

MARIO SALAZAR MALLÉN

LA VARIACION
INDIVIDUAL.
SUS CAUSAS,
ALGUNAS DE SUS
CONSECUENCIAS
DESDE LOS PUNTOS
DE VISTA
BIOLOGICO Y MEDICO:

EN LA FAMOSA “Declaración de la Independencia de los Estados Unidos”, proclamada el 4 de julio de 1776, se afirma en términos categóricos la igualdad de los seres humanos. El texto del párrafo que nos interesa está redactado como sigue: “Sostenemos que son de por sí evidentes las siguientes verdades: todos los hombres son creados iguales y el Creador los dota con ciertos derechos inalienables, como son los de vivir, disfrutar de libertad y buscar la felicidad”.

No era una novedad a fines del siglo XVIII hablar de la igualdad de los hombres, ideal expresado por los reformadores de la Iglesia Católica desde el siglo XVI y manifestado con meridiana claridad por el filósofo Locke en el siglo XVII, pero importa hacer resaltar que los padres de la Independencia Norteamericana produjeron un documento esencialmente político y que iba a servir de sustento a su constitución, legal, de aquí que el manifiesto redactado por Jefferson sea, históricamente hablando, revolucionario.

No obstante el generoso contenido de la “Declaración”, es indudable que ésta fue recibida con frialdad o con hostilidad por importantes sectores de opinión. Culturalmente estaba en contraposición con las civilizaciones de Oriente, por motivos religiosos no era aceptable por los calvinistas, los judíos y los musulmanes y resultaba, en fin, incompatible con los intereses de los granjeros y con las experiencias en los reinos animal y vegetal, de los criadores de animales y de los horticultores.

Ahora bien, mientras que los primeros reformadores ingleses y alemanes (Lutero por ejemplo), apoyaban en las Escrituras el postulado de la igualdad e insistían en el aspecto puramente religioso de la misma (igualdad ante Dios), los teóricos de la Independencia de los Estados

Unidos faltos de argumentos científicos y en consonancia con la filosofía idealista propia de su tiempo, tuvieron que recurrir a afirmar la "validez en sí" de su tesis, entrando desde entonces en conflicto con numerosos hechos de observación corriente y, posteriormente, con las leyes de la Biología.

El primero que se ocupó en hacer un análisis riguroso de la variabilidad en la especie humana fue el matemático Quetelet, quien revisando las estaturas de un poco más de 25,000 soldados encontró que las tallas se repartían siguiendo una distribución gausiana, es decir, de acuerdo con la ley del azar.

Al mismo tiempo que Quetelet, pero siguiendo otro camino, el monje Gregorio Mendel, mediante experimentos de cruce con variedades de chícharos, descubría el mecanismo de la transmisión hereditaria de las diferencias de los individuos pertenecientes a la misma especie y al enunciar sus leyes ponía los cimientos de la moderna Genética. Expresando con criterio moderno, las leyes de Mendel dicen lo que sigue

1º Ley de la segregación de los caracteres: de acuerdo con los datos experimentales se concluye que los caracteres que se manifiestan en los individuos están bajo el dominio de pares de factores (los "genes" de la Genética clásica), cuyos componentes se separan ("segregan") en el momento de la formación de las células germinales, yendo cada uno a diferente gameto.

