

An anatomical illustration of a human torso, showing the internal organs and muscles. The heart is highlighted in a vibrant blue color, contrasting with the grayscale background. The illustration is detailed, showing the major blood vessels and the structure of the heart. The text is overlaid on the upper part of the image.

Gustavo Sánchez Torres
Verónica Guarner Lans

Cardiología Evolutiva

CARDIOLOGÍA EVOLUTIVA

Editores

Gustavo Sánchez Torres

Verónica Guarner Lans

Cardiología Evolutiva

Editores

Gustavo Sánchez Torres

Verónica Guarner Lans

ISBN: 978-1-105-51702-0



Diseño de la portada: Manuel Garibay Sánchez, con imagen modificada de Autor: Quain, Richard (1800-1887).

Título: *The anatomy of the arteries of the human body, with its applications to pathology and operative surgery.*

Información de la Publicación: London: Printed for Taylor and Walton, 1844.

Formación: Erika J. López Oliva

Edición: marzo 2012

© Gustavo Sánchez Torres

Verónica Guarner Lans

Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

www.lulu.com

CARDIOLOGÍA EVOLUTIVA.

PARTE 1: EVOLUCIÓN Y SALUD

- 1) Evolución y salud. *Eguarte LE, Souza V, Guarner V.*
- 2) La evolución cultural del hombre ¿una forma de transmisión Darwiniana?
Estañol B.
- 3) La evolución de las enfermedades humanas. *Sánchez-Torres G.*
- 4) Medicina Darwiniana. *Sánchez-Torres G.*

PARTE 2: EVOLUCIÓN, DESARROLLO Y ENVEJECIMIENTO

- 5) Mecanismos en la ontogenia y teorías acerca del envejecimiento vistos desde la perspectiva evolutiva. *Guarner V, Rubio ME.*
- 6) Ontogenia y filogenia del corazón y del sistema circulatorio.
Guarner V.
- 7) Control vital aparato cardiovascular: un enfoque evolutivo.
Sánchez-Torres G.
- 8) implicaciones evolutivas del bajo peso al nacer en el desarrollo de riesgo a enfermedades en el adulto. *Guarner V.*
- 9) Envejecimiento y estrés oxidativo: un enfoque evolutivo *Cano A.*

PARTE 3: ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR COMO CONSECUENCIA DE DESADAPTACIÓN EVOLUTIVA

- 10) La desadaptación a la alimentación actual como origen del síndrome metabólico. *Guarner V, Rubio ME.*
- 11) Insuficiencia cardíaca congestiva. Un ejemplo de la disparidad de ambientes ancestrales y estilos recientes de vida. *Sánchez-Torres G.*

- 12) Bipedalismo e intolerancia al ortostatismo. Una interesante página de la evolución humana.
Sánchez-Torres G.
- 13) Hipertensión arterial esencial ¿una desadaptación evolutiva?
Sánchez-Torres G.
- 14) Hipertensión arterial secundaria pre-eclampsia-eclampsia.
Sánchez-Torres G.

PARTE 4: EVOLUCIÓN Y PATOGENICIDAD

- 15) Patogénesis bacteriana: ecología y evolución.
Sánchez L, González A, Zouza V, Eguiarte LE.
- 16) Decaimiento de la fiebre reumática aguda y de la valvulopatía cardíaca.
Un ejemplo de la interrelación de aspectos evolutivos humanos
Sánchez-Torres G.

CARDIOLOGÍA EVOLUTIVA. ÍNDICE

PARTE 1: EVOLUCIÓN Y SALUD

	Pag.
1) Evolución y Salud.....	1
Darwin y la Evolución.....	3
La Selección Natural.....	3
Límites a la Selección Natural.....	3
Los Niveles de Selección.....	6
Intercambios (<i>Tradeoffs</i>) y Alometría.....	7
Otras Ideas Evolutivas: Lamarck y la Epigenética.....	9
Los Dos Niveles de Explicación: Próximos vs Evolutivos.....	10
Enfermedades: Causas Genéticas, Ecológicas y Evolutivas.....	11
Que Es y Que No es la Medicina Darwiniana: El Peligro de Mal Llamado “Darwinismo Social”, la Eugenesia, y la Sociobiología.....	12
Lectura Recomendada.....	15
2) La Evolución Cultural del Hombre ¿Una Forma de Transmisión Darwiniana?.....	16
La Primera Evolución Cultural: de la Caza y Recolección hasta la Invención de la Agricultura.....	16
La Segunda Evolución Cultural del Hombre. De la Invención de La Escritura hasta Nuestros Días.....	20
Lectura Recomendada.....	21
3) La Evolución de las Enfermedades Humanas.....	23
Antropología Biomédica y Epidemiología.....	23
Enfermedad Humana.....	24
Cazadores-Recolectores.....	24
Revolución Agrícola.....	24
Edad Media.....	25
El Nuevo Mundo.....	26
Industrialización.....	27
Transición Epidemiológica.....	27
Síndrome del Nuevo Mundo.....	28
LAS ENFERMEDADES EN MÉXICO.....	29
Época Prehispánica.....	29
La Conquista.....	30
La Colonia.....	31
Independencia.....	31
Siglo XX.....	32
Revolución Mexicana.....	32
Enfermedades Cardiovasculares.....	33
Reflexiones.....	33
Lectura Recomendada.....	33

4)	Medicina Darwiniana.....	35
	Conflicto entre Organismos.....	36
	Enfrentamientos a Situaciones Novedosas.....	37
	Adaptación con Efectos Diversos.....	37
	Hipertensión Arterial y Darwinismo.....	37
	Epilogo.....	39
	Lectura Recomendada.....	40

PARTE 2: EVOLUCIÓN, DESARROLLO Y ENVEJECIMIENTO

5)	Mecanismos en la Ontogenia y Teorías Acerca del Envejecimiento Vistos Desde la Perspectiva Evolutiva.....	41
	Consideraciones Cerca de la Ontogenia y las Primeras Fases de la Vida.....	41
	Desadaptación al Aumento en la Expectativa de la Vida.....	41
	ONTOGENIA Y LAS PRIMERAS FASES DE LA VIDA.....	41
	Definición y Mecanismos.....	41
	- Decodificación de la Información.....	42
	- Cambios Epigenéticos.....	42
	- Maduración Celular.....	44
	- División Celular.....	44
	- Migración Celular.....	45
	- Muerte Celular.....	46
	Teoría de los Periodos Críticos o Vulnerables Durante el Desarrollo.....	47
	Ontogenia y Envejecimiento.....	47
	CORRIENTES Y TEORÍAS ACERCA DEL ENVEJECIMIENTO.....	47
	- Corriente Genética.....	48
	- Corriente Evolucionista.....	48
	Teorías.....	50
	- Teoría de las Mutaciones Somáticas.....	50
	- Teoría del Uso de Desgaste.....	50
	- Teoría de la Acumulación Catastrófica de Errores.....	50
	- Teoría de la Regulación Genética del Envejecimiento.....	51
	- Teoría de los Radicales Libres.....	52
	- Teoría de la Pérdida o Inactivación del DNA Nuclear o Mitocondrial.....	52
	- Teoría de la Restricción Calórica.....	53
	- Teoría Integradora: Desgaste Metabólico, Diferenciación Celular y Radicales Libres.....	53
	Conclusión.....	53
	Lectura Recomendada.....	54
6)	Ontogenia y Filogenia del Corazón y del Sistema Circulatorio.....	56
	Introducción.....	56
	Punto de Vista Histórico del Paralelismo entre la Ontogenia y la Filogenia.....	56

ONTOGENIA DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR	57
Angiogenesis	57
Morfogénesis del Corazón	58
Celularidad y Desarrollo Histológico	60
Desarrollo de la Excitabilidad y de la Actividad Eléctrica del Corazón	61
Desarrollo de la Actividad Mecánica del Corazón	63
Cambios en el Metabolismo	64
Desarrollo de la Regulación de la Actividad Cardiovascular	65
Circulación Fetal	66
FILOGENIA DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR	67
SIMILITUDES Y DIFERENCIAS ENTRE LA ONTOGENIA Y LA FILOGENIA	72
Lectura Recomendada	72
7) Control Vital Aparato Cardiovascular: Un Enfoque Evolutivo	74
Evolución del Sistema Circulatorio Vertebral	74
El Sistema Simpático Autónomo	75
Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona	76
Evolución de la Vasopresina	77
Péptidos Natriuréticos	77
Patología Cardiovascular	78
Reduccionismo	80
Interacción de los Mecanismos de Control Cardiovascular	81
Métodos de Estudio del Control de la Función Cardiovascular	83
Estabilización de la Circulación Sanguínea	85
- Estabilización a Corto Plazo (Segundos o Minutos)	85
- Control a Mediano Plazo	85
- Ajustes a Largo Plazo	86
- Las Redes de Control y la Evolución Biológica	88
Atestesia	90
Epilogo	91
Lectura Recomendada	91
8) Implicaciones Evolutivas del Bajo Peso al Nacer en el Desarrollo de Riesgo a Enfermedades en el Adulto.	94
Introducción	94
Estudios Epidemiológicos	94
Causas Evolutivas del Bajo Peso al Nacer	95
Bajo Peso al Nacer y Programación Metabólica Temprana	96
Filogenia del Metabolismo	97
Bajo Peso al Nacer y Riesgo de Desarrollar Enfermedades Cardiovasculares y Metabólicas	98
Lectura Recomendada	99
9) Envejecimiento y Estés Oxidativo: Un Enfoque Evolutivo.	100

Introducción	100
Generalidades de Envejecimiento, Secuencia y Longevidad	101
Generalidades Sobre Estrés Oxidativo	101
Envejecimiento, Daño Celular y Estrés Oxidativo	102
Envejecimiento, Radicales Libres y Evolución	102
La Evolución Experimental	103
Composición De Biomoléculas, Restricción de Metionina, Estrés Oxidativo y Longevidad.....	104
Conclusión	105
Lectura Recomendada	105

PARTE 3: ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR COMO CONSECUENCIA DE DESADAPTACIÓN EVOLUTIVA

10) La Desadaptación a la Alimentación Actual como Origen del Síndrome Metabólico.....	107
Desadaptación al Diseño Evolutivo	107
El Síndrome Metabólico como una Enfermedad Derivada de la Desadaptación de Nuestro Diseño Biológico a la Alimentación Actual.....	107
Etapas Nutricionales de Nuestra Evolución	107
Teoría del “Genotipo Frugal o Económico”	109
El Síndrome Metabólico como Consecuencia de Diferencias en la Alimentación Durante el Desarrollo Temprano y en la Vida Adulta.	110
Ventana Crítica del Páncreas	111
Teoría de la “Programación”	112
Teoría del “Ecnotipo Frugal ó Económico”	113
Relación de la Malnutrición Con Enfermedades en la Vida Adulta.....	113
Conclusiones	113
Lectura Recomendada	113
11) Insuficiencia Cardíaca Congestiva. Un ejemplo de la disparidad de ambientes ancestrales y estilos recientes de vida.	116
Introducción	116
Trascendencia de la Insuficiencia Cardíaca	116
Epidemiología.....	117
Mortalidad	117
Factores de Riesgo	117
Etiología	118
Fisiopatología	119
Sistemas Reguladores de la Circulación	121
Insuficiencia Cardíaca Congestiva en el Contexto de la Evolución	122
Conclusiones	124
Lectura Recomendada	125

12) Bipedalismo e Intolerancia al Ortostatismo. Una interesante página de la evolución humana.	127
Evolución del Bipedalismo	127
Aspectos Anatómicos Óseos	128
Fisiología del Ortostatismo	128
El Fenómeno Barorreceptor y Otros Reflejos Circulatorios	129
Capacitancia Esplacno-Mesentérica	130
Autorregulación	130
Síndrome de Intolerancia al Ortostatismo por Secuestro Sanguíneo	
Infrablebostático	130
Respuestas Ortostáticas	133
Aspectos Hemodinámicos	133
Importancia Evolutiva de los Síndromes de Intolerancia al Ortostatismo	135
El Síncope Vaso-Vagal como una Desadaptación Evolutiva	136
Patogénesis del Síncope Vaso-Vagal	137
Una Nueva Hipótesis Causal	138
Lectura Recomendada	139
13) Hipertensión Arterial Esencial ¿Una Desadaptación Evolutiva?	141
Introducción	141
Órganos y Sistemas Involucrados en la Fisiopatología de la Hipertensión Arterial	
.....	142
- Riñón	142
- Arterias y Endotelio	142
Sistema Simpático y del Sistema Nervioso	143
El Sistema Renina-Angiotensina	143
Genética	144
Mecánica Arterio-Ventricular	144
Patogenia del Daño Hipertensivo	145
Medicina darwiniana e Hipertensión Arterial Sistémica	146
Desadaptación Evolutiva en la Hipertensión Arterial Esencial	147
Epílogo	150
Lectura Recomendada	151
14) Hipertensión Arterial Secundaria Pre-Eclampsia-Eclampsia.	152
Fisiopatología	152
Pre-Eclampsia-Eclampsia	153
Patogénesis	153
Primogravidez y Pre-Eclampsia	154
Aspectos Evolucionistas	155
El Riesgo Pre-Ecláptico. Aspectos etnográficos y Culturales	155
Pre-Eclampsia y Riesgo de Enfermedad Cardiovascular Crónica en el Adulto	155
Conclusión	156
Lectura Recomendada	156

PARTE 4: EVOLUCIÓN Y PATOGENICIDAD

15) Patogénesis Bacteriana: Ecología y Evolución.	157
Aspectos Ecológicos y Genéticos de la Patogenicidad	158
Aspectos Evolutivos y Genómicos de la Patogenicidad Bacteriana	162
Conclusiones y Perspectivas	164
Lectura Recomendada	165
16) Decaimiento de la Fiebre Reumática Aguda y de la Valvulopatía Cardíaca. Un ejemplo de la interrelación de aspectos evolutivos humanos.	167
Marcas Epidemiológicas	167
Causas del Decaimiento de la Fiebre Reumática	169
- El Ambiente	169
- El Huésped	170
- El Germen	170
Recrudescimiento de la Fiebre Reumática	171
Prevención. Aspectos recientes	171
Lectura Recomendada	172

COLABORADORES

Agustina Cano Martínez
Bióloga por la Facultad de Ciencias y Doctora en Ciencias (Farmacología) del
CINVESTAV IPN
Investigador en Ciencias Médica "B" del Departamento de Fisiología.
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".
cmamx2002@yahoo.com.mx.

Luis Enrique Eguiarte Fruns
Biólogo y Doctor en Ecología por la UNAM
Investigador Titular "C" de Tiempo Completo del Departamento de
Ecología Evolutiva. Instituto de Ecología, UNAM.
fruns@servidor.unam.mx

Bruno Estañol Vidal
Médico y Jefe del Laboratorio de Neurofisiología Clínica
Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Subirán
brunoest@hotmail.com

Andrea González González,
Bióloga por la Facultad de Ciencias UNAM
Estudiante de Doctorado en el programa Ciencias Biomédicas, Instituto de
Ecología, UNAM
andreagg@gmail.com

Verónica Guarner Lans
Bióloga y Doctora en Ciencias Fisiológicas por la UNAM.
Investigador en Ciencias Médica "E" del Departamento de Fisiología.
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".
gualanv@yahoo.com

María Esther Rubio Ruiz
Bióloga de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla y Maestra en
Ciencias y estudiante del Doctorado en Ciencias Biomédicas de la UNAM
Investigador en Ciencias Médica "B" del Departamento de Fisiología.
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".
esther_rubio_ruiz@yahoo.com

Luna Sánchez Reyes,
Bióloga por la Facultad de Ciencias UNAM
Estudiante de Doctorado en el programa de Ciencias Biológicas, Instituto de
Biología, UNAM
luna_lun@yahoo.com

Gustavo Sánchez Torres
Médico Adjunto al Departamento de Instrumentación Electromecánica
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez
Investigador en Ciencias Médicas C
gsancheztorres@yahoo.com.mx

Valeria Souza Saldivar
Bióloga, Maestra en Ciencias y Doctora en Ecología por la UNAM
Investigador Titular “C” de Tiempo Completo del Departamento de
Ecología Evolutiva. Instituto de Ecología, UNAM.
souza@servidor.unam.mx

CARDIOLOGÍA EVOLUTIVA

PRESENTACIÓN

Con gran regocijo hemos logrado preparar el 4º volumen de la serie INTERIORIZACIÓN CARDIOVASCULAR, iniciada en el año 2002. Como recordatorio se resaltan las características básicas de este esfuerzo editorial, se decía en ese entonces: "...El inexorable avance de la investigación ha transformado el otrora arte médico en una actividad fundamentalmente científica y aunque nuestra ciencia hoy transcurre en los albores de una fase adolescente, el conocimiento y manejo de los problemas cardiovasculares es ahora más racional y ha empezado a dar frutos trascendentes.

El acercamiento del médico a la información abrumadora prevaeciente suele terminar, las más de las veces, en un panorama horizontal del saber, desligándose con mucha frecuencia de las raíces y tallos fisiopatogénicos, clínicos, epidemiológicos o de ciencia básica que dan solidez al quehacer profesional.

Con la serie "*Interiorización Cardiovascular*" abordamos los temas en su sentido vertical, para permitir adentrarse en el desarrollo conceptual, aquilatar el impacto de la investigación reciente amalgamada al antecedente histórico, lo cual con pasos firmes conducirá a un futuro promisorio, lejos del reduccionismo científico..."

El presente volumen acerca de la CARDIOLOGÍA EVOLUTIVA intenta condensar los vericuetos de la evolución biológica con sus intrincados mecanismos de adaptación a los diferentes ambientes que forzosamente se tuvieron que confrontar para la adquisición de una vitalidad plena de las especies generadas y así permitir el establecimiento de una variabilidad sorprendente de seres que han culminado con la aparición del *homo sapiens*, el cual como menciona el doctor Luis Eguiarte, y la doctora Valeria Souza en este libro es el resultado de un solo proceso evolutivo de carácter gradual resultado de la selección natural. Así el bagaje cultural desarrollado por el hombre ha tenido grandes confrontaciones en la génesis de estilos de vida, lo que Dr. Bruno Estañol resalta en parte de la obra.

Un tanto cuanto olvidado por la profesión médica, pese al florecimiento de la medicina que hemos contemplado en los últimos decenios, es el conocimiento de que la irrupción de lo que antropocéntricamente conocemos como enfermedad es producto de la interacción de factores genéticos, epigenéticos y ambientales, lo que el saber humano está logrando esclarecer.

Como ya se dijo, no hay que dejar a un lado que el proceso morboso actúa en una fisiología ancestral en la que la relación noxa y reacción patológica es producto de cambios en el entorno y de respuestas adaptativas que atenúan, superan o sucumben al daño producido, de tal modo que las adaptaciones del homo a estos procesos depende, en muy alto grado, de mecanismos desarrollados en millones de años tamizados por la evolución biológica.

Como menciona la doctora Verónica Guarner la medicina evolutiva o darwiniana propone que las enfermedades contemporáneas resultan en grado variable de la incompatibilidad entre las modificaciones adaptativas adquiridas en medios primitivos y finalmente transmitidos a un *homo sapiens* expuesto a nuevos estilos de vida.

Así se tratan, por mentes inquietas, rasgos evolutivos del síndrome metabólico que inquietan sobre factores que menoscaban la salud y que intervienen: obesidad, diabetes, hipertensión arterial, aterosclerosis, etc., resaltando la desadaptación a la alimentación, muy especialmente en sujetos con bajo peso al nacer, siendo este último un nuevo factor de riesgo que hay que seguir estudiando, como hacen hincapié los Doctores Verónica Guarner, Agustina Cano y Esther Rubio.

Otros aspectos aquí tratados hacen hincapié de males trascendentes en materia de Salud Pública por ejemplo, además de los ya mencionados, la insuficiencia cardíaca, la intolerancia al ortostatismo, la pre-eclampsia-eclampsia, etc., en estos procesos el enfoque evolutivo aclara mucho de su patogenia. Al final de la obra se toca el terreno de la ecología de la patogénesis bacteriana, lo cual es tratado interesantemente por especialistas distinguidos: Luna Sánchez, Andrea González, Valeria Souza y Luis Eguiarte; enfoques de esta naturaleza hacen entender la casi desaparición actual de la cardiopatía reumática; además, se espera una mayor información de las infecciones que pueden complicar las enfermedades cardiovasculares.

Los cambios en el sistema cardiovascular a través de la evolución de los organismos es el tema central de esta obra que trata de proporcionar información con miras de aplicación en la medicina diaria.

