

Medicina evolucionaria: una ciencia básica emergente

Angel E Spotorno O^{1a}.

Evolutionary medicine: an emergent basic science

Evolutionary Medicine is an emergent basic science that offers new and varied perspectives to the comprehension of human health. The application of classic evolutionary theories (descent with modification, and natural selection) to the human organism, to its pathogens, and their mutual co-evolution, provides new explanations about why we get sick, how we can prevent this, and how we can heal. Medicine have focused mainly on the proximate or immediate causes of diseases and the treatment of symptoms, and very little on its evolutionary or mediate causes. For instance, the present human genome and phenotypes are essentially paleolithic ones: they are not adapted to modern life style, thus favoring the so-called diseases of civilization (ie: atherosclerosis, senescence, myopia, phobias, panic attacks, stress, reproductive cancers). With the evolutionary approach, post-modern medicine is detecting better the vulnerabilities, restrictions, biases, adaptations and maladaptations of human body, its actual diseases, and its preventions (Rev Méd Chile 2005; 133: 231-40).

(Key Words: *Biological phenomena; Evolution, molecular; Genome, human)*

Recibido el 30 de abril, 2004. Aceptado el 18 de junio, 2004.

¹Laboratorio de Genómica Evolutiva, Programa de Genética Humana, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

^aPhD

“El amanecer de la Medicina darwiniana”. Este sugerente título encabeza el nacimiento formal¹, en 1991, de una nueva subdisciplina, la Medicina Evolucionaria, o darwiniana, su calificativo inicial. Esta disciplina biomédica emergente se define como el estudio de las consecuencias dinámicas y rápidas de la selección natural sobre las adaptaciones del linaje humano y sus patógenos, así como la reconstrucción de sus historias evolutivas y sus consecuencias para la salud y la enfermedad². En otras palabras, es el uso de los principios de la evolución para comprender los procesos de una enfermedad y diseñar su tratamiento médico efectivo³.

Tanto la Medicina como la Evolución son cuerpos de conocimiento biológico muy antiguos, extensos y profundos, y a primera vista relacionados. Para comenzar, comparten su objeto de estudio: la especie humana. Además, la medicina está basada en la biología y, dentro de ésta, la evolución es su teoría explicativa principal; de acuerdo a la afirmación: “Nada tiene sentido en biología si no es a la luz de la evolución”⁴. Sin embargo, la medicina permaneció sustancialmente separada de la evolución durante más de cien años, hasta esa reciente publicación fundacional. El presente trabajo revisa el origen, desarrollo y expansión de esta nueva subdisciplina biomédica, la Medicina Evolucionaria.

Correspondencia a: Dr. Angel E Spotorno. Casilla 70061, Santiago 7, Chile. Fax: 7373158. . E-mail: aspotorn@med.uchile.cl

ORIGEN

La perspectiva evolutiva ha sido aplicada a diversos tópicos médicos desde hace décadas: en enfermedades infecciosas fueron pioneros los trabajos de Haldane⁵, Ewald⁶, y Scriver⁷; en psiquiatría, los de Nesse⁸; en nutrición, el de Eaton⁹; y en gerontología, los de Medawar¹⁰, Williams¹¹ y Sacher¹². Sin embargo, no tuvieron el impacto provocado por las ideas explícitamente integradoras de Williams y Nesse¹.

Estos autores expandieron sus fructíferas ideas en un extenso libro¹³, traducido al español seis años después¹⁴ y también resumido para divulgación¹⁵. Paralelamente, se desarrolló la Epidemiología Evolucionaria a partir de la epidemiología tradicional, que enfatizaba la prevalencia y expansión de enfermedades dentro y entre poblaciones de hospederos a escala ecológica. También los cambios en el tiempo de características como letalidad, tasas de transmisión y prevalencia de infecciones, son evaluados en términos de cómo evolucionan interactivamente hospederos con parásitos, o con cambios ambientales (ie: antibióticos)¹⁶. En enfoques complementarios, la Epidemiología Evolucionaria se concentra en la ecología de enfermedades, mientras que la Medicina Evolucionaria se enfoca más en el paciente y sus reacciones frente a la enfermedad¹⁷. Ambas subdisciplinas tienen, sin embargo, un área de superposición; de hecho, el campo de las enfermedades infecciosas es considerado como un solo paradigma evolutivo¹⁸.

En esta primera etapa, abundan la exploración y propuesta de hipótesis nuevas¹⁹ para diversos problemas médicos, que son re-interpretados o re-analizados en la perspectiva evolutiva. La publicación de dos libros con numerosos capítulos en distintas especialidades médicas^{20,21}, señala el comienzo de la maduración de esta nueva ciencia básica.

