

MAPA VERSUS TERRITORIO EN CIENCIA: ESPECIAL REFERENCIA A LA BIOMEDICINA

Manuel Varela Entrecanales

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Móstoles (jubilado)

Maria José Mestre de Juan

Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Móstoles (jubilada)

RESUMEN

En textos previos (Varela, 2025; Varela-Entrecanales & Mestre-de-Juan, 2025) se discute la imbricación entre Materia e Información, que es en cierta medida la forma en que el pensamiento dualista persiste en nuestros tiempos. Estas dos “formas de la Realidad” están íntimamente entrelazadas (no puede existir una sin la otra), pero a la vez son distintas y obedecen a distintas reglas, evocando la polaridad yin/yang del pensamiento taoísta. En (Varela, 2025; Varela-Entrecanales & Mestre-de-Juan, 2025) se comenta ampliamente el tema, y se ofrecen múltiples ejemplos.

Esta polaridad Mapa/Territorio también es ubicua en Ciencia, y en cuanto uno se sensibiliza con esta dicotomía, es imposible no encontrarse con ella constantemente. En esta sección se comentarán algunos campos concretos que se han desarrollado muy en relación con esta frontera, o en los que esta dualidad es especialmente patente. La lista es obviamente no exhaustiva, y espero que el lector tome gusto a buscar y encontrar esta dualidad en casi todos los aspectos de la vida corriente.

Una parte significativa estará dedicada a las ciencias biomédicas. La distancia entre el “diagnóstico médico” (Mapa) y el “padecimiento concreto del enfermo” (Territorio) -en cierto modo, una forma de entropía en el sentido que se discute más abajo- está en la base de muchos de los problemas que surgen en la relación médico-enfermo. Además, el “Mapa” sobre el que asienta nuestra ciencia médica (basado en el concepto de enfermedad) se está agrietando de forma acelerada, y es necesario analizarlo y buscar alternativas. Por eso, los aspectos médicos van a ocupar una parte significativa de este texto.

1. TIEMPO-TERRITORIO, TIEMPO-MAPA

La dicotomía Mapa/Territorio se refleja muy bien en nuestra(s) concepción(es) del Tiempo, y probablemente ya fue considerada por los griegos clásicos, con la doble denominación de *kairós* y *cronos*.

En la tabla 1 se ofrecen muy esquemáticamente alguna de las características fundamentales del Modo Territorio y Modo Mapa.

Tabla 1

Modo Territorio	Modo Mapa
Continuo	Discreto
Analógico	Digital
Lógica contextual	Lógica de 3º excluido
Aprendizaje heurístico	Aprendizaje algorítmico
Pensamiento holístico	Pensamiento analítico
Causas	Razones
Ejemplos	
Interpretación musical	Partitura
Plato de cocina	Receta
Representación teatral	Texto

1.1. Tiempo-Territorio

Existe un Tiempo-Territorio vivencial, que frecuentemente se representa como un río en el que estamos inmersos. Es un tiempo absoluto, inmutable, asimétrico e irreversible. Aunque conceptualmente difícil de definir, es intuitivamente evidente. Es el tiempo vivencial, de la vejez y de la muerte.

Sin embargo, con ser intuitivamente indiscutible, plantea problemas importantes. Nuestra concepción del Tiempo-Territorio se ha desarrollado evolutivamente a lo largo de milenios, en los que nos hemos movido en unos espacios y a unas velocidades en las que no existen diferencias significativas entre la física clásica y la física cuántica o relativista. Esto nos ha inculcado una concepción del tiempo como constante uniforme, absoluta, independiente del espacio y de la velocidad.

Sin embargo, a principios del siglo XX la Física Relativista desmontó esta concepción, y demostró que el tiempo no "transcurre a la misma velocidad" en todas partes (Einstein & Infeld, 1938a). Aun sabiendo esto, durante algunos años hemos podido vivir obviando estos hechos, sin enfrentarnos a problemas reales. Pero nuestra tecnología ya no puede omitir estos detalles (por ejemplo, los sistemas de geolocalización que utilizamos (GPS, apps de móviles) introducen este factor para mejorar la ubicación). Igualmente, la Física Cuántica rebate la idea de un tiempo homogéneo, y postula un tiempo "granular", con una "unidad de tiempo" indivisible (del orden de 10^{-44} segundo), por debajo de la cual no se puede hablar de tiempo.

En suma, estamos en una situación similar a la del hombre renacentista con la Tierra esférica: podía "saberlo intelectualmente", sin terminar de creérselo de verdad, y ello no afectaba a su vida. Esto ahora ya no sería mantenible. ¿Hasta cuándo podremos mantener nosotros la falacia del tiempo absoluto?

1.2. Tiempo-Mapa

Existe otro Tiempo-Mapa, que es el tiempo medible y calculable. Aunque parece una simple abstracción del Tiempo-Territorio, exige un tratamiento previo que lo desnaturaliza y cambia profundamente. En esencia, este Tiempo-Mapa necesita ser proyectado y convertido en un espacio homogéneo (Bergson, 1927), donde esta secuencialidad puede ser tratada "en bloque" (y no es casual que las redes cerebrales que manejan la percepción temporal estén estrechamente vinculadas con el manejo del espacio (Buonomano, 2018)). Así tratado, el tiempo adquiere características nuevas: se convierte en homogéneo y simétrico, puede acelerarse o retrasarse, incluso puede invertirse.

Esta "desnaturalización" ofrece a cambio posibilidades extraordinarias, y muy especialmente, la capacidad de su manejo abstracto: puede introducirse en cálculos y hacer predicciones. Esta es la dimensión "tiempo" que está en el origen del Cálculo inventado (¿o descubierto?) por Newton y que ha alimentado el desarrollo explosivo de la Física y la Tecnología.

Un paso cualitativamente nuevo ha sido la digitalización de este Tiempo-Mapa. El ejemplo clásico es la transformada rápida de Fourier (Fast Fourier Transform, FFT), que se comenta más abajo. La FFT se basa en la capacidad de representar cualquier forma por una suma de trenes de onda de frecuencia, amplitud y fase determinadas. Así, una serie temporal puede ser descrita "instantáneamente" por un conjunto de frecuencias y amplitudes. En ingeniería, esto se llama pasar del "modo tiempo" al "modo frecuencia", y en el fondo, consiste en colapsar una serie temporal en el espacio. Naturalmente, por el camino, ha desaparecido el tiempo "vivencial". Idealmente, si este *colapso* fuera perfecto estaríamos en la situación del Dios que comenta Laplace (Wikipedia, 2017): "... *para tal intelecto nada podría ser incierto y el futuro, así como el pasado, estaría frente sus ojos.*"

Sin embargo, siempre existe un hiato. Una descripción "completa" de la serie temporal exigiría un conjunto infinito de frecuencias. En la práctica solo se puede utilizar un conjunto finito de frecuencias, y por ello forzosamente la FFT pierde detalles. Como veremos en varios otros ejemplos (Cálculo, fractales, etc), el concepto de infinito es un puente (o una barrera) entre el Mapa y el Territorio.

Como en todos los ejemplos de salto del Territorio al Mapa, la digitalización de una realidad analógica implica una pérdida de detalle (a cambio de un enorme poder). Este hiato entre Mapa y Territorio (que veremos cada vez que se produce el salto) puede hacerse tan pequeño como se quiera. A efectos de archivos de sonido, la diferencia puede ser inapreciable al oído humano (y de hecho, las técnicas de digitalización han mejorado sensiblemente la calidad de la mayoría de los registros sonoros), pero este hiato es en esencia insalvable.

1.3. Presentismo / eternalismo

Estas dificultades en el concepto de Tiempo se reflejan en dos formas distintas de concebirlo (Buonomano, 2018; Rovelli, 2019).

Por un lado, la corriente presentista, que considera que sólo el presente es real. El pasado se mantiene sólo en la memoria, y el futuro es sólo hipotético y no está determinado. Esta concepción "Territorio" sintoniza bien con la sensación que tenemos todos del tiempo como un flujo que nos atraviesa, mientras que nosotros solo existimos en el presente.

Por contra, el pensamiento eternalista ("Mapa") defiende que el presente (el "ahora") es similar al "aquí", y solo es relevante para el observador, pero no puede convertirse en una categoría absoluta. Una de sus formulaciones recurre a un espacio-tiempo de Minkowski, con tres dimensiones espaciales y una temporal. Como analogía, si imaginamos una realidad bidimensional (vivir en un plano), podríamos hacer un tubo de planos secuenciales, de forma que cada plano correspondiera a un momento temporal, y la dimensión "tiempo" fuera el eje del tubo

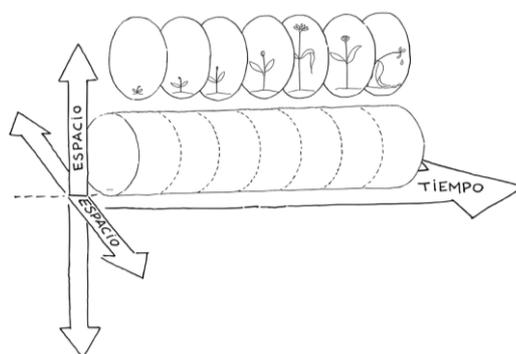


Fig. 1.- Esquema de espacio de Minkowski en una realidad bidimensional (Figura de J. Sánchez)

El espacio-tiempo de Minkowski sería la extensión de este modelo a un espacio tridimensional con el tiempo como cuarta dimensión.

La polaridad presentismo/eternalismo sintoniza también con la clásica distinción entre memorias episódicas y memorias semánticas. Las memorias episódicas evocan momentos puntuales, muchas veces con fuerte carga emotiva (p. ej. la muerte de un ser querido, una relación afectiva especial, etc). Por contra, las memorias semánticas son “información-Mapa” (p. ej. cuál es la capital de Rusia, o qué es un rinoceronte). Las memorias episódicas tienen un sello temporal (y entre varias, podemos ordenar cuál ocurrió antes). Las memorias semánticas no tienen ese sello temporal, y probablemente no podamos recordar cuándo aprendimos la capital de Rusia, a no ser recurriendo a una memoria episódica (p. ej. las clases de geografía del colegio). Y, sin embargo, necesitamos la memoria semántica para grabar la episódica (para recordar el susto de ver un tigre, hay que saber qué es un tigre).

En suma, podemos plantearnos un tiempo-Territorio, presentista, apoyado en memorias episódica, frente a un tiempo-Mapa, eternalista, apoyado en memorias semánticas.

1.4. El problema del observador

Es difícil superar la impresión ingenua de que el tiempo que percibimos es un reflejo fiel de una variable “objetiva”, externa y constante. Esta idea tan intuitiva del tiempo-camino o tiempo-río es uno de los más claros ejemplos de las “metáforas somatizadoras” en las que estamos encerrados (Lakoff & Johnson, 1999a, 2013) y que nos resultan tan difícil superar. Cuando estas metáforas son realmente exitosas se hacen invisibles, y pasamos a considerarlas una representación fiel de la realidad. Así, entendemos nuestros ojos como ventanas a través de las que vemos la Realidad. En el caso del tiempo, consideramos que es una realidad objetiva, externa al individuo, que fluye (metáfora del río o del camino). Esto condiciona decisivamente nuestra forma de relacionarnos con él y olvidamos este componente metafórico (D. Hoffman, 2015; D. Hoffman, 2016)

Y sin embargo, esta visión es ya insostenible. Por un lado, como se ha comentado antes, la física cuántica y relativista ha producido evidencias que son incompatibles con esta “concepción de sentido común”.

Por otro lado, existen muchos datos que demuestran que el tiempo percibido es una variable profundamente “editada”. Hay numerosos ejemplos de cómo la percepción del tiempo depende de variables espaciales. Por ejemplo, se sabe que la percepción del tiempo que separa dos fenómenos está influenciada por la distancia física entre los fenómenos (efecto kappa (Huang & Jones, 1982)), y que existe una tendencia a representar el tiempo en una línea horizontal (efecto STEARC (Ishihara et al., 2008)). Se puede demostrar que nuestra mente “borra” el tiempo en que los ojos parpadean o tienen movimientos sacádicos (Burr et al., 1994) (¡lo que puede extenderse hasta una hora diaria!); existe una “ventana temporal de integración” en la que la mente “pega” como simultáneos dos estímulos temporalmente desfasados, pero que “sabemos” que son simultáneos (p. ej. en un concierto el sonido del timbal y la imagen de cuando se percuten, o la imagen y la voz de muchos videos), y un largo etcétera.

En suma, la idea de una percepción “objetiva” del tiempo no se sujeta ni desde el punto de vista de la física ni desde el punto de vista de la neurociencia.

Si se considera la dimensión evolutiva, es razonable pensar que nuestra percepción del tiempo es un mecanismo evolutivamente muy exitoso. Permite aprender del pasado y prever situaciones futuras, y parece poco discutible que mejore el “fitness” de la especie. Dado el contexto de espacios y velocidades en que nos hemos desarrollado, hemos interiorizado una física “newtoniana”, probablemente imprecisa, pero mucho más sencilla, y suficiente para el mundo en que nos movíamos. Pero ese modelo es ya inmantenible, y no es obvio cómo armonizar en tiempo-kairos de la mente con el tiempo-cronos de la física. B. Greene expresa bien esta dificultad:

“¿Es la ciencia incapaz de captar una cualidad fundamental del tiempo que, por contra, la mente capta tan naturalmente como los pulmones toman el aire, o por el contrario, es la mente la que impone al tiempo unas características producidas por ella misma, que son artificiales y no responden a las leyes de la física? Si se me pregunta durante mi jornada laboral, suscribiría esta última postura. Pero cuando

cae la noche, cuando ciertos pensamientos críticos se filtran en la rutina diaria, es difícil resistirse al primer punto de vista” (Greene, 2004)

Es posible que se desarrollen Inteligencias Artificiales que no estén sometidas a nuestras “metáforas somatizadoras” y puedan manejar la idea del Tiempo de formas que no podemos imaginar. ¿Podría ser uno de los puntos de separación de las I.A.s y la conciencia tal y como la conocemos?

2. ENTROPÍA(S)

Aunque parezca conceptualmente lejano, un tema íntimamente ligado a la frontera entre el Mapa y el Territorio es la idea de entropía.

2.1. Termodinámica

El concepto de entropía nace en plena revolución industrial, con el auge de la máquina de vapor y el desarrollo de la Termodinámica. Se observa que cuando existe un gradiente de temperatura, se puede producir un trabajo. Cuando este gradiente desaparece, la energía persiste (es constante en un sistema cerrado), pero es inaccesible. El concepto inicial de entropía se refería a las características de esta energía no utilizable.

Esta es la idea que subyace al segundo principio de la Termodinámica: la entropía de un sistema cerrado solo puede aumentar. El corolario es la muerte térmica del universo: con el tiempo, se alcanzará un equilibrio térmico completo y se detendrán todos los cambios. Si se acepta la idea de Aristóteles del tiempo como medida de los cambios, se concluiría que el tiempo se detiene.

2.2. Mecánica Estadística

La Mecánica Estadística intentó una aproximación más precisa al problema. Si se aceptaba que la temperatura de un gas era la energía cinética media de sus moléculas, que se mueven aleatoriamente, era fácil entender que los choques entre moléculas acabarían homogeneizando las velocidades, y por lo tanto la temperatura. La entropía pasó a ser una medida de la probabilidad del conjunto de micro-estados de un sistema. Formalmente,

$$S = - \sum p_i \log_2 p_i$$

donde S es la entropía, p_i es la probabilidad de cada uno de los microestados y \log_2 es el logaritmo de base 2. El máximo de entropía se alcanzará cuando se llegue al equilibrio y todos los microestados sean iguales (i.e., indistinguibles para un observador).

Imaginemos un compartimento con un gas que inicialmente está más caliente en un lado que en otro. Con el paso del tiempo, el movimiento aleatorio de las moléculas hará que sea poco probable que se mantenga una configuración "organizada" (las moléculas rápidas a un lado, las más lentas a otro), e irá aumentando la probabilidad de una estructura "desorganizada" (moléculas rápidas y lentas mezcladas). Así, la entropía pasó a ser una medida del "desorden", asumiendo que el desorden tiende a aumentar, y es extremadamente poco probable que las moléculas se "organicen" espontáneamente.

Esto tuvo además una utilidad enorme en otros campos. En la física convencional ("Mapa"), la variable "tiempo" es homogénea, y no tiene un sentido predeterminado. Las ecuaciones se cumplen igual de bien con un tiempo que va aumentando como con un tiempo en retroceso. Sin embargo, en la vida real ("Territorio") el tiempo no es reversible: es casi la propia definición de la irreversibilidad. La entropía vino a solucionar esta paradoja, introduciendo una "flecha de tiempo" irreversible: aunque en cualquier movimiento aleatorio puede haber puntos que se "reordenen" espontáneamente, en conjunto esta probabilidad es ridículamente pequeña. Cuando entra en juego la mecánica estadística, la entropía solo puede aumentar, y esto condiciona una dirección temporal irreversible.

Sin embargo, esta concepción aparentemente objetiva de la entropía es engañosa. Qué sea una estructura "ordenada" depende naturalmente de la idea de "orden" del observador. La secuencia " 6, 9, 3, 1, 4, 7, 2..." puede parecer aleatoria, o puede ser una estructura muy ordenada (expansión decimal de logaritmo de 2). La propia diferencia entre estados "macro" y estados "micro" presupone la existencia de un observador que es capaz de distinguirlos.

Por lo tanto, la entropía no es un concepto aislado y autosuficiente: precisa ineluctablemente de un observador. Un atlas o su mismo peso en papel tienen la misma entropía si queremos quemarlo para obtener calor, pero evidentemente no si consideramos el orden que contiene (en la distribución de los puntos de tinta).

Además, la entropía depende crucialmente de los límites del sistema que se considera. Aunque el segundo principio de la Termodinámica sea irrefutable para sistemas cerrados (en último extremo, hipotéticos), puede ser incumplido en sistemas abiertos. Así, una de las características de los sistemas vivos es justamente el ser capaces de producir orden (ver más abajo), casi siempre habitando muy lejos de las zonas de equilibrio. Las membranas, que son una de las características esenciales de los seres vivos, funcionan como verdaderos "demonios de Maxwell" (Wikipedia:Demonio de Maxwell), capaces de dejar pasar selectivamente unas moléculas y así construir un gradiente (y consecuentemente disminuir la entropía local).

2.3. Teoría de la Información

Otra aproximación al concepto de entropía proviene de la teoría de la información. Shannon separa la idea de (cantidad de) información de la idea de significado, planteando que la cantidad de información que contiene un mensaje se puede computar analizando la cantidad de incertidumbre que conlleva (y desaparece al recibirse). En la serie "1,1,1,1,1,1..." es trivial adivinar el siguiente término, y por lo tanto conlleva muy poca información (destruye muy poca incertidumbre). Con una moneda (cara o cruz), la posibilidad de acertar es 1/2. Con un dado, la posibilidad de acertar la siguiente tirada es 1/6 (seis caras). En una serie de dígitos completamente aleatorios, la probabilidad de acertar el siguiente término es 1/10 (10 dígitos posibles: 0, 1, 2, ..., 9). En una serie de letras aleatoria, la probabilidad de acertar la siguiente letra es 1/28 (a, b, c, ..., z). Así, Shannon propone una medida de la cantidad de información H , que también llama entropía y cuya fórmula es similar a la entropía termodinámica S

$$H = - \sum p_i \log_2 p_i$$

donde p_i es la probabilidad de cada una de las posibilidades.

Aplicando esta ecuación a los ejemplos anteriores, la entropía asociada a cada término en las series referidas sería:

Tabla 2

Tipo de serie aleatoria	Posibilidades	Entropía
serie 1,1,1,1,1,1....	1	0
moneda (cara / cruz)	2	1
dado (1 – 6)	6	2.58
serie de dígitos (0 – 9)	10	3.32
serie de letras (a – z)	26	4.70

2.4. La entropía como distancia entre Mapa y Territorio

Es importante recalcar que la idea de información de Shannon no se relaciona con *significado*, sino con eliminación de *incertidumbre*. Por eso, lo que realmente mide no es cuánto averiguamos (en el sentido de conocimiento), sino cuánta es nuestra ignorancia (en el sentido de imprevisibilidad). En el

fondo, la entropía refleja el hiato que separa (nuestro) Mapa y (el) Territorio. Un sistema de alta entropía habla de un modelo pobremente ajustado a la realidad y que precisa de frecuentes "mediciones" para "pegarse al terreno". Un sistema de baja entropía nos habla de un modelo que se ajusta *a priori* a su territorio

2.5. La entropía en sistemas biológicos

La equiparación (metafórica) entre entropía y desorden (p. ej.: “la vida es un ejemplo de continua disminución de la entropía”) puede ser engañosa. Jeffery et al. (Jeffery et al., 2019) proponen varios modelos ilustrativos. Por ejemplo, considérese una caja cerrada con múltiples bolas distribuidas al azar, que se mueven a diferentes velocidades. Si los choques fueran perfectamente elásticos, el sistema continuaría indefinidamente. Como esto no es posible, cada choque produce una disminución de la velocidad y un aumento de la temperatura. En la situación de equilibrio final habrá un aumento del orden “macro” (todas las bolas quietas en el suelo, en vez de distribuidas por el espacio) pero también un aumento de entropía del sistema (aumento de temperatura de las bolas y las paredes). En suma, se produce un aumento del “orden” a cambio de una transferencia de entropía del estado “macro” (bolas en la habitación) al estado “micro” (movimiento de las moléculas en las bolas y las paredes).

