facilidad tanto entre los individuos de distintas especies (*variación interespecífica*) como en los individuos de una misma especie (*variación intraespecífica*). No han existido dos individuos absolutamente iguales en toda la historia de la vida sobre la tierra; en nuestra especie, ni siquiera los gemelos homocigóticos.

El origen de la variación heredable hay que buscarlo, principalmente, en los procesos de recombinación meiótica y en la mutación. El primero permite la construcción de nuevos genomas a partir del acervo génico existente (*pool génico*); no añade, por tanto, ninguna innovación génica, solamente nuevas formas de combinar lo ya existente. Por ello resulta evidente que el origen de cualquier novedad génica es, en último extremo, la mutación.

La diana de la mutación es la célula germinal. Sólo las mutaciones que afectan a las células germinales tienen influencia sobre los organismos pluricelulares. Una mutación somática puede tener un efecto crucial sobre la viabilidad del orga-

nismo afecto, pero dado que ella no es transmisible, no deja huellas en su descendencia. La variación creada por los procesos de recombinación y mutación es aleatoria e independiente de la dirección que tenga la adaptación; por consiguiente, esta variación carece de objetivo y en su mayoría es eliminada por la acción de la selección natural.

El segundo hecho a enfatizar es el de la *selección natural*, término introducido por Darwin para explicar el proceso por el cual los individuos que tienen rasgos hereditarios que les confieren ventajas sobre sus coetáneos generan más descendientes que los que carecen de ellos. En consecuencia, tales rasgos se incrementan en la descendencia del linaje considerado.

La diana de la selección es el organismo entero. Una célula germinal que haya sido objeto de una mutación debe producir un organismo completo para que el efecto de la mutación sobre la viabilidad y las posibilidades de reproducción pueda ser contrastado por el tamiz de la selección natural. El proceso de selección natural se describe cuantitativamente en términos de genética como la reproducción diferencial de alelos o genotipos que favorecen la adaptación al entorno de sus portadores (Ayala, 1994).

El agente seleccionador, el que determina finalmente quién va a sobrevivir para poder procrear y transmitir así sus genes favorables a la descendencia, es el medio ambiente. El medio ambiente facilitará las permisiones, energéticas y materiales, con las que se modela y por las que funciona el individuo; igualmente impondrá las restricciones a su supervivencia y a su capacidad de reproducirse, lo que limitará o impedirá la transmisión de los genes que codifican los caracteres menos adaptados al medio.

El papel del medio ambiente en la evolución de las especies y en el desarrollo de los organismos es complejo: por un lado, proporciona todos los nutrientes que requiere el nuevo ser para alcanzar la plenitud de su desarrollo; esto es, sus contenidos posibilitan la materialización del proyecto inscrito en el genoma de todo nuevo ser que, en su construcción, hace sustancia propia de los materiales ambientales. Este medio, además, da soporte material y ofrece las condiciones fisicoquímicas para que los seres vivos puedan sobrevivir, desarrollarse y procrear. Pero, por otra parte, puede actuar de manera restrictiva cuando sus materiales queden fuera del alcance del individuo y también puede actuar como un agente agresor limitando o anulando su supervivencia.

La humanidad, desde sus más remotos orígenes, ha procurado controlar el medio ambiente a fin de garantizar el suministro de productos alimenticios, de generar y mantener las condiciones ambientales imprescindibles para la supervivencia y de anular los agentes agresores del entorno. Con este propósito surgieron las actividades agropecuarias, la construcción de viviendas, la protección contra los agentes climáticos y la prevención frente a las toxas patógenas, todas las cuales limitaban los efectos de la selección natural.

Llegados a este punto, resulta fácil entender cuál ha sido el papel de la medicina en el proceso de la evolución de la especie humana. La medicina supone una respuesta del principio de división del trabajo a un grave problema humano, la enfermedad, enfermedad que en muchos casos tiene un claro origen medioambiental. Los médicos aparecen como el sector social encargado de mantener el estado de salud de la comunidad y de combatir las afecciones de sus miembros. En la medida que los médicos eliminan las causas de enfermedad y de muerte, actúan directamente contra la selección natural; en la medida que promueven la recuperación de las partes lesionadas o corrigen sus disfunciones, actúan contra los efectos de la selección natural, promoviendo la adaptación del enfermo a su medio. Tanto en uno como en otro caso sigue un aumento de la supervivencia de los humanos y el mantenimiento y la ampliación del acervo génico de la humanidad; con ello se genera una descendencia con mayor diversidad genotípica y fenotípica. La profesión médica se erige, por tanto, como el principal agente de lucha contra los efectos devastadores de la selección natural.