Confiamos que la obra despierte interés en este pujante tema, el cual, no se duda ayudará a comprender la biogénesis de los procesos cardiocirculatorios para beneficio de la práctica cotidiana.

CAPÍTULO 1 EVOLUCIÓN Y SALUD

Luis E. Eguiarte, Valeria Souza y Verónica Guarner

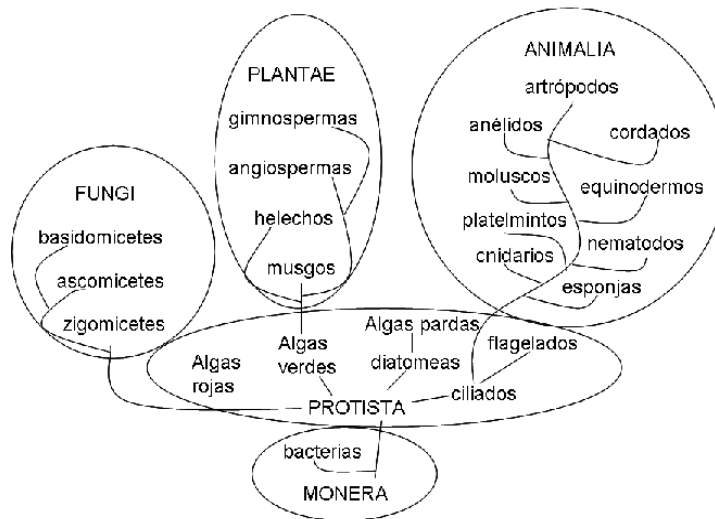
Los seres humanos somos el resultado de un largo proceso evolutivo. La mejor forma de entender nuestras capacidades y nuestras limitaciones es poniéndolas en la perspectiva que nos da nuestra evolución. Indudablemente, la biología evolutiva es central para entender las causas de nuestros problemas de salud, pero la síntesis entre la medicina y la biología evolutiva esta lejos de ser una realidad. Esta unión entre medicina y evolución ha pasado por un largo proceso, lleno de malentendidos y confusiones, y no fue hasta recientemente cuando el médico Randolph M. Neese y el biólogo evolutivo George C. Williams, en su libro *Why we get sick*, de 1994, propusieron formalmente la nueva disciplina de la “Medicina Darwiniana”.

En esta contribución revisamos brevemente los principios fundamentales de la biología evolutiva para entender que es y que no es la Medicina Darwiniana, tratando de minimizar estos malentendidos y confusiones que han plagado el campo en el pasado.

Darwin y la Evolución.

Para platicar de evolución, es indispensable comenzar recordando a Charles Darwin (1809-1882), una figura central del la ciencia moderna, e indudablemente se le puede señalar como el fundador de la biología evolutiva. Tratar todas sus contribuciones nos tomaría un libro completo, pero sus ideas fundamentales las podemos condensar en tres puntos:

- 1) Todos los seres vivos somos el resultado de un solo proceso evolutivo, y todos estamos relacionados en el gran árbol filogenético de la vida (Figura 1.1).
- 2) La evolución es gradual.
- 3) La evolución es fundamentalmente el resultado del proceso de la Selección Natural.



ARBOL FILOGENETICO

Figura 1.1. Ejemplo de árbol filogenético de todos los seres vivos.

Cada uno de estos puntos está perfectamente documentado (el lector interesado está invitado a ver las obras que se citan al final), y al mismo tiempo son temas centrales para la medicina. El primer punto establece las bases del método comparativo y determina las relaciones de parentesco entre los diferentes organismos permitiendo saber en donde se encuentran los organismos en este árbol de la vida. Dada esta información podemos, por ejemplo, extrapolar los resultados de experimentos en organismos modelo y hacer inferencias sobre nuestras observaciones con otros organismos cercanos. Entre más cerca estén dos organismos en el árbol de la vida, los resultados en un especie van a ser más o menos aplicables a las otras especies. En medicina este punto es fundamental para el desarrollo de investigación básica usando diferentes organismos experimentales como conejos, ratas o ratones.

El segundo punto garantiza que los cambios son poco a poco, y que no surgen nuevas estructuras o adaptaciones de la nada, ya que todas las estructuras, cambios, condiciones, evolucionan gradualmente de otras parecidas. Así, es imposible que, de un día a otro, surjan “mutantes” con nuevas capacidades nunca vistas. No aparecen alas de la nada, sino que evolucionan poco a poco de otras estructuras, como son las extremidades anteriores en algunos de los vertebrados (aves y murciélagos). Por lo tanto, es imposible que en un día nazca un niño con alas útiles para volar y que mantenga sus brazos funcionales. Este punto nos da la base para explicar las “mal-adaptaciones” que tenemos los humanos debido al estrés de la vida

moderna, a nuestra dieta y a nuestra posición bípeda, entre otros, que se tratan con cuidado en el libro.

El tercer punto, la Selección Natural, es la contribución fundamental de Darwin al entendimiento de la naturaleza, y aunque es un concepto muy sencillo, tomó mucho tiempo en ser descubierto, y aún en nuestros días muchos investigadores lo confunden, así que vale la pena revisarlo con detalle.

La Selección Natural.

Siguiendo las ideas de Darwin, podemos pensar en la Selección Natural de la siguiente manera:

- a) Existe variación en todas las poblaciones naturales (conjuntos de individuos de una especie que se pueden aparear entre ellos).
- b) Esta variación incluye caracteres relevantes para la sobrevivencia y la reproducción.
- c) Esta variación es heredable, cuando menos en parte
- d) Si se cumplen los puntos anteriores, tenemos automáticamente un proceso de Selección Natural, que adapta (ajusta) a los organismos a su medio.

Para explicar este proceso, veamos un ejemplo clásico. En Inglaterra existe una polilla, *Biston betularia*, en la que se pueden encontrar individuos claros e individuos oscuros (Figura 1.2). Antes de la revolución industrial, la mayor parte de los árboles en las Islas Británicas estaban cubiertos de líquenes de color blanco. Las polillas claras se posaban en estos árboles y quedaban perfectamente ocultas, por lo que sus principales depredadores, que son diferentes especies de aves insectívoras, no las veían. Las polillas oscuras, al contrario, eran fácilmente localizadas en el fondo blanco de los líquenes y eran eliminadas de la población por estas aves. Con la revolución industrial, se producen grandes cantidades de hollín y smog que cubre a los árboles, cuya corteza queda básicamente negra. Ahora, las polillas negras son las que resultan casi invisibles, y las aves comenzaron a consumir de manera casi exclusiva a las polillas claras, por lo que en pocos años las poblaciones de esta polilla pasan a ser de casi puras blancas a casi puras oscuras.



POLILLAS BLANCAS Y NEGRAS

Figura 1.2. *Biston betularia*, una polilla que ilustra a la Selección Natural. Se muestran sus dos formas

Revisando los cuatro puntos Darwinianos que definen a las Selección Natural anteriores, se ve que:

- Existía variación en el color en las polillas; aunque raras, existían las oscuras en las poblaciones originales que en su mayoría consistían de puras polillas blancas.
- Esta variación determina su sobrevivencia, ya que las aves las depredan según cuales se vean mejor; así un color sobrevive y deja más hijos que el otro color.
- Esta variación es heredable. De hecho el color de estas polillas esta codificado por un solo gen dominante, y así los individuos AA y Aa son oscuros, y los aa son claros.
- Como se cumplen los tres puntos anteriores, hay diferencias en la sobrevivencia y las proporciones de color cambiaron rápidamente, al cambiar el ambiente por la contaminación. La Selección Natural adapta a la población al nuevo ambiente, eliminando a los peores fenotipos (las claras) haciendo a las polillas menos conspicuas a los depredadores.

El proceso de la Selección Natural es automático e implacable, sucede en todos los organismos, de las bacterias al hombre siempre que haya variación genética relevante para la sobrevivencia. Nosotros, al igual que todos lo seres vivos, hemos sido modelados por la Selección Natural, y así tanto nuestras partes, su forma y sus funciones, como los genes que las determinan han sido modelados por la Selección Natural.

Esta es una visión muy poderosa de nuestra anatomía y nuestro funcionamiento. Por ejemplo, el color de la piel en los humanos claramente correlaciona con el origen de las poblaciones humanas: en lugares donde hay mucha radiación solar, se han seleccionado tonos de piel oscuros, resistentes a las radiaciones solares, en lugares con poco sol, se ha seleccionado fenotipos humanos claros que permiten fijar la vitamina D. A los lectores interesados se les invita a revisar referencias recientes sobre estudios detallados de la Selección Natural y la genética en este caso (ver revisión en Pritchard, et al. 2010).

Límites a la Selección Natural.

Sin embargo, es importante recordar que no todo en los seres vivos es una adaptación. Se requiere en primer lugar que ya exista la variación genética para que la selección actúe; no obstante, no siempre existe esta variación y por lo tanto no puede haber Selección Natural. La variación genética es generada por las mutaciones, las cuales son de diferentes tipos y tienen diferentes consecuencias. Algunas mutaciones pueden ser más comunes en unos genes que otros o ciertas condiciones ambientales son mutagénicas. Algo común en todas las mutaciones es que siempre son al azar, por lo que de ninguna manera las mutaciones se vuelven más probables si el organismo las necesita y las mutaciones adaptativas son muy raras.

Por otro lado, se necesitan poblaciones grandes para que se mantenga y surja la variación genética. Poblaciones chicas, o que en el pasado fueron muy pequeñas, pierden variación genética, y se pueden fijar características que no son adaptativas. Un ejemplo son los famosos gatos sin cola de la Isla de Man, una pequeña isla entre la Irlanda y la Gran Bretaña. No tener cola no representa ninguna adaptación, solo quiere decir que esa isla se fundó con pocos gatos, y unos de estos tenían un gen mutante que hace que no se les desarrollen las vértebras de la cola y el gen normal se perdió por “error de muestreo”. Muchas enfermedades de origen genético en humanos sólo se encuentran en poblaciones que son o fueron pequeñas o donde se mantienen casamientos entre parientes, ejemplos bien conocidos son la incidencia alta de ciertas enfermedades en algunos grupos consanguíneos de Judíos, en las comunidades Amish, Mormonas, Lacandonas, etc.

Adicionalmente, la historia evolutiva es importante, y no pueden surgir nuevas adaptaciones de la nada, como ya mencionamos arriba. En los Capítulos 12 y 13 se exploran ejemplos como la posición erecta de los humanos, que genera una serie de problemas fisiológicos y de espalda y probablemente desadaptación al ortostatismo e hipertensión. Otros ejemplos son los de dieta, donde muchos grupos humanos no pueden digerir la lactosa de adultos o la alta incidencia de diabetes en ciertas poblaciones. La presencia de estructuras actualmente sin ninguna función como el apéndice en los humanos o los pezones en los machos de los mamíferos también ilustran

estas ideas. Estos problemas preocuparon mucho a Darwin cuando escribía el Origen de las Especies pero ahora sabemos que representan huellas de la historia evolutiva de los organismos que se quedaron en el fenotipo.

Hay otros problemas que limitan la adaptación como son las correlaciones alométricas: un organismo más grande tiene mayor superficie, mayor peso, vive más, etc. Tal vez su mayor sobrevivencia no es una adaptación *per se*, sino sólo una consecuencia de ser más grande. Otra limitación son los llamados intercambios o *tradeoffs*, que discutiremos posteriormente con cuidado, pero la idea básica es que tenemos compromisos en como gastamos los recursos y si se invierte en crecer más rápido, por ejemplo, esos recursos ya no se pueden usar en reproducción o en mantenimiento. La consecuencia general es que, si creces muy rápido, seguramente te mueres antes (ya que no se invierten recursos en mantenimiento, todos se gastan en crecer) y dejas hijos más chicos o menos numerosos, como sucede con las plantas anuales o mamíferos pequeños, como ratones.

Los Niveles de Selección.

La selección opera a nivel de los individuos. Los que son eliminados por la Selección Natural y dejan de reproducirse son los individuos; el que debe de funcionar como un “todo integrado” es el individuo. Richard Dawkins hace unos años, en su libro “El gen egoísta”, dejó muy claro que aunque los genes son los que aumentan de frecuencia o se pierden en la población, estos genes tienen que trabajar bien entre sí para producir un individuo que sobreviva y se reproduzca. En partes de su libro, Dawkins describe a los individuos como los “robots” de los genes, controlados y manipulados por ellos para tratar de dejar el mayor número de copia de los genes. Sin embargo deja muy claro que estos genes tienen que trabajar entre ellos de manera armónica, usando el ejemplo del equipo de remeros en un bote una competencia. Si hay uno muy fuerte y rápido, pero el resto del equipo es mediocre, el bote sólo da vueltas y no llega a la meta. Los genes deben de actuar de manera coordinada para producir organismos armónicos que sobrevivan y se reproduzca, sólo así logran dejar estos genes copias de si mismos en la poza génica de la población.

El punto de que la selección actúa a nivel individuos y lo que se hereda son los genes es muy importante y a veces va en contra de la intuición. Tendemos a pensar que muchas de las características de los organismos se deben a que se han seleccionado “por el bien de la especie”. Esto es equivocado. Es posible que haya conductas altruistas, que hagan que funcione mejor una población o una especie (por ejemplo, que compartan alimentos si alguien se los pide), pero estas poblaciones pueden ser invadidas por organismos egoístas que pidan alimentos, pero que no den nunca nada a cambio. Así, estos egoístas, al no trabajar, pueden usar toda la energía en dejar más hijos, y estos genes egoístas aumentan de número generación tras generación, hasta

que sólo ellos quedan. A veces se observa en una especie de aves por ejemplo, que muchos individuos no tienen nido, y se dice que dejan de reproducirse para el bien de la especie. No obstante, si unos genes determinan esa conducta altruista, éstos serían rápidamente eliminados de la poza génica, ya que sólo se seleccionan a favor los genes egoístas que dan ventajas a nivel individual. Las aves que no se reproducen dejan de hacerlo porque no consiguieron parejas, o lugar donde nidificar, o bien porque están muy viejos, débiles o son muy jóvenes para competir con los otros miembros de su especie por el lugar donde hacer el nido o por las parejas disponibles, no por altruistas. En resumen, nunca debe interpretarse ninguna característica de un organismo –humano, animal, bacteria o planta– en términos del “bien de la especie”, sino que hay que demostrar sus ventajas a nivel individuo.

La idea que muchas características ecológicas y de ciclo de vida evolucionan “por el bien de la especie” está muy extendida entre algunos biólogos y médicos. De hecho, George Williams, el fundador de la Medicina Darwiniana, escribió su libro *Adaptation and Natural Selection* de 1966, para demostrar la falsedad de la selección “por el bien de la especie”, también conocida como “selección de grupo”.

Intercambios (*Tradeoffs*) y Alometría.

La teoría básica de la historia de vida viene de las ideas de Ronald A. Fisher, en su obra clásica *The Genetical Theory of Natural Selection*, de 1930. Esta es una obra central en la historia de la ciencia. En la primera parte se dan todos los fundamentos de la genética de poblaciones, en particular de la Selección Natural y de la ecología evolutiva, mientras que en la segunda se dedica a desarrollar y justificar la eugenesia, delicado tema que ha sido totalmente desacreditado, como explicaremos brevemente abajo. La idea básica relevante para este punto es que a partir de datos demográficos de sobrevivencia y fecundidad, Fisher demostró como se puede calcular la edad a la reproducción óptima y el esfuerzo reproductivo que dejaría el mayor número de descendientes en un ambiente dado.

Refraseando lo anterior, el concepto de “*trade-off*” (compromiso de intercambio o inversión) hace referencia a que tenemos una cantidad finita de recursos, como pueden ser la energía disponible, o algún nutriente, como el carbono, el fósforo, el calcio, o el tiempo mismo que se le dedica a las actividades. Estos recursos se pueden invertir en diferentes actividades durante la vida de los organismos, y tradicionalmente estas actividades se dividen en Mantenimiento, Crecimiento y Reproducción. Se puede invertir mucho en mantenimiento, y poco en crecimiento y reproducción y así, en plantas obtendríamos en un extremo a los árboles gigantes, como los secuoyas y los árboles tropicales, que crecen muy lentamente por lo que después de muchos años, tal vez cientos de años, ya son gigantes y se pueden reproducir.

La estrategia contraria es invertir todo lo que disponible en crecer muy rápido y en cuanto se pueda usar todos los recursos en reproducirse, pero como no se gastó nada en infraestructura (mantenimientos), estos individuos mueren después de ese esfuerzo reproductivo; este es el caso de las plantas anuales, que crecen en unos meses, a veces en semanas, pero no invierten casi nada en mantenimiento, y lo poco que tienen lo gastan en producir semilla. Estos organismos se mueren después del esfuerzo reproductivo, ya que al final no les queda nada para conservar sus funciones vitales. En la literatura ecológica, tradicionalmente se llama a los primeros organismos “estrategas K ” y a los segundos “estrategas r ”. Estos parámetros se refieren a los modelos clásico de crecimiento poblacional (en concreto la llamada “ecuación logística”), donde la K se refiere a la *capacidad de carga*, el tamaño máximo que alcanza una población estable, mientras que la r se refiere a la *tasa intrínseca de crecimiento*, que es una medida del número de descendientes que deja en promedio una hembra con recursos ilimitados.

Una de la hipótesis de la senescencia en los seres vivos se basa en las ideas anteriores, la cual propone que cuando se dejan de asignar recursos al mantenimiento, comienzan a deteriorarse los organismos. El envejecimiento en los humanos se trata con cuidado en el Capítulo 5. Una aplicación ecológica de este concepto es, por ejemplo, tratar de analizar el tamaño de camada de los organismos: dado que se van a invertir cierta cantidad de recursos en producir hijos, al organismo le puede convenir tener muchos hijos chicos, de los cuales la mayoría morirá y serán pocos los que sobrevivan a la edad adulta, o producir un sólo hijo muy grande y que sobreviva bien. La elección óptima dependerá de los ciclos de vida y las condiciones donde vida el organismo, la capacidad de los padres de alimentarlos y cuidarlos, etc. En el Capítulo 8 se tratan varios aspectos relacionados con el éxito de los bebés según su peso al nacer y una serie de circunstancias que determinan el peso de estos hijos, que sugiere diferentes estrategias reproductivas en humanos. Así, los organismos –incluyendo a los humanos– han evolucionado para asignar de manera más o menos óptima estos recursos. Este es un complejo ejercicio balanceando diferentes limitaciones ecológicas y evolutivas, con consecuencias en su futura salud y sobrevivencia.

Por otro lado, los problemas de la alometría son muy interesantes. Estos problemas fueron tratados por primera vez en biología por Julian Huxley, el hermano de novelista Aldous Huxley, autor de la popular novela “Un Mundo Feliz (y a su vez, nietos de Thomas Huxley, el famoso amigo y defensor de Darwin). En términos generales, la idea es que si hay un organismo más alto, también va a ser más ancho, va a ser más pesado, cada uno de sus órganos va a ser más grande, y va a tener más células, o estas vana ser más grandes, y van a vivir más tiempo y sus hijos van a ser más numerosos o más grandes. Algunas características aparentemente únicas de los humanos son tal vez puramente alométricas: al ser más grandes que muchos monos, es normal que

seamos más longevos o tengamos cerebros más grandes. Una interesante presentación de la alometría en general y aplicaciones en la evolución humana se puede encontrar en el libro de S.J. Gould *Ontogeny and phylogeny* de 1977. La mejor forma de analizarlos es graficando un par de variables (por ejemplo peso total contra tamaño de cerebro) con otros organismos cercanos en el árbol de la vida. Si un organismo queda por arriba o por debajo de las líneas alométricas, tal vez tengamos adaptaciones. A veces las rectas alométricas son diferentes entre distintos grupos de organismos, por ejemplo, el gasto energético es diferente entre distintos animales, siendo mucho más alto, para un peso dado, en los animales “de sangre caliente” como las aves y mamíferos, que los vertebrados de “sangre fría”, como peces, reptiles y anfibios.

Existe una muy amplia teoría para analizar la evolución de los organismos comparándolos con sus parientes. Esto se conoce como los “métodos comparativos” y su origen también se puede rastrear a Darwin. Su uso generalmente requiere de buenas filogenias, pero dentro de ellas se pueden reconstruir los caracteres ancestrales. Estos análisis serán de mucha utilidad para entender las dietas “ancestrales ideales” de los humanos, junto con la evolución de su metabolismo digestivo y su ecología trófica, temas que se tratan con cuidado en el Capítulo 10.

Otras Ideas Evolutivas: Lamarck y la Epigenética.