Esta es la norma en los procesos de aumento del orden en Biología. Los ciclos metabólicos y los procesos de creación de estructuras canalizan entropía hacia los estados micro (o hacia el exterior). Consecuentemente, la entropía general del sistema aumenta. Esto solo es posible lejos del equilibrio termodinámico, y con acceso a una fuente de energía (en el caso de las bolas, la gravedad; en la biología, el sol o la energía almacenada en enlaces químicos).

En ese sentido, no es tanto que la biología produzca orden a cambio de energía. Sería más bien que ha conseguido un camino para aumentar la entropía global (siguiendo el tobogán del segundo principio de la Termodinámica) transfiriendo entropía del nivel macro al nivel micro.

Este “tobogán entrópico” atraviesa sucesivos estados metaestables: mínimos locales de entropía que exigen un aporte de energía extra para “superar el escalón” y seguir en el tobogán entrópico. Un ejemplo sería un montón de leña: están en una situación metaestable, pero con un aporte de energía (una cerilla), puede arder y seguir aumentando la entropía.

Si se considera el espacio de acción¹ de un sistema biológico, Jeffery et al. (Jeffery et al., 2019) proponen una imagen de esponja (fig 2), con los estados metaestables representados por burbujas conectadas por canales que permitirían el “flujo entrópico”: un mecanismo para aumentar la complejidad a costa de transferir entropía del estado “macro” a los “micro”.

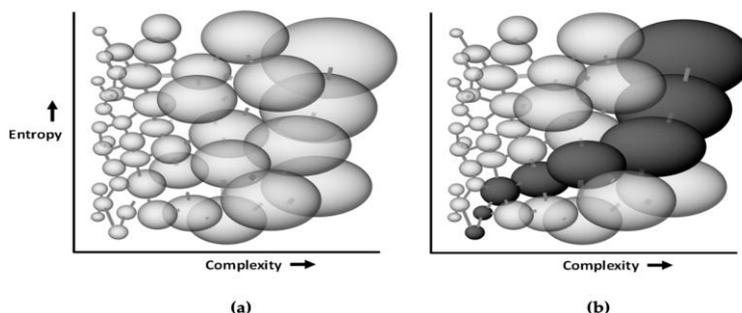


Fig 2 (a): Esquema simplificado del espacio de fases de un sistema biológico, con múltiples regiones metaestables (“burbujas”) conectadas por canales. (b): el sistema se mueve de una burbuja a otra (burbujas sombreadas) y encontrará más facilidad para entrar en las burbujas grandes y más dificultada para salir de ellas. Por ello, la tendencia será hacia una mayor complejidad. Figura obtenida de Jeffery, K., Pollack, R., & Rovelli, C. (2019). *On the statistical mechanics of life: Schrödinger revisited*. *Entropy* 2019;21,1211, con licencia de Creative Commons)

¹ Conjunto de las opciones viables que tiene un sistema

El aumento de complejidad se asociaría a burbujas cada vez más grandes (más estables), y consecuentemente la probabilidad de que la transición de un estado a otro se produzca por fluctuaciones estocásticas es cada vez menor. En cambio, se van desarrollando mecanismos estructurales que facilitan esta transición: esencialmente, los sistemas enzimáticos. Estas moléculas, con una estructura muy específica, permiten canalizar el “flujo entrópico” aumentando enormemente la probabilidad de salir del estado metaestable.

El concepto de complejidad, aunque intuitivo, no es fácilmente formalizable. Una primera aproximación sería la presencia de patrones o simetrías: la idea de que, conociendo una parte del modelo, se obtiene información sobre la otra.

Pero es importante concebir la complejidad no solo en el sentido estructural, sino también dinámico/temporal. En general, los sistemas complejos solo pueden entenderse considerando este aspecto temporal (p. ej. las órbitas planetarias solo se pueden entender dinámicamente). Y un ejemplo claro de “simetría en el tiempo” es la reproducción de modelos. Naturalmente, esta es una de las características centrales de los seres vivos. En una frase atribuida a F. Crick, “la vida es la forma que tiene el DNA de producir más DNA”. Dentro de este proceso de producir simetrías dinámicas, un paso crucial es la capacidad de crear modelos cognitivos internos que intenten ser reflejo del exterior: esta es la base de los procesos aprendizaje/conocimiento.

Otro de los corolarios de esta visión dinámica es la necesidad de la muerte: solo mediante la muerte de individuos (y la reutilización de su materia) se pueden seguir explorando nuevas vías de complejización. Naturalmente, algunas vías (o quizás, al final, todas) acaban en callejones sin salida (y en último extremo, extinción).

En este camino de complejización, Jeffery et al. proponen varios escalones, especialmente cruciales:

1. La transición de moléculas replicantes aisladas a poblaciones de moléculas compartimentalizadas (i.e. la aparición de la célula)
2. El paso de replicantes no ligados, a cromosomas
3. El cambio de RNA actuando como gen y como enzima, a DNA y proteínas (discriminación de código genético y ensamblaje proteico)
4. La aparición de la fotosíntesis (y consecuente producción de oxígeno y extinciones masivas)
5. La transición de procariotas a eucariotas
6. La aparición de sistemas de regulación genética, que permitió la diferenciación celular y el desarrollo de formas de vida multicelular complejas
7. El paso de clones asexuales a una reproducción sexual, con toda la capacidad combinatoria que ello implica
8. El cambio de individuos solitarios a colonias (p. ej. insectos sociales)
9. El desarrollo de neuronas, que permiten coordinar acciones a través de conglomerados celulares y organizar conductas especializadas (p. ej. contracción muscular)
10. La plasticidad sináptica (capacidad de modular la intensidad de conexión entre neuronas). Esto hace posible archivar modelos previos y es el origen de la memoria. Ello permite a los organismos recordar el pasado para prever el futuro
11. La aparición de representaciones cognitivas internas. Ello permite simular la realidad y optimizar predicciones
12. El desarrollo del lenguaje y el razonamiento simbólico. Ello permite la transmisión de la información acumulada tanto en el tiempo como en el espacio.

Como se comenta en ***El Gran Viaje (Varela M, Mestre MJ, La frontera entre el Mapa y el Territorio, Encuentros multidisciplinares...)*, no es difícil ver la progresiva expansión de la información/Mapa en este desarrollo evolutivo. La propia transición entre estados metaestables (los

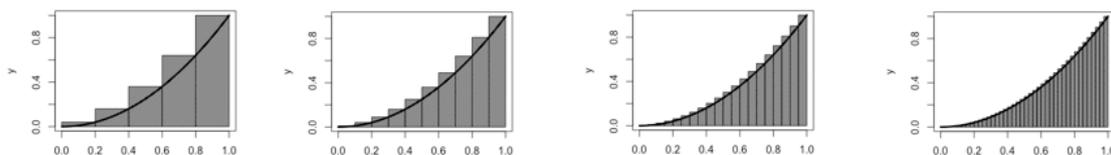
canales que comunican las “burbujas”) es crucialmente dependiente de los sistemas enzimáticos, es decir de la configuración molecular: otro dato-Mapa.

3. CÁLCULO. EL CONCEPTO DE INFINITO

Otro ejemplo arquetípico de salto entre el Territorio y el Mapa es el Cálculo. En su forma más sencilla se trataría de ajustar el área bajo una curva aproximándola mediante rectángulos de base cada vez menor.

Aproximación al área bajo una curva

$$y = x^2$$



Cuanto menor sea la base (más estrecho el rectángulo), mejor será el ajuste. Se asume que hay un momento en que la base es tan pequeña que “se puede despreciar”, y el problema se convierte en averiguar la pendiente de la curva en un punto. Esto presentaba importantes problemas metodológicos. El factor que “desaparecía” (la base del rectángulo) estaba en denominador, por lo que rápidamente se señaló que si el factor era >0 no se podía anular, y si era $=0$ no podía estar en el denominador de una fracción.

Estas pegas metodológicas mantuvieron a esta disciplina como “matemáticamente sospechosa” durante muchos años. El propio Leibnitz, co-inventor del cálculo infinitesimal, plantea sus reservas sobre el método:

Es cierto que para mi, los infinitos no son un todo y lo infinitamente pequeño no es un tamaño. Mi metafísica las proscribire de sus tierras (...). La parte que he utilizado en el cálculo de los infinitesimales no me ha encariñado con ellos más allá del propio sentido común... (Leibnitz, 1857)

En cualquier caso, el cálculo resultó una herramienta prodigiosa: permitía el análisis de variables que cambian en el tiempo y significó una verdadera revolución en la física y la ingeniería. Sus resultados prácticos fueron tan abrumadores que se hizo indiscutible. Sin embargo, su fundamentación matemática siguió siendo inconsistente hasta mediados del siglo XIX, en que el razonamiento geométrico fue sustituido por un abordaje más algebraico, basado en la teoría de límites y series infinitas (Acheson, 2017).

En el fondo, el Cálculo, como casi todos los saltos del Territorio al Mapa, pasa de una variable continua (la curva) a una discreta (los distintos trapecios).

Este salto se hace recurriendo al concepto de infinito (infinitamente pequeño). Este es un instrumento oscuro, en el que se apoyan muchos saltos entre Territorio y Mapa (en las series de la Transformada de Fourier, en las recursiones de la Geometría Fractal, en la Teoría de Límites, etc).

La propia historia del concepto de infinito es ilustrativa. Como refleja T. Levy (Lévy, 1987), los "pastores" del infinito han ido cambiando a lo largo de los siglos. En la Grecia clásica este era un tema tratado sobre todo por los filósofos (e incluido en el estudio de lo que ahora llamaríamos Física). En la Edad Media fue patrimonio de las religiones y se refirió sobre todo a los atributos de Dios. Solo a partir del s. XIX pasa a ser un objeto legítimo de las Matemáticas. Pero incluso en el momento actual, el problema de lo infinitamente pequeño sigue estando vigente: ¿se puede dividir el espacio (o el tiempo)

indefinidamente? ¿o hay un punto final, definitivamente indivisible?. Lo que plantea esta cuestión es la naturaleza (continua o discreta) de la realidad. Esta cuestión, presente desde la Grecia clásica, sigue latiendo en la Física contemporánea (dualidad onda-partícula, teoría de cuerdas, lenguaje matemático (Gisin, 2020), etc).

4. DUALIDAD CUÁNTICA/CLÁSICA

Un terreno donde conviven, no sin ciertas dificultades, dos “formas de ser” distintas es la Física. En los tiempos y distancias muy cortas opera una Física (Mecánica Cuántica) con unos fenómenos (y un cuerpo axiomático que los explican) radicalmente distinto a los fenómenos y los axiomas de la Física “convencional”. Aunque la mecánica cuántica está fuera del ámbito de este texto, es importante tener en cuenta que el “mundo cuántico” tiene algunas características completamente ajenas a nuestra experiencia normal:

- la capacidad de las partículas elementales de ser a la vez una onda y una partícula
- la tunelización cuántica, que permite a las partículas atravesar obstáculos insalvables (para la física convencional)
- los fenómenos de superposición, que permiten que la onda/partícula esté en múltiples estados o lugares simultáneamente.
- el entrelazamiento cuántico que permite una acción instantánea a distancia.

El modelo teórico postula una “base última” (ecuación de onda, antes de la observación) que, aunque no se puede decir que sea analógica (no se puede medir), sí se postula que tiene una distribución de probabilidades continua, formulada por la ecuación de Schrödinger. Sin embargo, en cuanto accedemos a ella (observación y consecuente colapso de onda) la realidad pasa a ser cuántica (“Mapa”). Ya dentro de este mundo-Mapa existe el “colchón de seguridad” de la Termodinámica como mecánica estadística, que no solo garantiza el colapso de onda (por la interacción entre muchas partículas), sino que es capaz de aglutinar (*estadísticamente*) el comportamiento de muchas partículas en unas leyes generales continuistas y analógicas, que constituyen la columna vertebral de la Física Clásica (“orden a partir del desorden”, en la formulación de Schrödinger(Schrödinger 1944)

Sigue siendo conflictiva la figura del observador, como frontera necesaria para el salto entre el mundo cuántico (Territorio) y el mundo convencional (Mapa) (y este problema se presentará repetidas veces a lo largo de este texto). Además, aunque de momento vivimos confortablemente en un mundo “clásico”, todo el cuerpo teórico de la Física y la Química se apoyan en la mecánica cuántica, y nuestras vidas dependen cada vez más de tecnologías directamente basadas en ella (transistores, laser, resonancia magnética). Hasta ahora, la Biología se había mantenido ajena a esa frontera: se suponía que todos los fenómenos biológicos operan en un “mundo clásico”. Pero incluso estas barreras están cayendo (Al-Khalili & McFadden, 2014) y parece que muchos procesos cruciales para la vida (la fotosíntesis, la respiración, incluso la propia aparición de la vida) se basan en mecanismos cuánticos sin los que ésta sería inviable.

5. CAUSALIDAD: UN MAPA DEL MUNDO COMO MÁQUINA

Muchos considerarían a Newton como el padre de la Ciencia Moderna. Es difícil exagerar la potencia y extensión de sus "mapas". Por un lado, su descubrimiento (¿o invención?) del cálculo permitió analizar los procesos dinámicos y convirtió el Tiempo en una variable convencional, digitalizándola y permitiendo su "matematización". Por otro, su ley de la Gravitación Universal explicaba prácticamente todo: desde la cinética de los objetos pequeños al movimiento de los astros. Era genuinamente Universal.

El éxito de su teoría fue tan arrollador que se convirtió en evidente, y los axiomas sobre los que se basaba se hicieron "obvios". Entre éstos cabe destacar:

- la existencia de un Espacio y un Tiempo absolutos, que "están ahí fuera", independientes del observador
- la existencia de unos fenómenos que pueden ser observados objetivamente, "desde fuera", sin participar en ellos.
- la posibilidad de dividir los fenómenos en partes independientes, asumiendo que si se entienden cada una de las partes, se entiende la globalidad.
- en último extremo, el Mundo como una gigantesca Máquina que obedece a unas leyes físicas ineluctables, universales en el tiempo y en el espacio. Las diferencias que pudieran surgir entre las predicciones de la teoría y los resultados experimentales solo serían atribuibles a **errores** en las mediciones o en los cálculos.

Sin embargo, este modelo-Mapa empezó a chocar con problemas, que finalmente lo hicieron insostenible.

5.1. Teoría de la Relatividad.

Einstein cuestiona el concepto de sucesos simultáneos, y destruye la idea de un Espacio y un Tiempo "absolutos", independientes del observador (Einstein & Infeld, 1938b), y postula un Espacio-Tiempo conjunto, enormemente contraintuitivo, pero que permitía explicar algunos fenómenos hasta entonces incomprensibles (p. ej. el movimiento orbital de Mercurio). Todas las predicciones de este modelo (enfrentadas a la física newtoniana clásica) han sido rotundamente confirmadas, y desde entonces el modelo clásico se considera una "aproximación", razonablemente buena para dimensiones humanas, pero en el fondo, errónea.

5.2. Mecánica cuántica.

El modelo newtoniano es estrictamente determinista. Lo que llamamos "azar" o "aleatoriedad" no sería más que la insuficiencia de nuestras mediciones o de nuestros cálculos. Sin embargo, la mecánica cuántica demostró la existencia de una aleatoriedad profunda, irreductible (p.ej. en la desintegración de los isótopos inestables, o en el colapso de onda), que descarta cualquier concepción determinista estricta. Además, el modelo newtoniano postulaba un tiempo y un espacio continuo, mientras que la mecánica cuántica postula que hay unas "unidades mínimas" de espacio y tiempo (longitud de Planck (1.6×10^{-35} m) y tiempo de Planck (5.4×10^{-44} seg.)) por debajo del cual *no existe* (no tiene sentido hablar de) tiempo o espacio.

5.3. Problema de los tres cuerpos. Dinámica no lineal.

La formulación matemática newtoniana clásica exigía solo dos cuerpos, con la masa acumulada en sus centros de gravedad. Al intentar generalizar este abordaje a más de dos cuerpos, se abrió una auténtica caja de Pandora. El "problema de los tres cuerpos" (Wikipedia, n.d.-b) se reveló matemáticamente intratable por los medios convencionales. Además, una de las características del modelo newtoniano es que es lineal (no tiene exponentes >1). Esto implicaba que las inexactitudes iniciales ("margen de error") permanecían acotados y seguían siendo proporcionales a las variables analizadas. Sin embargo, el intento de generalizar el modelo obligaba a introducir términos no lineales (con exponente >1), que hacían que los errores iniciales se dispararan rápidamente, haciendo en seguida inválida cualquier predicción. Un abordaje de este problema por parte de H. Poincaré en 1899 abre toda una nueva ciencia: la Dinámica no lineal ("Teoría del Caos").

La presencia de términos no lineales no es simplemente un pequeño problema de exactitud en las mediciones. Es una limitación *de principio* con unas consecuencias conceptuales y prácticas descomunales. Por un lado, establece una *sensibilidad a las condiciones iniciales*, que deben especificarse con una precisión infinita (imposible), para que los errores no se disparen exponencialmente haciendo al modelo rápidamente impredecible (a pesar de ser determinista). Por otro lado, da lugar a *fenómenos emergentes*: cambios radicales en el modelo, imposibles de prever a partir de

las condiciones iniciales conocidas. Esto es claro en el escalamiento de las Ciencias de la Naturaleza. No es posible prever, en base a las propiedades físicas de los átomos, el comportamiento de las moléculas. El nivel molecular implica un salto cualitativo (de la Física a la Química), que no contradice las leyes de la Física, pero que no es formulable desde ese cuerpo teórico. Igualmente, el comportamiento de las moléculas no contradice, pero no permite prever el funcionamiento de los seres vivos (Química - > Biología). La Biología no contradice la Psicología, pero es discutible que sea un marco teórico suficiente para analizarla.

El modelo newtoniano clásico (lineal, determinista, independiente del observador) permitía un abordaje reduccionista a los problemas: cualquier problema complejo podía ser subdividido en partes. Si se "comprendía bien" cada una de las partes, el problema global quedaba resuelto.

Sin embargo, la aparición de términos no lineales y la sensibilidad a las condiciones iniciales impedían el manejo de situaciones con bucles de retroalimentación, fenómenos emergentes o procesos multicausales, que son consustanciales a muchos fenómenos, y sobre todo a los fenómenos biológicos. Un intento (todavía balbuceante) de abordaje a estos problemas es la Teoría General de Sistemas (Drack & Wolkenhauer, 2011). Esta teoría analiza cómo los diferentes elementos de un sistema interactúan entre sí, haciendo énfasis en los fenómenos debidos a esa interacción, más que a los debidos a cada elemento. En suma, estudia qué es lo que hace que un conjunto de elementos sea más que la suma de sus partes. Este abordaje, aparentemente trivial, tiene sin embargo consecuencias profundas:

- su insistencia en las relaciones (más que en los elementos) choca frontalmente con nuestra mentalidad, constantemente centrada en los objetos.
- dado que es imposible concebir un sistema rigurosamente aislado, es imposible hacer una predicción completa. Solo es posible una aproximación en un margen de espacio y tiempo limitado. Esto no es un problema "técnico", potencialmente resoluble: es una característica esencial del trabajo científico.

Uno de los corolarios de la concepción "Mundo-Máquina" es la idea, casi universalmente aceptada, de que vivimos en un mundo determinista, en el que todos los fenómenos tienen un *por qué*. Aceptamos sin problemas que ese *por qué* puede no ser conocido, y estamos acostumbrados a movernos dentro de un margen de incertidumbre, pero asumimos que todo efecto tiene una causa.

Solemos etiquetar esa incertidumbre como *aleatoriedad*, pero esto no suele cuestionar nuestra concepción determinista: en general atribuimos esa aleatoriedad a la insuficiencia de nuestra capacidad de recoger datos o analizarlos. Tendemos a pensar que podríamos reducir esa incertidumbre mejorando nuestros datos o nuestra capacidad de análisis. En el fondo, la aleatoriedad sería un modelo determinista que no alcanzamos a analizar, pero que no hay impedimentos de principio para poder eventualmente estudiarlo.

Y sin embargo, esto ya no es sostenible. La mecánica cuántica ha introducido una aleatoriedad esencial, inescapable. La dinámica no lineal no rompe el modelo determinista, pero destruye la posibilidad de una predicción completa.

5.4. El problema del observador (otra vez)

Pero el *punto ciego cognitivo* más espectacular que tiene el abordaje determinista convencional es el problema del libre albedrío. No hemos tenido ningún problema en aceptar que la conducta del hombre es (o debería ser) libre, condicionada solo por su voluntad (y ésta sometida a la Razón, o la Ética, o la Fe, según culturas). Todo ello, sin el menor asomo de justificación teórica, y con bastantes datos experimentales en contra (p. ej., se puede demostrar que un observador externo es capaz de prever una decisión tomada "libremente" un tiempo antes de que el sujeto sea consciente de ello (Libet, 1985).

Probablemente esto plantee un divorcio entre el abordaje teórico y el práctico. Si yo dudo al elegir un postre, y finalmente decido pedir un helado, es posible que mi decisión esté condicionada por aspectos neuropsicológicos (que me "obligan" inconscientemente), pero la descripción más eficaz es que me apetece un helado. Esta descripción será la más eficaz y escueta, aunque probablemente será una enorme sobresimplificación. En el fondo, es el mismo problema que enfrenta la física convencional ("rápida y simple") con la física relativista (más compleja, innecesaria en dimensiones habituales, pero "más verdadera"). Algunos autores (Buonomano D, 2017) plantean que quizás el libre albedrío no es más que una sensación que se obtiene al tomar una decisión (condicionada por factores en algún caso no conscientes)

En cualquier caso, la causalidad determinista, propia de un modelo de "Mundo como máquina", característica del modelo newtoniano ya no se sostiene, y es significativo que en todas sus grietas está el problema del observador. El paradigma causal determinista solo es aplicable en el Mapa, y más concretamente en el Mapa newtoniano (casi se podría decir que es el mapa de ese Mapa).