CRONOLOGÍA DE LA SELECCIÓN NATURAL. CICLOS BIOLÓGICOS

Una circunstancia que con frecuencia ha pasado inadvertida es el momento en que opera la selección natural, circunstancia que, sin ninguna duda, reviste el máximo interés. Para documentar lo que seguirá en la exposición parece oportuno comentar, aunque brevemente, la noción de *ciclo biológico* o *ciclo vital* de los seres vivos. Como tal se entiende el intervalo que media entre la formación de cigotos por una generación y la formación de cigotos por la siguiente. Durante este periodo tienen lugar las modifica-

ciones fenotípicas y genotípicas que sustentan la evolución (Bonner 1995). En nuestra especie, aplicando y ampliando por conveniencia la idea, podemos distinguir cuatro estadios sucesivos:

1. Uno inicial, unicelular, de corta duración, caracterizado por la formación de la primera célula del nuevo ser, el huevo fecundado o *cigoto*. Esta célula resulta, en animales superiores, de la fusión de los gametos masculino y femenino, células haploides que aportan una información equivalente del padre y de la madre. De este modo se define la información genética (*genoma*) del nuevo ser procedente de ambos progenitores.

Esta primera célula es un corpúsculo más o menos esférico que no guarda parecido alguno con el animal que la generó ni con el que de ella se va a desarrollar. Posee la máxima potencialidad, esto es, a partir de ella se puede alcanzar cualquier destino en el clon de células más o menos diferenciadas que constituyen un organismo adulto.

2. Un segundo estadio, pluricelular, o *estadio del desarrollo* (crecimiento y maduración) durante el cual la información genética dirige, en íntima relación con las características físico-químicas y recursos disponibles del medio ambiente, la materialización del nuevo ser hasta alcanzar la composición, la estructura, la forma, el tamaño y las funciones del adulto.

3. Un tercer estadio de madurez o *adulthood* durante el que se alcanza la plenitud morfológica y funcional y en el que tiene lugar la reproducción.

4. El estadio final de declive o *senectud* que concluye con la muerte.

Resulta evidente que, a efectos evolutivos, la eliminación de los *concepti* o del ser durante su periodo de desarrollo conducirá irremediablemente a la pérdida de todo el contenido genético del proyecto, incluida cualquier innovación genética debida a la mutación o a la recombinación, anulándose cualquier posibilidad de transmisión. De este modo se va recortando la expresión de las novedades introducidas por las mutaciones y de las novedades de tría introducidas por la recombinación.

La selección también opera durante el periodo de reproducción pero sus efectos se debilitan en su transcurso ya que si bien la potencialidad reproductora de un individuo joven es, teóricamente, muy alta, del cien por cien, ésta va disminuyendo paulatinamente conforme pasan los años.

Por tanto, el breve periodo de la concepción y el largo periodo del desarrollo en nuestra especie son las etapas del ciclo vital crucialmente afectadas por la selección, y ésta, en la especie humana, no se anda con contemplaciones. En efecto, contrariamente a lo que se piensa, la eliminación del cigoto o del ser en desarrollo no es un hecho infrecuente: Se calcula que la pérdida prenatal del producto de la concepción es un fenómeno común y, aunque mal precisado, alcanza tasas entre el 30-80% de todos los *concepti*, embriones y fetos, constituyendo la vida intrauterina, el mayor periodo crítico en la vida de cualquier mamífero (Stickle, 1968; Roberts, 1975; Volpe, 1987). Le siguen en importancia las muertes perinatales. El nacimiento, con el paso de la vida intrauterina a la extrauterina, constituye el cambio más profundo de los factores ambientales a los que debe adaptarse en circunstancias fisiológicas el hombre y, por consiguiente, debe constituir un factor de selección de primera magnitud (Ols-hansky, Carnes y Grahn, 1998). Tras el nacimiento, las etapas del lactante y p<árvulo, que se prolongan más o menos modificadas durante los primeros 6 años de vida, son otros momentos de gran vulnerabilidad. Finalmente, durante la época de la adolescencia y con el fin de alcanzar la consideración de adultez, los desafíos entre iguales o el enfrentamiento a las fuerzas ambientales añadirán un penúltimo periodo de vulnerabilidad en el ciclo vital de los animales superiores. Una idea de agentes actuales de selección natural se observa en las tablas II y III.