En 1809, Jean-Baptiste Pierre Antoine de Monet, Caballero de la Marck (Lamarck) publicó su *Philosophie zoologique: ou exposition des Considérations relatives à l'histoire naturelle des animaux*. Este trabajo es la primera teoría evolutiva formalmente publicada, aunque fue desacreditada al recibir la burla generalizada de su colega, Georges Cuvier. La teoría de la evolución de Lamarck puede resumirse en dos conceptos. El primero es que los organismos se vuelven más complejos gradual y progresivamente por una "causa primaria". El segundo es que esta progresión se ve influida por condiciones externas: el medio ambiente ejerce una gran influencia sobre los animales, y como resultado de esta influencia y del uso creciente y sostenido o desuso de cualquier órgano se modifica su organización y su forma. Este segundo concepto conduce a la idea bien conocida de Lamarck de la herencia de caracteres adquiridos. Aunque la herencia de los caracteres adquiridos fue negada por la mayor parte de los biólogos del siglo XX, en la actualidad se ha postulado que la epigenética pudiera ser el sustento para este tipo de herencia. El término epigenética fue acuñado por Waddington en 1957 en su libro *The strategy of the genes: a discussion of some aspects of theoretical biology* para referirse a los cambios en el fenotipo causado por cualquier otro medio diferente a los cambios en la secuencia de *DNA*. La epigenética se refiere ahora más directamente a las alteraciones del *DNA* y la cromatina que regulan la expresión de los genes. Este proceso incluye la metilación del *DNA* y una

multitud de modificaciones diferentes de las histonas. Las normas que rigen el establecimiento de marcas epigenéticas aún no se entienden todavía completamente, pero es claro que la epigenética es dinámica y el medio ambiente ejerce una influencia clave. Las marcas epigenéticas son un reflejo de las exposiciones ambientales de un individuo durante su vida. Algunos efectos de la epigenética sobre el desarrollo de los individuos se tratan en los capítulos 5 y 8 y sobre su influencia en el desarrollo de enfermedades en el Capítulo 10.

Anteriormente se pensaba que el estado epigenético del genoma se borraba de una generación a otra, pero hay evidencia creciente de que existe la herencia epigenética transgeneracional. Se produce herencia de rasgos adquiridos y por lo tanto existe por lo menos un mecanismo para apoyar el concepto de Lamarck de la herencia adquirida. Los niveles de metilación pueden variar entre los individuos y por ejemplo los gemelos monocigóticos son más parecidos que los gemelos dicigóticos, en términos de niveles de la metilación. La metilación del *DNA* ha sido postulada como un factor importante en la etiología de muchas enfermedades. Con los nuevos conocimientos de la epigenética, es probable que en un futuro las ideas de Lamarck podrían volver a encontrar cabida dentro de la teoría de la evolución.

Los Dos Niveles de Explicación: Próximos vs. Evolutivos.

Todo fenómeno biológico tiene dos niveles de explicación. Por ejemplo, la intolerancia a la lactosa que padecemos la mayoría de los mexicanos adultos tiene una respuesta próxima (también llamada respuesta fisiológica) muy sencilla: nos hace daño la leche porque los adultos no tenemos la enzima lactasa, que degrada el azúcar lactosa de la leche, solo la tienen los infantes. Sin embargo, los habitantes de Europa o algunas partes de África mantienen la expresión de esta enzima durante toda su vida. La respuesta evolutiva (consideramos nosotros) es más interesante. Cuando se domesticó el ganado hace unos 10 mil años, las poblaciones humanas que tienen esta enzima experimentaron un intenso proceso de Selección Natural, ya que la leche se convirtió en una importante fuente de proteínas y azúcar en la alimentación en adultos, por lo que se seleccionaron (sobrevivieron mejor) los individuos que tenían esta enzimas. Esto se ha documentado recientemente a nivel molecular para las poblaciones europeas y africanas (ver por ejemplo Tishkoff, et al. 2007).

Así, la alta incidencia de algunas enfermedades en México, como la diabetes en parte se debe a la obesidad, como se analiza en el Capítulo 10, pero también hay que recordar que las poblaciones de humanos de Mesoamérica pasaron por hambrunas donde se seleccionaron los individuos que asimilaban mejor los pocos azúcares y grasas disponibles. Cuando la economía y el desarrollo cambian, la dieta de los descendientes de estas poblaciones

también se modifica y en lugar de maíz, frijol, calabaza, los individuos ingieren alimentos chatarra ricos en grasas y azúcares y las poblaciones desarrollan obesidad y diabetes. La explicación próxima/fisiológica puede adscribirse a la expresión de ciertos genes y enzimas, la explicación evolutiva nos dice que se debe a su adaptación a condiciones extremas ecológicas de fuerte limitación de alimentos que sufrieron en un pasado reciente.

Los médicos, al tratar de curar las enfermedades, se han concentrado en pensar en la causa (respuesta) próxima o fisiológica, en muchos casos enfocándose en las bases moleculares de la enfermedad, pero olvidando la explicación evolutiva, la cual que puede dar pistas importantes para entender y tratar a estos problemas. Al contrario, muchos biólogos, especialmente los ecólogos, tendemos a olvidarnos de las bases fisiológicas de los caracteres y en tratar de resolver los problemas ecológicos pensando sólo en sus causas evolutivas. Ciertamente sería mucho más enriquecedor tratar de encontrar las repuestas a los diferentes fenómenos biológicos a los dos niveles.

Enfermedades: Causas Genéticas, Ecológicas y Evolutivas.

La biología moderna distingue al material genético, el genotipo, de su expresión, el fenotipo. En esta lógica, una enfermedad es un fenotipo generado por la expresión de un juego de genes (que puede ser un número de genes muy grande) dado un ambiente dado, considerando tanto su parte biótica como abiótica. Por lo tanto, las causa de las enfermedades pueden ser así genéticas, ambientales o una interacción entre ambas.

Las bases genéticas de las enfermedades son muy complicadas, y actualmente son objeto de complicados estudios genéticos, involucrando millones de dólares y cientos y a veces miles de personas. Las promesas fáciles de los primeros estudios del genoma humano no se han cumplido, por la sencilla razón de que son pocas las enfermedades con bases genética sencillas. Los estudios genómicos han demostrado que esto, que se sabía desde los años 50s del siglo pasado, es cierto. La mayor parte de las enfermedades involucran muchos, a veces cientos de genes, y complejas interacciones con el ambiente.

El ambiente afecta a los fenotipos de manera compleja, desde antes de que un bebe nazca, el ambiente materno es crítico en términos de recursos para el desarrollo fetal y la expresión de los genes. Una vez que el bebe nace está sujeto al ambiente externo del cual obtiene no sólo alimentos sino también aire y agua por lo que la calidad del aire, del agua, y de sus nutrientes determina que tan expuesto está a contaminantes que pueden afectar su esperanza de vida y capacidad reproductiva. Además hay que recordar que somos víctimas de virus, bacteria y otros parásitos que nos atacan sin misericordia y que también pueden afectar seriamente nuestra sobrevivencia.

De hecho, el otro de los fundadores de la Medicina Darwiniana, Paul Ewald, ha mantenido desde 1980, y especialmente en su libro *Evolution of Infectious Diseases* de 1994 que muchas, tal vez la mayoría de las enfermedades se deben

a parásitos y otros patógenos e infecciones. Así, junto con él, otros investigadores como Robert May y Bruce Levin han hecho un trabajo muy importante para entender la evolución de las enfermedades, la evolución y desarrollo de la patogénesis así como la dinámica evolutiva de la relación hospedero–patógeno. En el Capítulo 15 se tratan aspectos de la evolución de la patogénesis (como evoluciona un organismo para causar daño a otro). Por otro lado, también se ha sugerido que muchas enfermedades autoinmunes se deben más bien a que no hay suficientes patógenos para mantener “ocupado” al sistema inmune, principalmente por la ausencia total de parásitos intestinales (que han sido compañeros inseparable a lo largo de toda su historia evolutiva y de su ecología de todos los vertebrados), como discuten Nesse y Williams (1994) en su Capítulo 11. Esta “teoría del higiene” sostiene que la limpieza es responsable de la alta incidencia de asma en lugares del primer mundo.

También se ha sugerido que muchos de los cánceres se pueden entender a la luz de las dinámicas evolutivas a varios niveles, ya que es posible que se acumulen nuevas mutaciones somáticas las cuales desarrollan diferentes linajes celulares, dentro de un solo organismo, que compitan entre si generando una pérdida de homeostasis (la armonía) en el organismo completo. El biólogo evolutivo Leo Buss, en su libro clásico de 1987 *The evolution of Individuality* ha desarrollado ampliamente estas ideas.

Así, podemos concluir que es muy probable que el entendimiento y posible cura de muchas enfermedades se encuentre en seguir las ideas de la Medicina Darwiniana y en aplicar las ideas básicas de Darwin dentro de una perspectiva claramente fundada en la genética de poblaciones, los avances genómicos y la ecología evolutiva.

Que Es y que No Es la Medicina Darwiniana: El peligro de mal llamado “Darwinismo Social”, la eugenesia, y la sociobiología.

El nombre de Darwin se ha asociado varias veces a los asuntos humanos y la mayor parte de estos casos han sido a través de aplicaciones equivocadas de las ideas Darwinianas. Por un lado esta el “Darwinismo social”, que se basa en la aplicación directa de la idea de la “sobrevivencia del más apto” a las sociedades humanas: dado que la competencia entre los organismos es natural y que (a veces) conduce a la adaptación, según estas ideas, debería de dejarse a las sociedades humanas sin ningún control, de tal forma que los individuos o grupos más exitosos prosperen, abusando de lo más débiles, que siempre son los más pobres. Esto condujo a los excesos del capitalismo en Estados Unidos, que condujeron a ese país a todo tipo de problemas sociales y económicos, por ejemplo en la famosa depresión de 1929 y a los diferentes problemas sociales y económicos que aún sufre ese país. Darwin nunca propuso aplicar sus ideas a las sociedades humanas, y al contrario este uso lo hubiera escandalizado, ya que siempre se preocupó por la desaparición de la

esclavitud y por minimizar las desigualdades en los humanos. Obviamente, los fundamentos de la Medicina Darwiniana son exactamente los opuestos que lo del darwinismo social, ya que pretende, al aplicar una perspectiva evolutiva, entender, resolver o minimizar las desigualdades y los problemas de salud.

La eugenesia es otra desastrosa aplicación de ideas biológica a la medicina y la salud. A partir del redescubrimiento de las leyes de Mendel a principios del siglo XX, en distintos países surgió la idea de regular la reproducción humana para “mejorar” la calidad de las poblaciones humanas. En particular, R. A. Fisher, como ya mencionamos, le preocupaba el (supuesto) decaimiento de la poblaciones en el Reino Unido; él decía que cada día tenían más y más hijos los obreros y menos las clases altas, intelectuales y gobernantes. Su supuesto era que los obrero y campesinos eran de clase mas baja como consecuencia directa de sus (supuestas) menores capacidades intelectuales y físicas y su (supuesta) mayor propensión al vicio, en particular el alcoholismo. Si no se reducía la población reproductiva de las clases pobres se iría “degenerando la raza”. Esta idea la expresaron los gobernantes en algunos países como los Estados Unidos y México en una serie de reglas, leyes y regulaciones que hicieron que se esterilizaran a enfermos mentales, enfermos de males como la sífilis, alcohólicos y ciertos criminales violentos o prostitutas y en el límite llevaron a los horrores de los campos de concentración de la Alemania Nazi. La eugenesia, como demuestra Suárez (2005) para el caso de México, estaba basada más en racismo que en la genética, dado que muchos de sus defensores tenían en un pobre o nulo entendimiento de las bases mendelianas de la herencia.

Actualmente sabemos que la mayor parte de las enfermedades y características humanas, como el tamaño, la fuerza, la inteligencia, el peso, la forma, entre otras, tienen bases genéticas muy complejas y en muchos casos están codificadas por muchos genes, que cambian entre poblaciones y con una importante interacción con el ambiente, y que en la mayor parte de los casos están determinadas fundamentalmente del ambiente. Y los pocos casos donde las bases genéticas son sencillas, o son nuevas mutaciones dominantes, cuyas recomendaciones genéticas son triviales, o son enfermedades determinadas por alelo recesivos, y que no pueden eliminarse de las poblaciones, ya que usualmente se encuentran en muy bajas frecuencias en las poblaciones ocultos entre los heterócigos. Simplemente, hay que recomendar que se minimicen los casos de casamientos entre parientes cercanos (primos hermanos, tío/sobrinas, etc.) y recomendar la exogamia.

Por otra parte, los gigantescos tamaños de las poblaciones humanas garantizan tamaños efectivos muy grandes, que a su vez permiten una muy eficiente operación de la selección natural, aunque las ventajas selectivas sean minúsculas (este argumento de genética de poblaciones es complicado y requiere de una discusión relativamente técnica que no viene al caso aquí,

pero se puede revisar en Eguiarte (2009) para una explicación relativamente sencilla). En otras palabras, la especie humana no está decayendo, ya que en ella la Selección Natural es una fuerza muy potente y cada vez más eficiente al aumentar su tamaño poblacional, manteniendo a la especie notablemente adaptada y adaptable.

Otro punto controversial entre sociedad y la biología evolutiva fue la disciplina llamada Sociobiología tal como fue propuesta inicialmente por Edward O. Wilson en sus libros de 1975 y 1979. La idea básica es que la conducta y la psicología de los animales (y por lo tanto de los humanos) son adaptaciones, modeladas por la selección natural. Así, todas las conductas humanas podrían ser interpretadas como resultado de la selección natural y por lo tanto ser consideradas adecuadas y justas, ya que son “naturales”. Esto generó una virulenta discusión en los Estados Unidos y un buen grupo de científicos, encabezados por humanistas como Noam Chomsky así como por los principales biólogos evolutivos de Harvard (donde también trabajaba Wilson), incluyendo a Stephen Jay Gould y Richard Lewontin se declararon abiertos y escandalizadamente contra la Sociobiología, argumentando que este era otro determinismo cercano a la eugenesia. El argumento es que muchísima de la conducta y psicología de los humanos se debe al ambiente, no a los genes y que por lo tanto la conducta humana no está determinada por nuestra biología, sino, principalmente, por nuestra libre elección. El punto de la Sociobiología parece actualmente superado, y personalmente sentimos que E.O. Wilson se ha redimido por su excelente trabajo científico en ecología evolutiva y especialmente a favor de la conservación en los últimos años. La ciencia actual tiene claro que muchas conductas son respuestas muy complejas, en la que puede haber un componente genético, pero que el ambiente, la educación, la cultura y la libre voluntad “explica la mayor parte de la varianza”, esto es, casi todo se debe al ambiente, como trató de explicar Richard Dawkins en los capítulos finales del “Gen egoísta”. Recientemente, han surgido propuestas similares llamadas de Psicología Evolutiva (Buss, 2005) que tratan de explicar la sexualidad humana y otras conductas en términos sociobiológicos, que aunque tienen propuestas interesantes, la mayor parte de sus ideas son muy simplistas.

Por el contrario, lo que trata la Medicina Darwiniana es poner a los humanos en un contexto biológico, tratando de interpretar nuestras características, fortalezas y limitaciones en un contexto evolutivo, interpretándonos a los humanos como resultado de un largo y complejo proceso evolutivo, que ha dejado sus huellas tanto en genomas como en nuestra anatomía y fisiología, y que muchas de nuestras enfermedades se pueden entender y analizar, y tal vez tratar de manera provechosa tomando en cuenta los principios básicos de la ecología evolutiva, de la genética de poblaciones y de la moderna genómica evolutiva.

Lectura Recomendada.

- ✓ Buss L. The evolution of Individuality. Princeton University Press, Princeton, N.J., EUA; 1987.
- ✓ Buss D. Evolutionary Psychology: The New Science of the Mind. Pearson Education, Inc., Boston, Mass. EUA; 2004.
- ✓ Dawkins R. The Selfish Gene. Oxford University Press., Oxford, U.K; 1976.
- ✓ Eguiarte LE. Nueva guía para principiantes a la genética de poblaciones, en Morrone JJ. y P. Magaña (editores). Evolución Biológica. Facultad de Ciencias, UNAM, D.F., México; 2009;83-102.
- ✓ Eguiarte LE, Souza V, Aguirre X. Compiladores. Ecología Molecular. INE, SEMARNAT, CONABIO, UNAM. México, D.F., México; 2007.
- ✓ Ewald PW. Evolution of infectious diseases. Oxford University Press, New York, N.Y. EUA; 1994.
- ✓ Fisher RA. The Genetical Theory of Natural Selection. Oxford, U.K; 1930.
- ✓ Futuyma DJ. Evolutionary Biology. Third edition. Sinauer Associates, Inc. Sunderland, Massachusetts, EUA; 1998.
- ✓ Gould SJ. Ontogeny and phylogeny. Belknap Press. Cambridge, Mass. EUA; 1977.
- ✓ Nesse RM, Williams GC. Why we get sick: The new science of Darwinian Medicine. Times Books, New York, N.Y., EUA; 1995.
- ✓ Handel AE, Ramagopalan SV. Is Lamarckian evolution relevant to medicine? BMC Med Genet. 2010;13:11–73.
- ✓ Pritchard JK, Pickrell JK, Coop G. The genetics of human adaptation: hard sweeps, soft sweeps, and polygenic adaptation. Current Biology. 2010;20:R208–R215.
- ✓ Suárez y López Guazo LL. Eugenesia y racismo en México. Universidad Nacional Autónoma de México, México, D.F., México; 2005.
- ✓ Tishkoff SA, et al. Convergent adaptation of human lactase persistence in Africa and Europe. Nature Genetics. 2007;39:31–40.
- ✓ Wilson EO. Sociobiology: The New Synthesis. Harvard University Press, Cambridge, Mass., EUA; 1975.
- ✓ Wilson EO. On Human Nature. Harvard University Press, Cambridge, Mass., EUA; 1979.
- ✓ Williams GC. Adaptation and Natural Selection: A critique of some current evolutionary thought. Princeton, N.J., EUA; 1966.

CAPITULO 2

LA EVOLUCIÓN CULTURAL DEL HOMBRE. ¿UNA FORMA DE TRANSMISIÓN DARWINIANA?

Bruno Estañol

La Primera Evolución Cultural: de la caza y recolección hasta la invención de la agricultura.

En el *homo sapiens* se conjuntan tres memorias. La memoria biológica, inscrita en el ADN y que compartimos con el resto de los seres vivos; la memoria individual, inscrita en el cerebro de cada uno de nosotros, y la memoria cultural. La memoria de la especie y la memoria individual son memorias biológicas, es decir, están almacenadas en nuestro cuerpo. En contraste, la memoria cultural está inscrita en los documentos que ha hecho posible la escritura. La memoria cultural es extrabiológica, es decir, está fuera de nuestro cuerpo, a diferencia de la memoria del ADN y de la memoria cerebral individual (Estañol B, Césarman E. 2001).

Descubrir los mecanismos que han hecho posible la transmisión de la cultura es de una ingente necesidad porque significa entender aquello que nos ha humanizado. Esta humanización debe ser entendida como aquello que nos ha permitido alejarnos un poco de nuestros instintos animales o la capacidad de posponerlos, y también de nuestra capacidad para generar eso que llamamos cultura. Sin embargo, el *homo sapiens* sigue siendo un ente biológico (Gayon J. 2005). El ser humano no acepta con facilidad ser un animal y es notable como, a lo largo de la historia, se ha sentido por encima o diferente del resto de la naturaleza. Esto ha generado muchos problemas sociales y sobre todo una distorsionada visión de sí mismo. Muchos más problemas de los que queremos reconocer se han producido por esta visión distorsionada de la naturaleza y de sí mismo. Entre ellos, nuestra relación con los otros animales, con el resto de la naturaleza y con los demás seres humanos (Estañol B, Césarman E 1997; Estañol B, Césarman E. 1987).