Y sin embargo, es difícil sustraerse a él.

La Ciencia actual, más que un intento de explicar el porqué de las cosas, es un intento de describirlas de la forma más precisa posible, y, sobre todo, de hacer predicciones sobre ellas (Bronowski, 1978). Esto optimiza las probabilidades de supervivencia, y por lo tanto conlleva una gran presión selectiva. Probablemente esto explica la enorme "querencia causal" que tiene el ser humano: la tendencia irresistible a buscar una *causa* que explique cualquier fenómeno (y permita prever las consecuencias). A veces esto genera paradojas. Por ejemplo, la existencia de una "causalidad retrógrada" ("tengo que irme ahora, porque mi avión sale dentro de dos horas")

El problema del observador se hace especialmente intratable en lo que se ha llamado el *problema duro* (*hard problem*) de la Neurociencia: el problema de la conciencia. En esencia, se trataría de explicar los *qualia*: las experiencias fenomenológicas. Para captar la idea de qualia, imaginemos un neurocientífico que lo supiera todo sobre la fisiología de la visión en color (Jackson, 1986). Sin embargo, si esta persona es ciega para los colores, podría *saber todo sobre* el rojo, pero no *sabría* el rojo. Esta "rojez" del rojo, la vivencia subjetiva (en el fondo, justo la línea fronteriza entre el Territorio y el Mapa), es lo que trata de abordar el estudio de la conciencia.

El modelo newtoniano de Mundo-Máquina nos ha permitido durante siglos hacer ciencia "en tercera persona", observando cómodamente los fenómenos "desde fuera". Pero este abordaje "en tercera persona" no puede trasladarse al problema de la conciencia: el observador es justamente lo que se está observando. Quizás la ciencia convencional no haya superado este abordaje "objetivo", y por eso el problema de la conciencia le resulte especialmente inabordable.

6. FRACTALES

Un fractal es un objeto geométrico cuya estructura básica, fragmentada o aparentemente irregular, se repite a diferentes escalas (Wikipedia, n.d.-a).

Hay varias razones para explorar los fractales en relación con la polaridad Territorio/Mapa.

- Son un excelente ejemplo de "objeto platónico", que existe en el Mapa, pero del que solo tenemos una "sombra" en el Territorio. En general, tendemos a concebir los Mapas como una extracción selectiva del Territorio. Así, el Mapa sería en cierta forma una "esencialización" de la Realidad. Sin embargo, hay situaciones en que el mundo-Mapa excede al mundo-Territorio. Un ejemplo paradigmático son los fractales. Un fractal es el resultado de una recursión infinita, matemáticamente posible (en el Mapa), pero imposible en la realidad (Territorio). Los fractales naturales (Territorio) están forzosamente limitados a un rango. Y, una vez más, el concepto de infinito aparece como puente/barrera entre el Territorio y el Mapa

- La geometría fractal tiene propiedades que reflejan las características de la frontera entre M y T: son dos mundos claramente distintos, pero imbricados de forma inextricable. No se pueden mezclar, pero es imposible dibujar la línea de demarcación.
- En Medicina, son un ejemplo del fracaso de un Mapa obsoleto (v. 13.4: Patología fractal), y de cómo necesitamos crear un nuevo Mapa para movernos en nuevos Territorios.

6.1. Historia

Desde finales del s. XIX empiezan a describirse objetos matemáticos atípicos (conjunto de Cantor, conjunto de Julia, curva de Koch), que plantean problemas incómodos para la matemática tradicional, pero que se tratan como "anomalías" en el sentido que formula Kuhn (Kuhn, 1996).

En general, son fruto de procesos recursivos. Por ejemplo, para la isla de Koch el proceso es muy sencillo:

1. Se toma un triángulo de lado n
2. Se divide cada lado en 3 partes iguales
3. Se sustituye la sección intermedia por los dos bordes de un triángulo equilátero de longitud $n/3$
4. Se repite este proceso sobre cada subsegmento indefinidamente

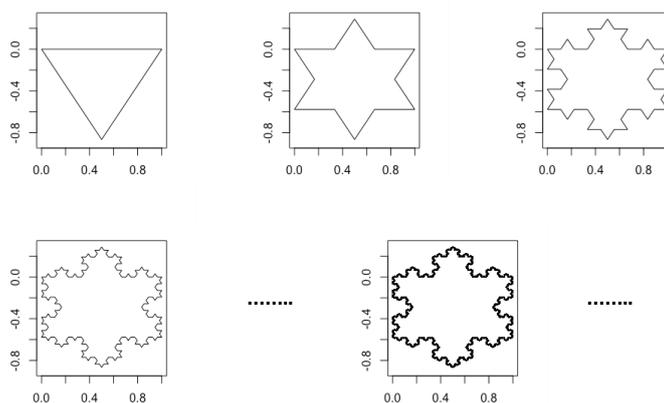


Fig. 3: Generación de una isla de Koch (obtenida con un script de R)

La llegada de los ordenadores, y con ellos el aumento exponencial de capacidad de computación, cambió el escenario. Fue muy sencillo programar y explorar algoritmos recursivos muy prolongados. En 1972, Benoit Mandelbrot, trabajando sobre una aplicación recursiva aparentemente banal con números complejos² abre toda una nueva geometría. En esencia, se estudia la recursión de la serie $z_{i+1} = z_i^2 + c$ para diferentes valores de c . Mandelbrot observó que ciertos valores quedan acotados, mientras que otros se disparan a infinito. Al intentar determinar el conjunto de puntos que quedan acotados, descubre una figura que se ha hecho icónica: el conjunto de Mandelbrot (Fig 4).

Una buena "inmersión" en el conjunto de Mandelbrot puede verse en https://en.wikipedia.org/wiki/Fractal#/media/File:Mandelbrot_sequence_new.gif

Resulta difícil creer que este conjunto fuera "inventado" por nadie. Parece más intuitivo interpretarlo como una especie de "objeto platónico" desconocido hasta su descubrimiento por Mandelbrot. En cualquier caso, este descubrimiento abrió todo un nuevo campo a la geometría. Mandelbrot lo llamó fractal (Mandelbrot, 1983), y señaló cómo este tipo de geometrías es ubicuo en todos reinos de la naturaleza: costas, ríos, nubes, plantas.... (Fig 5).

² Números compuestos de una parte real y una parte imaginaria: $z=(a + bi)$, siendo $i = -1$

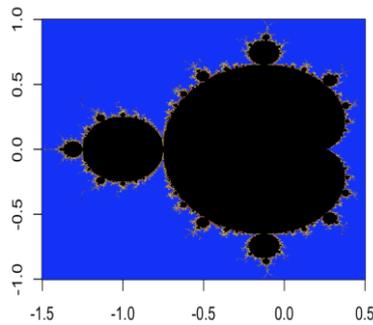


Fig. 4: Conjunto de Mandelbrot. Obtenida de la recursión de la serie $z_{i+1} = z_i^2 + c$ para distintos valores de c . En negro, los valores que permanecen acotados, en color los valores de c que se disparan a ∞ (distintos colores, en función de la velocidad en que divergen). Figura obtenida mediante un script de R

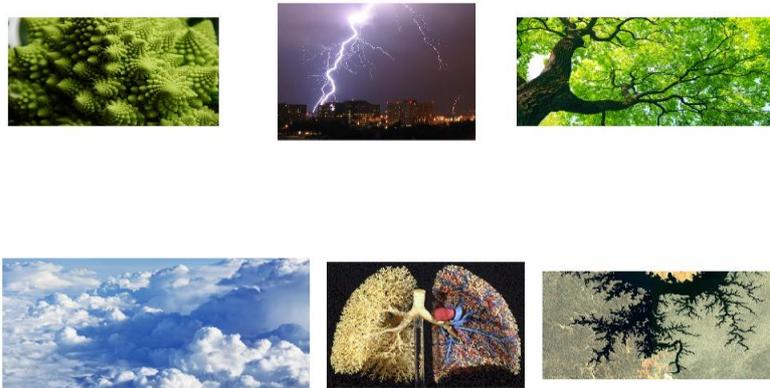


Fig 5: Objetos fractales en la naturaleza: brécol, relámpago, ramas de un árbol, nubes, pulmón (fotografía del prof. E.R. Weiber, Instituto Anatómico de Berna, con permiso del autor), imagen del río Nilo en As Subu' (Egipto) (imagen obtenida con Google Earth)

Los fractales tienen propiedades matemáticas curiosas: por ejemplo la isla de Koch previamente comentada tiene una superficie finita (en la fig. 3 evidentemente es menor que el cuadrado que le rodea), y sin embargo una periferia infinita.

Aunque, no existen en la Naturaleza fractales puros (que necesitan infinitas recursiones), la presencia de "fractales naturales" es ubicua (Fig 4.). Esto se explica porque la geometría fractal tiene algunas características especiales:

- Es un buen "intercambiador dimensional". Cuando una estructura tridimensional (p. ej. un tubo de transporte: 3D) se convierte en una estructura bidimensional (p. ej. superficie de difusión o intercambio: 2D), casi siempre la interfase es un fractal. Esto es así en el sistema bronquial, en el sistema capilar, en todos los sistemas porta, en los glomérulos, etc.
- Es un sistema de codificación y transmisión muy compacto. Muy pocas líneas de código (informático o genético) pueden producir estructuras muy complejas.
- Es un sistema muy robusto. La lesión de una parte afecta solo a los "descendientes", pero no se generaliza.
- Es muy flexible y fácil de adaptar a distintos volúmenes o formas espaciales.

Los fractales guardan una íntima relación con los sistemas de dinámica no-lineal ("caos determinista"). Ambos son el producto de sistemas recursivos, de retroalimentación sobre elementos previos. Muy frecuentemente, los sistemas caóticos dejan huellas fractales (costas, orografía), y los atractores extraños

(https://es.wikipedia.org/wiki/Teor%C3%ADa_del_caos#Atractores_extra%C3%B1os) (curvas del espacio de fases que describen la trayectoria de un sistema caótico) tienen característicamente una estructura fractal. Análogamente a la sensibilidad a las condiciones iniciales de los sistemas caóticos, en

los fractales sería necesaria una precisión infinita para catalogar ciertos puntos. Y no son figuras "que están ahí": el fractal matemático es un proceso recursivo infinito: nunca podremos tener un "fractal completo"; los fractales naturales son solo aproximaciones. Como le ocurre a la vida biológica, no "está": "sucede".

Un poco metafóricamente, se puede decir que los fractales son en el espacio lo que las dinámicas caóticas en el tiempo. Y ambos son ejemplos de una distribución estadística asombrosamente ubicua: la distribución potencial, en la que dos variables M y m se relacionan $M \sim m^p$ (y consecuentemente, $\log(M) \sim p \cdot \log(m)$, donde p es la pendiente de la recta de regresión).

Es fascinante la ubicuidad de esta relación. Por citar solo unas pocas:

- Distribución de Pareto (relación entre la riqueza de cada persona y la cantidad de personas con ese capital) (Fig. 6.-A)
- Ley de Zipf (relación entre la frecuencia de aparición de una palabra y la cantidad de palabras con esa frecuencia) (Fig. 6.-B).
- Relación entre el tamaño de cada ciudad, y el número de ciudades de ese tamaño (Fig. 6.-C)
- Ley de Gutenberg-Richter (relación entre la intensidad de cada terremoto y la frecuencia de terremotos de esa intensidad) Fig. 6.-D)
- Relación entre la conectividad de cada nodo de internet, y el número de nodos de esa conectividad; y un largo etcétera.

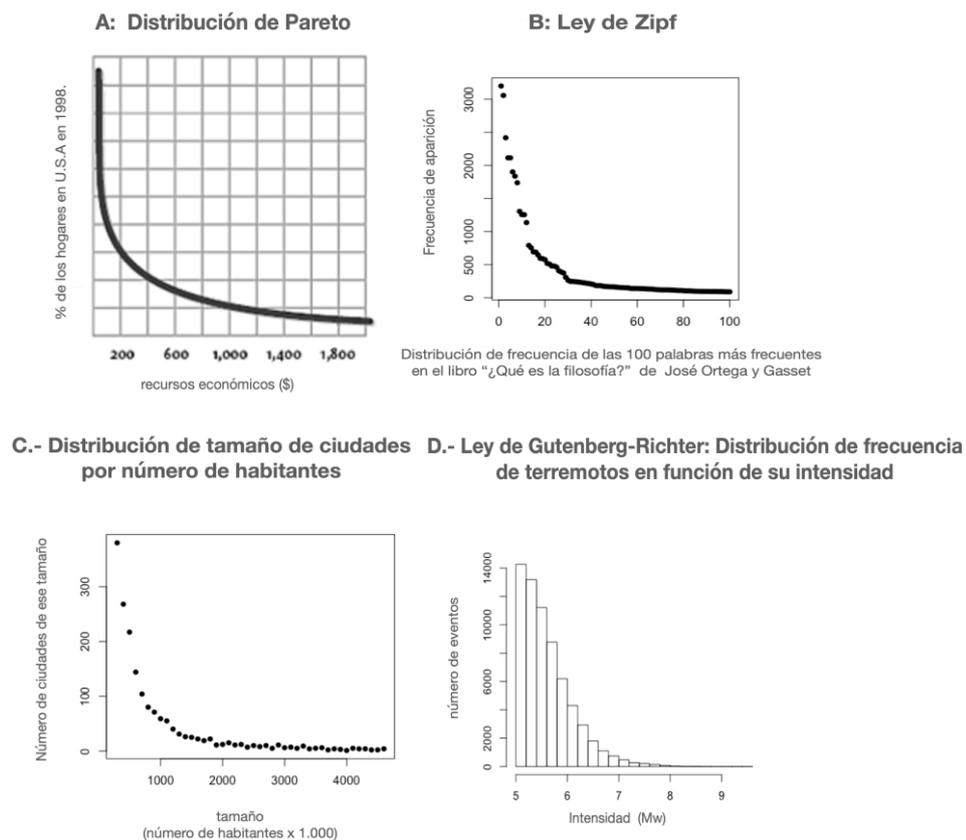


Figura 6.- Ejemplos de distribución potencial A: Distribución de Pareto. Recursos económicos por hogar en U.S.A. en 1997. Fuente: Buchanan, M. "Health happens". Harvard Business Review, April 2002, (con permiso de la editorial). B: Ley de Zipf. Frecuencia de aparición de cada palabra en un texto. Texto: Ortega y Gasset, :J "¿Qué es la filosofía?", Ed: Minerd Dominicana Lee. 1957. Análisis realizado con ChatGPT. Las 10 palabras más frecuentes eran: "de", "que", "la", "a", "el", "en", "y", "es", "lo" y "no". C: Distribución de tamaños de ciudad. En el eje horizontal, tamaño de la ciudad (en número de habitantes, agrupadas en bloques de 100,000 habit.). Por ejemplo, existen 380 ciudades con entre 300.000 y 400.000 habitantes, 31 ciudades con entre 3.1 y 1.4 millones de habitantes, 21 ciudades con entre 2.3 y 2.4 millones de habitantes. Solo hay 3 ciudades con más de 25 millones de habitantes (Tokyo, Delhi y Shangai). Datos obtenidos de United Nations Department of Economic and Social Affairs (<https://population.un.org/wup/Download/>), procesado con R. D: Ley de

Gutenberg-Richter. Distribución de frecuencia de terremotos de intensidad >5 en la escala Richter en todo el mundo desde 1904 hasta 2019. Eje horizontal: intensidad del seísmo (en Magnitud de Momento); eje vertical: número de seísmos de esa intensidad. Por ejemplo, se registraron 53.337 seísmos con Mw entre 5 y 6, 1.185 con Mw entre 7 y 8, y solo 4 con Mw 9 > (Chile 1960, Alaska 1964, Sumatra 2004, Tohoku 2011 Datos obtenidos del International Seismological Centre (<http://www.isc.ac.uk/iscgem/download.php>), analizado con R

De una forma un poco simplista se ha llamado a esta distribución como "regla 80/20", porque (groseramente) el 80% del volumen (de riqueza, o de palabras, o de conexiones, etc) está en manos del 20% de la muestra (de personas, de términos, de nodos, etc).

En general, este tipo de distribuciones indica que la estructura o dinámica analizada es compleja, con múltiples circuitos recursivos (y, consecuentemente, cada vez que uno se encuentra con esta distribución debe asumir que *está pasando algo interesante*).

El exponente de la curva (o, lo que es lo mismo, la pendiente de la recta que enfrenta los logaritmos de las dos variables) da una información preciosa sobre la dinámica estudiada (p. ej. sobre la distribución de la riqueza en un país, o sobre el riesgo sísmico en una zona, o sobre la riqueza de vocabulario, etc).

7. TRANSFORMADA DE FOURIER

Un ejemplo paradigmático del salto del Territorio al Mapa es la transformada de Fourier. En suma, consiste en tomar una serie temporal (una variable que fluctúa en el tiempo), "colapsar" el tiempo, y omitir así el aspecto transitorio: tener todo el tiempo a la vista a la vez. En suma, "liberarlo de la territorialidad" y convertirlo en un objeto transportable, modificable e injertable en otros contextos. De alguna forma, hacer un Mapa de la serie temporal.

A principios del s. XIX Fourier demuestra que cualquier serie temporal puede descomponerse (o representarse por) un conjunto de series sinusoidales. Una excelente explicación del proceso puede encontrarse en <https://www.youtube.com/watch?v=spUNpyF58BY>

Por ejemplo, la frase hablada "uno, dos, tres" constituiría una serie temporal de cambios en la presión del aire emitido al emitir la voz (Fig 6). La transformada de Fourier la convierte en una serie de frecuencias e intensidades (Fig 7).

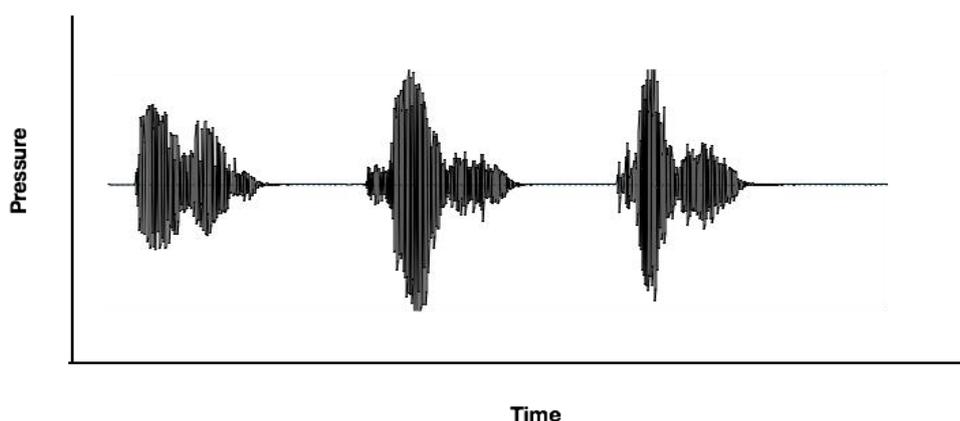


Figura 6. Serie temporal en modo tiempo real: grabación de la frase "uno, dos, tres". Abscisas: tiempo; ordenadas: presión. (Imagen obtenida mediante Praat.6.0.30 (www.praat.org))

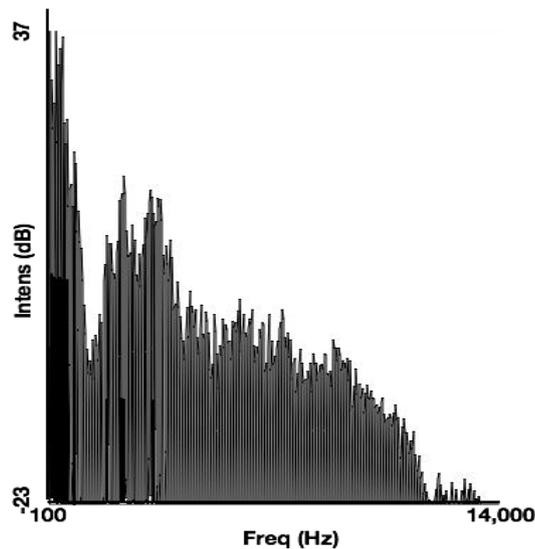


Fig 7: Modo frecuencia de la frase "uno, dos, tres". Abscisas: frecuencia (Hz); ordenadas: intensidad (dB)
(Imagen obtenida mediante Praat.6.0.30 (www.praat.org))

En el primer gráfico se representa presión (o cambios de presión) en ordenadas, frente a tiempo en abscisas (representación en dominio tiempo). En el segundo gráfico se representa intensidad en ordenadas, frente a frecuencias en abscisas (representación en dominio frecuencia). La suma de las intensidades de todas las frecuencias (Fig 7), como por magia, recupera el sonido original (Fig 6). Pero lo extraordinario es que en la segunda representación ha desaparecido la dimensión temporal: tenemos todo el tiempo presente de forma simultánea.

En cierta forma, es como si obtuviéramos la partitura de una interpretación musical. Y, como objeto-Mapa (**art EMD1, Varela 2025), está "fuera del tiempo", es fácil de transportar o transmitir, es fácil de modificar (filtrar frecuencias, cambiar la duración o la intensidad, etc), y puede introducirse en otros contextos.

Como en tantos otros saltos del Territorio al Mapa, esta representación no es perfecta. Es tanto más ajustada cuantas más exhaustivo sea el número de frecuencias recogidas, pero siempre existirá una pequeña diferencia. Una representación perfecta requeriría muestrear infinitas frecuencias. Como en tantos otros saltos entre el Mapa y el Territorio, el concepto de infinito es el puente/barrera que une/separa los dos mundos.