DESARROLLO

Al comenzar el nuevo milenio, la Medicina Evolucionaria está convertida en una disciplina establecida²², con numerosas aplicaciones a la investigación y práctica clínicas^{23,24}. Por ejemplo, varios signos y síntomas clínicos, como fiebre, tos, vómito, diarrea, dolor, irritación, ansiedad, habitualmente considerados como parte del problema, son re-evaluados como

rasgos útiles, que permanecen latentes hasta que se les necesita. Es decir, se acepta que han sido incorporados por la selección natural como funciones, formando parte más bien de la solución, o respuesta, o defensa del organismo a la infección o trauma. En general, muchos están regulados por el "principio del detector de humos¹⁵": si el costo de expresar una de tales defensas es bajo comparado con el daño que eventualmente se producirá sin protección, cualquier sistema óptimo reaccionará con muchas "alarmas falsas". Este principio es fundamental para decidir cuándo un calmante o droga debe ser administrado para aliviar molestias o sufrimientos, impidiendo la expresión de tales defensas²⁵.

En lo esencial, las dos teorías paradigmáticas de evolución²⁶ pueden ser aplicadas a la medicina derivando dos matrices principales de ideas²², con sus respectivos alcances explicativos y programas de investigación. Primero, a partir de la teoría de descendencia con modificación propuesta por Darwin, se reconstruyen las historias evolutivas del linaje humano y sus patógenos, así como sus consecuencias para la salud y las enfermedades. Y segundo, a partir de la teoría de selección natural también propuesta por Darwin, desarrolla las consecuencias dinámicas de la selección natural y sus productos: adaptaciones, maladaptaciones, vulnerabilidades, restricciones y sesgos, tanto en humanos como en sus patógenos, y en el resultado de sus interacciones (co-evolución). Ambas temáticas elementales reflejan dos dimensiones básicas de la biología moderna: la perspectiva histórica o filogenética²⁷ y la adaptacionista²⁸.

En esta perspectiva evolucionaria, se considera a la enfermedad como inevitable, dada la forma cómo la evolución selecciona y caracteriza la vida de los organismos en interacción unos con otros y con su ambiente¹⁵. Las enfermedades no son producto de selección natural; más bien, por causas evolutivas se van acumulando múltiples vulnerabilidades que conducen, permiten, o facilitan que ocurra una enfermedad¹⁴. Por ejemplo, la alta mortalidad a la infección por Hantavirus puede interpretarse como sobre-reacción del sistema inmunitario, produciendo intenso edema pulmonar²⁹. Esta es una vulnerabilidad humana similar a la del hamster dorado, que también desarrolla la enfermedad³⁰. Esto contrasta con la benignidad de la misma infección en muchas especies de roedores reservorios, que han co-evolucionado con estos

virus durante millones de años³¹. Es sugerente consignar que tanto humanos como hamsters son especies excepcionales dentro de sus respectivos linajes, ya que ambas son neoténicas, es decir, de corto y lento desarrollo fetal, maduración postergada, y fenotipo adulto juvenilizado³².

Tradicionalmente, la medicina ha enfatizado sólo un aspecto de la biología: cómo trabaja el cuerpo humano y cuáles son las causas próximas o inmediatas de las enfermedades³³. Algunos llegan a sostener que no ha desarrollado una teoría completa y comprensiva de enfermedad y salud³⁴, incluyendo dificultades para realmente definir enfermedad³⁵. En efecto, la mayoría de las explicaciones médicas respecto de las enfermedades, han estado firmemente enraizadas en la anatomía patológica enfocada en las infecciones, las intoxicaciones, los traumas o las mutaciones génicas. Y dado que los conceptos médicos han sido influidos por los paradigmas de la física clásica, casi toda la medicina actual parece ser mecanicista, materialista, determinista, reduccionista y centrada en causas únicas y lineales³⁴; es decir, fuertemente sesgada hacia explicaciones inmediatas o próximas. Habitualmente, no considera en forma suficiente causas

mediatas o explicaciones evolutivas de por qué nos enfermamos, y por qué somos tan vulnerables a las enfermedades. La Medicina Evolucionaria precisamente busca detectar un amplio espectro de causas o factores intervinientes en la enfermedad, sistematizando esto a través de preguntas, mediante el Cuadro de las cuatro áreas (Tabla 1).

Este Cuadro ayuda a explorar factores causales en la biología de un atributo en un organismo. En Medicina Evolucionaria, dicho atributo puede ser una enfermedad, síndrome o incluso síntoma o signo patológico. Veamos un caso concreto: los factores que producen obesidad³⁶. La medicina clínica tradicional considera esta enfermedad en términos de diferencias individuales: genes, crianza, estilo de vida actual. Estos factores explican porqué una persona llega a ser obesa y otra no. Sin embargo, con las alarmantes proporciones actuales, es necesario plantearnos la pregunta evolutiva: ¿Por qué nuestro organismo está diseñado de tal manera que comemos demasiado y realizamos tan poco ejercicio? Simplemente, porque nuestro organismo evolucionó bajo condiciones diferentes de las actuales.

