



REVISIÓN

Endocrinología evolutiva: una asignatura pendiente

Carles Zafón

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

Recibido el 7 de abril de 2011; aceptado el 1 de septiembre de 2011
Disponible en Internet el 22 de noviembre de 2011

PALABRAS CLAVE

Endocrinología;
Evolución;
Darwinismo;
Medicina evolutiva

KEYWORDS

Endocrinology;
Evolution;
Darwinism;
Evolutionary
medicine

Resumen Se cumplen veinte años de la publicación del artículo fundacional de lo que actualmente conocemos como medicina evolutiva (ME). La joven disciplina médica analiza, siguiendo los postulados darvinistas, la susceptibilidad hacia ciertas patologías y la manera cómo reaccionamos a ellas. En pocas palabras, la ME analiza, desde un punto de vista casi histórico, la causa final de la enfermedad.

Con el paso de los años la ME se ha introducido en las diversas especialidades médicas de forma muy diferente. Mientras que ha encontrado su papel en el campo de las enfermedades infecciosas o la oncología, su contribución en otros ámbitos ha sido bastante escasa. En endocrinología tan solo ha obtenido protagonismo como base para las conocidas «enfermedades de la civilización», entre las que se encuentran la diabetes mellitus y la obesidad. No obstante, muchos expertos apuntan que su potencial puede ser mucho mayor. El objetivo del presente trabajo es dar una visión sobre qué es la ME. Asimismo, se dan algunos ejemplos sobre qué nos puede llegar a aportar en el avance de nuestra especialidad. No hay ninguna duda que la evolución enriquece la medicina, pero también que la medicina ofrece conocimiento a la evolución.

© 2011 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Evolutionary endocrinology: a pending matter

Abstract Twenty years have passed since the foundational article of what is now known as evolutionary medicine (EM) was published. This young medical discipline examines, following Darwinian principles, susceptibility to certain diseases and how we react to them. In short, EM analyzes the final cause of the disease from a historical perspective.

Over the years, EM has been introduced in various medical areas in very different ways. While it has found a role in some fields such as infectious diseases and oncology, its contribution in other areas has been quite limited. In endocrinology, EM has only gained prominence as a basis for the so-called “diseases of civilization”, including diabetes mellitus and obesity. However, many experts suggest that it may have a much higher potential. The aim of this paper is to provide a view about what evolutionary medicine is. Some examples of how EM may contribute to progress of our specialty are also given. There is no doubt that evolution enriches medicine, but medicine also offers knowledge to evolution.

© 2011 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Correo electrónico: 26276czi@comb.cat

Introducción

La teoría evolutiva se fundamenta, de forma muy esquemática, en tres grandes postulados. Primero, aun dentro de una misma especie, los organismos no son genéticamente homogéneos, sino que presentan ciertas variaciones. Segundo, en algunos casos dichas variaciones determinan diferencias en las tasas de supervivencia o eficacia reproductiva. Tercero, la selección natural (SN) tiende a aumentar la frecuencia de las variaciones de los individuos que se reproducen más, de tal manera que esas variaciones aumentan con el paso de las generaciones.

En 1991, el biólogo evolucionista George Williams y el psiquiatra Randolph Nesse¹ publicaron el artículo que sentaría las bases de lo que conocemos como medicina darvinista o evolutiva (ME). Antes de ellos, muy pocos científicos habían abordado la enfermedad desde el punto de vista evolutivo² y aun en campos muy específicos³⁻⁵. El propio Darwin prácticamente no trató el tema de salud y enfermedad humana en su vasto trabajo literario⁶.

En palabras del propio Nesse, «la ME utiliza una perspectiva evolutiva para entender por qué el organismo no está mejor diseñado, o por qué existen las enfermedades»⁷. Ciertamente, cabría esperar la integración en el genoma de aquellos genes que mejoran el éxito reproductivo pero la eliminación, en el transcurso de las sucesivas generaciones, de aquellos otros genes que reducen la eficacia biológica⁸. Ante tal principio, la aproximación evolutiva de la medicina afronta los motivos por los cuales la SN no erradica las variantes genéticas que nos hacen más susceptibles a la enfermedad y selecciona los genes que nos hacen más resistentes⁹. Así, mientras que la aproximación tradicional de la medicina investiga las causas inmediatas de la enfermedad, intentando dar respuesta a cuestiones formales del tipo «qué» o «cómo», la ME añade otra dimensión a esa explicación inmediata, profundizando en el «por qué»¹⁰. Más aún, la ME no se reduce tan solo al estudio evolutivo de la enfermedad, sino también a las respuestas fisiológicas del organismo ante ella, muchas de las cuales a menudo nos parecen contraintuitivas¹¹. La ME es, por tanto, una rama histórica de la ciencia por la que, a través del estudio del pasado, intenta reconstruir un escenario particular para poder entender el presente.