Así pues, durante la etapa de desarrollo, los peor adaptados (malformados, infectados, desnutridos, etc., esto es, los enfermos) serán eliminados o verán reducida su capacidad de reproducción; por ello sus genes no podrán ser transmitidos a generaciones ulteriores. Sólo los supervivientes sanos de este ciclo vital estarán capacitados para continuar el linaje.

La etapa de desarrollo constituirá, pues, el intervalo biológico clave para la aparición y evolución de las especies y, entre ellas, la humana (West-Eberhard, 2003). El potencial biológico humano se va a establecer en gran medida por sus experiencias en la vida prenatal y en los primeros años de la vida postnatal (Handler, 1970).

Los adultos, pues, no somos más que los supervivientes de una población de concebidos que superamos la selección operante desde la concepción hasta la adolescencia. Los adultos somos el resultado de la secuencia de modificacio-

TABLA II. PORCENTAJES DE MORTALIDAD INFANTIL EN LOS HOSPITALES DEL REINO UNIDO ATRIBUIBLES A CAUSAS GENÉTICAS Y NO GENÉTICAS

Causa	Londres 1914	Londres 1954	Newcastle 1966	Edimburgo 1976
No genética	83,5	62,5	58	50
Genética:	16,5	37,5	42	50
- Monogenética	2,0	12,0	8,5	8,9
- Cromosómica	-	-	2,5	2,9
- Multifactorial	14,5	23,5	31,0	38,2

Según Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR (2002). *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*. Londres. Churchill Livingstone. 2002. Citado por Jorde, Carey, Bamshad y White (2004).

nes que tuvieron lugar durante el desarrollo, ya que el único modo de alcanzar el fenotipo adulto es a través de cambios en las etapas precedentes del ciclo: las únicas ranas que nos es permitido contemplar son los renacuajos que lograron sobrevivir y desarrollarse, y el requisito primero y mayor para que existan ranas vivas es que sobrevivan y se desarrollen los renacuajos.

Estos comentarios adquieren todavía mayor realce, si cabe, cuando consideramos nuestra especie que es la que tiene el desarrollo más prolongado de todos los mamíferos. Este dilatado periodo prerreproductivo favorece la presentación de mutaciones en las células germinales que tendrán la máxima posibilidad de transmisión a los descendientes. Los rasgos fenotípicos resultantes de tales mutaciones serán contrastados con el medio ambiente que eliminará aquellos que no se ajusten adecuadamente, aquellos que resultan inadaptados. Las mutaciones que se presenten en los adultos tendrán menores posibilidades de transmisión y expresión en la progenie al reducirse progresivamente las posibilidades de reproducción. Las expectativas de transmisión de las mutaciones presentes en la senectud (cubo de basura genético en la expresión de Medawar) son casi anecdóticas.

Por consiguiente, la evolución de la especie humana ha tenido lugar principalmente por la acción de la selección natural operando en el periodo que media desde el cigoto a la reproducción, cuyos efectos se han visto frenados principalmente en los últimos decenios por la decidida actuación médica y, en especial, la de los pediatras (las actuaciones médicas durante la etapa intrauterina han sido hasta el momento muy escasas dada las dificultades de acceso y

TABLA III. LAS 10 PRIMERAS CAUSAS DE MUERTE EN NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS, SEGÚN REGIONES DE LA OMS (GBD 2000, ESTIMACIONES DE LA VERSIÓN 1)

Todo el mundo				AFRO	AMRO	EMRO	EURO	SEARO	WPRO
Rango general	Causa	Nº muertes (.000)	% total	Rango según regiones					
	Todas las causas	10.901							
1	Condiciones perinatales	2.438	22,4	3	1	1	1	1	1
2	Neumonía	2.134	19,6	2	3	2	2	2	2
3	Diarrea aguda	1.315	12,1	4	4	3	3	3	5
4	Paludismo	906	8,3	1	–	8	–	–	–
5	Sarampión	587	5,4	6	–	5	5	5	6
6	Malformaciones congénitas	560	5,1	–	2	4	4	4	3
7	SIDA	419	3,9	5	–	–	–	–	–
8	Tos ferina	296	2,7	7	8	6	–	7	–
9	Tétanos	222	2,0	8	–	7	–	6	10
10	Malnutrición calórico-proteica	173	1,6	10	5	–	–	8	8

Modificado de Murray, López, Mathers y Stein, 2001.