Primero, en el Paleolítico, la selección natural moldeó reguladores del apetito adecuados para

Tabla 1. Cuadro de las 4 áreas causales de la biología. Traducida de trabajo no publicado de RM Nesse (con autorización del autor)

Las cuatro áreas de la biología	Causas próximas (estructurales, causales, inmediatas) Explican qué y cómo son los organismos individuales y cómo trabajan los mecanismos del cuerpo	Causas evolutivas (distales, mediatas, darwinianas) Explican cómo las poblaciones de organismos llegaron a ser de la manera que son hoy
Instante en el tiempo Un aspecto de un organismo en una fase del ciclo de vida/un momento en la filogenia	I. Mecanismo (estructura, fisiología, inmediato) ¿Qué y cómo es la estructura? ¿Cómo trabaja su mecanismo? ¿Cómo responde a factores extrínsecos?	IV. Ventaja Selectiva (adaptativas, funcionales, valor de sobrevivencia, adecuación, teleonomía) ¿Qué fuerzas selectivas en ambientes pasados explican las características del rasgo?
Secuencia histórica Cómo los precursores se transformaron al estado actual	II. Ontogenia (desarrollo) ¿Qué precursores y mecanismos del desarrollo explican el rasgo en su estado de vida actual?	III. Filogenia (histórica, evolutiva) ¿Qué precursores filogenéticos y mecanismos dan cuenta del rasgo en esta época evolutiva?

sobrevivir a las hambrunas recurrentes de esos tiempos. Así, aquéllos con mejor apetito y capacidad de acumular grasas en periodos de bonanza, sobrevivieron mejor a hambrunas. La población humana actual descende de estos humanos paleolíticos. En las condiciones naturales de la sabana africana, grasas, azúcares y sal son escasos, y consumirlos hasta el hartazgo es tendencia natural. En las condiciones modernas de producción industrial, se ofertan cantidades ilimitadas de esos alimentos, precisamente porque los preferimos en forma natural.

Segundo, nuestros ancestros cazadores-recolectores realizaban largas caminatas para obtener alimentos, con gastos energéticos que desfavorecían la acumulación de grasa corporal³⁷. Esto mismo se observa en su equivalente ecológico actual: las tribus africanas de cazadores recolectores³⁸. Presentan índices de masa corporal (peso/altura al cuadrado) de 19 y colesterol circulante (mg/dL) de 121, en contraste con los respectivos 26 y 204 característicos de las sociedades industriales. En el Paleolítico, era también adaptativo minimizar el gasto energético; por tanto, es entendible que tengamos cierta tendencia al sedentarismo.

En síntesis, podría pensarse que nuestro cuerpo está diseñado para comer lo que hace bien para la salud, y para hacer el ejercicio necesario para mantenernos saludables, pero esto resulta verdadero sólo bajo las condiciones del Paleolítico. En condiciones modernas, el resultado de nuestras tendencias naturales es aterosclerosis y obesidad; lo que fue adaptativo, ahora es maladaptativo. Así también entenderemos porqué ciertas medidas correctivas, una dieta hipocalórica por ejemplo, despiertan esos mismos mecanismos de regulación para la hambruna y consecuentemente producen voracidad, desembocando en sobrepesos mayores después de la dieta. Episodios incontrolables de hartazgo pueden provocar incluso más temor a la obesidad, de manera que nuevas dietas activan más fuertemente esos mecanismos, configurando la vorágine de retroalimentación positiva característica de la anorexia y la bulimia³⁶. Esta compleja red de cadenas causales puede ser resumida y completada bajo el formato de las cuatro áreas de la biología (Tabla 2).

En realidad, nuestro cuerpo es un producto de múltiples procesos evolutivos complejos, y está repleto de rasgos y efectos aparentemente contradictorios. Muchas veces, como lo enfoca la Medicina Evolucionaria, éstos adquieren sentido si

examinamos su origen histórico (área III, Tabla 1), el contexto de su origen ontogenético (área II, Tabla 1), o su contexto actual (áreas I y IV, Tabla 1). Cabe recordar que los componentes esenciales del enfoque evolutivo son variación genética y selección natural³⁹. Sólo las innovaciones genéticas pueden ser incorporadas a la memoria genómica de los organismos⁴⁰. Y es la simple selección natural el mecanismo que pone a prueba las variantes genéticas y favorece su persistencia y difusión dentro del linaje y sus descendientes.

Aunque la cultura –conjunto de conductas aprendidas y heredadas socialmente– nos hace muy adaptables a gran variedad de condiciones, existe obviamente el peligro de excesos que desembocan en conflictos con condiciones biológicas óptimas⁴¹. Aparecen entonces las llamadas enfermedades de la civilización¹, usualmente inducidas por un rasgo originalmente adaptativo que se vuelve dañino al ser exagerado en condiciones modernas. Es el caso de la avidez por nutrientes escasos en la prehistoria, y que ahora se expresa en hiperconsumo de sal y grasas. Lo mismo ocurre en la avidez por proteínas, que hoy resulta en gota, o la avidez por azúcar, que hoy favorece obesidad, hipertensión y diabetes⁴².

En general, conductas que resultan concordantes con nuestra adaptación bajo ambientes modernos, deberían ser favorecidos precisamente por la Medicina Preventiva. En contraste, deberíamos comprender mejor las fuertes raíces de conductas discordantes con la salud bajo ambientes modernos, las que, partiendo de antiguas señales positivas, ahora nos atrapan con sus efectos maladaptativos.