Aunque se ha hablado de evolución biológica y de evolución cultural, e inclusive de coevolución, es difícil saber cuándo se inició la evolución cultural del hombre; quizá hace unos 15 000 años con la domesticación de los animales o unos 10 000 años en el inicio de la agricultura y la vida sedentaria. No sabemos y quizá nunca sabremos cómo funcionaba exactamente el cerebro y la mente del hombre como cazador y recolector. La búsqueda del alimento ocupaba la mayor parte del tiempo del hombre primitivo. El cerebro humano fue naturalmente diseñado para sobrevivir en la sabana y las técnicas de supervivencia ocupaban la mayor parte de su capacidad. En esto no se diferenciaba del resto de los animales. La muerte por hambre, por calor, por frío, por ser comido por depredadores, era omnipresente. El hombre también formaba parte de la cadena alimenticia y por lo tanto del menú de otros depredadores. Así las cosas, acaso pueda conjeturar que el cerebro del

hombre primitivo ante este entorno se tuvo que adaptar a dos apremiantes circunstancias: 1) encontrar con eficiencia su alimento, y 2) evitar ser víctima de los depredadores. Logró así dos grandes invenciones: 1) el descubrimiento y la manipulación del fuego, y 2) el arco y la flecha. De hecho, el hombre primitivo seguramente moría con frecuencia de hambre, de sed, de insolación, de frío, de accidentes, de golpes inducidos por las propias presas y del ataque de los depredadores. Tenía que cazar y coleccionar en grupo y dejar a las mujeres y a los niños resguardados en algún lugar seguro, y tal vez cercanos. Es muy posible que también fuese víctima con frecuencia de otras hordas de homínidos. Esta lucha contra otras hordas requería un gran esfuerzo y el despliegue de una gran malicia y memoria, que probablemente marcó de manera importante el cerebro humano. Esta lucha entre diversos grupos humanos persiste hasta la fecha (Estañol B, Césarman E. 1987).

El descubrimiento del fuego es crucial en la historia del hombre, y tal vez no se le deba llamar la “invención” del fuego, porque sin duda el hombre primitivo ya había visto el fuego aparecer en forma natural, sino lo que realmente logró fue la manipulación a su arbitrio. El poder hacer fuego a voluntad le permitió permanecer despierto algunas horas más del tiempo, ya que los primates en los trópicos están sujetos al estricto ciclo de doce horas de luz y oscuridad a lo largo de todo el año. Consiguió así algunas horas que no tenía que dedicar obligadamente a la imperiosa y esforzada búsqueda de alimento. También pudo hervir o asar el alimento y conservarlo un poco más de tiempo. La invención del arco y la flecha, que fue lograda por la mayoría de las culturas conocidas (algunas todavía vivas en ciertas regiones remotas de la Tierra) aún muy separadas por el tiempo y el espacio, en diferentes y variadas partes del mundo, permitió al *homo sapiens* matar a los animales a distancia y evitar ser víctima de la presa que intentaba cazar. El habla, que no el lenguaje, del animal colector y cazador que hoy llamamos hombre, muy probablemente estaba restringida a unos cuantos balbuceos: tal vez algunos nombres y quizá verbos relacionados con la caza y la recolección. Estos nombres y verbos, sin embargo, no conformaban una lengua, sea por el escaso número de sustantivos y verbos sólo relacionados con la caza y recolección, sea porque eran símbolos verbales compartidos solamente por un pequeño número de hombres, lo que hemos llamado la “horda primitiva”. Es necesario aclarar que estas consideraciones se aplican también al hombre de Neanderthal y, quizá a otros homínidos como *homo erectus* y quizá el *homo habilis*, quienes acaso nunca rebasaron la fase de caza y recolección. Ahora sabemos que los chimpancés no sólo recolectan frutas y hojas de los árboles sino que también son capaces de cazar en grupo.

Las presiones que hicieron que los homínidos abandonaran el bosque húmedo y bajarán a la caliente sabana no son claras. Es posible que el *homo sapiens* empezara a ser más cazador que recolector, ya que la mayoría de los animales de caza se encuentran en la sabana. Las pinturas rupestres del sur de

Francia y de Altamira muestran los animales que cazaban: bisontes, caballos, vacas, cabras, y muestran también al hombre mismo en el momento de la caza y también sus instrumentos de cazador: el arco y la flecha, la lanza, el cuchillo de pedernal y la distancia para cazar al animal. Estas pinturas en las cuevas, hechas posibles tal vez por el fuego, porque se pintaron en zonas oscuras de las cuevas, son una de las primeras evidencias de la transmisión extrabiológica de la cultura ya que representan una valiosa información que se encuentra fuera del cerebro del hombre (Estañol B, Césarman E. 2001). Muchas de estas pinturas ya tiene calidad estética y es posible que sean ya una manifestación muy avanzada de la cultura humana; antes de las pinturas rupestres encontramos evidencia física de la actividad del hombre primitivo en las puntas de flecha, hachas y cuchillos de pedernal que el hombre primitivo usó para cazar, y quizá son todavía más antiguos los rastros de carbón y brasas encontrados en las cuevas de Chou Kou Tien, en China, datadas de hace un millón de años y que probablemente dejó el *homo erectus*. Es decir, la manipulación del fuego ya la había logrado homínidos anteriores al *homo sapiens*. Fuera de estos escasos restos físicos, el hombre recolector y cazador debió haber tenido información en su cerebro con relación a diversas técnicas de caza y recolección; técnicas de pesca que aún hoy día sobreviven y que están vigentes en casi todas las culturas (de hecho la pesca es una forma de caza); conocimiento de la geografía y del acceso al agua; métodos para evitar la insolación y la muerte por frío; formas de evitar y, en caso dado, atacar a los depredadores; conocimiento de frutas y raíces comestibles y venenosas; técnica de crianza de los hijos; técnicas para elaborar flechas, arcos, lanzas, cuchillos y hachas; formas de sorprender a los animales de caza y cierta comunicación verbal para cazar en grupo. Su actividad como cazador pudo haber presionado al cerebro para que se pudiera describir la acción de la caza utilizando verbos. Así, es posible que la información almacenada en el cerebro de los cazadores nómadas fuese transmitida oralmente, y con la acción misma, de generación a generación. La necesidad de mantener en la memoria una gran cantidad de información pudo haber presionado al cerebro para agrandarse y en consecuencia tener una memoria de largo plazo. Una de las funciones de la memoria es predecir lo que pasará basado en lo que ya pasó, pues esto era muy importante para la supervivencia de la especie. Esta transmisión oral fue la única posible durante incontables generaciones. La transmisión oral de la información cultural hizo que se apreciara a los hombres con experiencia y persistió por mucho tiempo, aun después de haberse descubierto o inventado la escritura, como es evidente en los rapsodas griegos e inclusive en los contadores de cuentos en la antigua Persia, en la India y en el mundo árabe, compendiados en *Las mil y una noches* (Sforza L, Feldman MW. 1981).

Sin embargo, la transmisión oral de la información era y sigue siendo muy frágil. Si el hombre que había desarrollado o intentado una tecnología, o un

método, fallecía, todo ese conocimiento se perdía. Además, la información era, por fuerza, muy variable entre una horda y otra. El hombre primitivo permaneció en ese estado un largo periodo de tiempo, del cual pudo nunca haber salido. La especie humana era muy frágil y pudo haberse extinguido durante ese prolongado periodo de caza, pesca y recolección. De hecho, la posibilidad de extinción del *homo sapiens* como especie siempre existió y probablemente todavía exista. Después de ese dilatado periodo de errancia nomádica en las sabanas y de dormir al raso, alrededor de un precario fuego, el *homo sapiens* tuvo acceso, por primera vez, a una fuente segura de alimentos; descubrió que algunas plantas y frutos comestibles podían ser sembrados y cosechados de una manera deliberada y propositiva. Había inventado o descubierto la agricultura, es decir, cultivar la tierra para producir granos y frutos. Esto evitaba la ardua tarea de la recolección y la constante persecución de otros animales y alejaba un tanto el espectro de la muerte por hambre. El duro trabajo de buscar raíces, frutos y hojas comestibles en el agobiante calor de la sabana llegaba a su fin. No obstante, el hombre necesitaba de la carne y de la grasa animal. ¿Cómo pudo el hombre domesticar o por lo menos tener un cierto control de otros animales? La hipótesis más plausible es que con el sobrante de alimento, proporcionado por la agricultura, se dio a la tarea de convivir con ciertos animales a fin de alimentarse de ellos. Así fue que domesticó al ganado, incluyendo a las vacas, las ovejas, las cabras y los cerdos. Así tuvo un acceso perenne a la proteína animal. A otros animales, como el caballo, los utilizó como bestias de trabajo. Más difícil es entender la domesticación de animales carnívoros, como el perro y el gato, para convivir con ellos. Tenía que compartir con ellos la carne, tal vez a cambio de protección, como el avisar la presencia de depredadores, o quizá los encontró interesantes como compañía. La relación del hombre con los animales, domesticados o no, permanece como un vasto e ignorado tema de estudio, tanto filosófico como sociológico. Se sabe que hace aproximadamente diez a doce mil años el hombre se hizo sedentario y surgieron las primeras ciudades y pueblos. Esto constituyó la primera revolución cultural. Por primera vez pudo convivir en grupos más numerosos. Se diversificó la actividad de manera prodigiosa; aparecieron los constructores de casas, de caminos, de puentes, los sastres, los zapateros, los domadores de caballos, los pastores, los cocineros, los médicos, los hacedores de armas. Todos ellos eran sostenidos por los agricultores. También aparecieron los panaderos, ya que los granos fueron el primer alimento que los hombres pudieron almacenar; por eso los granos, como el trigo en Europa, el arroz en Asia y el maíz en América, fueron y son la base de las culturas. El pan, que no es sino el grano molido y cocido, representó para el hombre sedentario el alimento principal. Así pues, sobre los agricultores gravitaban los demás; la tierra se convirtió en la posesión más preciada, junto con la posesión de rebaños de animales. Esto ya es evidente

en los diversos relatos del Antiguo Testamento (Estañol B, Césarman E. 1987).

En ese momento extraordinario de la historia de la humanidad, el habla se diversifica para nombrar cosas diferentes y que ya no son solamente palabras relacionadas con la caza y recolección sino que se refieren a una diversidad de actividades, y al ser hablada por un grupo numeroso se convierte gradualmente en lenguaje. El lenguaje oral puede transmitir una gran cantidad de información y así lo aprenden las nuevas generaciones. Queda testimonio de esta cultura prehistórica en monumentos, edificios y habitaciones de piedra. El hombre seguía cazando en forma ocasional pero utilizaba la flecha, sobre todo para agredir a otros seres humanos y hacer la guerra para quitarles la tierra y los alimentos. Con todo, la transmisión oral de la información continuaba siendo frágil y se perdía continuamente con la muerte de los individuos depositarios de la información privilegiada (Estañol B, Césarman E. 2001).

La Segunda Evolución Cultural del Hombre. De la invención de la escritura hasta nuestros días.

La agricultura acabó con la vida nómada e hizo al hombre sedentario, le dio la posibilidad de tener acceso al alimento y a la posibilidad de almacenarlo (silos y graneros); también le dio la posibilidad de domesticar a los animales; lo hizo convivir con grupos numerosos de *homo sapiens*, diversificó sus actividades; le hizo adquirir un vocabulario extenso y aparecieron los diversos lenguajes (Sforza L, Feldman MW. 1981). La caza y la recolección habían sido actividades de tiempo completo. La vida sedentaria le dio un *sobrante de tiempo*, mediante la cual pudo dedicarse a otras actividades que no eran simplemente la búsqueda de alimento. Hace cinco mil años ocurrió la segunda revolución cultural: el hombre inventó la escritura y apareció la posibilidad de almacenar información fuera del cuerpo: información extrabiológica (Estañol B, Césarman E. 2001). La escritura permitió almacenar información, así como la agricultura había hecho posible almacenar los granos. La escritura hizo posible de manera inmediata la consolidación de los lenguajes, o lenguas, al organizarse éstos de manera fonética y semántica, y al ser hablados los mismos códigos fonéticos por grupos grandes de la población y no por los grupos pequeños de la horda primitiva.

La escritura permitió almacenar la información, hacerla crecer y pasarla a los descendientes de manera menos frágil. Esta acumulación de la información para su uso posterior hizo posible el desarrollo de múltiples tecnologías; fueron necesarias reglas de convivencia pacífica y se fortaleció el arte pictórico y musical; apareció la poesía y el arte narrativo, y finalmente la filosofía y la ciencia. Para almacenar los datos escritos se crearon las grandes bibliotecas, que a su vez fueron fuentes de creatividad y se constituyeron en realidad como las primeras universidades. La evolución cultural del hombre

entró en un proceso acelerado. Otras formas de almacenar información extrabiológica también aparecieron, como la arquitectura; las obras de ingeniería, como acueductos y puentes, y también la escultura y la pintura. La música y las matemáticas también se hicieron posibles por la escritura, ya que tienen símbolos escritos específicos y sin el concurso de estos símbolos escritos no se hubieran podido desarrollar y crecer.

En los últimos años se ha intentado equiparar la evolución cultural del hombre en su evolución biológica. Dawkins ha postulado que así como la evolución biológica se transmite en forma de genes, la información cultural se transmite en forma de unidades semejantes a los genes, que él denomina *memes*. Estos memes serían una especie de unidad “atómica” que podría transmitir la información cultural en forma de ideas, conceptos o símbolos, e inclusive tal vez sentimientos. Es muy difícil concebir el *meme* como una unidad funcional semejante al gene, aunque su valor heurístico es innegable. Haré una reflexión teórica sobre algunas unidades que pudieran funcionar como memes putativos. Existen, por ejemplo, los siete colores primarios, las doce notas musicales, las veintitantas letras en los diversos idiomas occidentales, los diez números enteros incluyendo el cero, las numerosas palabras de los numerosos idiomas, los cuarenta mil ideogramas chinos.

Las palabras en cada idioma podría funcionar como *memes*; en este sentido, las palabras griegas que tanto se han utilizado en la ciencia, en la técnica y en las filosofías modernas parecen tener un valor como *memes* mayor que otras palabras de otros idiomas. Algunas palabras hebreas que se utilizan en las regiones judeo-cristianas también parecen tener un valor mayor “mémico” que otras palabras de otros idiomas. Los signos matemáticos básicos, como la suma, resta, división y multiplicación, así como el sistema de los números reales parecen tener un valor importante como *memes*. Las ideas, conceptos y símbolos parecen ser estructuras demasiado complejas para aceptarlas como *memes*. Lo mismo se puede decir de los libros y de la hipotética “Biblioteca de Babel” de Borges. Un libro puede ser considerado como una estructura “atómica” semejante a un gene, sino que en realidad es una superestructura hecha no sólo de palabras, sino de información y probablemente sentimientos.

¿Qué tienen en común estas estructuras simples? Que sólo aparecieron con la invención de la escritura. Así que la escritura, en sus diversos códigos: letras, números, notas musicales, símbolos matemáticos básicos, colores, pueden teóricamente funcionar como unidades atómicas de transmisión de la cultura. Unidades más complejas serían ya las palabras, incluyendo sustantivos, verbos, adverbios y adjetivos, que a su vez pueden constituirse en frases y éstas a su vez formar ideas y libros. Lo mismo puede constituirse en frases y éstas a su vez formar ideas y libros. Lo mismo puede decirse de los números y los símbolos matemáticos básicos, de la notación musical y actualmente de la notación binaria que se utiliza para el cómputo. Las ideas, los conceptos, los

grandes teoremas e ideas filosóficas tal vez no puedan considerarse *memes* en sentido estricto, como tampoco las novelas, poemas y los tratados filosóficos o científicos.

El conocimiento de las unidades atómicas en la transmisión de la cultura puede ser útil en la enseñanza del arte, de la filosofía y de la ciencia para las generaciones futuras. Sin embargo, es posible que la transmisión cultural requiera de unidades más grandes y complejas, tales como ideas religiosas o filosóficas, cosmovisiones, técnicas exactas, conceptos complejos y no de los supuestos *memes*. Se ha encontrado mucha dificultad para definir al meme desde que Dawkins los propuso como entelequias basadas en un razonamiento analógico. El futuro nos dirá si el concepto de meme es útil, aun en su calidad de ficción o constructo teórico, y nos revelará su valor heurístico.

Lectura Recomendada.

- ✓ Cavalli Sforza L, Feldman MW. Cultural transmission and evolution: a quantitative approach. NH: Princeton University Press; 1981.
- ✓ Estañol B, Césarman E. De la biología a la cultura, Ludus Vitalis. 1999;IV:51–64.
- ✓ Estañol B, Césarman E. Biological and extrabiological memory, Ludus Vitalis. 2001;IX:177–179.
- ✓ Estañol B, Césarman E. Como perro bailarín. Origen y límites del lenguaje. La humanización o evolución cultural del hombre. México, D.F.: Miguel Ángel Porrúa. Librero y Editor; 1987.
- ✓ Gayon J. Cultural evolution: a general appraisal, Ludus Vitalis. 2005;XIII:139–150.

CAPITULO 3

LA EVOLUCIÓN DE LAS ENFERMEDADES HUMANAS.

Gustavo Sánchez Torres

Antropología Biomédica y Epidemiología.

No hay duda que en el siglo XX y especialmente en sus últimos cincuenta años han ocurrido grandes modificaciones de las enfermedades humanas, especialmente las de tipo infeccioso, como consecuencia de modificaciones culturales (Cuadro 1). El estudio de la antropología biomédica es importante porque comparte objetivos con la epidemiología y en alguna manera proporciona una mejor visión de la aparición, modificación, cambios y causas que sufren los males de la humanidad. La epidemiología estudia aspectos trascendentes de los enfermos (el sexo, las etnias, los estados fisiológicos, la higiene, etc.) y tocante a las enfermedades la incidencia, la prevalencia, los patrones geográficos, la aparición y desaparición de las epidemias, etc., lo que permite establecer medidas correctivas. Además, informa sobre relaciones riesgosas entre comportamientos humanos y procesos crónicos no infecciosos; por ejemplo, tipo de dieta, niveles de ejercicio, hábitos, exposición a la luz, a tóxicos químicos, etc., lo que da idea de la prevalencia de hipertensión arterial, diabetes, aterosclerosis, cáncer entre otros males. La antropología médica analiza la salud y la enfermedad como componentes de una experiencia humana holística que es estudiada por numerosas disciplinas, además de la epidemiología mencionada. Por otra parte, los estudios biológicos y químicos, ahora reforzados por la genética y la biología molecular, la nanología, etc., desentrañan los intrincados mecanismos de los procesos morbidos y la respuesta fisiológica y farmacológica a las diferentes agresiones. Los sociólogos y economistas interaccionan en buscar particularidades socio-médicas del binomio médico-paciente. Añadiendo, la estructura social de las instituciones acrecienta los cuidados de salud, y ahora, por la emergencia de la medicina evolutiva se añaden elementos de origen ancestral desarrollados para que los seres biológicos se adapten a las circunstancias del ambiente y lleven una sobrevivencia óptima entre los avatares de este cambiante universo físico en el que se vive. Todos estos elementos resaltan la multifactorialidad del quehacer médico.

Cuadro 1. Factores que han mejorado la salud pública en los últimos siglos, entre otros.

- Avance de la tecnología médica.
- Uso de inmunizaciones
- Aparición de los antibióticos
- Cambios en los sistemas de cuidados médicos
- Acceso al sistema de salud de una alta proporción de la población mundial.
- Desarrollo tecnológico

Enfermedad Humana.

La investigación de la evolución de la enfermedad humana ha revelado patrones ocurridos en los últimos 12,000 años y los marcadores principales de ellos son los periodos caza-recolección, la creación de poblaciones agrícolas y la emergencia de la sociedad industrial. A continuación se hace una alusión breve al respecto.

Cazadores-Recolectores.

El panorama patológico del homo primitivo estaba fundamentalmente constituido por heridas de caza o de violencia, exposición al frío, quemaduras, ahogamientos, etc. Las principales enfermedades de ese tiempo fueron las parasitarias, especialmente las zoonóticas transmitidas por animales o humanos al principio quizás estos males fueron poco frecuente pero que a medida que las comunidades aumentaron tuvieron mayor prevalencia. Por otra parte, las rápidas migraciones de los asentamientos que ocurrió hace 100,000 a 10,000 años en lugares de pocos patógenos mantuvo una incidencia relativamente disminuida de las enfermedades infecciosas. Así mismo, el descubrimiento del fuego redujo los procesos parasitarios y la expansión poblacional a climas fríos seguramente disminuyó los males transmitidos por insectos. Por otra parte, la adquisición de hábitos sedentarios favoreció la instalación de enfermedades macroparasitarias de ciclo indirecto (helmintiasis, filariasis, gusanos de guinea, teniasis). La contaminación por el agua posiblemente difundió la amibiasis, la bilharziasis y la disentería y en etapas de agricultura incipiente la proliferación de mosquitos propició la instalación de malaria, enfermedad del sueño y otros procesos. En esta etapa la historia patológica se caracterizó fundamentalmente por la exposición del bagaje funcional del homo primitivo adaptado a un inmediato particular (el africano) a una serie de ambientes variados tipos climáticos, topográficos alimenticios y de subsentación, que hicieron interaccionar sus mecanismos biológicos adaptativos ancestrales con nuevos desafíos, de tal manera que de la confrontación surgieron las desadaptaciones que ahora reconocemos como enfermedades. En otras palabras el influjo expansional humano tuvo que ser probado por el trayecto evolucionista del homo, lo que empezó a ocurrir en este periodo.