Existe una transformada inversa de Fourier, que pasa del modo frecuencia al modo tiempo (serie temporal). Curiosamente, como este proceso ocurre ya en el mundo-Mapa, esta conversión es "perfecta", y no se pierde ningún detalle. Se podría ir y venir (Fourier \Leftrightarrow inversa de Fourier) tantas veces como se quisiera, sin que se degradara la serie (mientras no se intente volver al Territorio y producir las ondas físicas).

8. RENORMALIZACIÓN Y COMPLEJIDAD

Una disciplina que explora específicamente los saltos entre Mapa y Territorio son los estudios de Renormalización (DeDeo, n.d.). En esencia, estas técnicas exploran los procesos de simplificación (*coarse-graining*), y sus consecuencias.

La idea del *coarse-graining* (en sentido estricto, aumentar el "grano" de una imagen) es reducir la cantidad de información que lleva un mensaje, en la medida de lo posible sin perder el sentido. En suma, es un sistema de "pixelación".

Un ejemplo clásico sería el proceso de digitalización de una imagen: cómo conseguir "comprimir" una imagen en un objeto-Mapa constituido por una serie de unos y ceros, de forma a poderla

archivar, transmitir y manipular. Otro ejemplo típico sería la Teoría Económica: cómo extraer del conjunto de los intercambios económicos de un sistema unas reglas que permitan describir y analizar su funcionamiento. El mismo problema se plantea en ciertas áreas de la física, en neurociencia, y en general cuando se intenta hacer una abstracción de un modelo complejo.

Y, naturalmente, el camino de vuelta: a partir de unos datos hemos obtenido un "mapa" que nos permite describir el conjunto del sistema. Pero ¿cómo de bien se ajusta? ¿en qué medida se cumplen las predicciones que hace el modelo? ¿cómo de lejos está la situación real del modelo, al cabo de un tiempo determinado?

La renormalización y el análisis de la complejidad analizan ambos procesos: cómo se pixela, y qué se pierde por el camino. Nuevamente, aparece el concepto de entropía como distancia entre el Mapa y el Territorio: como lo que se omite al modelizar.

8.1. Complejidad en Biomedicina

En general, se considera que un sistema biológico sano es un sistema ordenado y previsible. De hecho, en muchos idiomas se utiliza el término "desorden" como sinónimo de enfermedad. Sin embargo, la realidad es la inversa: los sistemas sanos se caracterizan por ser "desordenados" e imprevisibles. La aparición de una conducta rígida y previsible (p. ej. la aparición de ritmos) es frecuentemente un signo de enfermedad (temblor parkinsoniano, ciclotimia, epilepsia, respiración periódica de Cheynes-Stokes, etc.). En muchos sistemas biológicos, uno de los datos más precoces de enfermedad o de envejecimiento es la pérdida de complejidad en el funcionamiento del sistema (Lipsitz & Goldberger, 1992; Vargas et al., 2015). Aplicado a series temporales (frecuencia cardíaca, temperatura, glucemia, oximetría, etc), resulta clínicamente cada vez más útil poder medir objetivamente la complejidad del registro, como indicador del grado de salud del sistema. Aunque existen muchas técnicas para evaluar esta variable, la mayoría se basan en dos abordajes:

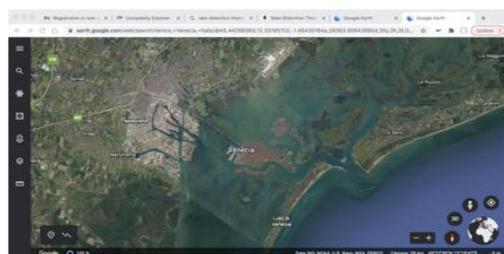
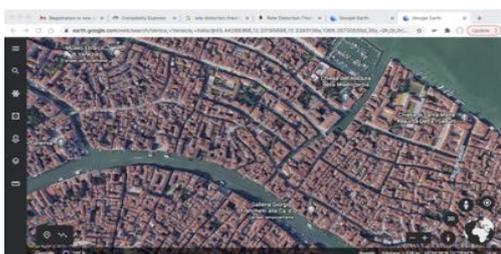
Medidas derivadas de la entropía (Approximate Entropy, Sample Entropy, etc).

En esencia, evalúan en qué medida el conocimiento de un determinado número de puntos sucesivos del trazado nos permite prever cuál va a ser el punto siguiente. En suma, en qué medida la evolución es "predecible". Un sistema sano será capaz de adaptarse rápidamente a los cambios, y por lo tanto su trazado será muy "rugoso" y difícil de predecir con precisión: su ajuste a nuestro "mapa" será pobre y las predicciones serán poco precisas. Por contra, un sistema enfermo tarda en reaccionar y presenta un trazado más simple y previsible, y está asociado a un peor pronóstico (Varela et al., 2006).

Medidas de distribución de la información (Detrended Fluctuation Analysis).

Otra forma de abordar el problema es analizar cómo se distribuye la información en los distintos tamaños de ventana. Una estructura será tanto más compleja cuanto más dependa de los detalles "finos" que se perciben en las ventanas pequeñas. Esto se puede ver comparando la información que se pierde de una fotografía tomada desde 1 km o desde 30 km de altura en una estructura compleja (p. ej. la ciudad de Venecia) (Fig. 8.A) frente a las fotografías tomadas desde la misma distancia en el desierto del Sáhara (Fig.8B)

A: Venecia



B: Sáhara

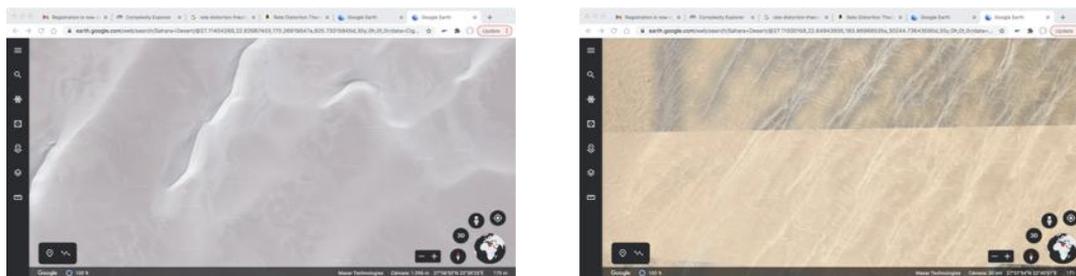


Figura 8: A: Fotografía de Venecia desde una altura de 1 Km. (izq.) o de 30 Km. (dch.) B: Fotografía de una zona del Sáhara, desde una altura de 1 Km. (izq.) o de 30 Km. (dch.) (Imágenes obtenidas de Google Earth, <https://www.google.es/intl/es/earth/index.html>)

Análogamente, una serie temporal será tanto más compleja cuanto más información esté encapsulada en las ventanas temporales cortas. O lo que es lo mismo, cuanto menos tarde en "disiparse" la influencia de cada punto. En un río de flujo suave y tranquilo (baja complejidad), las turbulencias inducidas por un pequeño obstáculo se ven durante muchos metros. En un río rápido y agitado (alta complejidad), las turbulencias inducidas por un obstáculo se pierden en seguida. Existen técnicas matemáticas (p. ej. DFA, análisis de fluctuaciones con corrección de tendencias) para analizar cuánto dura la influencia de cada punto en una serie temporal, pero en conjunto se ha visto que esta medida de complejidad también es un marcador precoz de patología o senilidad (Churruca et al., 2008; Lundelin et al., 2010; Rodríguez de Castro et al., 2017; Varela et al., 2015; Vargas et al., 2015). (Un resumen de DFA puede consultarse en https://drive.google.com/file/d/1fqWLJ_2iBvPk7IAGssiefNArfxo-EvdG/view?usp=drive_link)

8.2. Tasa de Distorsión

Al hacer cualquier tipo de mapa (p. ej. un juicio de situación), el incremento en la precisión tiene un coste computacional cada vez más alto. Un modelo muy preciso puede ser muy costoso y dar información no relevante (p. ej. saber si el tigre que nos encontramos es macho o hembra), o ser muy rápido y esquemático (y no distinguir un tigre de un gato). El punto de equilibrio entre eficacia y complejidad del modelo (teoría de la tasa de distorsión) es una elección crítica. Probablemente no hay reglas estrictas, y la elección dependerá crucialmente del contexto. Naturalmente, este es un problema central en las ciencias cognitivas, en el reconocimiento de imagen o del habla, etc, y será un tema central en todos los saltos entre Territorio y Mapa.

8.3. Mapa y Territorio en Biomedicina

La dicotomía Mapa/Territorio es ubicua en Biología. En un artículo previo (Varela, 2022) se discute cómo algunos conceptos que parecen obvios al "sentido común" (como la raza o el sexo), o incluso a la Ciencia (como la especie o el gen), cuando se analizan más de cerca se hacen mucho más complejos. En todos esos conceptos, lo que parece una categoría clara a primera vista deviene en un concepto de límites borrosos y características muy contexto-dependientes. Como en los demás casos, la idea-Mapa obedece a una lógica algorítmica de tercero excluido ("A es B o no es B, pero no hay otras posibilidades"), pero el objeto-Territorio exige un manejo heurístico, dependiente del contexto.

La actividad clínica es básicamente un salto de ida y vuelta del Territorio (anamnesis, exploración, pruebas complementarias) al Mapa (Diagnóstico) y de vuelta al Territorio (Tratamiento). Cada uno de estos pasos conlleva las ventajas y peligros que acompañan a estos saltos.

El proceso si inicia con las preguntas hipocráticas clásicas (o alguna de sus versiones): "¿Qué le ocurre?", "¿Desde cuándo?", "¿A qué lo atribuye?". Tras las puntualizaciones que solicite el médico, se pasa a la exploración física, seguido de las pruebas complementarias.

El siguiente paso es un salto al Mapa. A partir de los datos recogidos, se intenta establecer un Diagnóstico (categoría: mundo-Mapa). Se procede a un diagnóstico diferencial, siempre en lenguaje-Mapa: discreto, con instrumentos de lógica de tercero excluido (sensibilidad, especificidad, etc: la enfermedad está presente o no está presente, no existe otra posibilidad).

Finalmente, una vez llegado al diagnóstico, se vuelve a saltar al Territorio y se establece un Tratamiento. Aquí nuevamente la realidad se hace continua, y hay que contextualizar (dosis, practicabilidad, adherencia...)

Por eso, la Medicina es un campo rico para explorar la polaridad Mapa/Territorio.

Los próximos capítulos se dedicarán a analizar alguno de los problemas que plantea este modelo. Veremos cómo el Mapa conceptual utilizado condiciona decisivamente la práctica clínica y permite o impide ver ciertas "formas de enfermar". También se podrá adivinar por qué esta polaridad subyace a muchos de los malentendidos y enfrentamientos que amenazan la práctica médica.

9. NOSOTAXIA

En pocos ámbitos como en la Medicina es tan patente la diferencia entre el Mapa (la Enfermedad) y el Territorio (lo que padece el enfermo). También aquí la distancia entre Mapa y Territorio determina la incertidumbre - en cierta forma, la entropía - que acompaña la práctica médica, y que es una de sus características definitorias. Y aunque es casi un tópico el antiguo aforismo de "no hay enfermedades, sino enfermos", no concebimos la práctica clínica sin la cartografía de las enfermedades.

Sin embargo, un análisis objetivo de la idea de enfermedad rápidamente muestra el hiato que existe entre la enfermedad-Mapa y el enfermo-Territorio, y permite ver cómo nuestra idea "científica" de la enfermedad está gravemente lastrada por apriorismos heredados de nuestra historia.

Como demuestra la psicología cognitiva, nuestro sistema de categorías (nuestro "Mapa") condiciona decisivamente nuestras percepciones, y así seguimos aferrados a la idea de que existen Enfermedades-entidad, que creemos objetivas y que guían nuestra práctica clínica. A continuación se exploran algunos aspectos de la "cartografía convencional" de la Medicina, exponiendo sus disfunciones y contradicciones. También se explorarán otros "modelos cartográficos" alternativos. Naturalmente, seguirán siendo Mapas, pero veremos que en la medida en que se aproximan de forma distinta al Territorio, ofrecen nuevos puntos de vista y facilitan la interpretación de ciertos fenómenos.

Inmediatamente debajo de fachada científica de la clásica Enfermedad-entidad clínica subyace una idea arcaica, cuasi-religiosa, de enfermedad como posesión. Un sujeto *está sano* hasta que, en un momento determinado, *contrae (es atacado por)* una enfermedad y pasa a ser un *paciente*. Puede ocurrir que *la Naturaleza* le permita *vencer* a la enfermedad, o puede requerir la intervención de un *médico-chamán* que le *cure*. Esta intervención puede ser exitosa (curación), o no (enfermedad crónica o desenlace fatal). La propia enfermedad se denomina como *un mal* en muchas lenguas. Es evidentemente un relato bélico, muchas veces simplista, y hablamos de *arsenal* terapéutico, *campañas* de vacunación, disminución de *defensas*, etc. (Varela, 1991). Todos los términos en cursiva se inscriben en ese relato bélico. Como veremos, este enfoque no es el único posible (Vargas & Varela, 2013).

Este relato convencional está plagado de problemas, reflejo de la distorsión que exige la "digitalización" necesaria para conceptualizar (dibujar el Mapa). Estas disfunciones serán tanto más acusadas cuanto mayor sea la distancia entre Mapa y Territorio (y por tanto cuanto más incertidumbre/"entropía" conlleve).

Algunas de las distorsiones más evidentes:

- los límites entre salud y enfermedad son con frecuencia arbitrarios y artificiales. Por ejemplo, un paciente es diabético si en algún momento tiene una glucemia basal (o hemoglobina

glicosilada) superior a un límite arbitrario, que varía según los años y las sociedades científicas.

- los límites temporales son también borrosos. ¿En qué momento "se adquiere" una neumonía? ¿cuándo "se cura" uno?
- las diferencias entre síndromes (conjunto de signos y síntomas) y entidades se desvanecen. Así, muchas entidades (p. ej. hipertensión arterial, diabetes) pueden ser un síntoma de otra condición (p. ej. tumor suprarrenal o tratamiento con esteroides) o una enfermedad "primaria". No existe ningún límite conceptual entre el asma/enfermedad y el broncoespasmo/síntoma frecuentemente asociado a una infección respiratoria banal.
- la senescencia se convierte en un acúmulo de "anomalías" (artrosis, cataratas, ateromatosis, etc) que sin embargo todo el mundo padece. Ya nadie se muere de "muerte natural": todo el mundo se muere de una enfermedad.
- existen importantes desencuentros entre las "enfermedades de los médicos", que deben ser "inculcadas" en la cultura de los pacientes (obesidad, tabaquismo, hipertensión...) y las "enfermedades de los pacientes", frecuentemente trivializadas o ignoradas por los médicos (colon irritable, fibromialgia...).
- Esta situación llega a veces a extremos delirantes. Ciertos cuadros clínicos (p. ej. vasculitis) tienen un sistema de clasificación tan alejado del Territorio que la mayoría de los pacientes con estas entidades no son clasificables (y por lo tanto no son publicables). Solo se publican los casos (escasos) bien etiquetados, lo cual conduce al mantenimiento del *statu quo* académico, y a una cada vez mayor "reumatología gris", fuera de los manuales.

Esta concepción ontológica no es inocua. Cuando a un paciente se le "bautiza" con una entidad (p. ej. demencia senil, o bronquitis crónica), va a cambiar decisivamente su manejo clínico y su perspectiva vital (p. ej. pólizas de seguro) para siempre. Por eso, todos los internistas saben lo importante (y lo difícil) que es "levantar" ciertos diagnósticos.

9.1. La idea de lesión: escuela anatomoclínica

Una concepción central en la cartografía médica convencional es la idea de lesión. La enfermedad sería la consecuencia de una lesión sobre un órgano o aparato concreto.

Esta corriente de pensamiento arranca de la escuela anatomo-clínica del siglo XVIII, centrada en los estudios necrópsicos (Lain Entralgo, 1982). La generalización de la autopsia impulsó un avance sin precedentes en la ciencia médica, e implantó una práctica racional y empírica que cambió para siempre el ejercicio de la Medicina.

Desde el principio, esto generó problemas en los casos en que no se llegaba a objetivar lesión en la autopsia, pero la idea de un sustrato lesional es tan potente que no tenemos problemas en aceptar "lesiones bioquímicas" (p. ej. hiperpotasemia) o lesiones genéticas (p. ej. mutaciones)

9.2. La idea de causa

El pensamiento anatomoclínico ya tenía un cierto carácter causal, pero este se vio enormemente potenciado con la llegada de la Microbiología. En primer lugar, se encontraron agentes "culpables" de la enfermedad. Pero sobre todo, con la aparición de la antisepsia y los antibióticos, la eficacia de la intervención médica alcanzó unas cotas antes inimaginables.

Esta eficacia es la que ha permitido a la Medicina eludir (¿por ahora?) la crisis del pensamiento causal estricto que atravesó la mayoría de las ciencias de la Naturaleza en la transición del siglo XIX-XX (mecánica cuántica, principio de incertidumbre de Heisenberg, etc) (Bronowski, 1978). Sin embargo, esta concepción causal es ingenua, y se ve forzada a sobresimplificar u omitir cada vez más detalles. Algunos ejemplos:

- menos del 10% de los pacientes infectados por *Mycobacterium tuberculosis* desarrollan la enfermedad (Fitzgerald et al., 2020). Esto obliga a explicar por qué la inmensa mayoría de los pacientes no se afectan, y es preciso recurrir a otras co-causas (similares a las causas proegúmenas de la medicina galénica).
- muchos virus (p. ej. herpesvirus) infectan en algún momento a la mayoría de la población. Son capaces de introducirse en el genoma del huésped, y quedar allí acantonado indefinidamente, hasta que alguna otra co-causa (p. ej. inmunosupresión) facilite su reactivación. Incluso esta formulación (un genoma "nuestro" invadido por otros genomas "ajenos" que se reactivan) es probablemente una proyección del prejuicio causal convencional y de la concepción yo/dentro vs. no-yo/fuera

9.3. La escuela fisiopatológica

A mediados del s. XIX aparece, sobre todo en Alemania, una nueva "cartografía médica", que rechaza la enfermedad como entidad real y plantea que la lesión no es la causa, sino la consecuencia del proceso patológico (Faber, 1930). Postula que los cuadros clínicos deben ser descritos y analizados como cambios *cuantitativos* de exactamente los mismos procesos que operan en el sujeto sano. Desaparece pues la enfermedad como ontología o como cambio categórico, y se difumina la diferencia entre salud y enfermedad. Esta escuela desarrolla toda una serie de técnicas fisiológicas (termometría, registros gráficos, espirometría, etc), perfectamente integradas en la clínica convencional (aunque casi siempre perversamente dicotomizadas: febril/afebril, hipertenso/normotenso, etc).

Sin embargo, donde la cartografía fisiopatológica triunfó incontestablemente fue en las ciencias básicas y en general en la investigación biomédica. En cambio, los clínicos no hemos sido capaces de abandonar la concepción ontológica clásica, y seguimos diagnosticando y curando enfermedades. Esto ha sido un foco de desencuentro que no hace más que aumentar. Casi todos los avances biomédicos relevantes se producen en "lenguaje fisiopatológico" (continuista, anti-ontológico), que los clínicos tenemos que leer y traducir a nuestro "lenguaje de entidades clínicas discretas". Esta labor de lectura y traducción es cada vez más penosa (Lenfant, 2003), pero es indiscutible que el manejo de los enfermos va a depender cada vez más de un mapa no basado en "entidades clínicas"(Joe, 2022; Swerdlow et al., 2016)

9.4. Los desertores de la concepción clásica

Es llamativo como algunas de las subespecialidades desarrolladas a la sombra de la idea causal clásica se han ido convirtiendo en sus peores enemigos.

-Inmunología

Un ejemplo es la Inmunología, que nació al amparo de la Microbiología, y pretendía explicar la especificidad de la respuesta de un individuo al "ataque" de un germen(Silverstein, 1989). Esto se ajustaba perfectamente a la concepción clásica de enfermedad como entidad bien delimitada con causa claramente identificable, y dio lugar a una exitosa metáfora policiaca de "persecución a los invasores". Además, este esquema sintonizaba con la idea del "yo vs. no-yo", intuitivamente muy atractiva. Sin embargo, no tardó en aparecer una variante de respuesta inmune "inadecuada", que dañaba al paciente en vez de protegerlo. Este tipo de reacciones se llamaron alérgicas, y dio lugar a toda una especialidad (Alergología), que, aunque incómoda para el paradigma convencional, no lo hizo cambiar. Aún más incómodas fueron las enfermedades autoinmunes, en que ciertos clones atacan directamente al organismo. Aun así se mantuvo el esquema general, explicando el fenómeno como "policías malvados o equivocados", sin cuestionar el modelo.

Sin embargo este esquema es ya difícilmente compatible con la visión actual del Sistema Inmune como red idiotipo-anti-idiotipo ofrecida por la investigación básica (Burdette & Schwartz, 1987). En

este modelo, el sistema inmune es concebido como una gran red interconectada, en que cada respuesta inmune (idiotipo) desencadena una respuesta anti-idiotipo (y esta quizás a su vez otra, etc), formando una mega-estructura en continuo equilibrio fluido, como la superficie de un lago en perpetuo movimiento, donde la concepción de "policía vs. invasores" es como mínimo ingenua.