Cuando se celebran 20 años de la publicación fundacional de Williams y Nesse, la nueva disciplina ha avanzado de manera muy modesta y, contrariamente a las expectativas de los autores, todavía no forma parte de la mayoría de los currículos docentes de las facultades de medicina¹². De manera específica, su presencia en nuestra especialidad resulta, salvo contadas excepciones, totalmente inexistente. El objetivo de este trabajo es dar a conocer y aportar algunas reflexiones en torno a una faceta médica muy poco valorada. Además, con la exposición de algunos ejemplos prácticos, la intención es poner de manifiesto el elevado potencial que la ME tiene también en el campo de la endocrinología.

Enfermedades infecciosas: las pioneras

La fuerza del argumento evolutivo difiere en función del tipo de patología, pero encuentra su mayor exponente en las

enfermedades infecciosas³. Williams y Nesse aplicaban los principios de la SN a cuatro grandes ejemplos, siendo el más detalladamente analizado el de la infección¹. El caso más simple y conocido es el de la resistencia de los patógenos a los antibióticos. Se trata de un evidente y visible ejemplo de evolución en acción y a tiempo real. La adquisición genética por parte de los agentes patógenos de herramientas que los convierte en inmunes frente a ciertos antibióticos ya fue objetivada en tiempos de Fleming^{13,14}, cuando se empezaron a dar cuenta que la lucha antibiótico contra anti-antibiótico había empezado muchos millones de años atrás¹⁵. De hecho, la interacción entre huésped y patógeno es el resultado evolutivo de centenares de miles de años, durante los cuales, los dos contendientes han ido avanzando en una carrera armamentística en pos de la optimización de sus efectos. La traducción clínica de una enfermedad infecciosa, es decir, los síntomas y los signos que nos sirven para orientar su diagnóstico, es la consecuencia final de la suma de los mecanismos utilizados por el patógeno, de las tácticas defensivas del huésped y de las argucias de ambos para vencer las estrategias del oponente. El cuadro clínico, por tanto, no es más que la foto fija resultado de un proceso evolutivo. De esta manera, por ejemplo, la ME nos ha hecho entender que la fiebre, la diarrea o la tos^{7,16,17} son mecanismos defensivos evolucionados con la finalidad de afrontar la infección y que la actual tendencia a manipularlos o reducirlos, ignorando su verdadero papel, podría resultar perjudicial.

Otra de las cuestiones que más ha preocupado a la ME es entender la presencia de ciertas variantes alélicas que nos hacen vulnerables a determinadas enfermedades y para las cuales no existe ninguna ventaja evolutiva aparente. De manera sorprendente, en los últimos años, se han propuesto diversas hipótesis que parecen demostrar que la heterocigosis para esos genes otorga protección sobre otras enfermedades, la mayoría de tipo infeccioso y altamente prevalentes en el pasado¹².

Oncología evolutiva: el cáncer desde otro punto de vista

Después de las infecciones, la oncología es otro campo abonado para la ME. En este caso sustituimos la lucha evolutiva entre huésped y patógeno por la no menos conflictiva competencia entre células que forman parte del mismo organismo pluricelular: cáncer y desarrollo son las dos caras de la misma moneda, ambas han sido modeladas por los mismos procesos evolutivos¹⁸. La multicelularidad requiere la cohesión social de las células que conforman un organismo y la prohibición severa del «escape clonal». Desde el punto de vista evolutivo, el cáncer es una reversión al egoísmo unicelular¹⁹. Aunque la medicina nos va revelando los diversos elementos que favorecen la malignización celular, el primero de ellos es la propia base del principio darvinista ya que sin variación no hay evolución. La contrapartida es que esa misma variación constituye la base de la transformación neoplásica. La oncología evolutiva ha fructificado tanto en los últimos años que ha generado un cuerpo suficiente de literatura para la publicación de tratados específicos²⁰.

Una de las aportaciones más interesantes es la propia visión de la carcinogénesis como un fenómeno regido por las leyes evolutivas, una idea ya apuntada hace más de tres décadas²¹. La teoría, por la cual la tumorigénesis es un proceso en el que una célula normal sufre un conjunto de alteraciones genéticas progresivas que acaban transformándola en una célula neoplásica, encuentra su alternativa evolutiva cuando se aprecia que en dicho proceso la célula sigue los mismo principios que se explican en la propuesta darwiniana⁶. Toda neoplasia puede ser vista, desde esta perspectiva, como una gran población, genética y epigenéticamente heterogénea, de células individuales²².

Más recientemente, la visión evolutiva de las células madre ha aportado nuevos datos a la oncología médica. Las células madre son esenciales para la renovación y la mayor longevidad de los organismos superiores, pero representan también una fuente de vulnerabilidad y hoy se cree que muchos de los tumores más frecuentes tienen su origen en estas poblaciones celulares²³.

Pero el abordaje evolutivo no tan solo ayuda a encontrar respuestas teóricas sino que ha contribuido en la mejoría de los tratamientos antineoplásicos. Entender el cáncer de una forma darwiniana ha conducido a la confección de modelos de carcinogénesis más sofisticados, creando herramientas matemáticas prestadas de la biología evolutiva y de la biología de poblaciones^{24,25}. La finalidad es encontrar terapias más eficaces, seguras y personalizadas. Así, darse cuenta que la pauta de administración de la quimioterapia (en pulsos o de forma continua) puede modificar la respuesta e inducir resistencia tumoral ha sido una de las contribuciones más recientes de la ME²⁶.