EXPANSIONES

La Medicina Evolucionaria ha estado contribuyendo con otras fructíferas ideas e inesperadas re-interpretaciones de enfermedades y entidades de importancia médica. Veamos algunos ejemplos, siguiendo en parte el esquema elaborado por Stearns²².

Respecto de la mejor comprensión del organismo humano, podemos detectar que algunos fenotipos humanos son claramente adaptativos, sin desventajas obvias, o con costos de adecuación pequeños. Ejemplos: la conducta de evitar el incesto⁴³, o la selección de pareja en relación con resistencia a patógenos⁴⁴.

Tabla 2. Medicina Evolucionaria de la obesidad

	Causas o factores próximos Explican cómo operan, describiendo estructuras y mecanismos, y su ontogenia	Causas o factores evolutivos Explican porqué los organismos son como son, describiendo su filogenia, y cómo la selección (u otro factor) moldeó su factual
Estructura o forma Explicación de estructura o forma en una especie ACTUAL, su diseño y sus efectos	<i>I. Mecanismo</i> El cuerpo humano actual tiene en su diseño: i. abundantes sitios donde elabora tejidos grasos ii. avidez por alimentos altamente energéticos iii. tendencia al sedentarismo	<i>IV. Adaptación</i> El diseño humano actual fue seleccionado para el Paleolítico (hambrunas periódicas, ahorro por sedentarismo, grandes caminatas y ejercicios de caza, alta ingesta) FUE ADAPTATIVO ²⁴ Bajo condiciones modernas, RESULTA MALADAPTADO porque produce desbalance entre ingesta y consumo. Recomendación 2002 Institute of Medicine (USA) ³⁸ : - Diversificar alimentos consumidos. - Duplicar ejercicio diario: - 1 h de actividad moderadamente activa
Su desarrollo Historia Explicación de estructura actual en secuencia de formas consecutivas DESDE ANTES	<i>II. Ontogenia</i> Exceso de grasas y carbohidratos circulantes se deposita bajo la forma de nuevos tejidos grasos. Los tejidos grasos crecen sin límites aparentes Cultura moderna prefiere cuerpos delgados (hay temor a la obesidad) ³⁶ La dieta actual moderna ⁷⁴ es abundante en alimentos muy energéticos; hábitos modernos favorecen el sedentarismo. Uno de los tantos efectos es OBESIDAD ⁹ . También bulimia y anorexia ³⁶	<i>III. Filogenia</i> Ancestros lejanos fueron herbívoros. Ancestros directos fueron omnívoros: aumentó diversidad y contenido energético en ingesta, y ámbito de hogar (distancias y ejercicios para caza y recolección) ⁹ Tabla en ³⁸ : Ingesta Colesterol Índice Masa Corporal (Kcal/día) sangre (mg/dL) (peso (kg)/talla (m) ²) Cazadores-recolectores Africa (actuales y por inferencia, los paleolíticos) 2.100 121 19 (caza magra) (cazador magro) Humanos modernos (USA) 2.250 204 26 (comida grasosa) (obeso)

Pero la evolución de otros fenotipos parece estar constreñida por su conexión genética a otros caracteres (pleiotropía antagonista). Es el caso de la clásica interpretación de la senescencia como consecuencia de la mayor adecuación de atributos a edad temprana, y que luego determinan rasgos inconvenientes en la vida tardía del mismo individuo⁴⁵. También está el balance entre adecuación y número en la camada (eg: los mellizos tienen menor probabilidad de supervivencia)⁴⁶, o la menstruación como mecanismo de protección ante patógenos¹⁹. O el probable significado adaptativo de la ictericia neonatal⁴⁷, establecido recientemente.

Otros atributos fueron adaptativos, ya que evolucionaron bajo las condiciones del pasado, pero hoy parecen ser maladaptativos. La dentadura humana no está adaptada para una dieta rica en carbohidratos; las caries son su resultado moderno⁴⁸. El abuso de drogas y la adicción se conectan a mecanismos adaptativos del placer; tales sustancias no estaban disponibles en el pasado, por lo menos en grandes cantidades⁴⁹.

También algunos fenotipos pueden haber sido adaptativos hasta hace poco (eg: era pre-industrial), pero causan problemas en condiciones actuales, como vimos el caso de algunas enferme-

dades vasculares, a consecuencia del escaso ejercicio y la dieta abundante en grasas. El síndrome de muerte súbita⁵⁰ y el llanto cólico en infantes⁵¹ pueden ser aquí interpretados como consecuencias de la moderna separación nocturna entre madre e infante. Y también el asma infantil, como consecuencia de la reducción en la carga de gusanos parásitos⁵².

Otros fenotipos parecen ser favorables, pero su valor adaptativo es difícil de comprender, con lo que medidas apresuradas pueden oscurecer sus efectos positivos. Por ejemplo, las náuseas en el embarazo parecen prevenir la ingesta materna de toxinas dañinas para el embrión, especialmente al tercer mes⁵³. También se han propuesto hipótesis explicativas nuevas para la otitis media infantil⁵⁴ y para los problemas asociados al difícil parto humano⁵⁵.