GBD: Global burden diseases; AFRO: África; AMRO: América; EMRO: Eastern Mediterranean; EURO: Europa; SEARO: South-Eastern Asia; WPRO: Western Pacific.

abordaje del embrión y feto). A pesar del indudable protagonismo de los pediatras en este campo, sorprende la indiferencia y la escasa producción científica de la comunidad pediátrica nacional e internacional en franco contraste con la gran actividad desplegada desde atalayas claramente evolucionistas por otras disciplinas médicas tanto básicas como clínicas.

Porque, queramos o no, con conocimiento de causa o sin él, nuestra actividad profesional nos sitúa en la vanguardia de la lucha contra la selección natural en nuestra especie. Los pediatras somos protagonistas indiscutibles de la evolución biológica de la humanidad. Ninguna otra rama de la medicina clínica ha influido tanto en la configuración biológica de las nuevas generaciones. Nuestra responsabilidad al respecto es tan grande que no podemos ni debemos mantenernos como simples dispensadores de recetas para adultos; debemos escapar de los protocolos y de la aplicación rutinaria de lo que ha sido válido para la atención médica del adulto; en nuestra actividad profesional estamos obligados a tomar en consideración no sólo el presente del niño sino su futuro como adulto en el seno de una especie biológica. Sin despreciar nada de lo mucho que debemos a la

medicina de los adultos, gozamos, en mi opinión, de una situación privilegiada al poder interpretar toda la medicina desde la perspectiva evolucionista (Brines, Fons, Martínez-Costay Núñez, 2001). Algo de eso intuía D. Florencio Escardó cuando afirmaba que “Quien atiende la enfermedad actual de un chico hace clínica médica; quien por cima de ello reconoce, vigila y plantea la proyección de ese trance en el futuro psicofísico del niño y en el presente biosocial, hace pediatría” (Escardó, 1951); aunque su preocupación, ya se ve, era más psicosocial que biológica.

APLICACIONES DE LA PERSPECTIVA EVOLUCIONISTA A LA PEDIATRÍA

¿Cuál podría ser la utilidad de aplicar los principios de la evolución a la pediatría? O, lo que es lo mismo, ¿en qué parcelas de la pediatría y en qué circunstancias podría esta perspectiva contribuir a mejorar la salud y a luchar contra la enfermedad del niño? Porque, de no existir esta posibilidad, lo que antecede no pasaría de ser un mero divertimento intelectual.

Al margen de la utilidad inmediata de este enfoque evolucionista, una consecuencia inevitable de las restricciones que la práctica médica y, en general, la lucha humana contra los efectos nocivos del medio ambiente, imponen a la selección natural es el aumento de la diversidad fenotípica y genotípica de la especie humana, tanto del individuo sano como del enfermo. Esta afirmación es históricamente comprobable pues la diversidad actual de diversos rasgos fenotípicos alcanza proporciones nunca documentadas anteriormente. También lo observamos en la clínica, donde lo raro y nunca visto es casi cotidiano, y lo podemos comprobar en las bases de datos genéticos: la primera edición del libro de McKusick *Mendelian Inheritance in Man*, de 1966, incluía sólo 1.487 enfermedades genéticas (1.368 autosómicas y 119 ligadas al cromosoma X) y en su edición *online* de 2005, a fecha 6/10/05, se incluían 16.294 (15.268 autosómicas, 908 ligadas a X, 56 ligadas a Y y 62 mitocondriales) (OMIM, 2005). En la actualidad sobreviven muchos más niños por la restricción ejercida sobre el medio ambiente así como por los avances de la medicina, lo que ha promovido la transmisión de genotipos antaño inviábiles que potencian esta diversidad.