Revolución Agrícola.

La población humana aumentó en forma importante después de emerger la agricultura. Los esquemas de irrigación en China para cultivar arroz florecieron hace 8,500 años a.c. y en Egipto hace 5,000 años a.c. Así, en la cuenca del río amarillo en China aparecieron numerosos plantíos de arroz y de ahí partió la malaria y la esquistosomiasis las que fueron endémicas durante muchos siglos (I y II a.c.); como contraste, la gente del mediterráneo llevó una vida un tanto cuanto libre de enfermedades infecciosas propiciada

en parte por cultivos diferentes (granos y aceitunas) y mejores sistemas de drenaje. La descripción de Hipócrates (400-377 a.c.) de las enfermedades de su tiempo que pueden reconocerse en términos actuales se señala en el Cuadro 2, al que se añaden epidemias de sarampión ocurridas en la antigüedad. Esta enfermedad fue devastadora en Roma donde llegó vía India a través de viajes en barco o por tierra. Hay una alusión histórica interesante de ese tiempo: los cristianos en Roma adquirieron respetabilidad porque en ellos el impacto de las epidemias era menor debido a la posición religiosa de atender a los enfermos, lo que resalta el efecto del cuidado al enfermo como principio de tratamiento médico.

En esta época se suavizó la confrontación biológica-ambiental y se inició una situación que propició el desarrollo de epidemias que tanto han influido en la evolución reciente del hombre. Básicamente esto sucedió por la confrontación del equipo con nuevas noxas.

Cuadro 2. Enfermedades descritas por hipócrates reconocidas en términos actuales.

- Malaria, paperas,
- Difteria
- Tuberculosis
- Influenza
- Sarampión*:

(Atenas, mató 25% de la población, 430-421 a.C.) India: (1000 a.c.). Roma: 165-180 a.c., 25-66 d.c., Mortalidad, se dice que llegaron a morir 5000 enfermos en un día).

* se resalta la importancia epidemiológica de brotes posteriores.

Edad Media.

La población incrementó en esta época fundamentalmente por reducción de la patogenicidad de los microparásitos originada por el desarrollo de un nivel de inmunidad mayor: en efecto, documentos anglosajones refieren cuarenta y nueve epidemias de sarampión acaecidas entre 325-1087 d.c. caracterizadas por disminución de la virulencia en brotes sucesivos. Además la agricultura proporcionó una mayor disponibilidad de alimentos propiciado por la invención del arado que al remover la tierra aumentó la producción de cultivos. Como parafenómeno, esta acción destruyó el hábitat de pequeños mamíferos, especialmente la rata negra (*rattus rattus*) y originó su fuga a las ciudades, en donde tuvo mayor contacto con el homo sapiens y originó uno de los más grandes desaguisados médicos de la historia. En efecto, el bacilo de la peste se introdujo a Europa en el siglo XIV a través de caravanas provenientes de China (el brote inicial estuvo en Bosnia y transmitido por la pulga de la rata negra ocasiona las pestes bubónica o neumónica). Esta plaga redujo en un 50% la población china (1200-1400 d.c.) y de un 25 a 40% la de los habitantes de Europa (1346-50); el mal decreció en el siglo XVI por la construcción de mejores viviendas, lo que reemplazó la rata negra por la

agarafóbica rata gris que huye del hombre y ello contribuyó a la atenuación de la endemia. Observe el papel de las epidemias en la conformación de la demografía humana. En la historia hay numerosos ejemplos de influencias que ponen en evidencia estas relaciones para entender lo que ahora somos.

El Nuevo Mundo.

La colonización de América en los siglos XV–XVI produjo cambios epidemiológicos importantes. El patrón de enfermedades de estas tierras en el siglo XIV era parecido al de Europa. Se han encontrado gusanos y estigmas de infecciones protozoarias en entierros prehispánicos. El poco contacto de humanos y ganado (las llamas y alpacas no constituían una ganadería de cuantía) no fue importante (Figura 3.1), por demás los asentamientos poblacionales fueron, con algunas excepciones, poco numerosos (antes de la llegada de Colón la población total del continente era de cerca de cien millones) y por ende, el contacto con microorganismos fue pobre. Empero, la falta de inmunidad de estas poblaciones propició al llegar los europeos gran mortandad. La población de México descendió de veintitrés a dieciséis millones de 1518 a 1568 por viruela, sarampión y tifo. La malaria y la fiebre amarilla fueron posiblemente traídas por los europeos y esclavos africanos y devastaron a la población nativa. La ausencia de la anemia de células falciformes y talasemia (padecimientos “protectores” de malaria en el continente africano), contribuyó a este letal efecto. La tripanosomiasis (Enfermedad de Chagas) persistió en Sudamérica porque el armadillo, entre otros mamíferos, es reservorio del parásito y favoreció su estado endémico.



Figura 3.1. Hatos de llamas en los Andes. Tipo de ganadería en Sudamérica.

Industrialización.

En Europa la industrialización acaecida de 1650 en adelante mejoró la sobrevivencia humana y propició una baja de la mortalidad infantil, sobre todo por favorecer una alimentación balanceada. Contrariamente, el desarrollo de grandes núcleos difundió pandemias, por ejemplo: el virus de la influenza por su corto periodo de incubación y su gran virulencia (necesita de una población grande y sobretodo desnutrida para provocar epidemias) originó una mortalidad cercana al 20% en Europa y Japón (después de la primera guerra mundial la influenza ocasionó la muerte de 20 millones de gentes (1918-1919), en parte debida a la mala nutrición post conflicto bélico). Pese al avance científico en tiempos modernos pueden aparecer epidemias de procesos aparentemente yugulados (Cuadro 3).

Cuadro 3. Cólera

Epidemias de cólera ocurridas en las últimas décadas.

Regiones	año
• Indonesia	1961
• India	1964
• Unión Soviética	1965
• África	1970
• Europa	1990
• Sudamérica	1991*

* En México (1995-96), probablemente trasladada en avión desde Sudamérica por narcotraficantes.

Transición Epidemiológica.

La industrialización promueve la disminución de las enfermedades infecciosas y reduce la mortalidad, lo que es seguido por un cambio en el patrón patológico con el surgimiento de enfermedades degenerativas no infecciosas, fenómeno denominado transición epidemiológica. En la etapa pretransicional la mortalidad infantil atribuida a infecciones fue muy alta y ello disminuyó dramáticamente en etapas postransicionales en las que aumenta la esperanza de vida. En México la mortalidad infantil descendió de ciento sesenta y dos muertes por mil nacimientos en el año de 1900 a 21/1000 en el año 2002 (Figura 3.2) y la esperanza de vida cambió de cuarenta y nueve a setenta y cinco años en el mismo lapso (Figura 3.3). Este fenómeno es atribuido al impacto cultural de la industrialización que lleva a una mejoría importante del estado de salud, al proporcionar cuidados médicos óptimos, buena calidad del agua, mejor sanidad pública y cambios bonancibles del ambiente. El incremento en la esperanza de vida promueve el desarrollo de enfermedades crónicas como la hipertensión arterial, la diabetes, la aterosclerosis y el cáncer, Cuadro 4. Además, los cambios socio-tecnológicos favorecen la creación de noxas patógenas como el alcohol, el tabaco, la cocaína, etc., que incrementan los estados mórbidos; además el estrés, el ruido, el hacinamiento

y los estilos de vida juegan un papel en el desarrollo de padecimientos (traumatismos vehiculares, ahogamiento, fuego, ingestión de sustancias venenosas y situaciones de violencia).

**Esperanza de vida al nacimiento, México
1990-2002.**

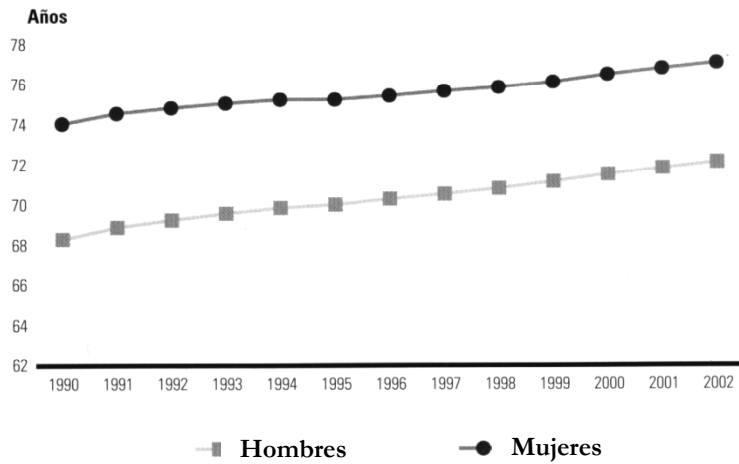


Figura 3.2. Observe la tendencia a aumentar del indicador en la última década.

**Mortalidad en menores de 1 año, México
1990-2002**

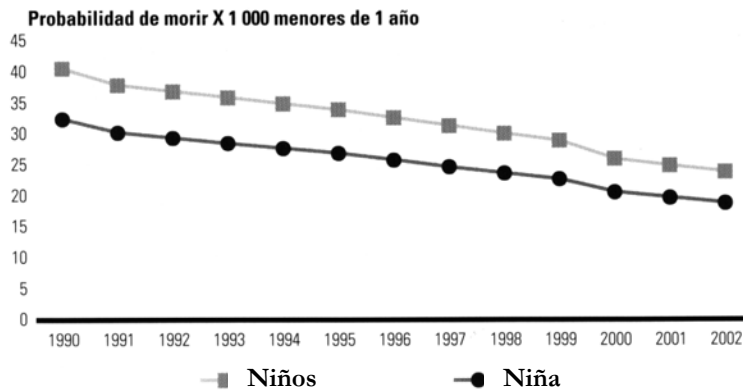


Figura 3.3. Dese cuenta, no sin beneplácito, de la disminución de la mortalidad en estos últimos 10 años

Síndrome del Nuevo Mundo.

En general en los países de pobre desarrollo económico la transición epidemiológica ocurre más tardíamente que en países de “primer mundo”, empero, a medida que aquellos adquieren urbanización aparece claramente la

transición epidemiológica (Cuadro 4). La inmigración latinoamericana en los Estados Unidos muestra un fenómeno interesante que ha sido denominado el “Síndrome del Nuevo Mundo” (Weiss. 1984) que revela una elevada frecuencia de enfermedades no infecciosas (diabetes, litiasis vesicular, cáncer, hipertensión arterial y obesidad) en migrantes contemporáneos, especialmente México-estadounidenses. Se piensa que los habitantes prehispánicos de América seleccionaron genes propiciadores de una ventaja adaptativa de tipo nutricional (mejor aprovechamiento y mayor depósito de grasas) en un ambiente de escasez vinculado a la pobreza de esas épocas. Empero, al adquirir un mejor estatus económico, estos mismos genes proporcionan una desventaja adaptativa al manejar mal el metabolismo nutricional y favorecer la emergencia de los padecimientos mencionados. En otras partes del mundo.

Cuadro 4. Las diez plagas de la Nueva España

1. Epidemias de viruela y sarampión.
2. Las guerras propias de las conquistas.
3. El hambre desencadenado por la toma de Tenochtitlan.
4. La esclavitud que sometía a los indios a trabajos forzados.
5. Los grandes tributos exigidos a los indios.
6. la búsqueda de las minas de oro.
7. la edificación de la Ciudad de México y la destrucción de la ciudad azteca.
8. La explotación de los mineros indígenas.
9. El servicio demandado en las encomiendas.
10. La división entre españoles.

LAS ENFERMEDADES EN MÉXICO.

Época Prehispánica

No existe información directa del estado de salud de los pueblos que formaron el México pre-hispánico en sus primeras etapas, aunque se sabe que los conocimientos médicos, matemáticos y los avances tecnológicos de ese entonces eran considerables y seguramente permitían desarrollar una medicina empírica destinada a facilitar el imperativo práctico-moral del médico de siempre: proporcionar bienestar al ser minado por la enfermedad. De épocas más recientes hay información de la vida cotidiana, de intercambios comerciales, astrológicos y matemáticos entre los habitantes de altiplano central mexicano, por lo que se infiere había una medicina desarrollada por experiencias médicas y acorde con aspectos cosmogónicos prevalentes. Así los cirujanos (texoxotlaltli) reducen luxaciones y fracturas, suturan heridas con cabello limpio y atienden otros procesos (Tabla 1). Además prescriben numerosos medicamentos herbolarios en “boticas” *ad hoc*, que incluían, incluso, oxicóticos utilizadas por las parteras (Figura 3.4).



Figura 3.4. Actividad de un centro herbolario de atención a enfermos.

En relación a la medicina interna los procesos morbosos se atribuían a desbalance de entidades anímicas fundamentales: la tonilli, la teyulia, y el inhiyotl, las cuales residían en la cabeza, en el corazón y en el hígado respectivamente, concepción no apartada de creencias prevalentes en otras partes del mundo. Quizás por influencia de estas cosmogonías no existen descripciones propiamente dichas de las enfermedades como se reconocen en tiempos actuales. Conviene resaltar que el azteca gozaba de una buena salud, según un autor en “ese entonces no había doctor de huesos ni viruela, no existía ardor de pecho, dolor de vientre, ni consunción... y con excepción de niños o ancianos ahí nadie se moría” quizás esto contribuyó a la ausencia de informes detallados de estos procesos, aunque en otras relaciones se mencionan enfermedades con calenturas, diarrea, sarna, bubas y padecimientos de los ojos. Así pues, en el México Central se había alcanzado un equilibrio saludable, natural y socio-cultural entre el hombre y el medio ambiente.

La Conquista.

Durante la conquista, además del desastre social, económico, cultural y religioso que esto desencadenó, se originaron grandes cambios de salud. La viruela (hueyzáhuatl: grandes granos) fué traída por los invasores inmunes a ella. La enfermedad además de ocasionar gran mortandad (por la enfermedad o hambre) aniquiló la defensa de la ciudad (“nadie tenía cuidado de nadie y

nadie podía pelear”). La epidemia duró 70 días, al cabo de los cuales comenzó “el encuentro de 2 culturas” en las que el indio vencido fue la gran víctima.

Tabla 1. Lesiones tratadas por la medicina pre-cortesiana.*

- Cualquier herida (tlacolli)
- Rasguños (viztli)
- Herida contusa (tlaxipeualiztli)
- Herida penetrante (tlaxilli)
- Abscesos
- Flegmones
- Hemorroides
- Circuncisión (texipincuayotlquiliztli)
- Quemaduras (tetlatiliztli)
- Mordeduras
- Picaduras venenosas
- Verrugas
- Caries dentales pterigon

* aplican tópicos antiflogísticos, debridan, proporcionan calmantes, ungentos, antídotos y emplean tecnologías incipientes.

La Colonia.

Durante la conquista, la salud y el número de habitantes de los autóctonos disminuyó significativamente Tabla 1 debido a los varios factores que Motolinía relata como “Las diez plagas de la Nueva España” Cuadro 4, lo que devastó a la población.

A pesar de las atrocidades surgidas en esa época aparecen aportaciones novohispanas con la creación de hospitales y casas de curación auspiciadas sobretudo por las instituciones religiosas y por la población aborígen misma. Un ejemplo notable de esto es el sistema de pueblos-hospitales implantado por Vasco de Quiroga (Motolinía refiere al respecto: “apenas hay pueblo que tenga veinte o treinta casas que no tenga un hospital y se precie de ello”) dirigido por el médico indígena con sus observaciones y remedios herbolarios.

La introducción de la vacuna por Balmis (1803) inicia la erradicación de la viruela. Otras aportaciones durante la colonia lo constituyen el establecimiento de instituciones rectoras de la enseñanza, de la práctica y de la publicación de libros y revistas que constituyen los escalones iniciales del despegue científico de la medicina en México.

Independencia.

Como siempre los grandes conflictos sociales traen apegados hechos desfavorables en el sector salud, así, durante este conflicto y en las 2-3 décadas siguientes ocurre un retraso del avance que llevaban los nosocomios de la colonia.

La segunda mitad del siglo XIX fue rica en aportaciones médicas. El sentir galénico evoluciona por el florecimiento y aplicación del método científico, el cual empieza el largo camino cuyos resultados seguimos contemplando. En esta parte del “Siglo de las Luces” en el mundo brota la clínica, la fisiología experimental y despegan la cirugía y prácticamente todas las ciencias de apoyo médico. La reforma sorprende a la capital con el espíritu renovado de los

facultativos que asimilan la sabiduría europea adquirida en el viejo continente proveniente de las grandes figuras del momento: la clínica de Trousseau la semiología de Potain, la cirugía de Nelaton y Farabeuf, la anatomopatología de Virchow, etc.

En México, en rápida sucesión, comienzan a realizarse las grandes innovaciones médicas: Miguel Francisco Jiménez introduce la percusión de Auberbrugh y la auscultación de Laennec, además estudia el absceso hepático y la fiebre petequial o tabardillo (tifo); en 1845 se hace la 1ª transfusión sanguínea y un poco después (1851) se practica la primera cesárea con anestesia clorofórmica. En este despertar se encuentra la medicina mexicana en el arranque del siglo XX que será tratado a continuación.

Siglo XX

Varios acontecimientos de principios de este siglo son importantes. En 1902 ocurre una epidemia de peste bubónica en Mazatlán de 738 casos comprobados. La lucha contra este flagelo se realizó con buenos resultados propiciado por esfuerzos conjuntos de médicos, voluntarios, sanitarios y personal de la Ciudad. Se identificó plenamente la enfermedad. Se vacunaron 1910 personas y se inmunizaron con suero de Yersin 15,260. En 1904 se imparte el curso de fisiología de laboratorio y en 1905 se inaugura el Hospital General que con sus departamentos de cirugía aséptica, radiología, fisioterapia, medicina intermedia, etc. determinaron el adelanto de estas ramas.

Revolución Mexicana.

El movimiento emana de las críticas condiciones de vida de campesinos, mineros y de obreros de las incipientes industrias de entonces; lo que obligó al gobierno a “no ocuparse de la ciencia”. Por desgracia en la población reapareció el tifo, la disentería, la tos ferina, las viruelas, etc. La agricultura disminuyó sus logros y la carestía de alimentos exacerbó la pobreza. Poco a poco aparecieron los “signos de miseria en rostros y vestimentas de la población del país”. En la primera década de esta guerra ocurrieron 25,000 muertes y otras 75,000 más atribuibles indirectamente a ellas (sobre todo por desnutrición). En 1915 casi no había profesores en las escuelas de la universidad. Después de este conflicto empiezan a desarrollarse las especialidades que rompen con el viejo molde de estructuración rígida encajonada en un mismo sendero.

En la 2ª mitad del siglo pasado transcurren situaciones importantes en la medicina mexicana: 1) la intervención del estado en el cuidado y desarrollo de la salud y 2) la aparición de los seguros sociales (Figura 3.4). Gracias a esta explosiva forma de unir esfuerzos se ha logrado la formación de equipos de colaboración para implantar metodologías de diagnóstico, tratamiento, rehabilitación y cuidados del paciente, y ello ha redundado, durante los

últimos 50 años, en un desenvolvimiento de la práctica profesional “superior al conseguido a través del resto de su historia”.

Los logros contemplados en estos últimos decenios constituyen un clímax de las aportaciones de salud y de apoyo a la investigación científica transformadora del combate frontal de las enfermedades.

Enfermedades Cardiovasculares.

Llama la atención la ausencia de información de enfermedades cardiovasculares en gran parte de la evolución de la especie humana. Esto en parte es debido a la gran prevalencia de procesos infecciosos, al precario desarrollo cultural de las poblaciones y a la mortalidad prematura del homo en esas etapas.

Reflexiones.

La vida es adaptación y esta última es emplear la experiencia histórica biológica y comportacional en adecuar la funcionalidad corporal al cambiante entorno donde mora el influjo vital. La enfermedad en general debe verse como desadaptaciones fisiológicas de etiología personal o comunitarias que alteran la actividad de las especies. Su existencia implica la incidencia nociva de índole variada que acaba por trastornar el bienestar y el desempeño vital, y aún producen la muerte de los seres, lo que mina la sobrevivencia humana. Las noxas que interviene en este aspecto son de índole diversa y se resaltan en el Cuadro 5.

Cuadro 5. Hitos de la transición epidemiológica en México.