Respecto de polimorfismos genéticos, se sabe que existen alelos nuevos adaptativos que todavía no se fijan en toda la población, como los de habilidad para digerir lactosa en adultos; así, grandes sectores todavía presentan el alelo original que induce intolerancia⁵⁶. También existen genes de resistencia al VIH, pero su selección ha sido lenta⁵⁷.

Las mutaciones dominantes deletéreas surgen espontáneamente o pueden presentar postergación en la edad de inicio de la enfermedad, disminuyendo así su exposición a la selección. Es el caso del síndrome de Down, corea de Huntington, distrofia miotónica, neurofibromatosis y especialmente cáncer. En este caso, se han elaborado explicaciones evolutivas causales novedosas para la comprensión de cánceres como los de próstata y de mama⁵⁸. Hay también mutaciones recesivas deletéreas que pueden estar en balance selección-mutación, donde la selección es demasiado débil como para remover aquéllas de baja frecuencia. Es el caso de la fenilquetonuria, enfermedad de Tay-Sachs, deficiencia de antitripsina alfa, fibrosis quística, talasemia beta, síndrome de Bloom, ceguera al color y hemofilia A. En algunos casos, se sabe que estos genes otorgan ventaja selectiva bajo ciertas condiciones, como el clásico ejemplo de la anemia falciforme frente a malaria.

Un campo relativamente amplio de explicaciones causales es el de los conflictos genéticos, como el que se produce entre madre e hijo durante el embarazo⁵⁹, o en las diversas explica-

ciones de la posible función adaptativa de la menopausia⁴⁶, particularmente la llamada hipótesis de la abuela⁶⁰. O también en especificaciones respecto de cuál es efectivamente la unidad de selección; por ejemplo, la atresia de oocitos ha sido interpretada como adaptación para eliminar mitocondrias dañadas por mutaciones⁶¹.

Finalmente, la psiquiatría y la psicología se han visto enriquecidas al considerar la evolución^{8,62,63}. Por ejemplo, las emociones son parte importante de la conducta, y evidencian sentimientos internos primero, y después expresiones faciales, ciertas palabras que usamos⁶⁴, tono de voz, respiración, e incluso postura corporal⁶⁵. Hasta hace poco, se pensaba que las expresiones faciales tenían un alto componente aprendido o cultural. Recientemente se ha concluido que las expresiones del rostro humano son universales, productos de nuestra evolución⁶⁶. Por tanto, no son voluntarias, y generalmente las reconocemos sin aprendizaje, aunque podamos enmascararlas, o atenuarlas en expresión. Es decir, las emociones pertenecen al dominio biológico⁶⁷, y evolucionaron para prepararnos a enfrentar eventos vitales⁶⁸. Las llamadas emociones negativas (rabia, temor, tristeza, disgusto) focalizan para la pronta respuesta y la subsiguiente acción. Por su parte, las emociones positivas (alegría, gozo, plenitud) tienen efectos sanadores, ampliando conciencia y creatividad⁶⁹. Algunas son fugaces; pero la mayoría tienen claro sustrato neurológico y hormonal⁷⁰. Entidades psiquiátricas como depresión, ansiedad y estrés⁷¹ son ahora mejor explicadas evolutivamente. Incluso, algunos sostienen que esto constituye un cambio paradigmático en psiquiatría⁷².

Algunas críticas a la Medicina Evolucionaria consideran a las múltiples hipótesis planteadas como de bajo contenido empírico-experimental, con escasas pruebas rigurosas, es decir demasiada especulación y pocos datos. Tales críticas a veces han sido examinadas y evaluadas explícitamente⁷³. En cualquier caso, la verificación rigurosa constituye el mayor desafío para la Medicina Evolutiva en sus cortos doce años de desarrollo, junto con su consolidación al integrar diversos campos emergentes de las ciencias biomédicas. Estas integraciones y la emergencia de nuevas interdisciplinas constituyen una clara tendencia histórica de fines del siglo XX (Figura 1).