Centrándonos en la asistencia pediátrica, y a poco que reflexionemos sobre el tema, podrá comprobarse que son muchos los problemas pediátricos que pueden ser interpretados a la luz de la evolución. Por lo que a lo biológico respecta, la perspectiva evolucionista nos da razón, entre otras condiciones, de la diversidad genética del hombre (Cavalli-Sforza y Bodmer, 1981; Barbujani y Excoffier, 1999), del ciclo vital, del desarrollo del niño, de la persistencia de órganos vestigiales así como de un sinnúmero de variantes de normalidad y malformaciones congénitas; da fundamento científico del desarrollo y evolución del encéfalo humano en relación a la evolución de la pelvis femenina; ofrece explicación al hecho habitual en aves y mamíferos, entre otros, de los cuidados a la prole; aclara la importancia de la nutrición (Page, Rhoads, Friedlaender, Page y Curtis, 1987; Milton, 1993) así como las características de la leche materna y sus cambios durante la lactancia (Dugdale, 1986; Eaton y Nelson, 1991; Hytten, 1991; Manz, 1992; Brines, Fons, Martínez-Costa y García-Vila A 1996; Brines, 2004). Por otra parte, explica coherentemente el incremento progresivo de la obesidad, de la diabetes, de la arteriosclerosis y sus consecuencias (Barker, 1989 y 1999) (*thrifty gene*), así como de la osteoporosis en

las sociedades opulentas (Eaton y Eaton, 1999); igualmente da razón del incremento de las enfermedades degenerativas y neoplasias en la tercera edad; justifica la persistencia de heterocigotos de la anemia falciforme como defensa frente al paludismo. Aclara, además, con objetividad la coevolución parásito-huésped que nos permite interpretar racionalmente la evolución en el tiempo de la patogenicidad de distintas enfermedades infecciosas, especialmente aquellas que han constituido un azote para la humanidad (sarampión, sífilis, tuberculosis, lepra, etc.) (Burnett y White, 1971; Bingham, Anderson, Baquero, Bax et al, 1999; Wedekind, 1999; Baquero, Negri, Morosini y Blázquez, 1998; Ebert, 1999; Levin y Anderson, 1999; McLean, 1999; Moxon, 1999; Baquero, Blázquez y Martínez, 2002; Campos y Baquero, 2002), por no ofrecer más que una muestra.

Igualmente ha servido para interpretar muchas de nuestras características psicológicas y sus trastornos, el altruismo, la impronta psíquica, los conflictos entre padres e hijos, los celos, el infanticidio, etc., (Hamilton, 1964; Nesse, 1999; Trivers, 1974 y 1985; Sanjuán, 2000; Sanjuán y Cela Conde, 2005).

Y no deja de ser lamentable comprobar, a pesar de lo dicho, la escasa participación pediátrica en estas inquietudes en franco contraste con las aportaciones de otras áreas (Ewald, 1994; Stearns, 1999; Trevathan, Smith y McKenna, 1999; Soler, 2003; Crow, 2005).

LA ENSEÑANZA PEDIÁTRICA COMO SISTEMA ORGANIZADO DEL CONOCIMIENTO

Por mi compromiso con la enseñanza de la pediatría y por la representación que de la misma me ha correspondido en nuestro país y en el extranjero comprenderán fácilmente que quiera finalizar con unas reflexiones *pro domo nostra*, sobre algunas oportunidades que la perspectiva evolucionista puede ofrecer a la docencia de la pediatría.

El presente es el primer periodo de la historia en el que el hombre ha tenido la oportunidad de alcanzar un conocimiento coherente de la realidad, desde los neutrinos a las galaxias, desde las moléculas químicas a la deriva tectónica, de los virus a Gaia, del cuerpo a la mente, de la fisiología a la psicología, de los orígenes de la vida a la historia, de la ciencia al arte, y viceversa... Este conocimiento, a pesar de no ser completo, cubre todos los aspectos de la realidad,

todo el ciclo vital y todo el campo de la experiencia humana en un proceso unitario, continuo y auto-transformante.

Contemplar la educación pediátrica como un sistema organizado desde la perspectiva evolucionista permite unir nuestro compromiso profesional con el conjunto de las actividades humanas, permite, o al menos a mí me lo ha permitido, sustraernos a las preocupaciones por nuestras diarias e inmediatas dificultades que nos perturban. Ofrece además un adecuado contrapeso a la tendencia de nuestra civilización tecnológica y multimedia de pensar y planificar más en términos de cantidad que de calidad-hábito, que está provocando efectos realmente indeseables en el ámbito de la educación: sobre los planes de estudio, sobre los contenidos, sobre los programas, sobre las evaluaciones y sobre la propia enseñanza (Brines, 2000).