La lista de aportaciones de la biología evolutiva a la oncología es interminable y acude al rescate de cuestiones básicas. Por citar algunos ejemplos más, se plantea: ¿Por qué los humanos somos tan vulnerables al cáncer, mucho más que nuestros parientes cercanos los primates y muy por encima de seres más alejados como los reptiles? o ¿De qué manera ha influido la presión evolutiva para modelar un sistema inmune tan aparentemente permisivo con el desarrollo tumoral?

En el momento actual nadie duda de la ayuda que una visión evolutiva puede aportar al estudio del cáncer²⁷, hasta tal punto que Merlo et al consideran que sería importante integrar biólogos evolucionistas en los grupos de investigación oncológicos²².

Endocrinología evolutiva

La denominación «endocrinología evolutiva» ha sido muy poco utilizada en la literatura científica. Más aún, su uso no hace referencia al ámbito clínico humano, sino al estudio experimental en otras especies²⁸. La endocrinología ha despertado interés en biología evolutiva como medio para analizar su influencia en el comportamiento, la morfología o el desarrollo en los animales, es decir, ha sido explotada en su faceta de «endocrinología comparada»²⁹. También en los humanos podemos afirmar que se ha focalizado en la repercusión de las hormonas como mediadoras de las estrategias vitales³⁰, entendiendo estrategias vitales como el conjunto de características que inciden en la

supervivencia y el éxito reproductor de los organismos, por lo que han sido seleccionadas para maximizar la eficacia biológica³¹. Se ha propuesto que el sistema endocrino guía el organismo a través de su hoja de ruta ontogénica y, a su vez, es una parte integral de los mecanismos que le proveen de la plasticidad y el dinamismo necesarios para su adaptación a contextos concretos³². Como publicaba recientemente Williams³³, no hay duda que el hormonal, quizás por encima de cualquier otro sistema fisiológico, está críticamente implicado en la adaptación y evolución de los rasgos complejos.

Así pues, la endocrinología evolutiva como integrante específica de la ME no ha sido reivindicada como tal. A pesar de ello, diversos ejemplos nos pueden servir para entender que nuestra especialidad también debe aprovechar el legado darwinista para profundizar en su conocimiento.

Predisposición a ciertas enfermedades: genotipos ahorradores y enfermedades de la civilización

La SN no es adivina, opera con las limitadas variaciones genéticas que dispone, escogiendo aquellas más eficaces para el determinado momento en el que está trabajando. El resultado es que cualquier cambio ambiental deja obsoleta su acción, y si ese cambio es rápido el desajuste empeora. En los últimos 10.000 años, los humanos hemos sido los líderes en cambiar las condiciones de vida. Nuestro genotipo ha quedado anclado en la edad de piedra, mientras que nuestro fenotipo avanza a través del siglo XXI a una velocidad de vértigo³⁴⁻³⁶. El conflicto ha generado lo que se ha dado en llamar «enfermedades de la civilización»^{37,38} y la mayoría de ellas pertenecen al ámbito de la endocrinología. Es así como la especialidad ha entrado por la puerta trasera y aún a veces sin ser consciente de ello, en la disciplina evolutiva. A partir del pionero trabajo de Neel sobre los genotipos ahorradores³⁹ y las posteriores críticas y reinterpretaciones de su teoría⁴⁰⁻⁴⁴, nos resulta familiar entender la obesidad⁴⁵⁻⁴⁸, la diabetes mellitus^{49,50} o la resistencia a la insulina⁵¹⁻⁵⁴ como legados evolutivos de los antepasados. En los últimos años infinidad de investigadores han intentado demostrar la existencia de genes candidatos a formar parte del hipotético genotipo ahorrador⁵⁵⁻⁶⁰. No obstante, en muchos casos las explicaciones darwinianas de las «enfermedades de la civilización» carecen del rigor necesario y deberían ser analizadas de manera más exhaustiva⁶¹. Resulta destacable que la mayoría de trabajos sobre este tema son publicados por biólogos e incluso antropólogos, pero son escasos los publicados por endocrinólogos.

Tratamientos más seguros

La ME cuestiona la eficacia del uso de animales de laboratorio como modelos de investigación clínica. Los humanos divergimos de los roedores unos 70 millones de años, teniendo en cuenta, además, que una vez diferenciadas, las especies tienden a aumentar sus distancias genéticas⁶². Este hecho es especialmente trascendente en los estudios

de seguridad y eficacia farmacológicas y en diabetología tenemos un desgraciado y letal ejemplo.