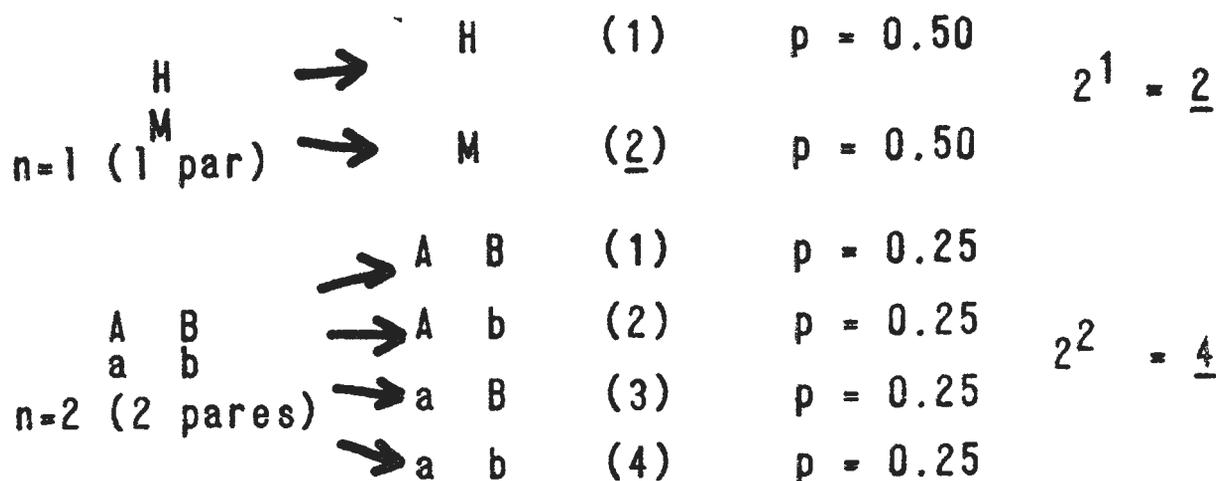
2º Ley del reparto independiente de los caracteres: en términos generales (las excepciones son los casos de ligamiento génico), los factores pertenecientes a diferentes parejas se reparten independientemente unos de los otros.

Una vez que de Vries, Correns y Tschermak hicieron del conocimiento del mundo científico los trabajos de Mendel, numerosos investigadores realizaron experimentos de cruces con diversas especies del mundo vegetal y del animal, obteniendo con asombrosa constancia la verificación para múltiples manifestaciones de los principios mendelianos. Biológicamente hablando, los datos numéricos no dejaban lugar a dudas, los caracteres se presentaban según lo previsto por la teoría, repartiéndose en la prole conforme a las leyes del azar.

En el principio, sin embargo, faltaron al mendelismo dos elementos de apoyo para elevarse a la categoría de teoría general de la Herencia. El primero fue de orden citológico, pues los biólogos necesitaban identificar en la célula las estructuras que debían de servir de soportes a los factores

G R A F I C A 1

FORMACION DE LOS GAMETOS MEDIANTE SEGREGACION DE LOS CARACTERES



y si "n" = 23 (el hombre), $N = 2^{23} = 16\ 779\ 328$

hereditarios previstos por Mendel. Este obstáculo desapareció cuando Boveri y Sutton (1902, 1903) observaron que los cromosomas cumplían con los requisitos necesarios por tratarse de elementos siempre presentes en las células que tienen posibilidad de multiplicarse cuyo número se conserva constante dentro de la misma especie, mismo que siendo igual para las células somáticas, se reduce mediante un reparto al azar de los elementos de cada pareja, tocando precisamente la mitad a cada gameto.

Así tenemos que de acuerdo con la teoría cromosómica de la herencia, de una célula germinal (ovogonia o espermatogonia) con un par de cromosomas (un elemento del par sería de origen paterno y el otro materno), resultarían con igual probabilidad dos clases de gametos ($p = 0.50$ para cada uno). Partiendo de una célula con dos pares de cromosomas, las clases de gametos posibles serían 4, cada uno con la misma probabilidad ($p = 0.25$) y así sucesivamente hasta llegar al caso del hombre cuyas células están compuestas por 23 parejas de cromosomas, pudiendo por lo tanto dar lugar a 2^{23} gametos diferentes (16 779 328) e igualmente probables. Por si faltara elocuencia como índice de medida las posibilidades de variabilidad de los hijos a la cifra anterior, recordamos que en la unión de los gametos para la formación del huevo, interviene también el azar,



Fig. 1

siendo por lo tanto el número y la probabilidad de cada una de las posibles uniones igual al cuadrado de 16 779 328 o sea nada menos que unos 280 000 000!