En consecuencia, y en este momento en que se configura el Espacio Europeo de Educación Superior, poco creo que tendré que insistir para convencer a los presentes de la conveniencia de diseñar en los nuevos planes que se ciernen de medicina, la enseñanza de la clínica, con su debida reflexión asistencial, estructurada en tres grandes divisiones:

1) La *Pediatría*, medicina de la época del desarrollo o medicina para el futuro. Fundamento de la salud del futuro inmediato de la humanidad.

2) La *Mediatria*, medicina del adulto y de la reproducción o medicina para el presente, Básicamente el tipo de medicina vigente.

3) La *Geriatría*, medicina del envejecimiento o medicina para el pasado. Asentada en gran manera en los antecedentes vitales del individuo a los que habría que atender con dignidad.

No ignoro que, atrapados mentalmente por una doctrina y práctica clínicas adultocéntricas, pueda resultarnos difícil reordenar nuestro saber y quehacer desde una perspectiva más científica y claramente más racional. Repetir estereotipos o salmodias puede acabar por convencernos de su conveniencia o incluso de su utilidad, pero no altera en absoluto la realidad sobre la que asientan o refieren. Lo que estoy proponiendo es, simplemente, una proyección de la razón sobre el saber y quehacer médico en general y pediátrico en particular.

Este planteamiento evolucionista, como dijo Huxley (1992), da nueva dignidad e importancia a toda la secuencia del proceso educacional, nuevas inspiraciones para los

comprometidos en la docencia, mayor claridad en los objetivos y principios de la educación.

COMENTARIOS FINALES

El argumento que les he ofrecido sobre la doctrina evolucionista como marco adecuado para la pediatría y la educación pediátrica es, necesariamente, imperfecto. Los datos aportados son insuficientes, y, a veces, imprecisamente definidos. Existe el riesgo de que algunas claves importantes puedan haber sido subestimadas o incluso olvidadas. Pero convendrán conmigo que resultaría pusilánime no aportar el trabajo de hoy porque resulte inconcluso en el mañana. Los hechos son piezas sueltas, sin sentido para la ciencia, a menos que estén entretejidos por la interpretación teórica de los datos presentes e incompletos. A pesar de las inevitables deficiencias de este esquema para proponer una pediatría evolucionista, tal síntesis es tan manifiestamente deseable que no considero que haya lugar para las disculpas, pues el único mérito que reclamo para este borrador es que sugiere nuevas vías de contemplar la pediatría y la educación pediátrica y nuevos hechos para continuar investigando en nuestra disciplina.

Y quiero acabar con unos versos que D. Ernesto me enseñó y que todavía me inspiran:

Mi corazón brinca

cuando contempla el arco iris en el cielo.

Así fue cuando yo era niño,

así es ahora, que soy adulto.

Sea así cuando envejezca o que me muera.

El niño es el padre del hombre y

ojalá mis días se sucedan

unidos por la natural piedad.

W. Wordsworth. Prelude. 1799*

*My heart leaps up when I behold

A Rainbow in the sky:

So was it when my life began;

So is it now I am a man;

So be it when I shall grow old,

Or let me die!

The Child is father of the man;

And I could wish my days to be

Bound each to each by natural piety.