Troglitazona fue la primera tiazolidinediona comercializada para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Fue aprobada para uso clínico en 1997, y retirada del mercado en 2000, tras la declaración de 94 casos de hepatotoxicidad grave⁶³, 65 de los cuales con resultado de muerte⁶². El mecanismo de su toxicidad no ha sido totalmente esclarecido⁶⁴, pero los estudios previos realizados en roedores no habían mostrado efectos hepáticos relevantes. Durante la fase de desarrollo de la molécula se desconocía el mecanismo mediante el cual mejoraba la resistencia a la insulina. Actualmente se sabe que activa PPAR γ /RXR. *Retinoid X receptor* (RXR) es un receptor huérfano que heterodimeriza con otro receptor nuclear denominado PXR (*Pregnane X receptor*). A su vez, PXR activa la expresión de CYP3A, un miembro del citocromo p450 que interviene en la metabolización de más del 50% de los fármacos utilizados comúnmente. Troglitazona activa PXR y es metabolizada por CYP3A. Jones et al⁶⁵ demostraron que el fármaco activa PXR a concentraciones similares a las que se requieren para activar PPAR γ . Este efecto no se observa en roedores en las dosis equivalentes y se ha sugerido que la hepatotoxicidad de la sustancia puede estar relacionada con su acción sobre PXR. Así, vemos que el posible y grave efecto adverso de la molécula pudo pasar inadvertido debido a la equivocada extrapolación en nuestra especie de los resultados obtenidos en animales de experimentación. Hoy día se sabe que PXR de los roedores y de los humanos difieren notablemente. Se trata de un receptor nuclear promiscuo con una afinidad por sustancias xenobióticas que ha divergido de manera considerable durante la evolución⁶⁵. Las marcadas diferencias entre las diversas especies analizadas en la secuencia de aminoácidos de los dominios de unión a ligandos de la proteína indican claramente una evolución del gen extraordinariamente rápida y divergente⁶⁶, debido posiblemente a presiones selectivas particulares.

Pero, no solo la evolución explica las divergencias de respuesta entre especies, sino también entre individuos de la misma especie. La variedad genética es la base de la farmacogenética, la rama de la farmacología que hace referencia a la aplicación de la tecnología molecular al estudio y desarrollo de la investigación de fármacos. La intención es llegar a conseguir el tratamiento correcto para el paciente correcto⁶⁷. Esto significa mejorar la eficacia reduciendo los efectos secundarios. Para ello es fundamental entender la variabilidad genética intraespecífica legada de la evolución. En endocrinología nos debe ayudar a mejorar las imperfecciones intrínsecas de las terapias hormonales sustitutivas⁶⁸. De esta manera, podremos, quizás de manera definitiva, adecuar la dosis de tiroxina en el hipotiroidismo, la de hidrocortisona en la insuficiencia adrenal o de la GH en el déficit de esta hormona⁶⁸⁻⁷⁰.

GH: ¿amiga o enemiga?

Uno de los fenómenos que caracteriza al paciente crítico (politraumatizado, gran quemado, séptico) es su estado de hipercatabolismo, es decir, el aumento del *turnover* proteico y el consecuente balance nitrogenado negativo. La

gravedad de la disregulación proteica se relaciona con el pronóstico y con el tiempo de recuperación. Es por ello que hace más de dos décadas se propuso el tratamiento con hormona de crecimiento (GH) en este tipo de pacientes^{71,72}. GH es uno de los agentes anabólicos más potentes. No obstante, la presunción teórica se vino abajo tras la publicación de Takala et al en 1999⁷³. Los autores exponían el resultado de dos trabajos, uno finlandés y otro multinacional. En ambos, los pacientes críticos que habían recibido GH tuvieron una mortalidad que prácticamente duplicaba la de los pacientes no tratados con la hormona. Las principales causas de muerte fueron el fallo multiorgánico y la sepsis⁷³. El artículo de Takala et al hizo abandonar la terapia con GH, aunque autores posteriores han puesto en duda la contundencia de aquellos resultados. Por ejemplo, Raguso et al⁷⁴, tras revisar 42 trabajos publicados, concluyen que la mortalidad del paciente crítico no parece aumentada tras la administración de GH y que el riesgo de sepsis no parece verse incrementado. Más de 10 años después la controversia sigue vigente. Hoy se postula que el enfermo crítico pasa por dos fases consecutivas y bien diferenciadas⁷⁵. En la fase más aguda los niveles de GH se encuentran aumentados, pero existe un cierto grado de resistencia a su acción, por cuanto su hormona efectora (IGF-I) se encuentra francamente reducida (posiblemente por la interacción con ciertas citocinas inflamatorias)⁷⁶. A la fase inicial la sigue otra de más crónica y en la que existe un déficit verdadero de GH. Algunos autores han propuesto que sería en este segundo momento cuando la administración de GH resultaría beneficiosa⁷⁷.