El segundo elemento que necesitaba el mendelismo para alcanzar su actual posición, era el de ser aplicable al caso del hombre. Todavía en 1909, en efecto, un genetista de la categoría de Bateson se lamentaba de la falta de aplicación de las leyes de la herencia a casos de caracteres humanos normales y, sin embargo, un año antes, Epstein y Ottenberg habían lanzado la hipótesis de que los aglutinógenos pertenecientes al sistema ABO de grupo sanguíneo se heredaban siguiendo las reglas Mendelianas. Pero transcurrirían todavía algunos años para que Bernstein diera rigurosa confirmación a lo propuesto por los autores mencionados y cerca de medio siglo para que los estudios de la individualidad inmunológica de la sangre humana confirmaran con no menos de 11 ejemplos, la validez de la primera y de la segunda leyes de Mendel.

En la actualidad, pues, y teniendo como guía las bases sentadas hace un siglo por el insigne monje austríaco, podemos decir que conocemos las razones, la mecánica y, aunque con muy importantes restricciones, la química de las diferencias individuales, mismas que tienen diferente carácter y que con fines didácticos pasaremos a enumerar en el orden que sigue:

1º Diferencias individuales debidas a la aparición de caracteres ausentes en los antepasados: la composición y el comportamiento de las unidades hereditarias no son constantes. Desde 1900 (de Vries) se sabe que los elementos del plasma germinal pueden sufrir cambios bruscos ("sports" o mutaciones), mismos que pueden ser precipitados mediante el empleo de ciertas sustancias químicas y de las radiaciones penetrantes.

Penrose ha explicado como resultado de la aparición de mutantes la existencia de no menos de 29 rasgos patológicos, entre los que quedan incluidos la epiloia, la hemofilia, la idiocia amaurotica familiar, la esquizofrenia, etc.

Las mutaciones ocurren con relativa rareza (1 x 50 000 generaciones y por gene, aproximadamente) y por ser generalmente adversas desde el punto de vista de la selección, no tienden a extenderse; en la práctica y desde el punto de vista de su influencia en la historia contemporánea debemos recordar la ocurrida a la reina Victoria de Inglaterra y que tuvo como resultado que los gobernantes de Rusia y de España transmitieran a sus hijos la hemofilia, constituyendo así un elemento mas en contra de la

continuación de la monarquía en sus respectivos países. Recientemente (1954) Henningsen y Jacobsen reportaron el caso de un niño nacido con un carácter mutante, perteneciente al sistema de grupo sanguíneo MNS, pero sucesos como éste son ciertamente excepcionales si se les examina a la luz de los centenares de miles de casos de herencia normal del grupo sanguíneo y parecen enseñarnos como, desde el punto de vista de la evolución, las mutaciones ocupan en las condiciones actuales un papel ciertamente interesante, pero indigno de disfrutar, a corto plazo, un papel importante.

2° Diferencias individuales originadas por la diferente distribución de los caracteres heredados: La consecuencia del reparto de los materiales hereditarios según las leyes del azar tiene resultados sobresalientes en lo tocante a la variabilidad de los individuos (ver antes) y, más aún, puede resultar en la manifestación de caracteres nuevos, es decir, ausentes en los progenitores.

Para darnos cuenta de la magnitud e importancia de las diferencias impuestas por la segregación de los caracteres y la formación de los gametos, podemos tomar como ejemplo las diferencias de comportamiento normal y patológico observadas entre sujetos con la misma composición hereditaria (gemelos univitelinos) y los hermanos no gemelos o, lo que para el caso resulta igual, los gemelos bivitelinos: compruébase así que existen caracteres total e indiscutiblemente condicionados genéticamente como son el color de la piel, el del cabello, el de los ojos, las huellas digitales y los antígenos de grupo sanguíneo y que en relación con todos estos los gemelos univitelinos se comportan idénticamente, mientras que los bivitelinos lo hacen como cualquier clase de hermanos. Pero más interesante por su trascendencia resulta el cociente de inteligencia en unos y otros hermanos, fenómeno investigado por Newman, Freeman y Holzinger, quienes encontraron valores prácticamente iguales tratándose de gemelos univitelinos criados en el mismo ambiente y una semejanza todavía pronunciada en los casos de hermanos genéticamente iguales educados en medios distintos.