William Wordsworth. Prelude.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ayala F J. La teoría de la evolución. De Darwin a los últimos avances de la genética. Madrid: Ediciones Temas de Hoy; 1994.
- Bangham C, Anderson R, Baquero F, Bax R, et al. Evolution of infectious diseases: the impact of vaccines, drugs, and social factors. En: Stearns SC (Ed). Evolution in Health and Disease. Oxford: OUP; 1999. p. 152-160.
- Baquero F, Blázquez J, Martínez JL. Mutación y resistencia a los antibióticos. Investigación y Ciencia 2002; 315: 72-78.
- Baquero F, Negri MC, Morosini MI, Blázquez J. Selection of very small differences in bacterial evolution. Intern Microbiol 1998; 1: 295-300.
- Barbujani G, Excoffier L. The history and geography of human genetic diversity. En: Stearns SC (Ed). Evolution in Health and Disease. Oxford: OUP; 1999. p. 27-40.
- Barker DJP. The rise and fall of western diseases. Nature 1989; 338: 371-72.
- Barker DJP. The fetal origins of coronary heart disease and stroke: evolutionary implications. En: Stearns SC (Ed). Evolution in Health and Disease. Oxford: OUP; 1999. p. 246-250.
- Bonner JT. Life cycles. Reflections of an evolutionary biologist. Princeton. PUP. 1993.
- Brines J. Evolutionary Paediatrics. 30th Annual Congress of A.P.E.E. London. 14-15 September 2000. Abstract Book. p. 1-3.
- Brines J, Fons J, Martínez-Costa C, Núñez F. Paediatrics from an evolutionary perspective. The 23rd International Congress of Pediatrics. Beijing, 2001. Book of the Congress. p. 171.
- Brines J. Adult lactose tolerance is not an advantageous evolutionary trait. Pediatrics 2004; 114: 1372.
- Brines J, Fons J, Martínez-Costa C, García-Vila A. Breast feeding from an evolutionary perspective. En: Battaglia F, Falkner F, Garza C, et al. Maternal and Extraterine Nutritional Factors. Their Influence on Fetal and Infant Growth. Salamanca. Madrid: Ergon; 1996. p. 215-223.
- Brines J. Hacia un nuevo paradigma de la pediatría: El evolucionista. En: VVAA. Estudios de Pediatría. Homenaje al Profesor Sánchez Villares. Universidad de Valladolid; 1996.
- Burnett M, White DO. Historia natural de la enfermedad infecciosa. Madrid: Alianza Editorial. AU 322; 1971.
- Campos J, Baquero, F. Antibiotic resistance: what to do now? Med Clin (Barc.) 2002; 119: 656-658.
- Carranza Almanza J. Evolución del cuidado parental. En: Soler M (Ed). Evolución. La base de la Biología. Granada: Proyecto Sur Ed; 2003. p. 193-212.
- Cavalli-Sforza LL, Bodmer WF. Genética de las poblaciones humanas. Barcelona: Omega; 1981.
- Crow TJ. La especiación del Homo sapiens moderno. Madrid: Tricastela; 2005.
- Darwin C. El origen de las especies. Madrid: Austral; 1994.
- Dugdale AE. Evolution and infant feeding. Lancet 1986; i: 670-73.
- Eaton SB, Eaton III SB. The evolutionary context of chronic degenerative diseases. En: Stearns SC (Ed). Evolution in Health and Disease. Oxford: OUP; 1999. p. 251-259.
- Eaton SB, Nelson DA. Calcium in evolutionary perspective. Am J Clin Nutr 1991; 54: 281S-87S.
- Ebert D. The evolution and expression of parasite virulence. En: Stearns SC (Ed). Evolution in Health and Disease. Oxford: OUP; 1999. p. 161-172.
- Eccles JC. Evolution of consciousness. Proc Natl Acad Sci 1992; 89: 7320-24.
- Escardó F. La Pediatría, Medicina del hombre. Buenos Aires: El Ateneo; 1951.
- Ewald PW. Evolution of Infectious Diseases. Oxford: OUP; 1994.
- García-Bellido A. The engrailed story. Genetics 1998; 148: 539-544.
- Gosden RG, Dunbar RIM, Haig D, Heyer E, et al. Evolutionary interpretations of the diversity of reproductive health and disease. En: Stearns SC (Ed). Evolution in Health and Disease. Oxford: OUP; 1999. p. 108-121.
- Hamilton WD. The genetical evolution of social behaviour. J Theoret Biol 1964; 7: 1-16.
- Huxley J. Evolution: The Modern Synthesis. London: G. Allen and Unwin Ltd; 1942.
- Huxley J. Evolutionary Humanism. Buffalo: Prometheus Books; 1992.
- Hytten F. Science and lactation. En: Falkner F (Ed). Infant and Child Nutrition Worldwide. Issues and Perspectives. Boca Raton: CRC Press; 1991. p. 117-140.
- Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ, White RL. Genética médica. 3ª ed. Madrid: Elsevier-Mosby; 2005.
- Levin BR, Anderson RM. The population biology of anti-infective chemotherapy and the evolution of drug resistance: more questions than answers. En: Stearns SC (Ed). Evolution in Health and Disease. Oxford: OUP; 1999. p. 125-137.
- López Piñero JM. Información sobre la salud. Vol 1. Avances y retrocesos de la medicina actual. Valencia: Cátedra de Eméritos; 2005.
- Manz F. Why is the phosphorus content of human milk exceptionally low? Monatsschr Kinderheilkd. 1992; 140 (Suppl 1): S35-9.
- McKusick VA. Mendelian Inheritance in Man. Baltimore: The Johns Hopkins University Press; 1966.