GH es una hormona altamente pleiotrópica y su papel en el paciente crítico debe ser contextualizado dentro del complejo sistema de respuesta al estrés. Este sofisticado programa es, una vez más, fruto de la evolución y es necesario situarlo en el hábitat para el cual fue seleccionado. El «paciente» muy grave del pasado no ingresaba en la UCI, no era asistido con drogas vasoactivas ni sometido a ventilación mecánica. El programa de respuesta al estrés es la suma de diversas «subrutinas» en las que participan, de manera predominante, los sistemas neuroendocrino e inmunológico. Fue positivamente seleccionado como la mejor de las respuestas posibles en el entorno del mamífero críticamente enfermo del pasado. Pero en la actualidad, tendríamos que valorar el significado global del programa para poder determinar cuáles de esas subrutinas se mantienen como adecuadas y cuáles se han convertido en obsoletas (de la misma manera como se analizan las enfermedades de la civilización). En el caso concreto de la GH, se ha propuesto que la primera fase del enfermo crítico (GH elevada, resistencia a su efecto e IGF-I reducida) tendría como finalidad aportar los efectos beneficiosos dependientes de la GH, como la activación del sistema inmune, pero sin los efectos somatotrópicos específicos derivados de IGF-I. El resultado final sería un redireccionamiento del gasto energético hacia aquellas funciones más necesarias para esa situación concreta⁷⁶.

La visión evolutiva de los cambios detectados en el paciente gravemente enfermo nos puede dar la clave para determinar no tan solo la idoneidad del tratamiento con GH, sino también para establecer la efectividad de otras estrategias terapéuticas cuyo uso clínico es motivo de debate^{78,79}, como el tratamiento con glucocorticoides⁸⁰, vasopresina⁸¹ u hormonas tiroideas⁸².

Perspectivas de futuro

Solo la evolución nos puede dar las pistas necesarias para comprender aspectos que aceptamos sin apenas cuestionarlos pero que no alcanzamos a entender. Por ejemplo, estamos acostumbrados a justificar que tan solo la fracción libre de una hormona es la metabólicamente activa y que su forma unida a proteínas representa, únicamente, «un reservorio circulante». Teniendo en cuenta que para la mayoría de las hormonas, las fracciones libres suponen tan solo el 1-5% del total, ¿qué explicación tiene fabricar una cantidad tan elevada de molécula para un rendimiento tan bajo? La óptica darvinista nos dice que tal «despilfarro» es intolerable y que debería tener una justificación más razonable. Teniendo en cuenta, además, que las situaciones de estrés para ese determinado eje hormonal apenas hacen aumentar la fracción libre en un porcentaje irrisorio. Cabe por tanto, preguntarnos si las proteínas transportadoras son, como ha empezado a intuirse, algo más que meros contenedores para pasar a ser consideradas como elementos funcionales en la dinámica hormonal.

Sin lugar a dudas el futuro de nuestra especialidad tiene muchos frentes abiertos. Uno de ellos es entender mejor las causas remotas de enfermedades tan prevalentes como la diabetes mellitus o la obesidad, pero también de otras que han despertado menos interés evolutivo. Por ejemplo, ¿por qué el tiroides es el órgano más comúnmente afectado por la autoinmunidad humana?

Como se ha resaltado anteriormente, otro de los grandes retos de la endocrinología de los próximos años es individualizar las dosis correctas en los déficits hormonales, y la endocrinología evolutiva pueden sernos de gran utilidad. Ante todo cabría entender, por ejemplo, la elevada variabilidad interindividual de los niveles de la mayoría de hormonas. El límite aceptado como fisiológico en los parámetros endocrinológicos es muy superior en comparación con otras variables³³. Todo ello debería hacernos ver que cada paciente es diferente y que sus variaciones genéticas determinan unos perfiles hormonales específicos que nos alejan de lo que se ha dado en llamar la tiranía de la «media dorada»³³.

Finalmente, la endocrinología evolutiva nos debería ayudar a evitar los errores cometidos en el pasado y afrontar el futuro con herramientas que nos dieran más seguridad tanto en el momento de aplicar un tratamiento como en el momento de evaluar nuevas estrategias diagnósticas o terapéuticas. Si lugar a dudas, la ME nos deber ayudar a afrontar los nuevos retos que la sociedad nos propone. Debemos aprovecharla para orientar una actitud coherente ante problemas cada vez más demandantes pero que se apartan de lo estrictamente médico como lo que podríamos denominar «la endocrinología de la estética» o «la endocrinología del envejecimiento»⁸³.

Conclusiones

El ingeniero que se enfrenta a errores recurrentes de la máquina que ha diseñado no solamente debe examinar el problema puntual, sino analizar el diseño original para entender la raíz del problema¹⁹. La ME es una disciplina que complementa la medicina actual. Provee un principio

unificado que permite entender de manera correcta la biología y la enfermedad humanas¹¹. Aporta visión histórica y destaca aspectos a menudo no contemplados en la tecnificada ciencia actual. Así, por ejemplo, enfatiza la interacción entre el organismo y el entorno, demostrando que sin un profundo conocimiento de ambos resulta imposible entender la enfermedad⁹. La ME ofrece principios aplicables a cualquier nivel de los sistemas biológicos, convirtiéndose en el marco unificador para la interpretación global de los fenómenos biológicos que, de otro modo, parecerían ininteligibles⁸⁴.