Más impresionantes todavía resultan los estudios de Lange, quien preocupado por conocer las causas de la criminalidad, buscó los antecedentes de delitos en parejas de gemelos uni y bivitelinos, encontrando que en 10 de las 13 parejas genéticamente iguales, ambos gemelos eran criminales, en contraste con lo ocurrido tratándose de 16 gemelos diferentes, entre quienes solo un par reveló en los dos hermanos comportamiento criminal.

T A B L A 1

PARECIDO (CORRELACION)	ENTRE	LOS	GEMELOS
estatura	+ 0.93		+ 0.65
peso	+ 0.92		+ 0.63
inteligencia (Binet)	+ 0.86		+ 0.60
inteligencia (Otis)	+ 0.92		+ 0.62
edad escolar	+ 0.89		+ 0.70
velocidad para golpear	+ 0.69		+ 0.38

Carter, 1962

En vista de lo dicho no resulta sorprendente observar como aún en la génesis de enfermedades que se consideran de origen exógeno, la composición hereditaria del individuo resulta poco menos que decisiva, tal es el caso de la tuberculosis, padecimiento en el que según los estudios de Burnet coincidieron el 87% de los gemelos univitelinos y solamente el 25.6% de los bivitelinos, cuyo comportamiento al respecto fue prácticamente igual que el de los otros hermanos.

Desde el punto de vista inmunológico, en fin, se sabe que aprovechando los sistemas de grupo sanguíneo pueden individualizarse prácticamente millones de sangres (Race y Sanger) y, más aún, que existen en los glóbulos rojos aglutinógenos llamados "privados" que son característicos de ciertas familias, Race y Sanger dan una lista de 13 de estos factores, advirtiendo que la enumeración que hacen no comprende a todos los mencionados en la literatura.

3º Diferencias en relación con la raza: sin entrar a discutir asuntos de terminología, creemos consecuente afirmar que existen para definir a las diferentes razas genéticamente, dos distintas clases de elementos:

En primer lugar hay rasgos que pertenecen exclusivamente a determinados individuos con antepasados comunes y que son (o fueron) habi-

T A B L A 2

TUBERCULOSIS EN LOS GEMELOS

Parentesco (caso índice)	Con Tuberculosis
gemelos univitelinos	87 %
gemelos bivitelinos	25.6 %
entre hermanos no gemelos	25.5 %
esposos	7 %

Burnet, 1953

tantes de zonas geográficas determinadas, tal ocurre con el color negro o blanco de la piel, con la estructura del cabello y con la presencia de tal o cual antígeno en la sangre, como es el caso llamado carácter "Diego" exclusivo de los "mongoloides" y de los indígenas americanos, el "Kell", propio de los caucasoides y el "Henshaw", exclusivo de los negros.

En segundo término deben considerarse otros caracteres que sin ser propios de determinado grupo racial, sí mantienen una frecuencia característica y diferente en las distintas razas, cosa que sucede tratándose de la forma de los ojos, del gusto por la feniltiocarbamida, del predominio de tal o cual aglutinógeno de grupo sanguíneo, etc.

En las condiciones actuales, pues, existen medios objetivamente válidos para diferenciar las razas humanas, mismos que alcanzan su máxima estabilidad cuando se parte de constelaciones o grupos de factores y siempre que no se incurra en el error de pretender incluir en la clasificación racial rasgos físicos cuya interpretación es todavía dudosa o elementos culturales.

4° Diferencias intraespecíficas no relacionadas con una distribución geográfica: trátase aquí de un concepto excepcionalmente importante y cuya definición debemos a Ford (1940).

El hecho es que en el mismo "habitat" y entre individuos pertenecientes a la misma especie, se observan dos o más caracteres hereditarios

T A B L A 3

RELACION DEL CARACTER HEMATIES FALCIFORMES CON EL PALUDISMO ENDEMICO

Lugar	Número	Con H.F	Endemia
Kampala	334	19.5 %	+
Bundibugyo	220	39.1 %	+
Luo (Kisumu)	288	25.7 %	+
Kabale	206	1 %	-
Nairobi	227	0.4 %	-
Machakos	213	0	-

Allison, 1954 (modificado)

en proporciones tales que el mas infrecuente de ellos no puede mantenerse mediante mutaciones. Ahora bien en esta forma de variabilidad debe de tomarse en cuenta que los diferentes genes solo pueden comportarse como perjudiciales, benéficos o neutrales para sus portadores.