- McLean A. Development and use of vaccines against evolving pathogens: vaccine design. En: Stearns SC (Ed). Evolution in Health and Disease. Oxford: OUP; 1999. p. 138- 151.
- Medawar P. An unsolved problem in biology. En: The Uniqueness of the Individual. London: Methuen; 1957. p. 44-70.
- Milton K. Dieta y evolución de los primates. Investigación y Ciencia 1993; 205: 56-63.
- Moxon ER. Whole-genome analyses of pathogens. En: Stearns SC (Ed). Evolution in Health and Disease. Oxford: OUP; 1999. p. 191-204.
- Murray CJL, López AD, Mathers CD, Stein C. The Global Burden of Disease 2000 Project: aims, methods and data sources. Geneva: WHO; 2001.
- Nesse RM. Testing evolutionary hypotheses about mental disorders. En: Stearns SC (Ed). Evolution in Health and Disease. Oxford: OUP; 1999. p. 260-266.
- Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). 2005. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>
- Page LB, Rhoads JG, Friedlaender JS, Page JR, Curtis K. Diet and nutrition. En: Friedlaender JS (De). The Solomon Islands Project. Oxford: Clarendon Press; 1987. p. 65-88.
- Sanjuán J. Evolución cerebral y psicopatología. Madrid: Triacastela; 2000.
- Sanjuán J, Cela Conde CJ. La profecía de Darwin. Del origen de la mente a la psicopatología. Barcelona: Ars Medica; 2005.
- Sánchez Villares E. Introducción a la problemática del especialismo en pediatría. Libro de Actas de la X Reunión Anual de la AEP. Granada. 1973. p. 7-16.
- Sánchez Villares E. Introducción al II Symposium Español de Pediatría Social. An Esp Pediat 1974; Supl. 1: 1-6.
- Sánchez Villares E. Pediatría. En: Laín Entralgo P (ed). Historia Universal de la Medicina. Vol. VII. Barcelona: Salvat; 1975. p. 278-288.
- Schrödinger E. ¿Qué es la vida? 3ª ed. Barcelona: Tusquets; 1988.
- Skelton P. Evolution. A Biological and Palaeontological Approach. Wokingham, England: Addison-Wesley; 1993.
- Smith JM, Szathmáry E. The Major Transitions in Evolution. Oxford: W.H. Freeman; 1995.
- Soler JJ. Tratamiento de las enfermedades y evolución. En: Soler M (Ed). Evolución. La base de la Biología. Granada: Proyecto Sur Ed.; 2003. p. 389-405.
- Soler M. Coevolución. En: Soler M (Ed). Evolución. La base de la Biología. Granada: Proyecto Sur Ed.; 2003. p. 221-34.
- Stearns SC. Evolution in Health and Disease. Oxford: OUP; 1999.
- Strickberger MW. Evolución. Barcelona: Omega; 1993.
- Trevatan WR, Smith EO, McKenna JJ. Evolutionary Medicine. Oxford: OUP; 1999.
- Trivers RL. Parent-Offspring conflict. Amer Zool 1974; 14: 249-64.
- Trivers R. Social Evolution. Menlo Park, California: The Benjamin/Cummings Publ.; 1985.
- Volpe EP. Developmental biology and human concerns. Am Zool 1987; 27: 697-714.
- Wedekind C. Pathogen-driven sexual selection and the evolution of health. En: Stearns SC (Ed). Evolution in Health and Disease. Oxford: OUP; 1999. p. 102-107.
- West-Eberhard MJ. Developmental plasticity and evolution. Oxford: OUP; 2003.
- Woodsworth W. The Prelude. 1799, 1805, 1850. A Norton Critical Edition. Wordsworth J, Abrams MH, Gill S, eds. New York: Norton; 1980.