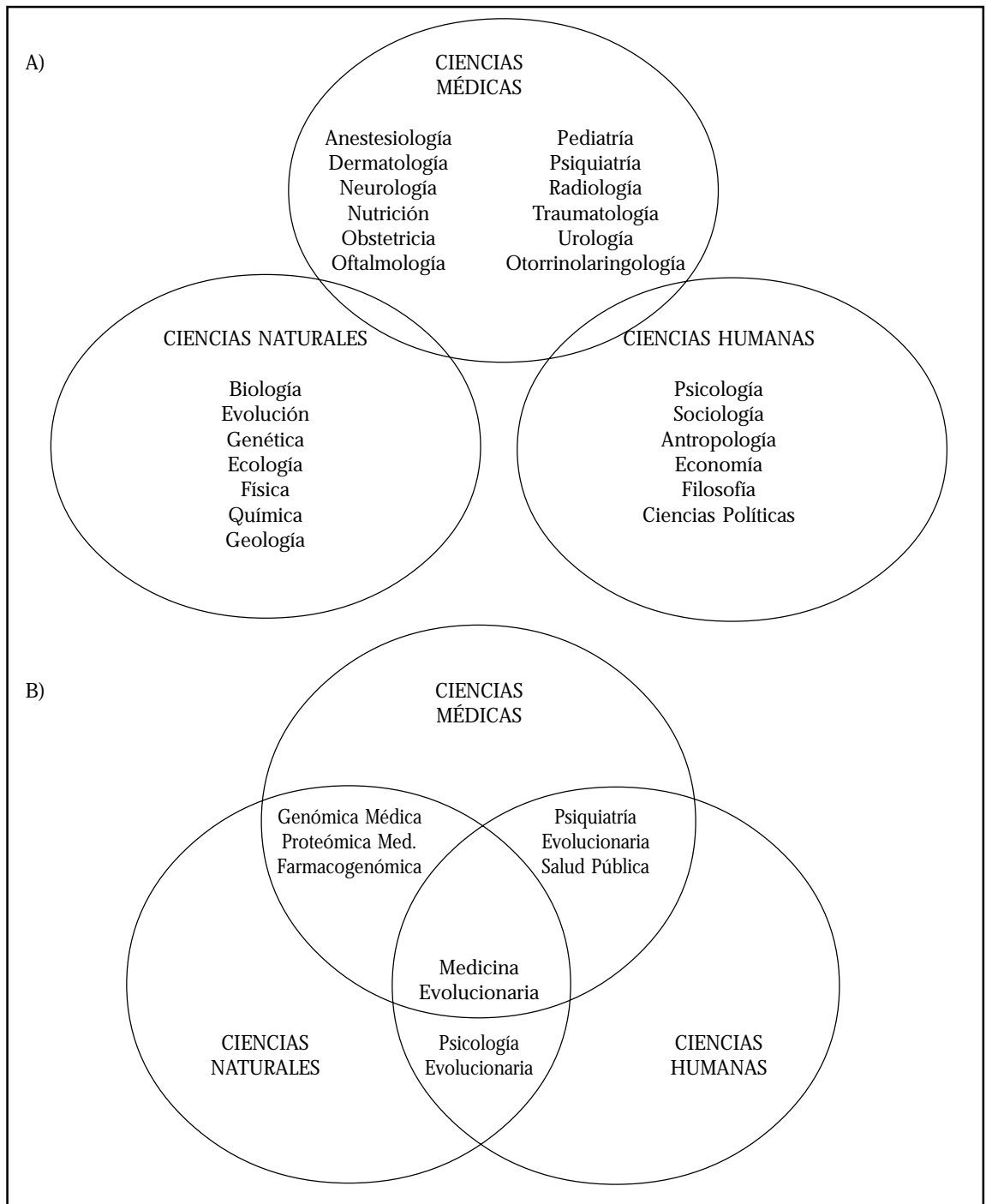


FIGURA 1. Diagrama de relaciones entre diversas ciencias. A) Escasa integración probablemente a mediados del siglo XX. B) Creciente integración a comienzos del tercer milenio. (Modificada para las Ciencias Médicas a partir de Penn 2003⁷⁵).

En perspectiva sintética, la Medicina Evolucionaria propone ahora considerar seriamente tres premisas fundamentales²⁴: 1. El genoma y los fenotipos humanos fueron seleccionados para ambientes paleolíticos, los que resultan muy diferentes a los actuales. 2. La evolución cultural es ahora demasiado rápida con respecto a los lentos

ajustes genético-adaptativos, o sea, existe disociación entre nuestros genes y nuestras vidas actuales. 3. Este desajuste entre nuestra biología paleolítica y nuestro actual estilo de vida fomenta el desarrollo de diversas enfermedades (por ejemplo: senescencia, cáncer reproductivo y otras enfermedades de la civilización).