Un ejemplo de dimorfismo en la especie humana, es el de la coexistencia de los sexos masculinos y femenino, fenómeno absolutamente necesario desde el punto de vista de la no extinción de la humanidad y cuyo cumplimiento dando frecuencias prácticamente iguales para los dos sexos, sugiere la intervención de poderosos y precisos mecanismos selectivos.

Otros casos de polimorfismo, interesantes desde el punto de vista de la selección y con singular valor para ilustrar la trascendencia del fenómeno que nos ocupa, están representados por la presencia simultánea en las poblaciones blancas, de los aglutinógenos Rh = (D) y Rh — (cde, sobre todo). Como el factor Rh negativo resulta adverso desde el punto de vista de la selección, tendería a desaparecer (dimorfismo transitorio) de no existir como mecanismo compensador y suficiente una tendencia a que las uniones de madre negativas con padre heterocigoto "sobrecompensaran" con mas prole las pérdidas de los hijos con enfermedad hemolítica (Race y Glass), tratase pues, en este caso también, de un polimorfismo en equilibrio.

El carácter determinante de los hematíes falciformes es adverso en el

sentido de que los homocigotos sufren una forma de anemia grave que los conduce a la muerte antes de que lleguen a la madurez, de aquí que el gene patológico tendiera a una rápida desaparición, de no darse la circunstancia de que los sujetos heterocigotos son casi inmunes para el paludismo; tratándose casi siempre de negros o de blancos habitantes de zonas malarológicas, esta ventaja interviene desde el punto de vista de la selección muy favorablemente, teniendo como resultado una forma más de polimorfismo en equilibrio.

La situación es semejante, aunque indudablemente mas compleja, tratándose de la deficiencia de los glóbulos rojos de la enzima glucosa-6-fosfato-dehidrogenasa, cuya presencia en estado homocigoto en las mujeres o en el cromosoma X del hombre, resulta en la predisposición a brotes de anemia, consecutivamente a la ingestión de habas (*fava vulgaris*) o la administración de ciertos medicamentos, entre los que se incluyen las sulfanilamidas, la fenacetina, la antipirina, el probenecid, el PAS, los nitrofuranos, el cloramfenicol, la primaquina etc. (Larizza y col. 1960).

El déficit enzimático resulta, pues, francamente adverso para sus portadores y así se explica su ausencia en la población general, pues no teniendo preferencia racial, solo se le observa en el Sur de Portugal, en la cuenca del Mediterráneo, en el Asia Menor, en el Africa y en Asia tropicales y en el Archipiélago de las Filipinas, es decir, en zonas malarológicas, pero probablemente el factor hereditario se conserva en equilibrio, en virtud de que sus portadores heterocigotos, en este caso las mujeres, disfrutan de la ventaja de ser relativamente inmunes para el paludismo (ver a Motulsky y a Allison, 1961 y 1960).

De gran interés antropológico, etnológico y médico, es el caso representado por los factores ABO de grupo sanguíneo, mismos cuya distribución y equilibrio actual, estuvieron y están seguramente sometidos a la influencia de factores adversos y favorables cuyo respectivo valor desde el punto de vista de la evolución apenas comenzamos a entrever: la úlcera duodenal es mucho mas común en los individuos del grupo "O", y el cáncer del estómago en los pertenecientes al "A", la enfermedad hemolítica por incompatibilidad materno-fetal debida al antígeno "D" del feto, es más frecuente si se trata de uniones compatibles dentro del sistema ABO, y es muy posible que los sujetos AB sean menos susceptibles a la infección por *pasteurella pestis* que los "O", y que los del grupo "B" y "O" tengan inmunológicamente ventajas frente a la infección variolosa, en comparación con los "A".