Tras lamentar el retraso de la medicina en relación con otras áreas de las ciencias biológicas, el extenso trabajo de Williams y Nesse finalizaba con un canto de esperanza sobre el futuro de lo que en 1991 denominaron el «amanecer de la ME»¹. No dudaban de lo que podía aportar a la moderna medicina y proponían modificar los planes de estudio para introducir la disciplina evolutiva en las facultades. Asimismo, expresaban su deseo de que, en adelante, los libros de texto añadieran a las tradicionales secciones de Epidemiología, Etiología, Diagnóstico, etc., otra con el epígrafe de «Consideraciones evolutivas». Pero conscientes de la dificultad que el cambio supondría, proponían empezar de forma más modesta con la creación de programas interdisciplinarios integrados por genetistas, fisiólogos, microbiólogos, químicos, antropólogos y psicólogos, pero también por especialistas de las diferentes áreas de la medicina clínica. En diversas partes del mundo han empezado a darse los primeros pasos⁸⁵. La endocrinología, una de las disciplinas biomédicas más dinámicas^{69,70} y pionera en tantos ámbitos, no debería quedar ajena a esa corriente. Y el reto está en nuestras manos. Afirmaban recientemente Nepomnaschy et al³² que los antropólogos poseen una posición privilegiada para liderar el estudio de la endocrinología evolutiva como motor de las estrategias vitales. Pero nosotros, como endocrinólogos, no debemos renunciar a la faceta médica que la teoría darviniana nos ofrece.

Conflicto de intereses

El autor declara que no existe conflicto de intereses.

Bibliografía

- Williams GC, Nesse RM. The dawn of Darwinian medicine. *Q Rev Biol.* 1991;66:1-22.
- Spotorno AE. Medicina evolucionaria: una ciencia básica emergente. *Rev Med Chile.* 2005;133:231-40.
- Haldane JBS. Disease and evolution. *Ric Sci.* 1949;19 Suppl A: 68-76 (Reproducido en *Curr Science* 1992; 63:599-603).
- Medawar PB. An unsolved problem in biology. London: H K Lewis; 1952.
- Williams GC. Pleiotropy, natural selection, and the evolution of senescence. *Evolution.* 1957;11:398-411.
- Purushotham AD, Sullivan R. Darwin, medicine and cancer. *Ann Oncol.* 2010;21:199-203.
- Nesse RM. How is Darwinian medicine useful? *West J Med.* 2001;174:358-60.
- Gammelgaard A. Evolutionary biology and the concept of disease. *Med Health Care Philos.* 2000;3:109-16.
- Berlim MT, Mantovani A. Evolutionary approach to medicine. *South Med J.* 2001;94:26-32.
- Spochter MA, Strkalj G. Darwinian medicine - an evolutionary perspective on health and disease. *SAMJ.* 2007;97:1044-6.