- Hace 50 años las enfermedades transmisibles y los padecimientos ligados a la reproducción eran causas primordiales de mortalidad.
- De 1950 al año 2000 las infecciones intestinales disminuyeron 14 veces (de 14.1 a 1%).
- En estos años las cardiopatías aumentaron 4 tantos (de 4 a 16%).
- Las enfermedades del corazón, los tumores malignos, la diabetes mellitus, los accidentes y las enfermedades del hígado constituyen el 50% de las muertes totales (2002).
- El 26.4% de la población urbana (2002) es fumadora.

Lectura Recomendada.

- ✓ Dobson A. People and disease. The Cambridge encyclopedia of human evolution. Cambridge University Press. 1992;411–420.
- ✓ Eli de Gortari. Ciencia y conciencia en México. 1769-7883, SEP; 1973;126–127.
- ✓ Enrique Kraus. La presidencia imperial. Editorial Tusquets; 1997.
- ✓ Enrique Cárdenas de la Peña. Historia de la medicina en la Ciudad de México. Colección Metropolitana, DDF; 1976.
- ✓ Fernández del Castillo F. Historia de la Academia Nacional de Medicina en México. Sección Médica de la Comisión Científica de México.
- ✓ Gottfried RS. The black death. London. Macmillan; 1984.

- ✓ Lambrecht F. Trypanosome and hominid evolution. *Bioscience*. 1985;35:610–646.
- ✓ Landers J. Reconstructing ancient populations. *The Cambridge encyclopedia of human evolution*. Cambridge University Press; 1992;402–405.
- ✓ Latham MC. Nutrition and infection in national development. *Science*. 1955;1988:561–565.
- ✓ Sagan C. *Miles de millones*. Liberdoples. S.L.; 1998.
- ✓ Secretaria de Salud. *Salud: México 2002*. Información para la rendición de cuentas. Subsecretaria de innovación y calidad; 2002.
- ✓ Suaste-Gómez E. *Ingeniería Biomédica*. Antecedentes, desarrollo y desenlaces en México.

CAPITULO 4 MEDICINA DARWINIANA

Gustavo Sánchez Torres

Para algunos investigadores este comienzo del tercer milenio es el siglo de la medicina darwiniana. En general, hasta muy reciente, se mira a la enfermedad desde un enfoque antropocéntrico en el que numerosos factores de interacción contemporánea agreden al ser humano ocasionando los cambios anatómicos, fisiológicos o psicológicos que denominamos enfermedad. En este ver, el homo sapiens es una especie de víctima de las vicisitudes que el vivir confiere, y ello explica que en el transcurso de la historia hayan surgido conceptos variados de la causa de los males (influencias religiosas, miasmas, humores, espíritus malignos, cosmogonias particulares, etc.) que el progreso científico ha desvanecido.

La ciencia ha desentrañado muchos aspectos de los procesos fisiopatológicos, y de las manifestaciones clínicas que afectan al humano, incluyendo las respuestas y adaptaciones que atenúan o superan la magnitud del daño, pero no siempre se tiene en mente que se trata de mecanismos desarrollados en millones de años tamizados por la evolución biológica.

El estudio de la vulnerabilidad –aspecto básico de la epidemiología– está siendo renovado por la biología evolutiva que aporta conocimientos valederos del origen de las enfermedades, lo cual, sorprendentemente, no ha sido aplicado a la práctica diaria. La medicina darwiniana intenta evitar esta limitación y trata de explicar la causa de los factores predisponentes al ataque de las noxas, ampliando el panorama patogénico. Los campos de acción de esta disciplina se dividen en cuatro categorías: 1) síntomas o síndromes defensivos a la agresión patológica, 2) confrontación con otros organismos, 3) exposición a ambientes noveles y 4) rasgos genéticos primariamente benéficos con efectos dañinos secundarios (adaptación con diversidad).

Síntomas defensivos. Numerosas manifestaciones de enfermedad, reflejan intentos defensivos al problema patológico; algunos de ellos se refieren en la Cuadro 1.

Cuadro 1. Manifestaciones clínicas del desarrollo de defensas.

TOS. Favorece el desecho de sustancias irritantes y obstructivas del tracto respiratorio. La ausencia de este mecanismo propicia estados bronconeumónicos.

DOLOR. La reacción a él provoca protección de regiones corporales enfermas, lo que propicia la actuación de fenómenos defensivos. El dolor anginoso inmoviliza y amaina en esta situación, el nocivo consumo de oxígeno miocárdico. La ausencia de respuesta dolorosa de tipo genético predispone a traumas o a otras vicisitudes.

FIEBRE. Promueve la destrucción de microorganismos patógenos. El calor local es una reacción inflamatoria que combate agresiones regionales.

ANEMIA. La infección disminuye el hierro corporal (es secuestrado por el hígado). El déficit del elemento mina la viabilidad de las bacterias patógenas.

DIARREA. Ayuda a desechar tóxicos, gérmenes e irritantes (en un estudio sobre shigelosis la toma de antidiarreicos prolongó el padecimiento).

ANSIEDAD. La selección de genes establece ansiedad exagerada o disminuida; ésta última (hipofobia genética) puede favorecer actuaciones antisociales.

Debe resaltarse que la medicina darwiniana esta en una etapa de desarrollo incipiente en espera de la investigación que le de validez científica. Es muy posible que en un futuro se pueda aclarar qué síntomas o síndromes hasta ahora interpretados como enfermedad sean más bien parte de la solución que del problema lesional y si deben o no ser combatidos enérgicamente y hasta que punto.

Conflicto entre Organismos.

En el capítulo anterior de este libro se hizo hincapié en la evolución de las enfermedades humanas, lo que explica las altas y bajas de muchos padecimientos, especialmente los infecciosos. La evolución de la virulencia de los microorganismos interrelacionada con la inmunidad del huésped es la clave de estos acontecimientos y remarca las características de las epidemias que fluctúan entre gran mortandad y tolerancia permisible, todo de acuerdo con las leyes de la selección natural (un organismo invasor que rápidamente aniquila al huésped no se trasmite y desaparece, por ello la naturaleza favorece a gérmenes de menor virulencia). La creación de antibióticos y vacunas constituye un parteaguas en el control de las infecciones lo que dio pábulo a que en los años 80 del siglo XX se mencionase que era tiempo de cerrar los libros de este tipo de patología, empero se menospreció el papel de la selección natural y no sin gran asombro en este abrir del nuevo milenio se ha constatado la resistencia adquirida de los microorganismos patógenos casi a cualquier sustancia química, por lo que algunos científicos ahora expresan: “la batalla se ganó... pero del otro lado”.

Otros asuntos de conflicto Inter o intraespecie lo es la violencia, la cual entre animales ocurre por competencia de comida, sexo y territorio, pero en el humano se añade la obtención de ventajas sociales o la adquisición de recursos suntuorios. El origen de estas actividades que culminan en homicidios, asonadas, guerras y sus secuelas patológicas tiene bases darwinianas surgidas por la competencia de genes en determinados ambientes. No debe sorprender que estas actitudes sean más frecuentes en personas de edad reproductiva con capacidad para establecer selecciones adaptativas (los ejércitos están formados por gente en etapas de posibilidad reproductiva).

Enfrentamiento a Situaciones Novedosas.

También aquí el darwinismo explica situaciones embrolladas. El síndrome del nuevo mundo es ejemplo de este género y en este contexto están otros problemas en el que los llamados factores de riesgo intervienen. Por otra parte, la selección natural no modeló al cerebro para adaptarse a la exposición de tóxicos novedosos que la civilización trajo y que en el fondo pueden explicar fenómenos biológicos inesperados como son los orígenes de las adicciones, vicios, gusto por deportes extremos, comportamientos abigarrados. De hecho, aquí es donde puede residir la explicación del inicio de la patología vinculada a sustancias peligrosas que originan enfermedades (cáncer, encefalopatía, miocardiopatías, hepatitis, etc.) de difícil control y de gran importancia postransicional que la medicina futura deberá resolver.

Adaptación con Efectos Diversos.

Se sabe bien que si una mutación proporciona una ventaja reproductiva tiene tendencia a incrementar su frecuencia, aún si causa vulnerabilidad para una enfermedad, por ejemplo sujetos con un estado de homocigocia al gen de la anemia de células falciformes desarrollan tempranamente esta letal enfermedad. Así mismo un estado semejante sucede en casos de malaria. Hay evidencia que la heterocigocia en ambos procesos confieren protección para ambas enfermedades. Ello explica la gran prevalencia de esta anemia en regiones en donde la malaria es endémica, o sea, en sentido darwiniano el gen de la anemia falciforme es seleccionado. Algo parecido ocurre en la fibrosis quística en la que la presencia de una sola copia del gen de este mal parece conferir protección para la fiebre-tifoidea. La investigación en este terreno posiblemente descubrirá un mayor número de estas relaciones.

La gota puede ser otro ejemplo de adaptación con efectos diversos. El ácido úrico tiene propiedades antioxidantes capaces de desacelerar el envejecimiento, aunque en el viejo ocasiona enfermedad con síntomas dolorosos y limitantes y ocasionalmente nefropatía mortal. El nivel plasmático de ácido úrico en varios grupos de primates se relaciona con la duración de la vida. Es posible que la hiperuricemia cause beneficios tisulares en la juventud y en la adultez aunque en la edad avanzada origen daño.

La calcificación coronaria se considera un factor de riesgo de infarto del miocardio en el individuo senecto. Empero, la tendencia a la calcificación de los tejidos puede brindar una ventaja protectora en el sistema esquelético del joven evitando fracturas aunque a mayor edad ocasione lesiones trascendentes.

Hipertensión Arterial y Darwinismo.

La hipertensión arterial constituye una enfermedad de etiopatogénia no aclarada en la que la medicina darwiniana puede ofrecer ideas interesantes. El hecho de que la elevación de la presión arterial sea factor primordial del

desarrollo de las complicaciones letales (cardiopatía, encefalopatía, nefropatía) que caracterizan al mal ha dado pie a no solo así nombrarla, sino a considerar que la “hipertensión” es *per se* el agente nocivo a combatir; de hecho el tratamiento antihipertensivo es un parteaguas en la terapia cardiovascular moderna. El ejemplo biológico de la jirafa permite adentrarse en la explicación evolutiva del proceso. En efecto, este animal conlleva las cifras de presión más altas entre los mamíferos lo que constituye una ventaja adaptativa a su particular anatomía y comportamiento alimenticio de nutrirse en las copas de los árboles altos (un buen flujo cerebral es mandatorio en este contexto). La adaptación hemodinámica a esta situación requiere de cambios circulatorios que se reflejan en la existencia de una hipertrofia miocárdica y arteriolar única en el reino animal y que no difiere de las manifestaciones patológicas humanas a similar nivel de presión arterial, o sea, son características imprescindibles en una especie y enfermedad en otra Figura 4.1.

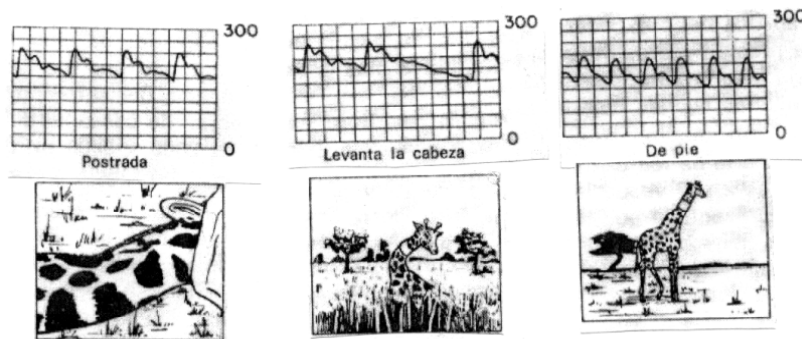


Figura 4.1. Niveles de presión arterial en la Jirafa en varias posiciones. Observe la magnitud de las cifras.

La hipertensión arterial de la raza negra suele ser frecuente y de carácter grave: se piensa que antaño, en África, esta población seleccionó genes renales retenedores de sodio como adaptación a un estado hiponatémico ocasionado por la pérdida diaforética del ión en el clima caluroso ahí imperante y por la baja ingestión del mismo debido a un consumo insuficiente. La emigración de los grupos a climas templados o fríos y con acceso irrestricto de sodio propicia una retención exagerada del elemento incriminado en el desarrollo de la hipertensión arterial.

La hipótesis implica a la retención de sodio renal y al consecuente aumento del volumen circulatorio en la patogénesis del mal, lo que supera el actuar de la red de control del organismo (efectos de hormonas, sistema nervioso, factores físicos, etc.) que intenta mantener un nivel no dañino de la presión arterial. No debe sorprender que alteraciones genéticas, darwinianas o no, tengan importancia fisiopatológica. Por demás, en la hipertensión espontánea de la rata existen cambios arteriulares que disminuyen la luz de estos vasos y

que menoscaban el flujo tisular antes de que exista el incremento de la presión arterial, por lo que en esta entidad la elevación tensional debe ser vista como un fenómeno compensador que restaura el flujo de los tejidos. No sorprende que la estenosis de las arterias renales produzcan una variedad de hipertensión secundaria (el riñón, órgano central en el mantenimiento de la homeostasis, tiene mecanismos de autorregulación circulatoria que se echan andar cuando el flujo renal decrece); agregando; aunque no se ha estudiado con detalle es posible que en la hipertensión arterial esencial humana conlleve elementos de adaptación ortostática que jueguen algún papel patogénico. En otro orden, algunos investigadores consideran que entre la madre y su hijo, dentro de la matriz puede existir contexto: los genes de la madre intentan mantener un peso bajo permisible del producto mientras que los de este último y los del padre favorecen un peso a nivel mayor; esto se refleja en los niveles de presión arterial y de glucosa, lo que algunas veces causan hipertensión arterial y diabetes en el embarazo. Así mismo el peso bajo al nacimiento ha sido incriminado en el desarrollo de la hipertensión arterial del adulto (ver Capítulos 8, 13 y 14).

Epilogo.

La medicina darwiniana hasta muy recientemente esta siendo aceptada en el ámbito profesional, a pesar de que ofrece una ayuda considerable para entender el desarrollo de los procesos patológicos. De la breve revisión vertida en este capítulo salta a la vista la contribución que la disciplina ofrece, Cuadro 2. Conviene aclarar que la selección natural no promueve una salud óptima ya que únicamente favorece el éxito reproductivo de los genes independientemente si al final ello ocasiona daño. En realidad el darwinismo resalta los caminos evolutivos de la vulnerabilidad a la enfermedad. Este nuevo enfoque de la medicina se desarrollará en un futuro próximo y como desde el punto de vista evolutivo se ponen en evidencias las interrelaciones entre la fisiología, la fisiopatología y el ambiente, el conocer mejor el binomio salud-enfermedad dará bases sólidas para tratar los males que afligen al homo sapiens.

Cuadro 2. Principios de medicina Darwiniana.

- Los defectos y las defensas son 2 manifestaciones diferentes de la enfermedad.
- El interferir con las defensas conlleva costos y beneficios.
- La epidemiología moderna brota de un desajuste entre el diseño (evolutivo) biológico y aspectos novedosos del ambiente.
- Algunos genes causan enfermedades pero también pueden conllevar beneficios.
- La virulencia de los agentes patógenos suele aumentar o disminuir de acuerdo a la selección natural.
- Los síntomas infecciosos benefician al germen, al huésped, a ambos o a ninguno.

- La enfermedad es inevitable debido a la forma como los organismos han evolucionado.
- Más que una enfermedad la vejez es la parte final del camino de vida.
- Cada enfermedad tiene una explicación contemporánea (¿por qué algunas personas la manifiestan y otras no?), pero también tienen una explicación evolutiva (¿por qué se es vulnerable a ella?).
- El arte curativo médico debe ser basado en estudios clínicos, las intervenciones solamente teóricas no tienen bases científicas y pueden causar daño.

Lectura Recomendada.

- ✓ Eward PW. Evolution of infectious disease. Oxford University Press; 1994.
- ✓ Folkow B. “Structural Factor” in primary and secondary hypertension. Hypertension. 1990;16:89–101.
- ✓ Helmer OM. Hormonal and biochemical factors controlling blood pressure. In: Les Concepts de Meason & Cie. 1967;115–128.
- ✓ McGuire J, Troisi A. Darwinian psychiatry. Harvard University Press; 1988.
- ✓ Nesse R, Williams GI. Evolution and the origins of disease. Scientific American. 1998;52–63.
- ✓ Sagan C. Miles de millones. Pensamientos de vida o muerte en la antesala del milenio. Ediciones BSN. Barcelona España; 1998.
- ✓ Stenrns S. Evolution in health and disease. Oxford University Press; 1988.
- ✓ Weir MR. Salt intake and hypertensive injury in African-Americans. Am J Hypertensive. 1995;8:635–644.

CAPITULO 5

MECANISMOS EN LA ONTOGENIA Y TEORÍAS ACERCA DEL ENVEJECIMIENTO VISTOS DESDE LA PERSPECTIVA EVOLUTIVA.

Verónica Guarner-Lans y Ma. Esther Rubio-Ruiz

Consideraciones Acerca de la Ontogenia y las Primeras Fases de la Vida.

Los organismos presentan características similares en estas etapas a los organismos que los precedieron en la vida evolutiva del planeta. Posterior a la edad reproductiva esto ya no se presenta dado que el alargamiento de la vida ha sido consecuencia de cambios en el estilo de vida y como consecuencia de este alargamiento se presentan una gran cantidad de enfermedades degenerativas por desadaptación al ambiente o porque algunas de las condiciones que producían ventajas adaptativas antes de la reproducción se convierten en señales que pueden dañar al organismo. Además se comienzan a acumular mutaciones que van mermando las capacidades fisiológicas de los individuos.

Desadaptación al Aumento en la Expectativa de Vida.

El diseño de los seres vivos fue seleccionado naturalmente durante la evolución para garantizar una sobrevivencia óptima hasta alcanzar la edad reproductiva. Las condiciones actuales de vida, con mejores condiciones higiénicas, medicina preventiva y curativa y desarrollos socio-económicos y políticos han incrementado la expectativa de vida de manera que gran parte de la población vive muchos años por encima de su fase reproductiva. El envejecimiento no cumple una función ni para el individuo ni para la especie y existe por ser ignorado por la selección natural.

El fundamento darwiniano del origen de las enfermedades relacionadas con la edad es que rasgos genéticos que son benéficos durante la juventud se pueden convertir en inconvenientes durante la vejez, cuando la presión de selección ya ha perdido su importancia. Muchas enfermedades asociadas con el envejecimiento tienen origen en la acción de genes que tienen efectos benéficos en etapas de la vida juvenil.

ONTOGENIA Y LAS PRIMERAS FASES DE LA VIDA

Definición y Mecanismos.

Se puede definir este término como el desarrollo de un individuo desde la fertilización hasta su muerte. Durante la ontogenia se llevan a cabo los siguientes procesos que se describen a continuación: 1) decodificación de información, 2) cambios epigenéticos, 3) maduración celular, 4) migración celular, 5) división y 6) muerte celular. Existen, además etapas en el desarrollo en las que acontecen cambios morfológicos y funcionales rápidos en algunos órganos y en los que los cambios en el ambiente pueden dar como consecuencias alteraciones

irreversibles en su función y favorecer una predisposición a desarrollar una enfermedad. Estas etapas se conocen como ventanas críticas del desarrollo.

1) *Decodificación de la información.* Las instrucciones para que ocurra la diferenciación durante la ontogenia se encuentran en el núcleo y en el citoplasma. En el núcleo, la información está codificada en las secuencias del ácido desoxirribonucleico (*DNA*) que constituyen los genes estructurales y reguladores. A pesar de que en un organismo existen cientos de tipos de células diferentes, todas ellas poseen el mismo genoma. Sus diferencias se deben a que, durante el desarrollo y la diferenciación, se encienden o expresan ciertos genes y se apagan o dejan de expresar otros. Se ha dado mucha importancia, en tiempos recientes, a la influencia de la información genética sobre el desarrollo de patologías en la edad adulta y la información que se ha obtenido es irrefutable en cuanto a sus consecuencias. No obstante, la influencia que juega el medio ambiente sobre el desarrollo de estas mismas patologías en conjunto con la genética se ha abordado de manera mucho menos consistente y los datos al respecto son menos sólidos.

2) *Cambios epigenéticos.* Como se mencionó en el Capítulo 1 sección de *Otras Ideas Evolutivas: Lamarck y la epigenética*, existe evidencia de que se pueden inducir cambios persistentes en la estructura y función de los tejidos a través de cambios en el ambiente los cuales actúan alterando la regulación de la transcripción de los genes durante las etapas tempranas del desarrollo. A estos cambios se les conoce como cambios epigenéticos, y pueden programar desde etapas tempranas del desarrollo un posible riesgo en la salud.