Esto no son entelequias teóricas, y tienen consecuencias clínicas inmediatas. Por ejemplo, se sabe que en los trasplantes de médula ósea para ciertos tumores hematológicos no existe una "sustitución" de un sistema inmune por otro, y que siempre hay un(a) equilibrio/pugna entre el sistema inmune original (huésped) y el injertado. Un predominio excesivo del original facilita la recidiva del tumor; un predominio excesivo del injertado agudiza los síntomas de la enfermedad injerto contra huésped (Weiden et al., 1981). Igualmente, un tratamiento cada vez más utilizado en ciertas patologías inmunes es la administración de dosis masivas de inmunoglobulinas inespecíficas, como "reseteo" del sistema inmune (Ballow & Shehata, 2022).

Estos hallazgos son perfectamente explicables en el modelo de red idiotipo/anti-idiotipo, pero son difíciles de justificar en el modelo "policial" convencional.

En suma, el Mapa de respuesta inmune cuantizada, específica, para un "agente extraño" concreto se ve sustituida por un modelo fluido, continuista, en el que no se puede separar limpiamente lo "normal" de lo "patológico", mucho más en la línea del pensamiento fisiopatológico.

-Genética

Una deriva similar puede observarse con la Genética. A su inicio, la Genética parecía ofrecer un ajuste ideal al modelo patológico convencional. La enfermedad genética se debería a una mutación, que podía (o no) existir (no había "medias tintas") y que *causaba* la enfermedad. En suma, el paradigma de la cartografía médica convencional: un cambio cualitativo con un sustrato causal claro.

Pronto se vio que la cadena causal era complicada: cómo, dónde, cuándo y por qué se produce una mutación es solo abordable desde un punto de vista estadístico, y la explicación causal de una mutación suele ser imposible. Este tema era aún manejable para las enfermedades genéticas clásicas, que comprendían un gran número de entidades clínicas, pero un número muy pequeño de pacientes. Pronto se vio que muchas patologías extremadamente frecuentes (hipertensión arterial, diabetes, obesidad, etc) tenían una fuerte carga genética, pero que esta no respondía al patrón de herencia mendeliana convencional. El tema se hizo aún más intratable cuando se enfrentó a enfermedades genéticas sobrevenidas en la línea somática (fundamentalmente, enfermedades tumorales).

Además, la inicialmente limpia frontera de "mutación -> enfermedad" se hizo rápidamente borrosa.

- Hubo que incluir un componente de penetrancia, que explicaría el % de casos con la mutación que no desarrollaban enfermedad.
- La mutación no era un dato dicotómico. Por ejemplo en ciertas enfermedades neurodegenerativas, la aparición y severidad de la clínica dependía del número de tripletes repetidos (variable continua)
- Una misma enfermedad podía estar causada por mutaciones completamente distintas (p. ej. la eliptocitosis o la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth)
- La aparición de la clínica podía estar decisivamente condicionada por ciertos factores ambientales (p. ej. en la porfiria o en la hemocromatosis) o por otros genes co-modificadores (p. ej. la sordera congénita).
- Existe una herencia mitocondrial, derivada solo de la madre, que no se ajusta al patrón mendeliano clásico.
- La concepción convencional de la Genética postulaba que la información fluye de forma unidireccional, desde el DNA (genotipo) hasta las proteínas (responsables del fenotipo). Se

asumía que cualquier información en sentido inverso (fenotipo -> genoma) pasaba por una mutación y un proceso de selección natural darwiniana. Sin embargo, esta idea también empieza a estar en crisis. Hay datos que demuestran una cierta plasticidad fenotípica, y sugieren que el medio ambiente puede modificar el proceso de transcripción del genoma, sin implicar mutaciones ni pasar por el cuello de botella evolutivo.

Estas y otras causas hicieron que la Genética, nacida al abrigo de la nosotaxia clásica (i.e. la clasificación de las enfermedades, con una nítida separación entre salud y enfermedad y con una causa reconocible), abandonara el Mapa clásico y pasara a ser un campo perfecto para el modelo fisiopatológico: continuista, sin líneas de separación salud/enfermedad, y perfecto modelo para el pensamiento sistémico.

10. LOS RELATOS MÉDICOS

Un Mapa es una representación selectiva, que decide qué aspectos expone y qué otros omite. Por eso hay Mapas físicos, políticos, climáticos... Cada Mapa conlleva un relato.

Es obvio que el Mapa que tenemos cada uno condiciona decisivamente qué es lo que uno encuentra: solo se ve lo que se conoce. Por eso, el "relato" que se hace de la enfermedad determina no solo como se clasifica y ordena, si no también qué acciones se toman u omiten.

10.1. Relato bélico

En Medicina, el relato clásico es el discurso bélico, de lucha contra una enfermedad/entidad morbosa, frecuentemente con un agente causal bien identificable. Esto sintoniza perfectamente con la mentalidad judeo-cristiana del culpable, y con la metáfora primigenia del yo-dentro /no-yo-fuera (Lakoff & Johnson, 1999b). Este relato impregna toda la práctica cotidiana de la medicina, y muy especialmente la percepción general de los propios pacientes. No deja de ser sintomático que durante las comparecencias periódicas que ofrecía el Gobierno sobre durante la epidemia de Covid19, el responsable técnico estuviera a menudo rodeado del ministro del Interior y dos generales...

Sin embargo, aparte de un cierto simplismo, este relato distorsiona gravemente nuestra comprensión del proceso patológico. Por ejemplo, esta preconcepción "guerra contra el virus" ha retrasado la percepción de que la enfermedad por Covid-19 no es simplemente el "ataque de un virus" (Fig 9). Esto puede ser un resumen de la primera parte de la enfermedad. Pero existe una segunda parte, de respuesta hiperinmune y síndrome de activación de los macrófagos, que es responsable de una parte importante de la morbimortalidad.

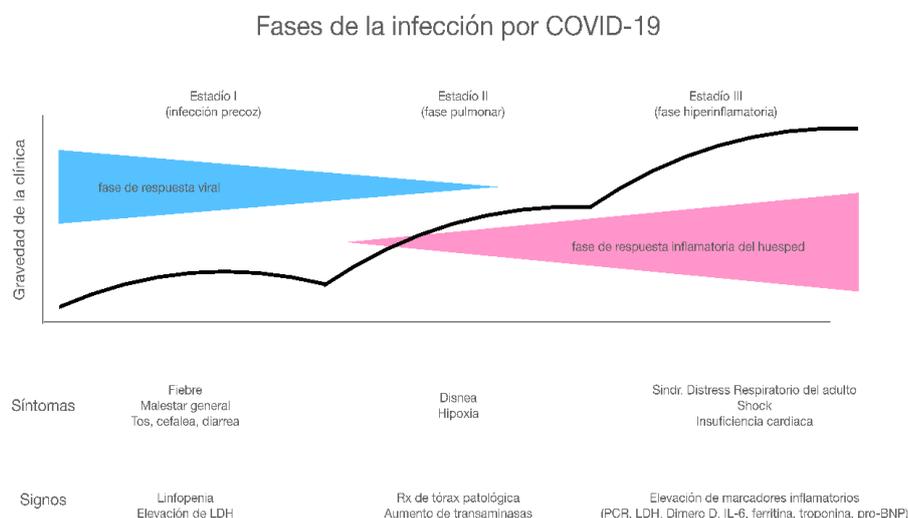


Figura 9: Fases de la infección por Covid19

Esta "ceguera selectiva" no es nueva. En la mayoría de las miocarditis, hepatitis o insulitis víricas el daño no es producido por el virus, si no por la respuesta inmune (Anna SF Lok, 2022; Cooper Jr, 2009; Lai & Chopra, 2020; Pietropaolo, 2022).

Esta misma ceguera selectiva sustenta la búsqueda del "antibiótico de amplio espectro" (idealmente, de espectro total) y nos dificulta aceptar la idea del microbioma como parte de nuestro "yo"(Rees et al., 2018).

10.2. Relato celular

Otra de las vigas maestras del paradigma médico vigente es la Teoría Celular, cristalizada por Virchow a mediados del s. XIX. En esencia, establece que la célula es la "unidad de vida". No existe vida sin células, y la célula constituye el eje central -estructural y metabólico- de todos los seres vivos. Los procesos patológicos son la consecuencia de una disfunción en la fisiología celular.

Es difícil exagerar la importancia de esta teoría. Por un lado, fue ampliamente confirmada desde el punto de vista microscópico. Por otro, como todo buen Mapa, organizaba la realidad en unidades discretas, permitiendo una combinatoria que permitía explicar la enorme variedad de tejidos y funciones de los seres vivos.

Este enfoque era muy coherente con el relato bélico, y fue particularmente exitoso para abordar la patología tumoral. Era fácil concebir una célula que, por mutación, se hiciera "más exitosa" desde el punto de vista darwiniano, y "ganara la batalla", creciendo fuera de control.

Este ha sido (y en cierta medida sigue siendo) el relato oncológico convencional. Sin embargo, este Mapa (como cualquier Mapa) implica una simplificación.

Por ejemplo, la transformación tumoral exige varios pasos independientes, que deben ser cumplimentados uno a uno (Hanahan & Weinberg, 2000): independizarse de los factores de crecimiento (p.ej. mutaciones en HER2 o EGF), cortocircuitar señales inhibitorias (mutaciones en pRb o c-myc), eludir la apoptosis (sobrexpresión de bcl-2, inactivación de p53), adquirir la capacidad de replicación ilimitada (mutación en gen de telomerasa), mantener angiogénesis (sobrexpresión de VEGF o FGF), ser capaz de infiltrar o metastatizar otros tejidos (cambios en cadherinas o integrinas), desarrollo de una inestabilidad genética que facilita los cambios y permita la resistencia a quimioterápicos, etc. En suma, el relato de la célula que muta y escapa al control es un poco sobresimplificado. El proceso es un camino largo que exige superar varias barreras sucesivas e independientes.

Virchow consideraba la estructura celular como una comunidad, sujeta a unos mecanismos de control. La transformación tumoral se podría considerar una especie de "transición de plano". El tumor dejaría de pertenecer a la comunidad (y estar sujeto a sus mecanismos de control) y pasaría a ser un individuo autónomo, operando como "ser darwinianamente independiente"(Levin, 2019). Ya no liga su destino al resto de la comunidad, escapa a sus sistemas regulatorios y optimiza su destino evolutivo autónomamente.

Existen paralelismos entre la teoría celular y la física newtoniana. Ambas fueron revoluciones que transformaron radicalmente su disciplina; ambas tuvieron un éxito tan radical que acabaron siendo "obvias" e indiscutibles. Y ambas son teorías reduccionistas, más centradas en objetos que en relaciones. Esta es uno de los principales problemas con que se enfrenta el relato celular. Inevitablemente, la célula está sumergida en un contexto que la modifica, a veces decisivamente (por ejemplo, el contexto celular condiciona decisivamente el comportamiento del cáncer de mama(Arendt et al., 2010)). Gradualmente, el enfoque de la oncología se va haciendo menos mecanicista y va adquiriendo un perfil más sistémico.

10.3. Relato económico

El relato bélico ha sido típico durante las grandes epidemias (un ejemplo ha sido la reciente pandemia del Covid19). Pero sobre todo ha sido el hegemónico en la relación médico-enfermo (entendido como médico-individuo con enfermo-individuo). El relato celular (bien armonizable con el relato bélico) sigue siendo el predominante en Oncología.

Sin embargo, cuando se plantea la gestión de un sistema sanitario compuesto por muchos individuos, los relato bélico o celular son insuficientes. Cuando los recursos son limitados, y las inversiones en unos campos o grupos de población van en detrimento de otros, se plantean problemas de equidad y de jerarquización de prioridades. Aparece la necesidad de cuantificar los beneficios para poder comparar y elegir, y se desarrolla todo un nuevo lenguaje de gestión, cada vez más sofisticado, y en general proveniente del mundo de la economía. Pronto se vio que no bastaba medir supervivencia bruta, y que dependía de en qué población y sobre todo con qué calidad de vida. Se desarrollan instrumentos como los QUAYLs (*quality adjusted years of life*), se intenta cuantificar la "producción" de los hospitales, se analiza su "rentabilidad", se valora si una intervención es coste-eficiente y se intenta ajustar los salarios a estos criterios.

Creo que se puede decir que los médicos en general no han entrado en este relato (al menos en la Sanidad Pública). No tuvieron más remedio que entrar los médicos que participaron en la gestión sanitaria, pero el grueso de los facultativos mantuvo una actitud de rechazo, y frecuentemente de desconfianza con los colegas que entraron en ese juego. Muchos de los médicos que se subieron a esa narrativa pronto tuvieron que elegir entre volver al "ruedo de los suyos" o quedarse definitivamente en el mundo de la gestión (y ser frecuentemente vistos como traidores). En cualquier caso, el flujo entre gestores y facultativos nunca ha sido fluido y siempre ha tenido el problema de las diferencias de relato.

Naturalmente, surgieron disfunciones. Por ejemplo, la idea del mercado como forma de optimizar los recursos ha sido frenada en muchas áreas médicas (p.ej. trasplantes), pero sigue empujando suave y constantemente.

Es importante señalar que el relato económico se sigue basando en el clásico pensamiento dicotómico sano/enfermo. Esta dicotomía facilitaba el identificar de qué población tenía que hacerse responsable el sistema sanitario.

Un escenario probable es que esta "línea roja" que separa sano y enfermo se vaya deshaciendo, y que la sociedad tenga cada vez más acceso a tecnologías de "*health improvement*" y de lucha contra la vejez. Por ejemplo, los implantes cocleares típicamente se reservaban para la sordera infantil. Sin embargo, recientemente se ha demostrado su utilidad en la presbiacusia (Carlson, 2020). El coste de esta tecnología, o de otros tratamientos "anti-envejecimiento" aplicados a una población candidata masiva puede ser insostenible para el sistema sanitario. Va a ser muy difícil que el relato bélico convencional maneje este escenario, y en cambio será un campo abonado para el relato económico. Pero esto puede romper las costuras conceptuales de los sistemas de salud tal y como los conocemos.

10.4. Relato ecológico

Otro enfoque posible de muchas enfermedades muy prevalentes es explicarlas como un desajuste entre el *tempo* de evolución genética (darwiniana) y las condiciones ambientales. La enfermedad sería una (mal)adaptación genética a un entorno que cambia demasiado rápidamente, sin que la evolución genética pueda seguir el paso. Los ejemplos son innumerables.

-*Hemocromatosis*

La hemocromatosis (enfermedad por acúmulo de hierro) es la enfermedad genética de herencia mendeliana más prevalente, y es una causa de morbimortalidad importante, sobre todo por el riesgo de cirrosis y hepatocarcinoma. Se sabe que la mutación apareció en Europa hace aprox. 4000 años (Distante

et al., 2004) y se extendió rápidamente, hasta estar en la actualidad presente (en heterocigosis) en un porcentaje elevado de la población (entre el 2 y el 13%, dependiendo de la población y la mutación considerada) (Steinberg et al., 2001).

¿Por qué una mutación "patológica" se extiende con tanto éxito y en tan poco tiempo por todo el mundo? La explicación más verosímil es que esta mutación, que implica una mayor capacidad de acumular hierro es una bendición en una situación de acceso difícil al hierro (sobre todo en mujeres en edad fértil). Sin embargo, en una sociedad como la nuestra, con fácil acceso a este oligoelemento, la mutación se convierte en una amenaza. Pero aún hoy, en muchas poblaciones se observa que la probabilidad de alcanzar edades centenarias es significativamente mayor en las mujeres portadoras de este gen (Carru et al., 2003; Lio et al., 2002).

-Hipertensión en población afroamericana (Roberts, 2001)

Se sabe que la población afroamericana tiene una incidencia de hipertensión arterial muy superior a la de la población general estadounidense (y a la de los africanos). Una posible explicación de este fenómeno es que, en general, esta población proviene de los esclavos traídos de África, provenientes de zonas con alimentación pobre en sal. Esta población tuvo que enfrentarse a un viaje brutal en barcos de traficantes de esclavos, sometidos a condiciones de deshidratación severa y con frecuentes cuadros de diarrea. La hipótesis mantiene que esto implicaba un fuerte gradiente de selección que favoreció constituciones genéticas "ahorradoras de sal". Cuando pasa el tiempo y ese genoma se encuentra en un ambiente de abundancia de sal, la incidencia de hipertensión arterial se dispara.

-Obesidad/diabetes y "genotipo ahorrador" (thrifty genotype)(Neel, 1999)

La alta prevalencia de obesidad y diabetes ("*diabesity*") es una condición con alto componente genético y con importante morbimortalidad. Su cada vez mayor prevalencia se ha intentado explicar por la selección de ciertos genes "ahorradores" en poblaciones sometidas a hambrunas periódicas o a viajes prolongados entre islas. Estos genes primarían la acumulación de grasa como posible sustrato energético de cara a futuras épocas de carencia. Cuando estas poblaciones se trasladan a un ambiente con acceso fácil a dietas hipercalóricas, esta inicial ventaja evolutiva se convierte en un lastre, con un aumento desproporcionado de la incidencia de obesidad, y diabetes

Explicaciones "ecológicas" similares se pueden encontrar en muchas enfermedades prevalentes. Los ejemplos son innumerables: la incidencia de drepanocitosis estaría aumentada en la población afroamericana porque el gen responsable ofrece una cierta protección contra la malaria; la incidencia de tumores es mucho más alta en ancianos porque habría genes que retrasan la aparición de los tumores hasta después de la edad reproductiva (cuando el individuo ya está "fuera del juego darwinista"); las enfermedades que diezmaron las poblaciones indígenas en la colonización americana se explican por el contacto con unos patógenos a los que los colonizadores llevaban siglos expuestos, pero eran nuevos para los nativos, etc.

En cada caso, se trata de una disociación entre el ritmo de evolución genética y el ritmo de cambio del medio ambiente. En suma, un distanciamiento entre el Mapa (genético) y el Territorio (entorno en el que se mueve).

Este cambio de perspectiva permite plantearse nuevas alternativas, en las que el concepto de Información cambia completamente las normas del juego. Así, concebir el Mapa (genoma) estrictamente como Información permite plantearse su modificación en tiempo real (p. ej. por mecanismos de edición génica tipo *CRISPR*, haciendo que la evolución genética pase de ser darwiniana a lamarckiana).

Evidentemente, este relato no armoniza bien con el pensamiento "bélico" clásico, ni con el lenguaje lesional convencional. Sin embargo, conecta perfectamente con el lenguaje de las ciencias básicas y del pensamiento fisiopatológico (v. 9.- Nosotaxia)

11. ESTADÍSTICA

Otro puesto fronterizo claro entre el mundo-Mapa y el mundo-Territorio es la Estadística. En esencia, es un instrumento que pretende detectar patrones y reglas profundas, eliminando el posible componente circunstancial. En suma, identificar el Mapa que subyace en el Territorio, eliminando el "ruido" de lo contingente. Su utilidad es evidente, y está detrás de casi todos los avances significativos de la medicina. Es la base conceptual sobre la que asienta la Medicina Basada en la Evidencia (v. 12.- "Medicina Basada en la Evidencia").

Como en tantos otros saltos del Territorio al Mapa, se trata de convertir una realidad analógica en una imagen discreta, generalmente dicotómica (p. ej: "los varones tienen unos niveles medios de creatinina superior a las mujeres", o "existe una correlación directa entre el peso y los niveles de creatinina", o "la oxigenoterapia es un tratamiento eficaz para la neumonía"). Como veremos, esta transformación de lo cuantitativo a lo cualitativo está detrás de algunos de los problemas críticos de la estadística. Además, este salto del Territorio al Mapa, aparentemente frío y objetivo, está cargado de supuestos, de los cuales los usuarios no siempre son conscientes, y que explican algunas de las paradojas y errores célebres:

11.1. La estadística no "demuestra" nada: lo único que hace es descartar la hipótesis nula.

El método estadístico solo aspira a descartar la hipótesis nula; es decir, estima cuál es la probabilidad de que los datos obtenidos (p. ej. diferencias entre poblaciones, o correlación entre variables) sean debidos al azar (y por lo tanto no representen ninguna diferencia o correlación real). Este es el significado de la p que acompaña todo contraste estadístico ($p < 0.05$ significa que la probabilidad de que los resultados obtenidos sean debidos al azar es inferior al 5%).

Como ejemplo, nos podemos plantear si la media de la talla o del colesterol es diferente en mujeres y hombre. En la tabla adjunta se muestran la talla media y colesterol de una población de mujeres y hombres. En una muestra de 262 sujetos (Varela et al., 2016) se obtienen los siguientes resultados:

Tabla 3

	Hombres (media, desviac. típica)	Mujeres (media, desviac. típica)	p
Talla (cm)	170.2 (6.4)	156.7 (6.9)	<0.001
Colesterol (mg/dl)	187.8 (28.4)	180.5 (27.8)	0.06

La $p < 0.001$ en el contraste de tallas indica que en un nuevo muestreo sobre esa población, la probabilidad de que los hombres no tengan una talla media más alta que las mujeres es inferior al 1 por mil. En cambio, podemos decir que las probabilidades de que el colesterol medio sea mayor en los hombres que en las mujeres es superior al 90%, pero no al 95%. Se podría afirmar que hay diferencias significativas en el colesterol según los sexos, si aceptamos un nivel de seguridad del 90%, pero no podremos afirmarlo si nuestro nivel de exigencia es el 95%.

Por lo tanto, los resultados del "Mapa" (si existen o no diferencias significativas entre sexos) dependerá de la seguridad con que queramos hacer la afirmación (nivel de p), y esta es completamente arbitraria. Además, el argumento solo funciona en una dirección (demostrar diferencias). Por contra, no podríamos afirmar que "el tratamiento X no es eficaz para la enfermedad Z". Solo podemos decir que "no podemos afirmar que X sea eficaz, porque no hemos detectado diferencias significativas (con el dintel establecido) entre los pacientes tratados y no tratados".