11. Harris EE, Malyango AA. Evolutionary explanations in medical and health profession courses: are you answering your students' why questions? *BMC Med Educ.* 2005;5.
12. Nesse RM, Schiffman JD. Evolutionary biology in the medical school curriculum. *Bioscience.* 2003;53:585-7.
13. Koch AL. Bacterial. Wall as target for attack: past, present, and future research. *Clin Microbiol Rev.* 2003;16:673-87.
14. Kong KF, Schnepfer L, Mathee K. Beta-lactam antibiotics: from antibiosis to resistance and bacteriology. *APMIS.* 2009;118:1-36.
15. Koch AL. Penicillin binding proteins, B-lactams, and lactamases: offensives, attacks, and defensive countermeasures. *Crit Rev Microbiol.* 2000;26:205-20.
16. Hanson DF. Fever, temperature, and the immune response. *Ann NY Acad Sci.* 1997;813:453-64.
17. Rosenspire AJ, Kindelskii AL, Petty HR. Cutting edge: fever-associated temperatures enhance neutrophil response to lipopolysaccharide: A potential mechanism involving cell metabolism. *J Immunol.* 2002;169:5396-400.
18. Vidal J, Capellini TD, Yeh N, Salleri L, Koff A, Bromage TG. Development and cancer: Two sides of the same coin. *Int Cong Ser.* 2006;1296:147-59.
19. Greaves M. Darwinian medicine: a case for cancer. *Nat Rev Cancer.* 2007;7:213-21.
20. Greaves M. *Cancer: The evolutionary legacy.* Oxford: Oxford University Press; 2000.
21. Nowell PC. The clonal evolution of tumor cell populations. *Science.* 1976;194:23-8.
22. Merlo LM, Pepper JW, Reid BJ, Maley CC. Cancer as an evolutionary and ecological process. *Nat Rev Cancer.* 2006;6:924-35.
23. Maenhaut C, Dumont JE, Roger PP, van Staveren WC. Cancer stem cells: a reality, a myth, a fuzzy concept or a misnomer? *Carcinogenesis.* 2010;31:149-58.
24. Gatenby RA, Vincent TL. An evolutionary model of carcinogenesis. *Cancer Res.* 2003;63:6212-20.
25. Nagy JD. Competition and natural selection in a mathematical model of cancer. *Bull Math Biol.* 2004;66:663-87.
26. Kim JJ, Tannoock IF. Repopulation of cancer cells during therapy: an important cause of treatment failure. *Nat Rev Cancer.* 2005;5:516-25.
27. Hede K. Looking at cancer through an evolutionary lens. *JNCI.* 2009;101:1108-9.
28. Zera AJ, Zhang C. Evolutionary endocrinology of juvenile hormone esterase in *Gryllus assimilis*: direct and correlated responses to selection. *Genetics.* 1995;141:1125-34.
29. Zera AJ, Harshman LG, Williams TD. Evolutionary Endocrinology: the developing synthesis between endocrinology and evolutionary genetics. *Annu Rev Ecol Evol Syst.* 2007;38:793-817.
30. Vitzthum VJ. The ecology and evolutionary endocrinology of reproduction in the human female. *Am J Phys Anthropol.* 2009;140 Suppl 49:95-136.
31. Stearns SC. Life history evolution: successes, limitations, and prospects. *Naturwissenschaften.* 2000;87:476-86.
32. Nepomnaschy PA, Vitzthum VJ, Flinn MV. Evolutionary endocrinology: integrating proximate mechanisms, ontogeny, and evolved function. *Am J Hum Biol.* 2009;21:728-30.
33. Williams TD. Individual variation in endocrine systems: moving beyond the tyranny of the golden mean. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2008;363:1687-98.
34. Chen JD. Evolutionary aspects of exercise. *World Rev Nutr Diet.* 1999;84:106-17.
35. Milton K. Hunter-gatherer diets - a different perspective. *Am J Clin Nutr.* 2000;71:665-7.
36. Phillipson C. Paleonutrition and modern nutrition. *World Rev Nutr Diet.* 1997;81:38-48.
37. Chakravarthy MV, Booth FW. Eating, exercise, and thrifty genotypes: connecting the dots toward an evolutionary understanding of modern chronic diseases. *J Appl Physiol.* 2004;96:3-10.
38. Eaton SB, Cordain L. Evolutionary aspects of diet: old genes, new fuels. *World Rev Nutr Diet.* 1997;81:26-37.
39. Neel JV. Diabetes mellitus: a thrifty genotype rendered detrimental by progress? *Am J Hum Genet.* 1962;14:353-62.
40. Neel JV, Weder AB, Julius S. Type II diabetes, essential hypertension, and obesity as syndromes of impaired genetic homeostasis: the thrifty genotype hypothesis enters the 21st century. *Perspect Biol Med.* 1998;42:44-74.
41. Ozanne SE, Hales CN. Thrifty yes, genetic no. *Diabetologia.* 1998;41:485-7.
42. Reaven GM. Hypothesis: muscle insulin resistance is the (not-so) thrifty genotype. *Diabetologia.* 1998;41:482-4.
43. Speakman JR. A nonadaptive scenario explaining the genetic predisposition to obesity: the predation release hypothesis. *Cell Metab.* 2007;6:5-12.
44. Swinburn BA. The thrifty genotype hypothesis: How does it look after 30 years? *Diabetic Med.* 1996;13:695-9.
45. Bellisari A. Evolutionary origins of obesity. *Obes Rev.* 2007;9:165-80.
46. Lev-Ran A. Human obesity: an evolutionary approach to understanding our bulging waistline. *Diabetes Metab Res.* 2001;17:347-62.
47. Levin BE. Central regulation of energy homeostasis intelligent design: how to build the perfect survivor. *Obesity.* 2006;14 Suppl:192S-6S.
48. Wells CK. The evolution of human fatness and susceptibility to obesity: an ethological approach. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 2006;81:1-23.
49. Campbell BC, Cajigal A. Diabetes: energetics, development and human evolution. *Med Hypotheses.* 2001;57:64-7.
50. Wendorf M, Goldfine I. Excavation of the thrifty genotype. *Diabetes.* 1991;40:161-5.
51. Brand Miller JC, Colagiuri S. The carnivore connection: dietary carbohydrate in the evolution of NIDDM. *Diabetologia.* 1994;37:1280-6.
52. Fernández-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and inflammation in an evolutionary perspective: the contribution of cytokine genotype/phenotype to thriftiness. *Diabetologia.* 1999;42:1367-74.
53. Tremblay A, Boulé N, Doucet É, Woods SC. Is the insulin resistance syndrome the price to be paid to achieve body weight stability? *Int J Obesity.* 2005;29:1295-8.
54. Zafon C. Envejecimiento y resistencia a la insulina. Más allá del síndrome metabólico. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2007;42:302-11.
55. Cone RD. Haploinsufficiency of the melanocortin-4 receptor: part of a thrifty genotype? *J Clin Invest.* 2000;106:185-7.
56. Corbo RM, Scacchi R. Apolipoprotein E (APOE) allele distribution in the world. Is APOE*4 a thrifty allele? *Ann Hum Genet.* 1999;63:301-10.
57. Kagawa Y, Yanagisawa Y, Hasegawa K, Suzuki H, Yasuda K, Kudo H, et al. Single nucleotide polymorphisms of thrifty genes for energy metabolism: evolutionary origins and prospects for intervention to prevent obesity-related diseases. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;295:207-22.
58. Lee HK. Evidence that the mitochondrial genome is the thrifty genome. *Diabetes Res Clin Pr.* 1999;45:127-35.
59. Poulsen P, Andersen G, Fenger M, Hansen T, Echwald SM, Volund A, et al. Impact of two common polymorphisms in the PPARgamma gene on glucose tolerance and plasma insulin profiles in monozygotic and dizygotic twins: thrifty genotype, thrifty phenotype, or both? *Diabetes.* 2003;52:194-8.
60. Turner RC, Levy JC, Clark A. Complex genetics of type 2 diabetes: thrifty genes and previously neutral polymorphisms. *Q J Med.* 1993;86:413-7.