La regulación epigenética de la transcripción de los genes se basa en cambios como metilación del *DNA* y modificaciones covalentes en las histonas durante las etapas tempranas de la vida del individuo y no en cambios en la secuencia de *DNA*. El epigenoma de una célula constituye un historial de su ambiente durante el desarrollo. Cuando el ambiente cambia durante nuestra vida y no es igual al ambiente en el que nos desarrollamos, el riesgo de enfermedades aumenta.

Estos mecanismos se conocen como: “epigenéticos” y son heredables. Hasta hace no mucho tiempo se pensaba que las enfermedades dependían únicamente de la interacción entre los genes y el ambiente en el momento actual o como consecuencia de la evolución. En la actualidad se sabe que también la historia epigenética del individuo juega un papel importante. (Figura 5.1).

El encendido y apagado de los genes en una célula se regula por los complejos de transcripción que son combinaciones de señales que provienen del medio y/o que son sintetizadas por la célula misma. Estos complejos se unen al *DNA* cerca del gene que va a ser transcrito o reprimido. Para que un gene de un organismo eucarionte (con un núcleo

bien definido) se transcriba, se necesitan además de los factores de transcripción, de otras proteínas que permiten al complejo ponerse en contacto con el *DNA*. Estas proteínas son codificadas por regiones del genoma conocidas como cajas homeóticas, cuya expresión depende a su vez de otros complejos de transcripción. De esta manera, el encendido o apagado de los genes en una célula depende de una cadena de reacciones sucesivas, la cual se encuentra regulada por el medio ambiente y por la célula misma.

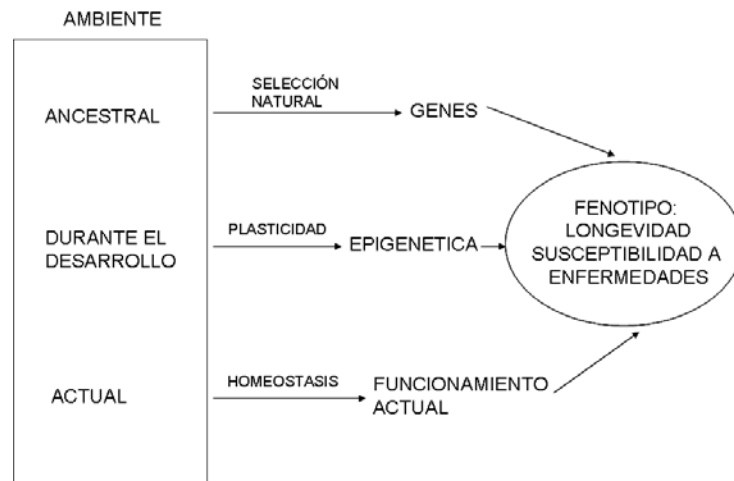


Figura 5.1. Bases biológicas y mecanismos de adaptación al ambiente cambiante en diferentes escalas temporales. El genoma de un individuo es producto de la selección natural que ocurrió en ambientes ancestrales. Existen además adaptaciones durante el desarrollo de acuerdo con el ambiente en la etapa temprana. Finalmente los mecanismos homeostáticos reversibles son capaces de hacer frente a los cambios de poca duración encontrándose limitados por las condiciones impuestas por la genética y el desarrollo. Las condiciones actuales pueden no ser compatibles con la condición fenotípica del individuo, haciéndolo más propenso a enfermedades.

El citoplasma guarda información a manera de concentraciones de iones, de cantidad de vitelo y del tipo de proteínas en cada región de la membrana. Estos factores difieren entre las distintas células desde etapas tempranas del desarrollo ya que antes de la división del huevo fecundado no hay duplicación de los componentes citoplasmáticos y por lo tanto, las células hijas se quedan con citoplasma y membranas distintas. Estas estructuras pueden formar parte de los complejos de transcripción que regulan el encendido y el apagado de los genes. Como ejemplo de la gran cantidad de información que se encuentra almacenada en el citoplasma cabe recordar que en el erizo de mar, la sección meridiana de los blastómeros da por resultado la formación de dos organismos hijos completos, pues cada blastómera producto de esta división contiene toda la

información para completar el proceso; en tanto que, la sección ecuatorial separando el blastómero en su polo animal del vegetal no produce hijos viables pues ciertas blastómeras carecen de la información para continuar con el desarrollo. Si después de la sección ecuatorial de los blastómeros del erizo se intercambian los micrómeros animales en la mitad vegetal y los vegetales en la mitad animal, los organismos se desarrollan en larvas completas, pues junto con los micrómeros se transfiere la información que se requería para completar el desarrollo.

Otro ejemplo de la influencia de señales del citoplasma sobre la diferenciación es que desde la etapa de formación de las primeras somitas existen células determinadas con el objeto de constituir el corazón. Se ha observado que si se dejan crecer estas células *in vitro* en un medio que contiene una fracción enriquecida en ácido ribonucleico (*RNA*) de corazón adulto, se induce la diferenciación temprana de las células cardíacas ya que se les proporciona la información necesaria para adelantar su desarrollo.

Se ha empezado a utilizar el término en inglés “Developmental origins of health and disease (*DOHaD*)” que en español se traduciría como “Origen en el desarrollo de la salud y la enfermedad (¿”*ODSE*”?) y a hablar de “epidemiología epigenética”.

- 3) *Maduración celular*. En la formación de un organismo, las células pasan en un principio por un proceso de determinación celular en el que, aunque no se observa ningún cambio morfológico, éstas se comprometen en una vía específica de diferenciación. Aunque estas células determinadas sean cambiadas a otra posición en el embrión van a diferenciarse hacia el tipo celular con el cual se han comprometido. Como ejemplo de algunas de las moléculas inductoras se puede recordar un factor que es secretado por el labio dorsal del blastoporo en la gástrula. Esta es la etapa embrionaria temprana formada por dos capas y una cavidad conocida como blastocele, la cual se abre al exterior por el blastoporo. Este factor sensibiliza y prediferencia las células que constituirán al sistema nervioso.

Una vez determinadas, las células entran en la etapa de diferenciación propiamente dicha, donde se pueden ya reconocer unas en relación a otras. Finalmente adquieren sus características adultas.

- 4) *División celular*. Desde el principio del desarrollo las células se multiplican, pero lo hacen siempre de manera organizada, llevando a cada componente del nuevo organismo a su forma y tamaño correspondientes. Algunas consecuencias de las distintas tasas de división de las células en la diferenciación que pueden servir como ejemplo, son los dobleces y particiones del tubo cardíaco y del surco neural así como las ramificaciones de los bronquios y bronquiolos pulmonares.

Las separaciones dentro del tubo cardíaco así como las ramificaciones del árbol pulmonar se pueden formar por mecanismos pasivos en los que un anillo del conducto se divide y crece más lentamente que las regiones

laterales. Las divisiones entre las aurículas y el septo interventricular son ejemplos de separaciones que se forman por este mecanismo.

Por otra parte, los dobleces del tubo cardíaco son resultado de la presión que ejercen las células y el tejido conjuntivo que forman la matriz en contra del tejido más superficial que constituye su pared. La matriz modifica su volumen por división celular dependiendo de la concentración intracelular de iones en las distintas porciones del tubo. A su vez, la capa de células de la pared posee distintos grados de complianza o capacidad de distenderse ante una cierta presión en las diferentes regiones. Esta se encuentra regulada por la cantidad de miofibrillas que contienen las células y por la rugosidad de la membrana celular.

En las regiones del tubo cardíaco en las que la pared tiene una complianza elevada, un aumento en el volumen de la matriz se manifestará como un aumento en la longitud del conducto. Si este aumento ocurre solamente en uno de los lados del tubo al observarlo en un corte longitudinal, se producirá un doblez.

Por el contrario, cuando la matriz de la pared cardíaca crece contra una porción de la capa superficial con poca complianza, la matriz tenderá a acumularse en el interior del tubo formando divisiones dentro de él. Las separaciones entre las aurículas y los ventrículos y las separaciones del bulbo cardíaco se forman por este mecanismo. Las divisiones se pueden formar también por un mecanismo mixto que combina tanto el mecanismo activo como el pasivo.

De manera similar, los dobleces del tubo neural se pueden producir por diferentes tasas de mitosis en distintos puntos del tubo o por células que se quedan fijas en un punto mientras sus vecinas migran, se multiplican o siguen creciendo en otra dirección. Se han simulado algunos pasos de la formación del sistema nervioso utilizando un tubo de hule al cual se jaló dejando porciones fijas en ciertos puntos y se han obtenido imágenes muy similares a las que se observan en el desarrollo de los seres vivos.

- 5) *Migración celular.* Durante el desarrollo las células se desplazan de un punto del organismo hacia otro. La dirección de la migración celular está determinada por quimiotropismo, mecanotropismo o galvanotropismo. El quimiotropismo ocurre cuando las células siguen gradientes de concentración de ciertas moléculas y migran acercándose o alejándose. Muchas moléculas inductoras de la diferenciación actúan simultáneamente como agentes quimiotrópicos. Las células germinales que se ubican al principio del desarrollo cerca del saco vitelino y posteriormente se desplazan para invadir la gónada; encuentran su camino en este viaje siguiendo gradientes de concentración de sustancias químicas.

El mecanotropismo ocurre cuando las células que migran van reconociendo componentes de la superficie basal sobre la cual se desplazan. Encontramos un ejemplo de mecanotropismo en la

morfogénesis del corazón. Los cambios en la composición de la superficie basal endodérmica y de la gelatina cardíaca secretada por los miocitos determinan la migración de las células premiocárdicas y pre-endocárdicas. La composición de la gelatina cardíaca se modifica durante el desarrollo. En un principio está constituida por ácido hialurónico, condroitín y condroitín sulfato bajo en sulfuro y poco a poco el condroitín sulfato sulfurado el cual se convierte en su componente principal. Asimismo, cambia la concentración de fibronectina y el tipo de colágena en la gelatina cardíaca. Estas señales se alteran cuando las células que sirven como base para la migración modifican su patrón de secreción, pero muchas veces, son las células que migran las que modifican a su paso las señales del medio. Otro ejemplo de señales mecanotrópicas lo constituyen los "CAMs" (cell adhesion molecules), o moléculas de adhesión celular contenidas en las membranas de las células nerviosas en proceso de diferenciación. Se han descrito tres tipos distintos de CAMs: el *L CAM*, el *N CAM* y el *Ng CAM*. Al principio del desarrollo del sistema nervioso se manifiesta tanto el *L* como el *N CAM*, posteriormente se exhibe sólo el *N CAM* y finalmente se expresa exclusivamente el *Ng CAM*. La expresión de las distintas moléculas de adhesión determina la dirección de la migración de las neuronas y del crecimiento del axón.

Otro ejemplo de migración dirigida por mecanotropismo es el desplazamiento de las células germinales desde el saco vitelino hasta la gónada. Aparentemente estas células buscan componentes en las membranas de las células que tapizan el trayecto que deben seguir hasta su destino.

El galvanotropismo ocurre cuando las células se desplazan siguiendo campos eléctricos que son generados por acumulación de iones en otras células. Como ejemplo de la participación de los campos eléctricos en la ontogenia se sabe que el crecimiento del cono axónico de las neuronas hacia una dirección determinada, podría estar regulado por campos eléctricos.

- 6) *Muerte celular*. Durante la ontogenia ocurre la muerte celular tanto programada o apoptosis como la necrosis en la formación de los órganos, en la adquisición de su funcionalidad y al fallecer el individuo.

Teoría de los Periodos Críticos o Vulnerables Durante el Desarrollo.

Basándose en estudios ontogénicos en distintas especies de animales, se han descrito la existencia de vulnerabilidad cerebral a factores teratogénicos como una dieta deficiente o excedente de nutrientes, alcohol, drogas, estrés, etc., y se ha introducido el término de "periodos críticos" del desarrollo ampliándolo para otros órganos además del cerebro.

El concepto de "periodo crítico" postula cuatro características:

1. Se considera que abarca la etapa pre- y peri-natal. Aunque la pubertad, por los grandes cambios asociados a la maduración hormonal, también podría ser considerada como un “periodo crítico”.
2. Ocurre en un lapso de tiempo relativamente corto durante la secuencia del desarrollo; pudiendo constar de horas, días, semanas o meses, dependiendo de la especie así como de su longevidad.
3. Cuando ocurre un estímulo endógeno o exógeno en este período, tiene efectos a largo plazo en el desarrollo o vida subsecuente.
4. Este mismo estímulo tiene un efecto muy pequeño o no lo tiene cuando termina el “periodo crítico”.

El concepto de “periodo crítico” comprende por tanto el tiempo que dura un proceso de crecimiento y/o maduración de los sistemas u órganos y se va a caracterizar por una tasa elevada de crecimiento, división celular y apoptosis, así como el periodo durante el cual se lleva a cabo el establecimiento de funciones y valores de regulación de los órganos y sistemas.

Probablemente el ejemplo de ventana crítica más conocido sea el del desarrollo del sistema nervioso bajo la influencia de hormonas tiroideas en la infancia, el cual resulta en el desarrollo de cretinismo. Es conocido que un recién nacido que carece de glándula tiroidea puede tener aspecto y función totalmente normales porque ha recibido hormona tiroidea de la madre durante el desarrollo intrauterino; no obstante, unas semanas después del nacimiento, sus movimientos se vuelven perezosos, y su desarrollo tanto mental como físico se retrasa considerablemente. El tratamiento de estos pacientes en cualquier etapa significa la reanudación de un crecimiento físico normal; pero si no se lleva a cabo en los primeros meses de vida, el desarrollo intelectual sufrirá retraso permanente. Probablemente esto se deba a que el desarrollo físico de las neuronas del sistema nervioso central es muy rápido durante el primer año de vida y cualquier retraso en este tiempo produce trastornos considerables. Por lo anterior los primeros meses de vida se consideran un período crítico del desarrollo del sistema nervioso, en el cual existe una dependencia de la presencia de hormonas tiroideas.

ONTOGENIA Y ENVEJECIMIENTO

Corrientes y Teorías Acerca del Envejecimiento.

Corrientes. No sabemos como ocurre realmente el envejecimiento. No obstante, existen varias teorías las cuales aclaran algunas de las incógnitas alrededor de este tema e indican la pauta para futuros planteamientos. Las teorías acerca del envejecimiento se agrupan bajo la corriente genética o evolucionista. Debido a que el envejecimiento se manifiesta en un gran número de alteraciones a diferentes niveles de organización biológica, es probable que todas las teorías tengan algo de razón.

- 1) *Corriente genética.* La corriente genética supone que la longevidad está determinada por factores genéticos, los cuales dictan el tiempo de vida de la célula; por ejemplo, si tomamos fibroblastos de un feto podemos ver que son capaces de dividirse 50 +/- 10 veces. Llegando al final del periodo de proliferación tienden a detener su duplicación. Si por el contrario tomamos fibroblastos de una persona de 40 años y los mantenemos en iguales condiciones, se observa que detienen sus divisiones después de unos 40 ciclos, y si tomamos los fibroblastos de una persona de 80 años podemos observar que estos detendrán su proliferación después de unas 30 divisiones.

El envejecimiento se encuentra influenciado por genes, los cuales, distribuyen los recursos y esfuerzos invertidos ya sea en el mantenimiento somático o en la reproducción. Como se explicó en el Capítulo 1 sección *Intercambios (tradeoffs) y alometría*, en numerosas ocasiones el favorecer un mejor mantenimiento somático disminuye la eficiencia reproductiva y viceversa de manera tal que el organismo tiene que decidir y aceptar un compromiso para distribuir los recursos de acuerdo con la situación ambiental. Esta elección implica pagar un precio por un beneficio y establecer un compromiso o intercambio. El favorecer un mejor mantenimiento somático puede demorar el envejecimiento pero probablemente disminuye la capacidad reproductiva. En el humano se conocen vías reguladas por genes, las cuales retardan el envejecimiento y que son similares a las de otros organismos. La regulación de la transcripción de los genes de estas vías, los tipos de alelos que expresan los individuos y la regulación por el ambiente de la actividad de la vía pueden determinar la longevidad del individuo (Figura 5.2). Algunos ejemplos de estas vías y de los genes que intervienen en ellas algunas variantes de los genes de la apolipoproteína E, 6 genes de vía insulina/*IGF1* y la vía del gen *SIR2* en respuesta al estrés. Estas vías han sido asociadas con la longevidad en el humano.

La habilidad para influir en las decisiones de cuantos recursos y energía se invierte en el mantenimiento somático y en la reproducción podrían constituir una de las claves para mejorar las condiciones de salud durante el envejecimiento. Asimismo, el estudio de los mecanismos protectores de los genes que favorecen la longevidad pueden ofrecer acercamientos farmacológicos para mejorar la salud durante el envejecimiento aunque los efectos secundarios deberán ser estudiados cuidadosamente.

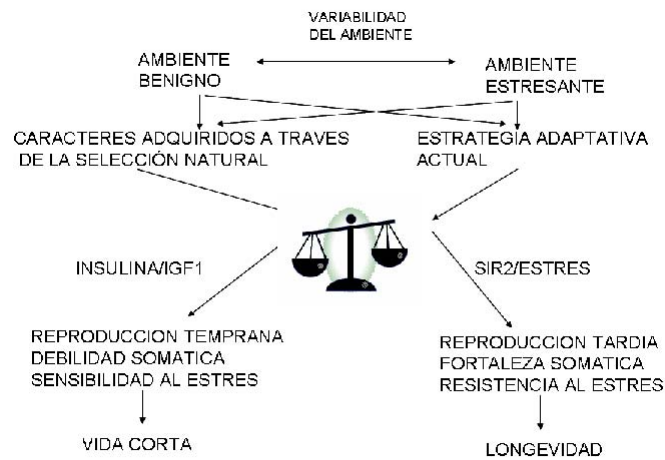


Figura 5.2. La plasticidad en el proceso de envejecimiento. Los diferentes ambientes determinan los recursos y energía que se destinan en vías que influyen en el mantenimiento somático y la longevidad o en vías que favorecen la reproducción temprana y una vida más corta.

- 2) *Corriente evolucionista.* La corriente evolucionista sugiere que el envejecimiento es el resultado positivo o negativo de la evolución. Por tanto, se pueden concebir dos razones posibles del envejecimiento: 1) la involución senil de los individuos aumenta las posibilidades de sobrevivir de los miembros más jóvenes de la especie 2) el envejecimiento es un efecto secundario de otras características que tienen efectos positivos que favorecen la adaptación del organismo a su medio en otras etapas de la vida. La primera hipótesis postula que los individuos envejecidos y enfermos no son inocuos para la especie, sino perjudiciales puesto que ocupan el lugar de los sanos. La selección natural asegura que la vida de los individuos viejos se reduzca a un límite que proporcione las condiciones más favorables para la existencia simultánea de un número elevado de individuos vigorosos. Sin embargo, si no se envejeciera no habría necesidad de una sustitución de los individuos envejecidos y enfermos ya que todos conservarían la vitalidad de la juventud y esto daría las condiciones óptimas para la supervivencia de la especie aunque se reduciría la variabilidad. La segunda hipótesis supone que el envejecimiento es una consecuencia no planeada y sin relevancia desde el punto de vista evolucionista de una adaptación positiva al medio y a los genes que participan de esta manera se les conoce como pleiotrópicos.

Teorías.

Son muchas las teorías que se manejan con respecto a los procesos que llevan al envejecimiento; sin embargo no existe una que pueda resolver todas las dudas que se tienen al respecto y nos proporcione una respuesta clara. Tal vez, con el actual desarrollo de la biología molecular y los grandes avances de la medicina y la tecnología podamos llegar a saber los detalles de este proceso que no debe considerarse antinatural; por el contrario es un proceso totalmente normal. Debemos tomar en cuenta que el envejecimiento es un proceso del cual aunque no tenemos conciencia de su inicio, conocemos su final: la muerte.

- *Teoría de las mutaciones somáticas.* Esta teoría establece que el envejecimiento se debe a mutaciones aleatorias que ocurren en las células, como resultado de la acción mutágenos químicos y/o agentes ionizantes. A favor de esta idea tenemos el hecho de que los animales sometidos a irradiación, normalmente presentan un acortamiento de su vida media. En este sentido el periodo medio de vida de una especie podría estar determinado por el tiempo que tardan sus miembros en sucumbir a dosis letales de mutágenos.