REFERENCIAS

1. WILLIAMS GC, NESSE RM. The dawn of Darwinian Medicine. *Q Rev Biol* 1991; 66: 1-22.
2. STEARNS S. Darwinian Medicine. En: Pagel M, ed. *Encyclopedia of Evolution*. New York, NY: Oxford University Press, 2002; E67-E76.
3. HIRSCH JED, KETT JF, JAMES T, eds. *The New Dictionary of Cultural Literacy*. En: 3rd, ed: Houghton Mifflin Company, 2002.
4. DOBZHANSKY T. Nothing in biology makes sense except in the light of evolution. *Am Biol Teach* 1973; 35: 125-9.
5. HALDANE JBS. Disease and evolution. *La ricerca scientifica* 1949; 19 Suppl: 68-76.
6. EWALD PW. Evolutionary biology and the treatments of signs and symptoms of infectious disease. *J Theor Biol* 1980; 86: 169-76.
7. SCRIVER CR. An evolutionary view of disease in man. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1984; 220: 273-98.
8. NESSE RM. Evolutionary perspective on Psychiatry. *Compr Psychiatry* 1964; 25: 575-80.
9. EATON SB, KONNER M, SHOSTAK M. Stone agers in the fast lane: chronic degenerative diseases in evolutionary perspective. *Am J Med* 1988; 84: 739-49.
10. MEDAWAR P. An unsolved problem of Biology. London: H. K. Lewis, 1952.
11. WILLIAMS GC. Pleiotropy, natural selection and the evolution of senescence. *Evolution* 1957; 11: 398-411.
12. SACHER GA. Evolutionary theory in Gerontology. *Perspect Biol Med* 1982; 25: 335-53.
13. NESSE RM, WILLIAMS GC. Why we get sick. The new science of Darwinian Medicine. New York: Vintage Books, 1994.
14. NESSE RM, WILLIAMS GC. ¿Por qué enfermamos? Barcelona, España: Grijalbo Mondadori, 2000.
15. NESSE RM, WILLIAMS GC. Evolución y orígenes de la enfermedad. *Invest Cienc* 1999; 1-12.
16. PALUMBI SR. Humans as the world's greatest evolutionary force. *Science* 2001; 293: 1786-90.
17. EWALD PW. Evolution of infectious disease. New York: Oxford University Press, 1994.
18. LEDERBERG J. Infectious disease as an evolutionary paradigm. *Emerg Infect Dis* 1997; 1-6.
19. PROFET M. Menstruation as a defense against pathogens transported by sperm. *Q Rev Biol* 1993; 68: 335-86.
20. Trevathan WR, Smith EO, McKenna JJ, eds. Evolutionary Medicine. New York: Oxford University Press, 1999.
21. Stearns S, ed. Evolution in Health and Disease. Cambridge: Oxford University Press, 1999.
22. STEARNS S, EBERT D. Evolution in health and disease: Work in progress. *Q Rev Biol* 2001; 76: 417-32.
23. BERLIM MT, ABECHÉ AM. Evolutionary approach to Medicine. *South Med J* 2001; 94: 26-32.
24. EATON SB, STRASSMAN BI, NESSE RM, NEEL JV, EWALD PW, WILLIAMS GC ET AL. Evolutionary health promotion. *Prev Med* 2002; 34: 109-18.
25. NESSE RM. The smoke detector principle - Natural selection and the regulation of defensive responses. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 935: 75-85.
26. SPOTORNO AE. Teorías de la evolución. En: Spotorno AE, Hoecker G, eds. Elementos de Biología Celular y Genética. 2^a ed. Santiago, Chile: Facultad de Medicina, U de Chile 1993; 340-53.
27. MAYR E. The growth of biological thought: diversity, evolution and inheritance. Cambridge, MA: The Belknap Press of Harvard University Press, 1982.
28. MAYR E. How to carry out the adaptationist program? *Amer Nat* 1983; 121: 324-34.
29. CASTILLO C, NARANJO J, OSSA G. Síndrome cardiopulmonar por hantavirus en 21 adultos en la IX Región de Chile. *Rev Chil Infect* 2000; 7: 241-7.
30. HOOPER JW, LARSEN T, CUSTER DM, SCHMALJOHN CS. A lethal disease model for Hantavirus Pulmonary Syndrome. *Virology* 2001; 289: 6-14.