No menor importancia que la de los ejemplos anteriores puede llegar a demostrarse en los casos de polimorfismo para el carácter de gustar la "feniltiocarbamida" y metabolismo de la isoniacida, tratándose del primero se adivina la importancia selectiva del gusto refinado en los "Negritos" (Lugg, 1962) en comparación con la falta de gusto y los umbrales mas bajos de los europeos y tratándose del segundo resulta casi evidente su influencia en lo tocante al efecto antituberculoso del medicamento. Existe ya un capítulo de la Genética Humana, llamado "Farmacogenética" y recientemente se publicó un pequeño volumen que trata exclusivamente de este tema, sucesos que son suficientemente elocuentes, según opinamos, para dar expresión a la importancia actual y para el futuro de este tipo de conocimientos.

Para finalizar podemos decir, pues, que desde el punto de vista científico la desigualdad humana es una regla cuyo cumplimiento solo tiene como excepciones los casos de los gemelos univitelinos (unos tres casos por millar de nacimientos, en Inglaterra). Las consecuencias filosóficas y políticas de lo dicho, aunque de incalculable trascendencia, desbordan los límites de esta disertación, aunque podemos adelantarnos a afirmar que toda organización de la sociedad que soslaye tan importante hecho, y por idealista que sea la intención que la anime, estará condenada como lo han estado otros intentos utópicos, al fracaso.

En el aspecto puramente médico nuestra conclusión es solamente corroborativa de un viejo concepto, amenazado de olvido por quienes deslumbrados por el adelanto técnico que presenciamos, pretenden hacer de profetas de una era de trabajo clínico mecanizado y de diagnóstico mediante la sustitución de la elaboración mental, del Arte de Hipócrates, por los modernos cerebros electrónicos, sin tomar en cuenta que si la Patología es una ciencia, la enfermedad es solamente una abstracción, siendo el fundamento de ambas la Clínica para la cual no hay enfermedades, sino una gama infinitamente variable de enfermos.

REFERENCIAS

1. Bateson W. y Punnett R. C.: "Experimental Studies in the Physiology of Heredity", Reports to the Evolution Committee of the Royal Society, Nos. 2, 3 y 4, 1905 a 1908.
2. Bauer J.: "Herencia y Constitución", Marín Editor, 1930.
3. Boyd W. C.: "Natural Selection and Disease" en "Proceedings of the Conference on Genetic Polymorphysm and Geographic Variations of Disease", Grune & Stratton, 1961 p. 1 y sgts.

4. Burnet M.: "*Natural History of Infectious Disease*", Cambridge, 1953.
5. Carter C. O.: "*Human Heredity*", Pelican, 1962.
6. Dunn L. C. y Dobzhansky T.: "*Herencia, Raza y Sociedad*", Fondo de Cultura Económica, 1950.
7. Fischer R., Griffin F., England S. y Garn S. M.: "*Taste Thresholds and Food Dislikes*", *Nature* 191, 1328, 1961.
8. Ford. E. B.: "*Genetics for Medical Students*", Methuen, 1948.
9. Haldane J. B. S.: "*The Inequality of Man*", Pelican, 1938.
10. Haldane J. B. S.: "*Heredity et Politique*", Presses Universitaires, 1948.
11. Larizza O., Brunetti B. y Grignani F.: "*Enzyme Deficiency Haemolytic Anemias*", *Lancet* 1: 601, 1960.
12. Mendel G.: "*Experiments in Plant Hybridization*" traducción del trabajo original en "*Classic Papers in Genetics*", Prentice-Hall, 1959.
13. Motulsky A. y Campbell-Kraut J.: "*Population Genetics of Glucose 6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency of the Red Cell*, en *Proc. Conf. Gen. Polymorph. and Geograph. Var. of Dis.* p. 159 y sgts.
14. Penrose L. S.: "*Outline of Human Genetics*", Heineman, 1959.
15. Pettenkoffer H. J., Stoss B., Helmbold W. y Vogel F. carta a *Nature*, 193: 445, 1962.
16. Race R. R. y Sanger R.: "*Blood Groups in Man*", Oxford, 1962.
17. Springer G. F. y Wiener A. S.: "*Alleged Causes of the Present Day World Distribution of the Human ABO Blood Groups*". *Nature*, 193: 444, 1962.
18. Sutton W. S.: "*The Chromosomes in Heredity*", *Biological Bulletin* 4: 251, 1903.