11.2. Asienta sobre una concepción ontológica de la enfermedad.

Como en cualquier salto del Territorio al Mapa, el primer paso es "discretizar" el objeto de estudio. Los conceptos esenciales de la Estadística médica (Sensibilidad, Especificidad, Poder predictivo, etc) (Carrasco, 1989; Sackett et al., 1996) se basan en una lógica de tercero excluido: la enfermedad está presente o no está presente. Esta es una pixelación que tendemos a aceptar sin problemas, pero aparte de los problemas de límites (¿cuándo empieza? ¿cuándo termina?), implica la aceptación sin cuestionamiento de una concepción de enfermedad como cambio cualitativo, que está cargada de problemas (v. apartado 9: "Nosotaxia").

11.3. Paradoja de Simpson.

Un ejemplo de los posibles riesgos del salto de cuantitativo a cualitativo que acompaña al paso del Territorio al Mapa es la paradoja de Simpson. Imaginemos una población estudiada de 390 sujetos (datos ficticios). Se intenta analizar la influencia del alcohol y el tabaco sobre el riesgo de cardiopatía isquémica.

Tabla 4.1

	Fumador	No fumador	Total
Card. isquem.	55	70	125
No card. isquem.	25	240	265
Total	80	310	390

La incidencia de cardiopatía isquémica es de 68.7% en los fumadores (55/80), frente a 22.6 % en los no fumadores (70/310) (Tabla 4.1): existe asociación entre el tabaco y la cardiopatía isquémica.

Veamos ahora los resultados para el uso de alcohol:

Tabla 4.2

	Bebedor	No bebedor	Total
Card. isquem.	60	65	125
No card. isquem.	100	165	265
Total	160	230	390

La incidencia de cardiopatía isquémica es del 37.5% en los bebedores (60/160), frente a 28.2% en los no bebedores (65/230) (Tabla 4.2): también existe asociación entre alcohol y cardiopatía isquémica.

La conclusión evidente sería que tanto el alcohol como el tabaco son perjudiciales para el corazón.

El problema aparece cuando sea analiza por separado las poblaciones de fumadores y no fumadores:

Tabla 4.3

	Fumadores		Total	No fumadores		Total
	Alcohol+	Alcohol-		Alcohol+	Alcohol-	
C. isq. +	40	15	55	20	50	70
C. isq -	20	5	25	80	160	265
Total	60	20	80	100	210	310

En los fumadores, el alcohol disminuye el riesgo de cardiopatía isquémica (66% (40/60) en bebedores, vs 75% (15/20) en no bebedores). Pero es que en los no bebedores, ¡el alcohol también disminuye el riesgo de cardiopatía isquémica! (20% en bebedores (20/100), frente a 24% en no bebedores (50/210))(Tabla 4.3). Esto parece bastante contraintuitivo, pero queda claro cuando se analiza la distribución de la muestra.

La incidencia de tabaquismo entre los bebedores es mucho más alta que entre los no bebedores (37% vs. 9%). En resumen, el alcohol tiene un cierto efecto protector (menos potente que el efecto nocivo del tabaco), pero existe una clara asociación entre el uso de alcohol y de tabaco (los bebedores tienen más probabilidades de ser también fumadores), que enmascara el efecto protector del alcohol. La "pixelación" inherente a hacer un Mapa oculta el detalle de la irregular distribución de subpoblaciones, e invierte el efecto real del alcohol sobre la cardiopatía isquémica.

11.4. Salto de la muestra a la población.

Otro de los presupuestos no siempre conscientes (y muchas veces difíciles de comprobar) es que la muestra de la que se extraen las conclusiones (el Mapa que queremos obtener) representa suficientemente bien a la población de la que se habla. Un ejemplo de este tipo de error fueron los primeros datos sobre tratamiento hormonal sustitutivo (THS) en las mujeres postmenopáusicas (van den Beld & Lamberts, 2021). Los primeros estudios observacionales, comparando mujeres que habían recibido o no THS, mostraron claras ventajas para las mujeres tratadas (vs. las no tratadas). Sin embargo, un estudio aleatorizado (Rossouw et al., 2002) (en el que la inclusión en el brazo de tratamiento o placebo era aleatoria) mostró que las mujeres que recibían THS tenían mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y de tumores ginecológicos. La explicación de esta paradoja era que, en los primeros estudios (observacionales) las mujeres que empezaban THS tenían ya a su entrada un perfil de supervivencia mejor (más jóvenes, mayor nivel social, mejor cobertura sanitaria). El problema de los Mapas obtenidos de estudios observacionales es que hay que decidir *a priori* cuáles son las variables que se intentan ajustar (y esta es una decisión subjetiva y discutible). Los estudios controlados intentan superar este problema confiando en que la distribución de las variables no consideradas sea aleatoria, y represente la distribución real en la población.

12. MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA

Otro puesto fronterizo, falla o puente entre Mapa y Territorio, es la relación entre la doctrina de la Medicina Basada en la Evidencia y la práctica clínica diaria.

La escuela de "Medicina Basada en la Evidencia" (MBE) nació como un corriente de pensamiento alarmada por la gran variabilidad en la práctica médica (en técnicas y en resultados) en diferentes entornos, y como reacción a la enseñanza basada en opiniones emitidas desde un puesto de "autoridad", muchas veces sin refrendo experimental. Sus presupuestos eran bastante indiscutibles: se pedía que cualquier actividad clínica (diagnóstica o terapéutica) se basaran en hechos establecidos y proponía que ante cada duda razonable se buscaran respuestas analizando las publicaciones. Para ello, ofrecía unos criterios relativamente objetivos en cuanto a la calidad de la evidencia hallada.

Estos fundamentos básicos (Sackett et al., 1996) eran bastante incuestionables. Incluso, muchos científicos básicos se sorprendieron del nombre del movimiento ("si no es en la evidencia, ¿en qué otra cosa se puede basar la medicina?"). Nadie razonable podría oponerse a este plan.

Pronto surgieron problemas que, sin cuestionar su núcleo, comprometieron su práctica. Uno de los primeros problemas vino de la mano de los gestores económicos, que plantearon (sobre todo en tratamientos muy caros) que el sistema sanitario público no corriera con los gastos de tratamientos para los que no hubiera "evidencia". Esto era muy grave: existen patologías poco frecuentes, en las que es imposible reunir una muestra suficiente como para hacer un ensayo formal. En estos casos se actúa basándose en criterios de plausibilidad fisiológica, en razonamiento por analogía o en experiencias

aisladas, no sistematizables. Pero no ofrecer un tratamiento potencialmente curativo en base a que no se ha recogido evidencia suficiente resultaba muy conflictivo.

El segundo problema práctico era la eficiencia. Buscar evidencia para contestar a cada una de las dudas clínicas que surgían en la práctica cotidiana exigía un tiempo y una dedicación difícilmente compatible con el ritmo clínico habitual. Y la idea de contestar puntualmente a cada pregunta clínica buscando evidencia devino en un ideal al que había que tender más que una práctica real. Finalmente, con la llegada de las Guías Clínicas (v. más abajo), este término acabó siendo una muletilla para no tener que pensar.

Supuestamente, la MBE es una lucha contra todo apriorismo, que pide un refrendo de evidencia objetiva para cualquier afirmación y parece vacunada contra cualquier sesgo. Sin embargo, arrastra algunas concepciones inherentes al "Mapa" que la sustenta, que la condiciona decisivamente:

1. Hereda una concepción ontológica de la enfermedad. El paciente puede tener o no la enfermedad (independientemente de que lo sepamos). Esta es una petición de principio: lógica aristotélica de tercero excluido. En esto se basan todos los instrumentos que maneja la MBE (sensibilidad, especificidad, poder predictivo, potencia del test, etc). Esta disciplina puede manejar continuos en cuanto a probabilidad, grado de incertidumbre, etc. Pero la enfermedad es una entidad categórica, no continua: se padece o no se padece.

2. Bajo un aspecto de asepsia, en el fondo la "búsqueda de evidencia" está completamente cargada de apriorismos: fundamentalmente, qué factores se consideran relevantes y cuáles no. Ejemplo: un paciente de 72 años en fibrilación auricular crónica ¿debe ser anticoagulado?. La respuesta inmediata es: sí. Pero tiene una hipertensión arterial severa, lo cual aumenta su riesgo de hemorragia cerebral (lo podemos incluir en los criterios de búsqueda de evidencia). Ha tenido una hemorragia digestiva hace 5 años (¿sabemos el riesgo de recidiva? ¿lo incluimos como variable en la búsqueda de evidencia ? ¿es importante el grado de repercusión hemodinámica o la etiología de la hemorragia?). Tiene un cierto déficit visual (¿cuánto?, ¿lo incluimos?) y vive solo en un apartamento con escaleras, conviviendo con varios gatos (¿no lo incluimos?: tiene un riesgo considerable de caídas...). Además, es diabético (lo incluimos en la búsqueda) y ha sido diagnosticado de EPOC (¿lo incluimos?). Puestos a hacer una búsqueda de la evidencia para este caso es determinante qué criterios se incluyen. Naturalmente, cuantos más criterios se incluyan más ajustada será la búsqueda, pero menos probable es que se encuentren estudios robustos para responder a la pregunta.

En suma, bajo el aspecto de objetividad, la Medicina Basada en la Evidencia arrastra toda una concepción de enfermedad, y deja al arbitrio del usuario qué factores se consideran relevantes a la hora de buscar evidencia concreta.

12.1. Guías Clínicas

Uno de los corolarios de la MBE han sido las Guías Clínicas, que teóricamente recogen la mejor evidencia para optimizar el manejo de casos típicos. Como intento de difusión de las mejores prácticas y para disminuir la variabilidad, parecía una iniciativa intachable. Sin embargo, aparte de los problemas antes señalados, pronto surgieron al menos dos más:

1. Se convirtieron en "atajos para no pensar", en auténticos catecismos. Una vez encuadrado el paciente en un "caso típico", bastaba con aplicar la Guía correspondiente. Esto se hizo aún más claro cuando empezaron a utilizarse las Guías Clínicas como criterio judicial en los casos de reclamación médica: la forma de evitarse problemas era seguir la Guía Clínica y no dar más vueltas. En resumen: mejor guiarse por un (mal) Mapa que arriesgar perderse en el Territorio.

2. Evidentemente, las Guías Clínicas se convirtieron en el objetivo estrella de la industria farmacéutica. Es imposible demostrar que hayan sido infiltradas (y yo sospecho que, en la mayoría de

los casos, no ha sido así (todavía)), pero en un contexto en el que el Estado ha cedido la iniciativa de la investigación y la formación médica de postgrado directamente a la industria farmacéutica, creo que el futuro es muy incierto. Desde luego, toda la iniciativa de ensayos clínicos la tiene la industria, y el grueso de la "producción de evidencia" se hace por los caminos que ésta marca. En suma, es la industria la que va construyendo el Mapa. Para los que somos escépticos sobre la absoluta bondad del Mercado en cualquier situación, esto nos da miedo.

13. OTROS MAPAS. PATOLOGÍA FRACTAL

Tendemos a concebir los mapas como objetos espaciales, que representa relaciones de proximidad física. Sin embargo, alguna de nuestras construcciones cartográficas más elaboradas no opera con el espacio. Uno de los ejemplos más obvios es el genoma. Es el mapa/guía fundamental responsable de la síntesis de todas las proteínas que acabarán constituyendo el Territorio de cada individuo. Pero no es el único ejemplo.

13.1. Mapas en el tiempo

Una familia de mapas importante no asienta en el espacio, sino en el tiempo. O más exactamente, en la frecuencia.

-Visión

Un ejemplo es la percepción cromática. Nuestro "mapa de colores" representa diferencias en la frecuencia de la luz (onda electromagnética) que incide en el ojo (de 400 THz para el rojo hasta 790 para el morado) (Fig III.5.1). Cada tono de color corresponde a una frecuencia de vibración.

Finalmente, la categorización en colores es otro ejemplo más del salto desde el Territorio (continuo) al Mapa (discreto), lo que potencia enormemente la capacidad de reconocimiento visual.

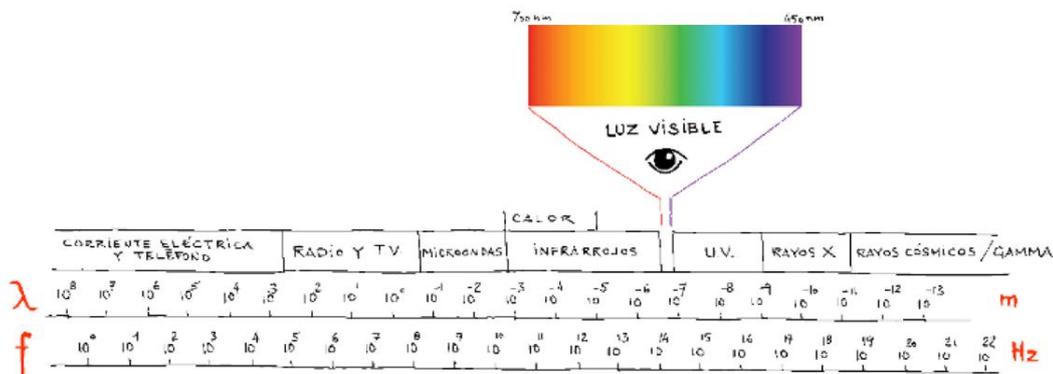


Fig 10.- Espectro de frecuencias de la radiación electromagnética. (Figura de J. Sánchez)

-Oído

El sonido es otro ejemplo de mapa de frecuencias, esta vez de ondas de presión, con una frecuencia que va desde 20 a 20.000 Hz. Los trenes de onda se transmiten a través del tímpano y la cadena de huesos del oído medio hasta la cóclea.

En este caso existe además un cierto mapa espacial (Fig 11): la cóclea tiene una distribución ordenada de neuronas más sensibles a determinadas frecuencias, con lo que consigue hacer el equivalente a una transformada de Fourier (v. 7: "Transformada de Fourier"), creando un mapa de frecuencias y así "digitalizando" los trenes de ondas correspondientes a estímulos auditivos.

Esto permite utilizarlos como objetos-Mapa, con todas las consiguientes ventajas: podemos conceptualizar fonemas (y construir lenguajes), tonos (y hacer música), sonidos (y reconocer el ladrido de un perro), etc.

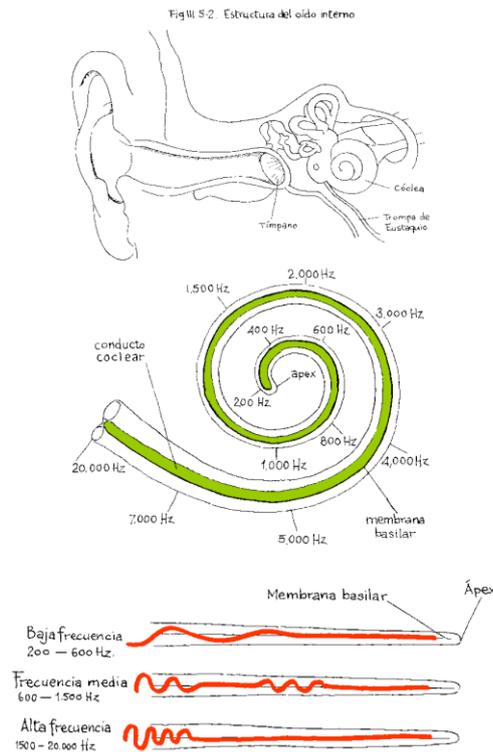


Fig 11. Estructura del oído interno (Figura de J. Sánchez)

Una diferencia entre los mapas de frecuencias de la visión (radiación electromagnética) y audición (ondas de presión) es que la transformada de Fourier de la audición nos permite discriminar frecuencias (y podemos reconocer un piano y un violín tocando una misma nota al unísono, o las tres notas que forman un acorde). En cambio, el ojo solo reconoce la frecuencia resultante, y no somos capaces de discriminar un color verde puro de una suma de azul y amarillo. Esta menor discriminación se ve en cambio compensada por una mucha mayor precisión espacial.

-Impulso nervioso

El propio estímulo nervioso está codificado como frecuencia. La intensidad de respuesta de una terminación nerviosa no se codifica como intensidad en las descargas de los potenciales de acción, si no como aumento de la frecuencia de estos potenciales.

13.2. Redes bioeléctricas

Un ejemplo paradigmático de Mapa en biología es el genoma. En él están codificadas todas las proteínas estructurales y reguladoras del organismo, y es un arquetipo de información encapsulada.

El modelo darwinista convencional postula que el Mapa genético se manifiesta como Territorio fenotípico, y sobre éste actúa la selección natural. Es importante considerar que la selección natural opera sobre el Territorio, no sobre el Mapa. Este salto del genotipo al fenotipo (en el fondo, un ejemplo paradigmático del salto del Mapa al Territorios) es el ámbito donde opera la Epigenética. Además de los mecanismos convencionales (metilación del DNA, modificación de las histonas, RNAs no codificantes, etc), existe otro Mapa que podría tener especial relevancia en este salto, sobre todo en los mecanismos de morfogénesis (crecimiento y organización de las estructuras anatómicas) y diferenciación/desdiferenciación (incluyendo oncogénesis): las redes bioeléctricas.

Una de las características más típicas de cualquier célula es la existencia de un *potencial de membrana* (Hall, 2021), es decir, una diferencia de voltaje entre el interior y el exterior de la célula. Esto se mantiene mediante un sofisticado mecanismo de canales iónicos que atraviesan la membrana y tienen una capacidad selectiva para permitir o impedir el paso de determinados iones. Ello conduce a concentraciones diferentes de iones y de cargas eléctricas entre los medios intra- y extracelular. Estos gradientes se utilizan de forma distinta y con fines diferentes en los diversos órganos y tejidos (conducción nerviosa, contracción muscular, concentración de la orina, etc).

Recientemente se ha observado que existe un gradiente en las diferencias de potencial de membrana dentro de distintos tejidos. Este Mapa de potenciales de membrana forma una red bioeléctrica, y constituye una capa de información que condiciona crucialmente la morfogénesis (el proceso por el que las células indiferenciadas van diferenciándose en distintos tejidos y órganos). Así, manipulaciones estrictamente físico-químicas que modifican la red bioeléctrica (sin afectar en nada al mapa genético) son capaces de generar un ojo en el abdomen de un renacuajo, o una cabeza en la cola de un planario (Levin, 2021).

Esta red bioeléctrica constituye un nuevo Mapa de información que, sin ser completamente independiente del genoma (pues requiere la existencia de unos canales iónicos basados en proteínas codificadas por el genoma), es capaz de actuar “por encima” de la información genética, condicionando el “salto del Mapa al Territorio” que es la expresión fenotípica de un determinado genoma. Esta función de capa intermedia entre genotipo y fenotipo tiene importantes ventajas: es una estructura que permite una cierta modularidad y facilita la exploración de los posibles “espacios evolutivos”.

Las redes bioeléctricas tienen algunas características especiales.

- a diferencia del mapa genético, son fáciles de reprogramar una y otra vez.
- su estabilidad en el tiempo les confiere la capacidad de memoria y de computación
- no tienen una correlación directa con el genoma. Por un lado, pueden conseguirse configuraciones bioeléctricas similares con diferentes disposiciones de los canales iónicos. Por otro, la misma codificación genética puede resultar en distintas configuraciones bioeléctricas, condicionadas por el entorno.

En el fondo, este no es un “descubrimiento” reciente. Esta capacidad de integrar información en el espacio y en el tiempo ha sido utilizada desde hace millones de años (p.ej: en los biofilms bacterianos (Prindle et al., 2015) o en los mecanismos de morfogénesis (Levin, 2023)). Es natural pensar que un mecanismo a la vez tan “caro” metabólicamente y tan ubicuo tenga relevancia evolutiva.

La neurona puede interpretarse como una optimización del sistema de redes bioeléctricas tanto en el espacio (axones) como en el tiempo (velocidad de conducción, mielinización). Así, una función que inicialmente opera en el puro espacio físico 3D (p. ej. plegamiento de capas embrionarias o crecimientos focales en la embriogénesis o la morfogénesis) pasa a operar en funciones motoras elementales (quimiotaxis, fototaxis), en funciones motoras más complejas (sistema muscular), hasta llegar a las funciones cognitivas que definen la conciencia. En el fondo, el comportamiento se diferencia de la morfogénesis sobre todo en el rango de tiempos en el que opera.

13.3. Escalones estructurales

Una de las características más llamativas de la Vida, que de puro evidente tiende a pasar desapercibida, es su tendencia a ordenarse en estratos organizativos superpuestos unos a otros: las redes metabólicas se organizan en el interior de la célula, las células forman tejidos, los tejidos forman órganos, los órganos se disponen en sistemas, los sistemas son parte de individuos... La forma más eficiente de describir cada uno de estos niveles depende del nivel considerado: cada nivel tiene su propio “Mapa”. Los instrumentos que utilizamos para analizar el nivel celular no contradicen, pero no son útiles para

describir el nivel anatómico o el conductual. Aceptamos que *existe* el linfocito B y el tigre, pero corresponden a mapas distintos.

¿Qué es *existir*? En (Varela-Entrecanales & Mestre-de-Juan, 2025) se comenta cómo existir se podría definir como mantener una diferenciación entre lo que “es” y el exterior, y ser capaz de mantener esta diferenciación en el tiempo. Se comenta también cómo el Principio de Energía Libre (Friston, 2009, 2010; Friston et al., 2010) permite formalizar esta relación, y empuja al desarrollo de un procesamiento predictivo, en el que la supervivencia se relaciona directamente con el ajuste entre las predicciones que hace el sistema y las aferencias que recibe. El modelo clásico es el ciclo T.O.T.E (“test – operate – test – exit”) por el que funcionan los mecanismos homeostáticos elementales.