61. Wells JC. Thrift: a guide to thrifty genes, thrifty phenotypes and thrifty norms. *Int J Obes*. 2009;33:1331–8.
62. Shanks N, Pyles R. Evolution and medicine: the long reach of Dr. Darwin. *Philos Ethics Humanit Med*. 2007;2:4.
63. Chang CY, Schiano TD. Review article: drug hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:1135–51.
64. Yokoi T. Troglitazone. *Handb Exp Pharmacol*. 2010;196:419–35.
65. Jones SA, Moore LB, Shenk JL, Wisely GB, Hamilton GA, McKee DD, et al. The pregnane X receptor: A promiscuous xenobiotic receptor that has diverged during evolution. *Mol Endocrinol*. 2000;14:27–39.
66. Willson TM, Kliewer SA. PXR, car and drug metabolism. *Nat Rev Drug Discov*. 2002;1:259–66.
67. Hockett RD, Kirkwood SC, Mitlak BH, Dere WH. Pharmacogenetics in endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:2495–9.
68. Romijn JA, Smit JWA, Lamberts SWJ. Intrinsic imperfections of endocrine replacement therapy. *Eur J Endocrinol*. 2003;149:91–7.
69. Ho KK. Endocrinology: the next 60 years. *J Endocrinol*. 2006;190:3–6.
70. Lamberts SWJ, Romijn JA, Wiersinga WM. The future endocrine patient. Reflections on the future of clinical endocrinology. *Eur J Endocrinol*. 2003;149:169–75.
71. Herndon DN, Barrow RE, Kunkel KR, Broemeling L, Rutan RL. Effects of recombinant human growth hormone on donor-site healing in severely burned children. *Ann Surg*. 1990;212:424–31.
72. Ziegler TR, Young LS, Ferrari-Baliviera E, Demling RH, Wilmore DW. Use of human growth hormone combined with nutritional support in a critical care unit. *J Parenter Enteral Nutr*. 1990;14:574–81.
73. Takala J, Ruokonen E, Webster NR, Nielsen MS, Zandstra DF, Vundelinckx G, et al. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. *New Engl J Med*. 1999;341:785–92.
74. Raguso CA, Genton L, Kyle U, Pichard C. Management of catabolism in metabolically stressed patients: a literature survey about growth hormone application. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2001;4:313–20.
75. Van den Berghe G, De Zegher F, Bouillon R. Clinical Review 95: Acute and prolonged critical illness as different neuroendocrine paradigms. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:1827–34.
76. Taylor BE, Buchman TG. Is there a role for growth hormone therapy in refractory critical illness? *Curr Opin Crit Care*. 2008;14:438–44.
77. Vincent JL. Metabolic support in sepsis and multiple organ failure: more questions than answers. *Crit Care Med*. 2007;35:5436–40.
78. Sandrock CE, Albertson TE. Controversies in the treatment of sepsis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010;31:66–78.
79. Torgersen C, Dünser MW, Schmittinger CA, Pettilä V, Ruokonen E, Wenzel V, et al. Current approach to the haemodynamic management of septic shock patients in European intensive care units: a cross-sectional, self-reported questionnaire-based survey. *Eur J Anaesthesiol*. 2010 (epub ahead of print).
80. Gross AK, Winstead PS. Current controversies in critical illness-related corticosteroid insufficiency and glucocorticoid supplementation. *Orthopedics*. 2009;32:9.
81. Maybauer MO, Walley KR. Best vasopressor for advanced vasodilatory shock: should vasopressin be part of the mix? *Intensive Care Med*. 2010;36:1484–7.
82. Bello G, Paliani G, Annetta MG, Pontecorvi A, Antonelli M. Treating nonthyroidal illness syndrome in the critically ill patient: still a matter of controversy. *Curr Drug Targets*. 2009;10:778–87.
83. Zafon C. Los nietos de Adán y Eva. ¿Por qué la naturaleza nos hace envejecer? Barcelona: Marge Books; 2010.
84. Avise JC, Ayala FJ. In the light of evolution III: two centuries of Darwin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106 suppl 1: 9933–8.
85. Nesse RM, Bergstrom CT, Ellison PT, Flier JS, Gluckman PD, Govindaraju DR, et al. Making evolutionary biology a basic science for medicine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107: 1800–7.