31. SPOTORNO AE, PALMA RE, VALLADARES JP. Biología de roedores reservorios de Hantavirus en Chile. *Rev Chil Infect* 2000; 17: 197-210.
32. SPOTORNO AE. Origen y evolución de la especie humana. Santiago, Chile: Facultad de Medicina, Universidad de Chile 1991.
33. NESSE RM. Medicine's missing basic science. *The New Physician* 2001; 8-10.
34. WEINER H. Notes on an evolutionary medicine. *Psychosom Med* 1998; 60: 510-20.
35. NESSE RM. On the difficulty of defining disease: a Darwinian perspective. *Med Health Care Philos* 2001; 4: 37-46.
36. NESSE RM. Culture and medicine - How is Darwinian medicine useful? *West J Med* 2001; 174: 358-60.
37. EATON SB, KONNER MJ. Paleolithic nutrition revisited: A twelve-year retrospective on its nature and implications. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51: 207-16.
38. LEONARD WR. Food for thought. Dietary change was a driving force in human evolution. *Scient Amer* 2003; 13: 64-71.
39. MAYR E. What evolution is. Cambridge, MA: Harvard University Press, 2001.
40. OWENS K, KING M-C. Genomic views of human history. *Science* 1999; 286: 451-3.
41. BOAZ N. Evolving health. New York: John Wiley and Sons, Inc., 2002.
42. NEEL JV, WEDER AB, JULIUS S. Type II diabetes, essential hypertension, and obesity as Syndromes. *Biol Med* 1998; 42: 44-74.
43. ERICKSON MT. Incest avoidance: clinical implications of the evolutionary perspective. En: Trevathan WR, Smith EO, McKenna JJ, eds. *Evolutionary Medicine*. New York: Oxford University Press 1999: 165-82.
44. WEDEKIND C. Pathogen-driven sexual selection and the evolution of health. En: Stearns S, ed. *Evolution in Health and Disease*. Cambridge, UK: Oxford University Press 1999: 102-7.
45. KIRKWOOD TBI, MARTIN GM, PARTRIDGE L. Evolution, senescence, and health in old age. En: Stearns S, ed. *Evolution in Health and Disease*. Cambridge, UK: Oxford University Press 1999: 219-30.
46. GOSDEN RG, DUNBAR RIM, HAIG D, HEYER E, MACE R, MILINSKY M ET AL. Evolutionary interpretations of the diversity of reproductive health and disease. En: Stearns S, ed. *Evolution in Health and Disease*. Cambridge, UK: Oxford University Press 1999: 108-20.
47. BRETT J. Is neonatal jaundice a disease or an adaptive process? En: Trevathan WR, Smith EO, McKenna JJ, eds. *Evolutionary Medicine*. New York: Oxford University Press 1999: 7-26.
48. STRASSMANN BI, DUNBAR RIM. Human evolution and disease: putting the stone age in perspective. En: Stearns S, ed. *Evolution in Health and Disease*. Cambridge, UK: Oxford University Press, 1999: 91-100.
49. SMITH EO. Evolution, substance abuse and addiction. En: Trevathan WR, Smith EO, McKenna JJ, eds. *Evolutionary Medicine*. New York: Oxford University Press 1999: 375-406.
50. MCKENNA JJ, MOSKO S, RICHARD C. Breastfeeding and mother-Infant cosleeping in relation to SIDS prevention. En: Trevathan WR, Smith EO, McKenna JJ, eds. *Evolutionary Medicine*. New York: Oxford University Press, 1999: 53-74.
51. BARR RG. Infant crying behavior and colic: an interpretation in evolutionary perspective. En: Trevathan WR, Smith EO, McKenna JJ, eds. *Evolutionary Medicine*. New York: Oxford University Press 1999: 27-52.
52. HURTADO AH, ARENAS DE HURTADO I, SAPIEN R, HILL K. The evolutionary ecology of childhood asthma. En: Trevathan WR, Smith EO, McKenna JJ, eds. *Evolutionary Medicine*. New York: Oxford University Press 1999: 101-34.
53. PROFET M. The function of allergy: immunological defense against toxins. *Q Rev Biol* 1991; 66: 23-62.
54. DANIEL III HJ. Otitis media: an evolutionary perspective. En: Trevathan WR, Smith EO, McKenna JJ, eds. *Evolutionary Medicine*. New York: Oxford University Press 1999: 75-100.
55. TREVATHAN WR. Evolutionary Obstetrics. En: Trevathan WR, Smith EO, McKenna JJ, eds. *Evolutionary Medicine*. New York: Oxford University Press 1999: 183-208.
56. SWALLOW DM. Genetics of lactase persistence and lactose intolerance. *Ann Rev Gen* 2003; 37: 197-219.
57. O'BRIEN SJ, DEAN M. In Search of AIDS-Resistance Genes. *Scien Amer* 1997; 10: 44-51.
58. GREAVES M. Cancer causation: the Darwinian downside of past success? *The Lancet Oncol* 2002; 3: 244-51.
59. HAIG D. Genetic conflicts in human pregnancy. *Q Rev Biol* 1993; 68: 495-532.
60. HAWKES K. The grandmother effect. *Nature* 2004: 128-9.

61. KRAKAUER DC, MIRA A. Mitochondria and germ-cell death. *Nature* 1999; 400: 125-6.
62. MCCRONE J. Darwinian medicine. *Lancet Neur* 2003; 2: 516-516.??
63. STEVENS A, PRICE J. Evolutionary Psychiatry: a new beginning. 2nd ed. ed: Routledge, 2000.
64. MATURANA H. Lenguaje y realidad: el origen de lo humano. *Arch Biol Med Exper* 1989; 22: 77-81.
65. PAGEL M, ed. Encyclopedia of Evolution. New York, NY: Oxford University Press, 2002.
66. ECKMAN P. Emotions revealed: recognizing faces and feelings to improve communication and emotional life. New York: Time Books. Henry Holt and Company, 2003.
67. NESSE RM. Evolutionary explanations of emotions. *Hum Nat* 1990; 1: 260-84.
68. DARWIN CR. The expression of emotions in man and animals. London: John Murray, 1872.
69. FREDRICKSON B. The role of positive emotions in positive psychology: The broaden- and-built theory of positive emotions. *Am Psychol* 2001; 56: 218-26.
70. NESSE RM, BERRIDGE KC. Psychoactive drug use in evolutionary perspective. *Science* 1997; 278: 63-6.
71. NESSE RM. Proximate and evolutionary studies of anxiety, stress, and depression: synergy at the Interface. *Neurosci Biobehav Rev* 1999; 23: 895-903.
72. OJEDA C. La tercera etapa: ensayos críticos sobre psiquiatría contemporánea. Santiago, Chile: Editorial Cuatro Vientos, 2003.
73. EATON SB, CORDAIN L, LINDBERG S. Evolutionary health promotion: a consideration of common counterarguments. *Prev Med* 2002; 34: 119-23.
74. LAUDAN R. Origen de la dieta moderna. *Invest Cienc* 2000; 289: 68-75.
75. PENN DJ. The evolutionary roots of our environmental problems: toward a Darwinian Ecology. *Q Rev Biol* 2003; 78: 275-301.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado parcialmente por el Proyecto ICIDR AI-45452, NIAID, National Institutes of Health, Bethesda, US. Agradezco a E Lagos la revisión del manuscrito final.