Este enfoque permite describir la conducta de los individuos como “persiguiendo un fin” (minimizar su energía libre = optimizar su supervivencia), y permite analizar la conducta como “búsqueda de objetivos” sin caer en la teleonomía.

Una forma de optimizar la supervivencia es mejorar las predicciones, y un camino claro es perfeccionar los mecanismos para sensar/responder al entorno, y mejorar las conjeturas en el tiempo, el espacio y las cadenas causales. Esto empujaría hacia una diferenciación y especialización de algunas partes del “ser” en cuestión. No es difícil ver cómo esta escalera llevaría a la aparición de membranas (y de la célula), a la diferenciación de núcleo, y organelas (célula eucariota), a la diferenciación de funciones (tejidos, órganos), sistemas (sistema nervioso central, sistema locomotor, etc).

Esta presión a optimizar predicciones es lo que subyace a la “infotaxia”, la pulsión hacia la información, que va aumentando a medida que el “ser” se hace más complejo. Probablemente este es el mecanismo que subyace a la tendencia irresistible que tiene el Geist formulado por Negarestani (Negarestani, 2018) de “racionalizar” todo su entorno.

En este contexto de sensar/actuar sobre el entorno, M. Levin propone un modelo evolutivo de la cognición (Scale-Free Cognition) (Levin, 2019) que postula una progresiva expansión del ámbito que puede ser sensado y sobre el que puede actuar el “ser”. Gráficamente, si se representa el tiempo en el eje vertical y el espacio en el horizontal, la capacidad cognitiva de un individuo se representaría por un doble cono, que muestra su capacidad de prever/actuar sobre su entorno (eje horizontal) y de ser influido por su pasado y actuar sobre su futuro (eje vertical) (Fig 12 A)

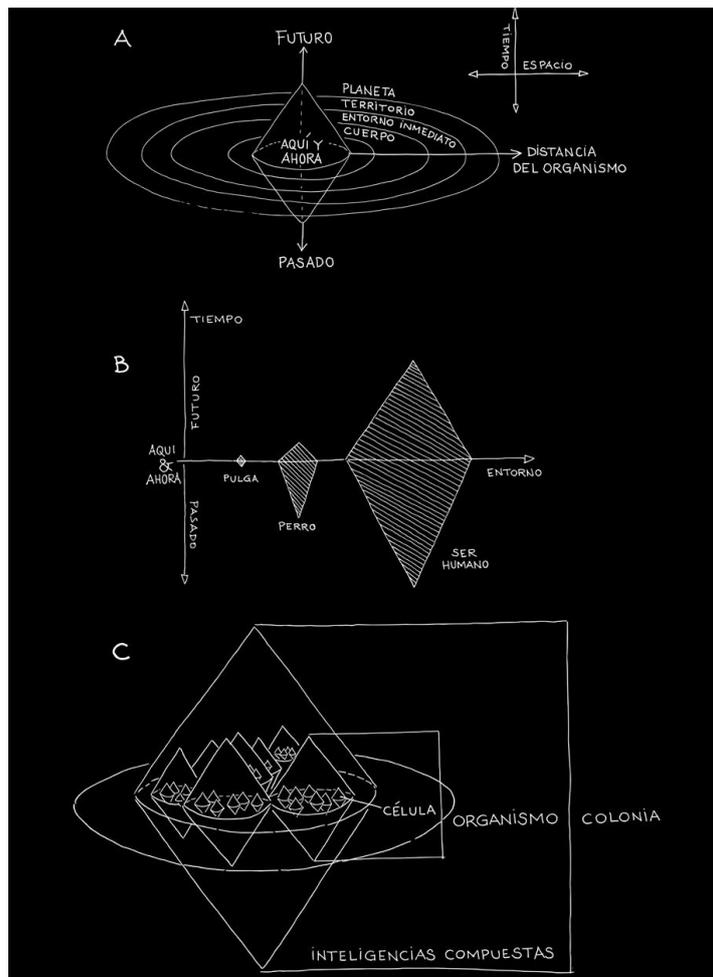


Fig. 12.- A.- “Cono cognitivo” de cada ser. En el eje horizontal, el espacio/distancia sobre el que puede actuar. En el eje vertical, el tiempo que puede recordar o sobre el que puede prever/actuar. B.- Los “conos cognitivos” son distintos para diferentes especies, tanto en el tiempo como en el espacio. C.- Pueden existir “conos dentro de conos”. Dibujo modificado a partir de Levin, M. (2019). *The Computational Boundary of a “Self”: Developmental Bioelectricity Drives Multicellularity and Scale-Free Cognition*. *Frontiers in Psychology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.02688>, bajo licencia de Creative Commons

Esto ofrece una visión gradualista de la cognición y evitaría el sesgo antropocéntrico de la inteligencia como algo que aparece bruscamente y nos es exclusivo a los humanos. En el modelo de Levin, quizás lo único que caracteriza al ser humano (de momento) (Fig III.5.3.B) es que su capacidad de previsión en el tiempo es superior en varios órdenes a su esperanza de vida (en el fondo, una reformulación de la clásica tesis que señala la conciencia de la muerte como la diferencia fundamental entre el ser humano y el resto de los seres vivos). También es claro que puede haber “conos dentro de conos” (p. ej. mitocondrias dentro de neuronas dentro de un sistema nervioso central dentro de un ser vivo) (Fig III.5.3.C). Cada “salto de plano” aumenta el “cono cognitivo” y mejora la supervivencia del subsistema. Cuanto más cerca estemos del “aquí y ahora”, más interpretaremos una respuesta como “automática”. Cuanto más nos alejamos de este punto, las acciones parecerán más “voluntarias” o “intencionales”

“Espacios de acción”

Si definimos un “espacio de acción” como el espacio del conjunto de situaciones posibles sobre las que el individuo puede conocer/influir (lo que podríamos llamar los contrafactuales), es claro que cuánto más complejo sea el individuo, mayor será este espacio de acción.

También es claro que el espacio de acción de un subsistema está deformado por el sistema superior que lo engloba. No es que el subsistema ya no “persiga sus fines egoístas”; es que, al estar

incluido en el nivel superior, sus “fines egoístas” se modifican (= se deforma su espacio de acción). Por ejemplo, el instinto sexual o el instinto maternal alteran el espacio de acción de un individuo (son metabólicamente muy caros y pueden comprometer su existencia) y solo tiene sentido en la medida en que éste forma parte de una especie.

Este punto de vista ofrece una visión novedosa sobre ciertas patologías. Por ejemplo, se podría interpretar la degeneración tumoral como una pérdida del control del plano macro, con lo que el subsistema navegaría su propio “espacio de acción”, no “deformado” por el plano superior. Esta independización condiciona una liberación inicial pero un recorte de su supervivencia (obvio en el cáncer). En este sentido, son interesantes algunos ejemplos de cómo se consigue una degeneración tumoral justamente aislando a una célula (Yamasaki, 1995), cómo el entorno es capaz de restaurar una célula a la normalidad (Kasemeier-Kulesa et al., 2008), o el hallazgo de una característica pérdida de las conexiones entre células en la oncogénesis (Knights et al., 2012; Zhou et al., 2023).

13.4. Patología fractal

Las estructuras fractales son ubicuas en el organismo. En general, se utilizan como "intercambiadores dimensionales", cuando es preciso conectar una estructura de transporte ("tubo": 3D) con una estructura de difusión o de absorción ("superficie": 2D). Esto ocurre con el sistema capilar, la estructura bronquial, la mucosa intestinal, los sistemas porta, el tejido de conducción cardiaco y un largo etcétera.

Sin embargo, nuestro paradigma clásico tiene pocos instrumentos para analizar estas estructuras. La geometría clásica opera en dos entornos perfectamente impermeables: el plano bidimensional y el espacio tridimensional. Para la geometría clásica, no hay "medias tintas". Y sin embargo, la geometría fractal ha obligado a romper esa barrera y plantea dimensiones intermedias entre el plano 2D y el espacio 3D (v 6.- Fractales).

Este cambio de visión no ha llegado a la Medicina clínica. La Anatomía Patológica, juez último del clínico, funciona "en dos marchas" perfectamente separadas:

- una "marcha macroscópica", tridimensional, que opera en el rango de los cm, y habla de perforaciones, abscesos, placas de ateroma, etc
- una "marcha microscópica", bidimensional, que opera en el rango de las micras y habla de atipias, mitosis, infiltrado linfocitario, etc.

No existe un puente de contacto entre estas dos aproximaciones. Y es justamente en ese mundo "mesoscópico" donde funcionan (y enferman) las estructuras fractales.

Los fractales del organismo son una forma arquitectural altamente sofisticada de "desplegar" o "planchar" este cambio dimensional y permitir la transformación de $2D \rightleftharpoons 3D$.

La ausencia de "mapas" para analizar este mundo fractal es profundamente disfuncional, y nos hace ciegos a toda una fisiología probablemente muy importante. Hay datos para pensar que muchas de las patologías más prevalentes se caracterizan justamente por la distorsión de este entramado arquitectural que permite el cambio de dimensión. Por citar algunos ejemplos:

Cirrosis hepática

El hígado es un ejemplo claro de estructura fractal, en la que se entrelazan de forma exquisitamente organizada la red venosa portal, la red de colangiolo de la vía biliar y la red arterial (Fig. 13). La sangre proveniente de la vena porta pasa a una red fractal envolvente y envuelta por la estructura fractal de los hepatocitos, y luego converge en unas venas suprahepáticas que la llevan al corazón. Esta distribución permite un intenso intercambio metabólico entre la sangre procedente del

intestino y las células hepatocitarias. Imbricado en esta arquitectura está la estructura fractal de los colangioloos, que confluyen drenando la bilis al colédoco y al conducto cístico .

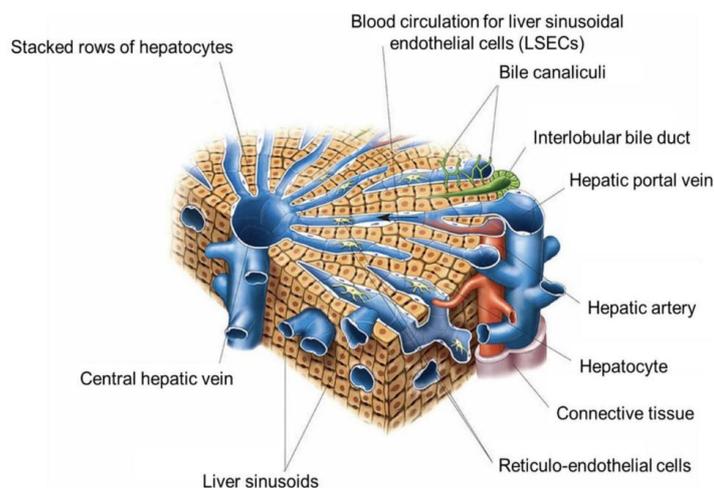
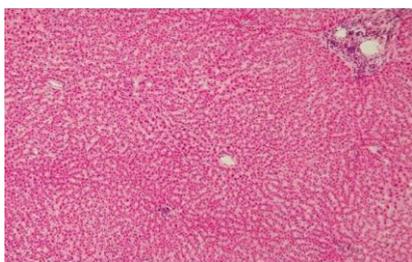
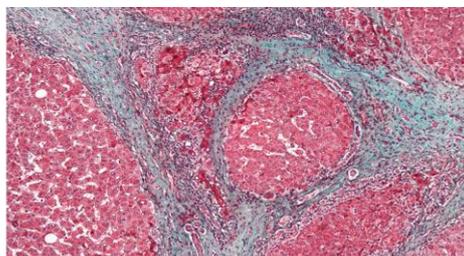


Fig 13: Estructura microscópica del hígado. Imagen obtenida de: Tutty MA, Movia D, Prina-Mello A. Three-dimensional (3D) liver cell models - a tool for bridging the gap between animal studies and clinical trials when screening liver accumulation and toxicity of nanobiomaterials, Drug Delivery and Translational Research (2022) 12:2048–2074 <https://doi.org/10.1007/s13346-022-01147-0>, bajo licencia de Creative Commons

Uno de los problemas típicos de la cirrosis hepática es la ictericia, por bloqueo en la eliminación de la bilirrubina, probablemente en gran parte condicionada por la alteración estructural (Fig. 14). Pero la principal causa de morbimortalidad de la cirrosis hepática es la hipertensión portal.



Histología de un hígado normal



Histología de un hígado cirrótico

Fig 14: Diferencias estructurales entre un hígado normal y un hígado cirrótico. La presencia de bandas de fibrosis altera profundamente la estructura fractal.

Imágenes obtenidas de https://commons.wikimedia.org/wiki/Category:Histology_of_human_liver sujeto a licencia de Creative Commons

La distorsión de la estructura fractal condiciona un aumento de la presión venosa en la vena porta (de forma análoga a un filtro parcialmente obstruido), que se transmite al sistema venoso pre-hepático (y produce varices esofágicas, con riesgo de hemorragia) y un shunt de sangre que elude el filtro hepático (y condiciona el riesgo de encefalopatía hepática). Verosímilmente, la hipertensión portal se debe a un trastorno de la arquitectura fractal producido por la fibrosis y la regeneración desestructurada de los hepatocitos, pero no tenemos un instrumento para valorar (y mucho menos cuantificar) este fenómeno. Aunque es un camino que se inicia (Dioguardi et al., 2006; Soda et al., 2003; Wu et al., 1992)), está aún fuera de la rutina, y es difícil de implementar en las muestras convencionales de biopsia hepática por punción.

-Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

El pulmón es un órgano en el que se entrelazan dos estructuras fractales: la red vascular y la red bronquioalveolar.

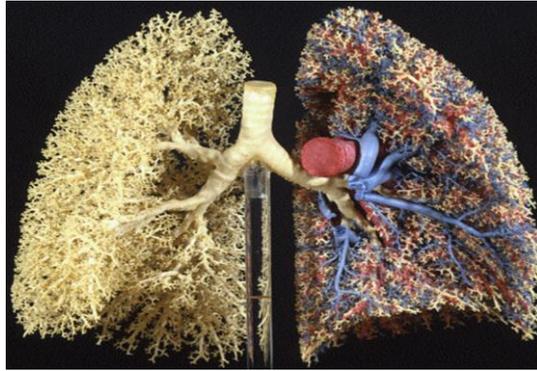


Fig 14: Estructura fractal de los árboles bronquial (pulmón derecho) y bronquial + vascular (pulmón izquierdo). Cortesía del Prof. Ewald R. Weiber, del Instituto de Anatomía de la Universidad de Berna

La distorsión de esta arquitectura condiciona los dos trastornos fisiopatológicos cruciales de la EPOC:

- la hipertensión pulmonar, que acaba dando lugar a una insuficiencia cardiaca derecha
- la alteración del acoplamiento ventilación~perfusión (*mismatch V/Q*) (pequeña explicación en Anexo1), que produce la hipoxia y la hipercarbía asociada a la EPOC.

Una vez más, la Anatomía Patológica convencional no tiene ningún instrumento para medir esta distorsión arquitectural. Existen formas indirectas de ver morfológicamente la hipertensión pulmonar (y se puede valorar indirectamente por ecocardiografía o radiología), pero la alteración estructural no se puede analizar.

Esto es aún más evidente en cuanto a la alteración gasométrica. El desajuste o *mismatch* es quizás el mecanismo fisiopatológico central en la EPOC. Sin embargo, como no podemos medirlo, ni se considera: no se plantea a la hora de categorizar a los pacientes con EPOC, y casi ni se discute en el manejo rutinario de los pacientes.

Existen algunos intentos de aproximarse a un análisis de la estructura fractal (Bodduluri et al., 2018; Dunican, 2018; Hwang et al., 2019; Tanabe et al., 2018; Uppaluri et al., 1997; Van de Moortele et al., 2019; Witten et al., 1997), casi siempre desde la radiología, pero la Anatomía Patológica, paradigma del concepto lesional clásico, no tiene por el momento ningún instrumento para abordar este tema en la práctica clínica convencional.

Existen muchas otras patologías en las que probablemente subyace una distorsión de la arquitectura fractal (osteoporosis, celiaquía...), en las que se echa en falta un instrumento para cuantificar la alteración arquitectural. Pero mientras sigamos atados al Mapa anatomopatológico en dos "marchas" micro-2D / macro-3D y no podamos explorar el despliegue fractal "mesoscópico", se nos escapará una parte crucial de la fisiopatología

14. VIENEN CURVAS...

La mayoría de las nuevas tecnologías en Medicina (genéticas, técnicas de imagen, ciencia de datos, etc) derivan de la digitalización de la información; en suma, de una "emancipación" de los datos y de la extracción selectiva de un Mapa a partir del Territorio. Estos desarrollos están condicionando unos cambios sin precedentes en la Medicina, y abren posibilidades inimaginables hasta hace muy poco. En cualquier caso, van a implicar transformaciones radicales en la forma de ejercer la medicina, y probablemente en la concepción general del sistema de asistencia sanitaria. En este capítulo se analizan alguna de las posibles evoluciones.

14.1. Crisis de la concepción ontológica de la enfermedad

En 9.- "Nosotaxia" se discuten los problemas derivados de una concepción ontológica de la enfermedad, y se plantea cómo el desarrollo científico se produce en un "idioma fisiopatológico" continuista, que tiene que ser (cada vez más difícilmente) traducido a "entidades clínicas" discretas. Una de las áreas donde esto es más evidente es justamente en la cuna de la mentalidad anatomoclínica: la Anatomía Patológica. Un ejemplo paradigmático son los linfomas (tumores del sistema linfoide). Lo que inicialmente era un cuadro clínico bien recortado fue dinamitándose en sucesivas clasificaciones (Sternberg-Reed, Rappaport, Kiel, Lukes-Collins, REAL, OMS) inicialmente morfológicas, luego inmunofenotípicas y finalmente también genéticas, hasta convertir una entidad poco frecuente en más de 80 subtipos diferentes (Swerdlow et al., 2016), identificables solo por criterios completamente ajenos a la clínica.

Un fenómeno parecido se observa en el carcinoma de mama. Aunque el diagnóstico sigue siendo haciéndose esencialmente en lenguaje anatomoclínico, existen unos factores funcionales muy determinantes (receptores hormonales, expresión de HER2 y Ki67). Pero, sobre todo, el pronóstico (y por lo tanto el tratamiento) está cada vez más influenciado por un tipaje genético. Estas técnicas analizan la expresión de varios miles de genes que condicionan las probabilidades de metástasis, recidiva y respuesta al tratamiento (Joe, 2022). Toda esta información es cada vez más difícil de encapsular en el sistema de categorías clásico.

En esta misma línea, los fármacos dirigidos a dianas terapéuticas están cambiando radicalmente casi todas las especialidades médicas (oncología, reumatología, gastroenterología...). No se trataría de buscar un tratamiento específico para una enfermedad, si no de corregir una disfunción fisiológica (p. ej. conseguir una diferenciación terminal de los promielocitos con tretinoína en la leucemia promielocítica aguda (Larson, 2022), o inhibir el receptor de la tirosin kinasa con imatinib en ciertos tumores digestivos que presentan una activación mantenida de este receptor (Morgan, 2022)). En suma, la consagración de un abordaje fisiopatológico (v. 9.- "Nosotaxia") que se ajusta cada vez peor a la concepción anatomoclínica clásica.

14.2. Disolución del límite entre salud y enfermedad

Uno de los axiomas de la concepción fisiopatológica es que lo que llamamos enfermedad no es más que un cambio cuantitativo (no cualitativo) en una variable que es común a los sanos y los enfermos. Esto es especialmente claro en la población anciana, que presenta unos cambios involutivos (presbiacusia, catarata, osteoporosis, hiperplasia prostática, deterioro cognitivo, etc), que resulta difícil categorizar como "enfermedad", pero tampoco son "normales".

Hay cada vez más técnicas, hasta ahora reservadas para "enfermos convencionales", que podría estar indicadas en un porcentaje muy alto de la población mayor (p. ej. implantes cocleares para tratamiento de la hipoacusia (Carlson, 2020)), y están en el horizonte tecnologías de rejuvenecimiento (p. ej. parabiosis heterocrónica (Ashapkin et al., 2020)) a las que podrían ser candidatas muchas personas mayores.

Entramos en un escenario en el que el límite entre salud y enfermedad se desdibuja, aparecen técnicas de *health improvement* sobre una población con un porcentaje cada vez más alto de pacientes mayores que alcanzan edades cada vez más avanzadas (y representan un volumen cada vez mayor de votantes potenciales...). En cualquier caso, la desaparición de un linde claro entre salud y enfermedad - que establece de quién se tiene que ocupar el sistema sanitario -, corre el peligro de reventar las costuras del modelo.

Y es curioso cómo esta evolución va a reunir en el mismo campo a los dos rivales clásicos (uno por cada lado) del modelo sanitario "convencional" (Sistema Sanitario Público con intención de ser universal y basado en la "Medicina de Enfermedades"). Por un lado, la versión "izquierdista"

("higienista", "cubanista"), que criticaba un modelo centrado en la enfermedad y propugnaba una actitud mucho más preventiva y "social". Por el otro lado, la versión "neoliberal", que consideraba el sistema ineficiente y generador de parasitismo social, defendiendo el mercado como el mejor sistema de distribución de bienes (incluyendo la salud). Los dioses castigan a los hombres concediéndoles sus deseos: ambas posturas verán cumplidos sus vaticinios críticos. Lo que no está claro es que ninguna tenga una solución para la nueva situación

14.3. Tecnologías de la información y la comunicación.

Una de las consecuencias más evidentes del desarrollo tecnológico es la digitalización de los datos. La información es cada vez más independiente de un soporte físico y está cada vez más "en la nube".

La idea de que el historial médico de un paciente es propiedad del paciente era completamente utópica hasta hace poco. Ahora hay múltiples plataformas donde el paciente puede ir depositando sus datos, y decidir en qué momento y con quién se comparte esa información. El médico será un consultor puntual solo en la medida en que el paciente le dé entrada.

La información médica (libros de texto, revistas, ensayos clínicos) están ya al acceso de cualquier persona interesada (y los enfermos están lógicamente muy interesados en su enfermedad). Es frecuente que los médicos atiendan a pacientes que poseen una información factual sobre su enfermedad igual o mayor que la del médico, y suelen hacer un seguimiento mucho más estrecho de los ensayos clínicos en curso. Hay cada vez más aplicaciones en Internet que ofrecen sustituir las funciones del médico.

Este proceso también tiende hacia una medicina cada vez más "desubicada" o conectada de forma diferente. Es cada vez más frecuente la Telemedicina, y probablemente, cada vez más cirugías especializadas se realicen por medios robóticos y a distancia (<https://www.intuitive.com/en-us/patients/da-vinci-robotic-surgery>).

Este proceso de independización de la información, junto con la progresiva importancia del derecho a la autonomía del paciente, va a cambiar radicalmente la función del médico asistencial convencional. Tendrá que aprender a ser un "terreno de juego seguro" donde el paciente pueda investigar su situación, ayudándole a contextualizar y a elegir. En suma, intentar ser más un sabio que un erudito.

Los proyectos transhumanistas (Wikipedia, n.d.-c) (el volcado de la conciencia en un medio digital) va a ser la culminación del viaje desde el Territorio al Mapa que caracteriza la historia de la Humanidad, y que está llamativamente ausente de la cultura médica convencional (aunque los médicos en formación, y quizás en práctica, podrían verse enfrentados con estos temas en un futuro no lejano). Algunos aspectos de este problema se analizan en (Varela-Entrecanales & Mestre-de-Juan, 2025)

15. BIBLIOGRAFÍA

- Acheson, D. (2017). *The Calculus Story: A Mathematical Adventure*. Oxford University Press.
- Al-Khalili, J., & McFadden, J. (2014). *Life on the Edge. The coming of age of quantum biology*. Crown Publishers.
- Anna SF Lok. (2022). Characteristics of the hepatitis B virus and pathogenesis of infection. *UpToDate*.
- Arendt, L. M., Rudnick, J. A., Keller, P. J., & Kuperwasser, C. (2010). Stroma in breast development and disease. In *Seminars in Cell and Developmental Biology*.
<https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2009.10.003>
- Ashapkin, V. V., Kutueva, L. I., & Vanyushin, B. F. (2020). The effects of parabiosis on aging and age-related diseases. In *Advances in Experimental Medicine and Biology*.
https://doi.org/10.1007/978-3-030-42667-5_5
- Ballow, M., & Shehata, N. (2022). Overview of intravenous immune globulin (IVIg) therapy. *UpToDate*.

- Bergson, H. (1927). *Essai sur les données immédiates de la conscience* (10th ed.). Presse Universitaire de France.
- Bodduluri, S., Puliyakote, A. S. K., Gerard, S. E., Reinhardt, J. M., Hoffman, E. A., Newell Jr., J. D., Nath, H. P., Han, M. K., Washko, G. R., San Jose Estepar, R., Dransfield, M. T., Bhatt, S. P., & Investigators, C. Opdg. (2018). Airway fractal dimension predicts respiratory morbidity and mortality in COPD. *J Clin Invest*, *128*(12), 5374–5382. <https://doi.org/10.1172/JCI120693>
- Bronowski, J. (1978). *El sentido común de la ciencia*. Ediciones Península.
- Buonomano, D. (2018). *Your Brain Is a Time Machine: The Neuroscience and Physics of Time*. W. W. Norton & Company.
- Buonomano, D. (2018). The spatialization of time in neuroscience. In *Your brain is a time machine. The neuroscience and physics of time* (pp. 149–160).
- Burdette, S., & Schwartz, R. S. (1987). Idiotypes and Idiotypic Networks. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/nejm198707233170407>
- Burr, D. C., Morrone, M. C., & Ross, J. (1994). Selective suppression of the magnocellular visual pathway during saccadic eye movements. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/371511a0>
- Carlson, M. L. (2020). Cochlear Implantation in Adults. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/nejmra1904407>
- Carrasco, J. (1989). *El método estadístico en la investigación médica* (4th ed.). Editorial Ciencia 3 SA.
- Carru, C., Pes, G. M., Deiana, L., Baggio, G., Franceschi, C., Lio, D., Balistreri, C. R., Candore, G., Colonna-Romano, G., & Caruso, C. (2003). Association between the HFE mutations and longevity: a study in Sardinian population. *Mech Ageing Dev*, *124*(4), 529–532. [https://doi.org/10.1016/s0047-6374\(03\)00032-0](https://doi.org/10.1016/s0047-6374(03)00032-0)
- Churrua, J., Vigil, L., Luna, E., Ruiz-Galiana, J., & Varela, M. (2008). The route to diabetes: Loss of complexity in the glycemic profile from health through the metabolic syndrome to type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*, *1*, 3–11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21437151>
- Cooper Jr, L. T. (2009). Medical Progress: Myocarditis. *The New England Journal of Medicine*.
- DeDeo, S. (n.d.). *Introduction to Renormalization*. Santa Fe Institute. Retrieved September 4, 2021, from <https://www.complexityexplorer.org/courses/67-introduction-to-renormalization>
- Dioguardi, N., Grizzi, F., Franceschini, B., Bossi, P., & Russo, C. (2006). Liver fibrosis and tissue architectural change measurement using fractal-rectified metrics and Hurst's exponent. *World J Gastroenterol*, *12*(14), 2187–2194. <https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i14.2187>
- Distante, S., Robson, K. J., Graham-Campbell, J., Arnaiz-Villena, A., Brissot, P., & Worwood, M. (2004). The origin and spread of the HFE-C282Y haemochromatosis mutation. *Hum Genet*, *115*(4), 269–279. <https://doi.org/10.1007/s00439-004-1152-4>
- Drack, M., & Wolkenhauer, O. (2011). System approaches of Weiss and Bertalanffy and their relevance for systems biology today. *Semin Cancer Biol*, *21*(3), 150–155. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2011.05.001>
- Duncan, E. M. (2018). Seeing the forest for the trees: fractal dimensions measure COPD airway remodeling. *J Clin Invest*, *128*(12), 5203–5205. <https://doi.org/10.1172/JCI124776>
- Einstein, A., & Infeld, L. (1938a). *The evolution of physics: From early concepts to relativity and quanta*. Simon & Schuster.
- Einstein, A., & Infeld, L. (1938b). *The evolution of physics: From early concepts to relativity and quanta*. Simon & Schuster.
- Faber, K. (1930). *Nosography. The Evolution of Clinical Medicine in Modern Medicine*. Paul B. Hoeber.
- Fitzgerald, D. W., Sterling, T. R., & Haas, D. W. (2020). Mycobacterium tuberculosis. In J. E. Bennet, R. Dolin, & M. J. Blaser (Eds.), *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases* (9th ed.). Elsevier.
- Friston, K. (2009). The free-energy principle: a rough guide to the brain? *Trends in Cognitive Sciences*. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2009.04.005>
- Friston, K. (2010). The free-energy principle: A unified brain theory? In *Nature Reviews Neuroscience*. <https://doi.org/10.1038/nrn2787>
- Friston, K., Kilner, J., & Harrison, L. (2010). A free energy principle for the brain. *Nature Reviews Neuroscience*. <https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2006.10.001>

- Gisin, N. (2020). Mathematical languages shape our understanding of time. *Nat. Phys*, 16, 114–116. <https://doi.org/10.1038/s41567-019-0748-5>
- Greene, B. (2004). *The fabric of the cosmos. Space, time and the texture of reality*. Vintage Books.
- Hall, J. E. (John E. (2021). Guyton and Hall textbook of medical physiology / John E. Hall and Michael E. Hall. In *Guyton and Hall textbook of medical physiology*.
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2000). The hallmarks of cancer. In *Cell*. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81683-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81683-9)
- Hoffman, D. (2015). *Do we see reality as it is?* (TED, Ed.). <https://www.youtube.com/watch?v=oYp5XuGYqqY>
- Hoffman, D. D. (2016). The Evolutionary Argument Against Reality. *Quanta Magazine*.
- Huang, Y. L., & Jones, B. (1982). On the interdependence of temporal and spatial judgments. *Perception & Psychophysics*. <https://doi.org/10.3758/BF03204862>
- Hwang, J., Oh, Y. M., Lee, M., Choi, S., Seo, J. B., Lee, S. M., & Kim, N. (2019). Low morphometric complexity of emphysematous lesions predicts survival in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Radiol*, 29(1), 176–185. <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5551-7>
- Ishihara, M., Keller, P. E., Rossetti, Y., & Prinz, W. (2008). Horizontal spatial representations of time: Evidence for the STEARC effect. *Cortex*. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2007.08.010>
- Jackson, F. (1986). What Mary didn't know. *Journal of Philosophy*, 83, 291–295.
- Jeffery, K., Pollack, R., & Rovelli, C. (2019). On the Statistical Mechanics of Life: Schrödinger Revisited. *Entropy*, 21(12), 1211. <https://doi.org/10.3390/e21121211>
- Joe, B. (2022). Clinical features, diagnosis, and staging of newly diagnosed breast cancer. In H. Burstein & S. Vora (Eds.), *UpToDate*. UpToDate.
- Kasemeier-Kulesa, J. C., Teddy, J. M., Postovit, L., Seftor, E. A., Seftor, R. E. B., Hendrix, M. J. C., & Kulesa, P. M. (2008). Reprogramming multipotent tumor cells with the embryonic neural crest microenvironment. *Developmental Dynamics*, 237(10), 2657–2666. <https://doi.org/10.1002/dvdy.21613>
- Knights, A. J., Funnell, A. P. W., Crossley, M., & Pearson, R. C. M. (2012). Holding Tight: Cell Junctions and Cancer Spread. *Trends in Cancer Research*, 8, 61–69.
- Kuhn, T. S. (1996). *The structure of scientific revolutions* (3rd ed.). University of Chicago Press.
- Lai, M., & Chopra, S. (2020). Hepatitis A virus infection in adults: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis - UpToDate. *UpToDate*.
- Lain Entralgo, P. (1982). *El diagnóstico médico. Historia y teoría*. Salvat Editores.
- Lakoff, G., & Johnson, M. (1999a). *Philosophy in the flesh. The embodied mind and its challenge to western thought* (B. Books, Ed.).
- Lakoff, G., & Johnson, M. (1999b). *Philosophy in the flesh. The embodied mind and its challenge to western thought* (B. Books, Ed.).
- Lakoff, G., & Johnson, M. (2013). *Metaphors We Live By*. In *Metaphors We Live By*. The University of Chicago Press. <https://doi.org/10.7208/chicago/9780226470993.001.0001>
- Larson, R. (2022). Initial treatment of acute promyelocytic leukemia in adults. In *UpToDate*.
- Leibnitz, G. (1857). *Nouvelles Lettres et Opuscules inédits de Leibnitz* (F. de Careil, Ed.; p. 234).
- Lenfant, C. (2003). Shattuck lecture--clinical research to clinical practice--lost in translation? *N Engl J Med*, 349(9), 868–874.
- Levin, M. (2019). The Computational Boundary of a “Self”: Developmental Bioelectricity Drives Multicellularity and Scale-Free Cognition. *Frontiers in Psychology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.02688>
- Levin, M. (2021). Bioelectric signaling: Reprogrammable circuits underlying embryogenesis, regeneration, and cancer. *Cell*, 184(8), 1971–1989. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.034>
- Levin, M. (2023). Darwin's agential materials: evolutionary implications of multiscale competency in developmental biology. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 80(6), 142. <https://doi.org/10.1007/s00018-023-04790-z>
- Lévy, T. (1987). *Figures de l'infini. Les mathématiques au miroir des cultures*. Editions du Seuil.
- Libet, B. (1985). Unconscious cerebral initiative and the role of conscious will in voluntary action. *Behavioral and Brain Sciences*. <https://doi.org/10.1017/S0140525X00044903>

- Lio, D., Balistreri, C. R., Colonna-Romano, G., Motta, M., Franceschi, C., Malaguarnera, M., Candore, G., & Caruso, C. (2002). Association between the MHC class I gene HFE polymorphisms and longevity: a study in Sicilian population. *Genes Immun*, 3(1), 20–24. <https://doi.org/10.1038/sj.gene.6363823>
- Lipsitz, L. A., & Goldberger, A. L. (1992). Loss of “complexity” and aging. Potential applications of fractals and chaos theory to senescence. *JAMA*, 267(13), 1806–1809. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1482430>
- Lundelin, K., Vigil, L., Bua, S., Gomez-Mestre, I., Honrubia, T., & Varela, M. (2010). Differences in complexity of glycemic profile in survivors and nonsurvivors in an intensive care unit: A pilot study. *Critical Care Medicine*, 38(3). <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181ce49cf>
- Mandelbrot, B. (1983). *The Fractal Geometry of Nature* (W. H. F. and Company, Ed.). Henry Holt and Company, 1983.
- Morgan, J. (2022). Tyrosine kinase inhibitor therapy for advanced gastrointestinal stromal tumors. In *UpToDate*.
- Neel, J. V. (1999). Diabetes mellitus: a “thrifty” genotype rendered detrimental by “progress”? 1962. *Bull World Health Organ*, 77(8), 693–694.
- Negarestani, R. (2018). *Intelligence and Spirit*. Urbanomic/Sequence Press. 9780997567403
- Pietropaolo, M. (2022). Pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. In *UpToDate*.
- Prindle, A., Liu, J., Asally, M., Ly, S., Garcia-Ojalvo, J., & Süel, G. M. (2015). Ion channels enable electrical communication in bacterial communities. *Nature*, 527(7576), 59–63. <https://doi.org/10.1038/nature15709>
- Rees, T., Bosch, T., & Douglas, A. E. (2018). How the microbiome challenges our concept of self. *PLoS Biology*. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2005358>
- Roberts, W. C. (2001). High salt intake, its origins, its economic impact, and its effect on blood pressure. *Am J Cardiol*, 88(11), 1338–1346. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(01\)02105-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(01)02105-1)
- Rodríguez de Castro, C., Vigil, L., Vargas, B., García Delgado, E., García Carretero, R., Ruiz-Galiana, J., & Varela, M. (2017). Glucose time series complexity as a predictor of type 2 diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 33(2). <https://doi.org/10.1002/dmrr.2831>
- Rossouw, J. E., Anderson, G. L., Prentice, R. L., LaCroix, A. Z., Kooperberg, C., Stefanick, M. L., Jackson, R. D., Beresford, S. A. A., Howard, B. V., Johnson, K. C., Kotchen, J. M., & Ockene, J. (2002). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the women’s health initiative randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*. <https://doi.org/10.1001/jama.288.3.321>
- Rovelli, C. (2019). *The order of time*. Penguin Books.
- Sackett, D. L., Rosenberg, W. M. C., Gray, J. A. M., Haynes, R. B., & Richardson, W. S. (1996). Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach EBM (5th Edition). In *British Medical Journal*.
- Silverstein, A. M. (1989). *A History of Immunology*. Academic Press Inc.
- Soda, G., Nardoni, S., Bosco, D., Grizzi, F., Dioguardi, N., & Melis, M. (2003). [Fractal analysis of liver fibrosis]. *Pathologica*, 95(2), 98–102. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12768879>
- Steinberg, K. K., Cogswell, M. E., Chang, J. C., Caudill, S. P., McQuillan, G. M., Bowman, B. A., Grummer-Strawn, L. M., Sampson, E. J., Khoury, M. J., & Gallagher, M. L. (2001). Prevalence of C282Y and H63D mutations in the hemochromatosis (HFE) gene in the United States. *JAMA*, 285(17), 2216–2222. <https://doi.org/10.1001/jama.285.17.2216>
- Swerdlow, S. H., Campo, E., Pileri, S. A., Lee Harris, N., Stein, H., Siebert, R., Advani, R., Ghielmini, M., Salles, G. A., Zelenetz, A. D., & Jaffe, E. S. (2016). The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. In *Blood*. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569>
- Tanabe, N., Muro, S., Sato, S., Oguma, T., Sato, A., & Hirai, T. (2018). Fractal analysis of low attenuation clusters on computed tomography in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med*, 18(1), 144. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0714-5>

- Uppaluri, R., Mitsa, T., Sonka, M., Hoffman, E. A., & McLennan, G. (1997). Quantification of pulmonary emphysema from lung computed tomography images. *Am J Respir Crit Care Med*, 156(1), 248–254. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.156.1.9606093>
- Van de Moortele, T., Goerke, U., Wendt, C. H., & Coletti, F. (2019). Airway morphology and inspiratory flow features in the early stages of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*, 66, 60–65. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2017.11.005>
- van den Beld, A., & Lamberts, S. (2021). Endocrinología y envejecimiento. In S. Melmed (Ed.), *Williams.Tratado de Endocrinología* (14th ed., pp. 1179–1194). Elsevier.
- Varela, M. (1991). La crisis del concepto de entidad morbosa. Consideraciones sobre nuestra nosotaxia. In *Facultad de Medicina: Vol. Tesis Doct.* Universidad Autónoma de Madrid.
- Varela, M. (2022). Sexo, raza, especie, gen: Un análisis conceptual. *Encuentros Multidisciplinares*, 70. <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/http://www.encuentros-multidisciplinares.org/revista-70/manuel-valera..pdf>
- Varela, M. (2025). *The Frontier Between the Map and the Territory. Notes on the Intertwining between Matter and Information*. Iff books.
- Varela, M., Churrua, J., Gonzalez, A., Martin, A., Ode, J., & Galdos, P. (2006). Temperature curve complexity predicts survival in critically ill patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 174(3). <https://doi.org/10.1164/rccm.200601-058OC>
- Varela, M., Rodriguez, C., Vigil, L., Cirugeda, E., Colas, A., & Vargas, B. (2015). Glucose series complexity at the threshold of diabetes. *Journal of Diabetes*, 7(2). <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12182>
- Varela, M., Vigil, L., Rodriguez, C., Vargas, B., & García-Carretero, R. (2016). Delay in the Detrended Fluctuation Analysis Crossover Point as a Risk Factor for Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes Research*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/9361958>
- Varela-Entrecanales, M., & Mestre-de-Juan, M. J. (2025). La frontera entre el Mapa y el Territorio. Apuntes sobre el entramado Materia / Información. *Encuentros Multidisciplinares*, 79 (Enero-Abril). <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/http://www.encuentros-multidisciplinares.org/revista-79/manuel-valera-y-maria-jose-mestre.pdf>
- Vargas, B., Cuesta-Frau, D., Ruiz-Esteban, R., Cirugeda, E., & Varela, M. (2015). What can biosignal entropy tell us about health and disease? Applications in some clinical fields. *Nonlinear Dynamics, Psychology, and Life Sciences*, 19(4).
- Vargas, B., & Varela, M. (2013). Facing a Shift in Paradigm at the Bedside? *International Journal of Clinical Medicine*, 04(01), 35–40. <https://doi.org/10.4236/ijcm.2013.41008>
- Weiden, P. L., Sullivan, K. M., Flournoy, N., Storb, R., Thomas, E. D., & Seattle Marrow Transplant, T. (1981). Antileukemic effect of chronic graft-versus-host disease: contribution to improved survival after allogeneic marrow transplantation. *N Engl J Med*, 304(25), 1529–1533. <https://doi.org/10.1056/NEJM198106183042507>
- Wikipedia. (n.d.-a). *Fractal*. Retrieved April 2, 2025, from <https://es.wikipedia.org/wiki/Fractal#>
- Wikipedia. (n.d.-b). *Problema de los tres cuerpos*. Wikipedia. Retrieved March 12, 2025, from https://es.wikipedia.org/wiki/Problema_de_los_tres_cuerpos
- Wikipedia. (n.d.-c). *Transhumanismo*. Retrieved May 9, 2025, from <https://en.wikipedia.org/wiki/Transhumanism#:~:text=Transhumanism%20is%20a%20philoso>
<https://es.wikipedia.org/wiki/Transhumanismo#:~:text=Los%20transhumanistas%20defienden%20el%20derecho,de%20nuestras%20actuales%20limitaciones%20biol%C3%B3gicas.phical%20and,cognition%2C%20and%20well%2Dbeing>.
- Wikipedia, colaboradores de. (2017). *Pierre-Simon Laplace* (Wikipedia, Ed.). https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Pierre-Simon_Laplace&oldid=102582463
- Witten, M. L., Tinajero, J. P., Sobonya, R. E., Lantz, R. C., Quan, S. F., & Lemen, R. J. (1997). Human alveolar fractal dimension in normal and chronic obstructive pulmonary disease subjects. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*, 98(2), 221–230. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9467830>
- Wu, C. M., Chen, Y. C., & Hsieh, K. S. (1992). Texture features for classification of ultrasonic liver images. *IEEE Trans Med Imaging*, 11(2), 141–152. <https://doi.org/10.1109/42.141636>

- YAMASAKI, H. (1995). Intercellular communication and carcinogenesis. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 333(1–2), 181–188. [https://doi.org/10.1016/0027-5107\(95\)00144-1](https://doi.org/10.1016/0027-5107(95)00144-1)
- Zhou, M., Zheng, M., Zhou, X., Tian, S., Yang, X., Ning, Y., Li, Y., & Zhang, S. (2023). The roles of connexins and gap junctions in the progression of cancer. *Cell Communication and Signaling*, 21(1), 8. <https://doi.org/10.1186/s12964-022-01009-9>