Esta teoría no puede explicarnos porqué algunos mutágenos químicos como el clorambucil y el metanosulfonato no siempre acortan la vida. Tampoco explica porqué algunos animales, como la mosca de la fruta, expuestos a altas dosis de radiación, viven más que los no tratados o porqué muchas especies son bastantes resistentes a las radiaciones y sin embargo viven poco tiempo, mientras que especies radiosensibles presentan largas vidas.

- *Teoría del uso o desgaste.* Propone que las partes integrantes de los organismos se desgastan debido simplemente al uso repetido. Esta teoría supone que la actividad normal de las células conlleva a una serie de desordenes. Así por ejemplo puede ocurrir un daño en el *DNA* o en otros sistemas enzimáticos como consecuencias de la acción de radicales libres, de un aumento de la temperatura.

Esta teoría permite explicar porqué los órganos adultos sufren una degeneración gradual con la edad. Sin embargo es demasiado simplista al intentar igualar el desgaste biológico y físico. En este sentido podemos encontrar ejemplos en los que el uso repetido no solamente no deteriora las células y los organismos, sino por el contrario, los fortalece. El mantenimiento de una cierta actividad mental tiene un efecto favorable sobre las funciones cognitivas en los sujetos de edad.

- *Teoría de la acumulación catastrófica de errores.* Sugiere que la senescencia tisular es el resultado de la acumulación catastrófica de errores que se autopropagan en la maquinaria biosintética de las células. Se producen alteraciones en la biosíntesis de proteínas; ya sea durante la transcripción del *DNA* o durante la traducción del mensaje de los *mRNA*. Esta teoría

no permite explicar como las células de las líneas germinales e incluso células somáticas ordinarias mantenidas en condiciones adecuadas son capaces de proliferar indefinidamente.

Las investigaciones más recientes sugieren que aunque ocurran alteraciones en la síntesis de proteínas, no existe un fallo en la fidelidad del proceso de transmisión de la información, sino más bien, una disminución del aporte de energía (en forma de *ATP*) necesario para la síntesis.

- *Teoría de la regulación genética del envejecimiento.* Propone que el mecanismo del envejecimiento es análogo al de la diferenciación y desarrollo. La regulación genética del desarrollo esta ampliamente aceptada y de acuerdo con ella la diferenciación celular ocurre por la expresión secuencial de diferentes genes. Por otro lado, la vida media de cada especie parece estar determinada genéticamente.

Esta teoría del control genético de la longevidad no es totalmente aceptada. Hasta ahora no se han encontrado (aunque se han buscado exhaustivamente) genes que controlen específicamente la duración de la vida, sin embargo es bien conocido que un buen número de células tumorales o aquellas en las que se introduce un oncógeno viral o celular son inmortales. No obstante se conocen genes que permiten distribuir más recursos al mantenimiento somático o a la reproducción y se sabe que algunos de los que favorecen el mantenimiento somático pueden tener como efecto un alargamiento de la vida.

Esta hipótesis también mantiene que el envejecimiento es una consecuencia propia de la diferenciación, ligada a la acumulación durante la evolución de genes deletéreos de acción tardía, que provocarían la desconexión irreversible de los procesos de síntesis. De esta forma, la limitación de la vida puede ser, en sí misma, una adaptación al medio ambiente, que da el organismo un mecanismo destructor en forma de genes autodestructores o de genes desconectores de los procesos de síntesis y que constituye una fase más del desarrollo: morfogénesis y diferenciación, madurez, y envejecimiento, todos ellos codificados genéticamente. En este sentido, la fusión de células jóvenes, con viejas, formando células heterocariotas, o la inyección a células jóvenes de *RNA* mensajero procedente de células viejas, frena su disposición para la mitosis, inhibiendo la síntesis de *DNA* en los núcleos jóvenes. Este efecto se debe a un factor que difunde de las células viejas y que parece ser la misma proteína que previene a las células de entrar en nuevos ciclos mitóticos. A su vez, el análisis del *DNA* de los fibroblastos viejos ha puesto en evidencia que los genes senescentes muestran algunos cambios como metilaciones, reorganizaciones o amplificaciones. En todo este proceso podrían participar la activación de oncogenes o la inactivación de antioncogenes.

Se ha postulado que existen genes pleiotrópicos cuya expresión ayuda a la supervivencia y reproducción del organismo en etapas tempranas de la vida pero su presencia y expresión en las etapas tardías favorece al envejecimiento.

- *Teoría de los radicales libres.* Los datos experimentales parecen sugerir (al menos en *Drosophila* y nemátodos) que el aumento en la duración de la vida se relaciona con una cierta depresión del metabolismo. Esto apoya las ideas sobre el papel desorganizador que juegan los radicales de oxígeno que se liberan durante la respiración mitocondrial. En condiciones normales, la cadena respiratoria mitocondrial produce la mayor parte de los radicales libres de oxígeno, los cuales son eficientemente reducidos por los antioxidantes de reserva en los organismos.

Aproximadamente el 1% del oxígeno utilizado en las mitocondrias es transformado en radicales superóxido (O_2^-), de forma que aproximadamente se producen 107 moléculas de O_2^- por mitocondria y día. Este radical es altamente tóxico y aunque es detoxificado por la enzima mitocondrial superóxido dismutasa, este mecanismo no es perfecto puesto que produce H_2O_2 . A su vez el H_2O_2 (que no es totalmente eliminada por la catalasa y las peroxidasas intramitocondriales) reacciona con los radicales superóxido para producir hidroxilo (OH). Este hidroxilo, junto a las moléculas de O_2^- (también liberadas en la cadena respiratoria) puede llegar a producir la peroxidación de los lípidos de las membranas. La peroxidación de las membranas celulares, causa alteraciones en la fluidez de las membranas, lo cual conlleva a alteraciones en la función celular. Las membranas mitocondriales también se peroxidán y el proceso induce alteraciones en la función de estos organelos. El papel del estrés oxidativo se tratará más ampliamente en el Capítulo 9.

- *Teoría de la pérdida o inactivación del DNA nuclear o mitocondrial.* Existe la posibilidad de que, aunque no se produzcan errores o mutaciones en los mecanismos de información genética, con el paso del tiempo se alteren moléculas del DNA nuclear a causa de reacciones no programadas que conduzcan a su inactivación. Sin embargo, los datos experimentales no apoyan esta hipótesis, ya que las propiedades físico-químicas del DNA nuclear parecen ser idénticas en las células de los animales jóvenes y viejos.

Otros grupos de autores mantienen que no es el genoma nuclear sino el mitocondrial el blanco inicial de la desorganización que ocurre durante el proceso del envejecimiento. La especial vulnerabilidad del DNA mitocondrial (que conlleva a su total desaparición en algunos tipos de células) se debe fundamentalmente a la localización del DNA mitocondrial en las proximidades de la membrana mitocondrial interna, donde se liberan grandes cantidades de peróxidos reactivos o a que el

DNA mitocondrial no posee ni histonas ni mecanismos de reparación con el *DNA* nuclear.

Por observaciones en ratones mutantes que carecen de la forma mitocondrial de la superóxido dismutasa-2 se ha demostrado la gran dependencia del cerebro y del corazón de la función mitocondrial óptima. De igual forma los mutantes para el translocador de adenin nucleótidos mitocondriales han hecho evidente la relación entre el estrés oxidativo y las mutaciones en el *DNA* mitocondrial. Tales cambios aparecen en varias especies, incluyendo el humano.

- *Teoría de la restricción calórica.* Esta teoría postula que el envejecimiento es producido por efecto del metabolismo y que si se disminuye el metabolismo, esto llevará a prolongar la vida. Por otro lado el exceso de algunos nutrientes como la glucosa lleva a la glucosilación de proteínas dentro de la célula y en el tejido extracelular, lo cual disminuye su funcionalidad.
- *Teoría integradora: desgaste metabólico, diferenciación celular y radicales libres.* Uno de los conceptos clásicos sobre las causas del envejecimiento es la teoría del desgaste de las células somáticas como consecuencia de su trabajo fisiológico. Una versión más moderna, expresada en lenguaje bioquímico, es la teoría de la toxicidad residual del oxígeno según la cual el envejecimiento tiene lugar a una ligera insuficiencia de las defensas contra la toxicidad del oxígeno y los radicales libres. Se ha propuesto también que la intensidad del metabolismo aeróbico controla el ritmo de la desorganización senil, lo cual concuerda con la observación de que en las células viejas disminuyen las mitocondrias (las cuales son los organelos donde se liberan la mayor parte de los radicales libres de oxígeno).

Un fallo en las teorías sobre el oxígeno y los radicales libres, tal y como fueron enunciadas originalmente, es que no explican como las espermatogonias del tejido testicular y las células de las criptas de Lieberkhún del intestino evitan el ataque de los radicales libre y gozan de aparente inmortalidad. Además los radicales libres no siempre son nocivos, sino que desempeñan un importante papel biológico en procesos tales como la detoxificación microsomal y la fagocitosis.

Conclusión.

- La desadaptación al ambiente y al aumento en la expectativa de vida predisponen a enfermedades ya que nuestro organismo se adquirió por selección natural, la cual es eficiente hasta la edad reproductiva.
- Desde las etapas tempranas del desarrollo el ambiente determina la adaptación al medio y predispone a enfermedades durante el envejecimiento.
- La desadaptación al aumento en la expectativa de vida se debe a compromisos adoptados durante nuestra vida los cuales favorecían la

inversión de recursos y energía a vías reguladas por genes que favorecían la reproducción y mermaban el mantenimiento somático.

- La habilidad para influir en las decisiones de cuantos recursos y energía se invierten en el mantenimiento somático durante el desarrollo podría ser una de las claves para mejorar nuestras condiciones de salud durante el envejecimiento.
- El estudio de los mecanismos protectores de las vías protectoras del mantenimiento somático, las cuales se encuentran reguladas por genes, pueden ofrecer acercamientos farmacológicos para mejorar la salud durante el envejecimiento siempre y cuando se sea cuidadoso con los efectos secundarios de los cambios provocados por la manipulación.

Lectura Recomendada.

Mecanismos en la ontogenia y Epigenética

- ✓ Burdge GC, Hanson MA, Slater-Jefferies JL, et al. Epigenetic regulation of transcription: a mechanism for inducing variations in phenotype (fetal programming) by differences in nutrition during early life? *Br J Nutr.* 2007;97:1036–1046.
- ✓ Gluckman PD, Hanson MA, Buklijas T, et al. Epigenetic mechanisms that underpin metabolic and cardiovascular diseases. *Nat Rev Endocrinol.* 2009;5:401–408.
- ✓ Godfrey KM, Lillycrop KA, Burdge GC, et al. Epigenetic mechanisms and the mismatch concept of the developmental origins of health and disease. *Pediatr Res.* 2007;61:5R–10R.
- ✓ Guarner V. *Ontogeny and Phylogeny of the Functions.* IPESA, México. Primera edición; 1996;195.

Ventanas críticas

- ✓ Dobbing J. Vulnerable periods in developing brain. In: Davison AN; Dobbing J, eds. *Applied neurochemistry.* Philadelphia: F.A. Davis Co; 1968;287–316.
- ✓ Delange F. The disorders induced by iodine deficiency. *Thyroid.* 1994;4:107–128.
- ✓ Srinivasan M, Aalinkel R, Song F, et al. Adaptive changes in insulin secretion by islets from neonatal rats raised on a high carbohydrate formula. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000;279:E1347–E1357.
- ✓ Srinivasan M, Laychock SG, Hill DJ, et al. Neonatal Nutrition: Metabolic programming of pancreatic islets and obesity. *Exp Biol Med.* 2003;228:15–23.

Envejecimiento

- ✓ Ackermann M, Pletcher SD. Evolutionary biology as a foundation for studying aging and aging-related diseases. En: Stearns SC, Koella JC (eds) *Evolution in health and disease.* 2 edición. Oxford University Press; 2008;241–252.
- ✓ Austad SN, Finch CE. The evolutionary context of human aging and degenerative disease. En: Stearns SC, Koella JC (eds) *Evolution in health and disease.* 2 edición. Oxford University Press; 2008;301–311.
- ✓ Cerami A, Vlassara H, Brownlee M. Glucose and aging. *Sci Am.* 1987;256:82–89.

- ✓ Charlesworth B. Evolutionary mechanisms of senescence. *Genetica*. 1993;91:11–19.
- ✓ Dilman VM. Ontogenetic model of ageing and disease formation and mechanisms of natural selection. *J Theor Biol*. 1986;118:73–81.
- ✓ Economos AC. Rate of aging, rate of dying and non-Gompertzian mortality-encore... *Gerontology*. 1985;31:106–111.
- ✓ Harman D. Free-radical theory of aging. Increasing the functional life span. *Ann N Y Acad Sci*. 1994;717:1–15.
- ✓ Harman D. Aging: overview. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;928:1–21.
- ✓ Hayflick, H. The cell biology of human aging. *Sci Am*. 1980;242:42–49.
- ✓ Kirkwood TB, Rose MR. Evolution of senescence: late survival sacrificed for reproduction. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1991;332:15–24.
- ✓ Kuzawa CW, Gluckman PD, Hanson MA, et al. Evolution, developmental plasticity and metabolic disease. En: Stearns SC, Koella JC (eds) *Evolution in health and disease*. 2 edición. Oxford University Press; 2008;253–264.
- ✓ Lucas A. Programming by early nutrition. An experimental approach. *J Nutr*. 1998;128:401S–406S.
- ✓ Melov S, Coskun PE, Wallace DC. Mouse models of mitochondrial disease, oxidative stress, and senescence. *Mutat Res*. 1999;434:233–242.
- ✓ Nathanielsz PW. Animal models that elucidate basic principles of the developmental origins of adult diseases. *ILAR Journal*. 2006;47:73–82.
- ✓ Ohkuwa T, Sato Y, Naoi M. Glutathione status and reactive oxygen generation in tissues of young and old exercised rats. *Acta Physiol Scand*. 1997;159:237–244.
- ✓ Ozanne SE, Hales CN. Early programming of glucosa-insulin metabolism. *TRENDS Endocrinol Metab*. 2002;13:368–373.
- ✓ Petrik J, Srinivasan M, Aalinkeel R, et al. A long term carbohydrate diet causes an altered ontogeny of pancreatic islets of Langerhans in the neonatal rat. *Pediatr Res*. 2001;49:84–92.
- ✓ Reaven PD, Napoli C, Merat S, et al. Lipoprotein modification and atherosclerosis in aging. *Exp Gerontol*. 1999;34:527–537.
- ✓ Rivard A, Principe N, Andres V. Age-dependent increase in c-fos activity and cyclin. A expression in vascular smooth muscle cells. A potential link between aging, smooth muscle cell proliferation and atherosclerosis. *Cardiovasc Res*. 2000;45:1026–34.
- ✓ Rose M, Charlesworth B. A test of evolutionary theories of senescence. *Nature*. 1980;287:141–142.
- ✓ Rose MR, Graves JL Jr. What evolutionary biology can do for gerontology. *J Gerontol*. 1989;44:B27.
- ✓ Roth GS, Ingram DK, Lane MA. Caloric restriction in primates and relevance to humans. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;928:305–315.
- ✓ Rusting RL. Why do we age? *Sci Am*. 1992;267:87–95.
- ✓ Wei YH, Ma YS, Lee HC, et al. Mitochondrial theory of aging matures –roles of mtDNA mutation and oxidative stress in human aging. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2001;64:257–270.

CAPITULO 6 ONTOGENIA Y FILOGENIA DEL CORAZÓN Y DEL SISTEMA CIRCULATORIO.

Verónica Guarner

Introducción.

El punto de vista evolutivo da sentido a todos los eventos en biología. La medicina evolutiva o darwiniana propone que las enfermedades contemporáneas resultan de la incompatibilidad entre las condiciones bajo las cuales las presiones evolutivas modificaron nuestra carga genética y el estilo de vida y dieta en los que vivimos actualmente incluyendo el incremento en la expectativa de vida. Un rasgo evolutivo expresa un polimorfismo genético que mejora la adaptación al medio y necesita de millones de años para volverse funcional. Los cambios en el sistema cardiovascular a través de la evolución de los organismos y su reflejo en el desarrollo embrionario de los mamíferos son el tema de este capítulo. La medicina evolutiva propone la desadaptación de las características adquiridas durante estos procesos evolutivos producida por los cambios en el estilo de vida humano, los cuales han sido muy rápidos respecto al tiempo de adaptación durante la evolución.

En este capítulo se analiza la ontogenia y la filogenia del corazón y del sistema circulatorio. La intención que se persigue no es de presentar un estudio detallado y completo de estos dos aspectos, sino más bien presentar una panorámica general que sienta las bases para discutir el posible paralelismo entre el desarrollo embrionario y la evolución con respecto a este sistema. Aunque la medicina evolutiva tiene como marco de estudio la desadaptación al ambiente y hábitos modernos, es importante conocer la ontogenia y la filogenia de los sistemas ya que esto nos proporciona el conocimiento de las características evolutivas actuales que en su momento se encontraron bien adaptadas pero que en este momento, por la velocidad de los cambios en el ambiente, hacen que los organismos no sean óptimos para sobrevivir en estas nuevas condiciones.

Punto de Vista Histórico del Paralelismo entre la Ontogenia y la Filogenia.

Se puede definir la ontogenia como el desarrollo de un individuo desde la fertilización hasta su muerte; en tanto que, la filogenia es la evolución de los diferentes tipos de organismos, desde los unicelulares hasta los humanos, durante la historia de nuestro planeta. La idea que existe un paralelismo entre la ontogenia y la filogenia parte de Aristóteles. Este pensador veía un aumento en el grado de perfección tanto en la evolución como en la ontogenia. Proponía que eran mismas almas las que invadían al embrión y a los distintos organismos durante la evolución.

En el siglo XIX surge el movimiento de los filósofos y escritores de la naturaleza quienes proponen que hay una sola tendencia de desarrollo universal o que se presentan pocas veredas para llegar a desarrollar la complejidad a partir de un ser simple. A mediados del siglo XIX aparece Ernst Haeckel quien postula que la ontogenia recapitula a la filogenia. Afirmaba que se podía trazar la filogenia de un organismo estudiando su ontogenia. Sus postulados se volvieron un sistema de trabajo y para explicar la recapitulación proponía un mecanismo activo que consistía en la adición terminal de caracteres conforme avanza el desarrollo y la aceleración o condensación del proceso de adquisición de estos nuevos rasgos. Haeckel nunca intentó probar experimentalmente los mecanismos que producían la recapitulación sino que simplemente utilizó su postulado como dogma y a partir de él trazó árboles filogenéticos.

Poco a poco comienzan a acumularse gran cantidad de evidencias en contra de los mecanismos propuestos por Haeckel para explicar la teoría de la recapitulación. La recapitulación cayó al pasar de moda como acercamiento experimental. Surgió la embriología descriptiva con un enfoque mecano estructuralista y surgió la embriología experimental. Los resultados de estas disciplinas y el redescubrimiento de las leyes de Mendel invalidaron los mecanismos de la ley biogénica.

En forma paralela con la caída de la teoría de la recapitulación, el término evolución cambió de significado. En un principio este se refería al desdoblamiento de partes que existen antes en forma compacta. A partir de Darwin y de las discusiones acerca de la recapitulación de la filogenia durante la ontogenia apareció el significado moderno de evolución, que es un cambio en la organización de cualquier tipo de eventos conectados en serie.

El estudio del surgimiento y la caída de la teoría de la recapitulación de Haeckel nos recuerda que el mecanismo que hace que la ciencia avance no es la acumulación de evidencia a favor o en contra de un paradigma sino el surgimiento de un nuevo marco de referencia.

En cuanto a los mecanismos actualmente aceptados que pudieran producir paralelismo entre la ontogenia y la filogenia se pueden mencionar:

- 1) Introducción de nuevos caracteres.
- 2) Cambio temporal en los eventos del desarrollo conocido como heterocronía acelerando o retrasando la maduración sexual respecto a la somática.

ONTOGENIA DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR

Angiogenesis.

La formación de vasos sanguíneos comienza en el mesodermo extraembriónico del saco vitelino. Células mesenquimatosas conocidas como angioblastos se agrupan para formar masas aisladas conocidas como islotes sanguíneos, dentro de los cuales aparecen espacios y se forman cuerdas. Los

angioblastos se disponen alrededor de la cavidad constituyendo el endotelio primitivo. Los vasos, aislados en un principio, se fusionan para formar redes de conductos (Figura 6.1), asimismo las células mesenquimatosas que rodean a los vasos forman tejidos muscular y conectivo. El plasma primitivo y las células sanguíneas se originan a partir de células endoteliales al mismo tiempo que se desarrollan los vasos, primero en el saco vitelino, inmediatamente en la alantoides y posteriormente en el hígado, bazo, médula ósea y ganglios linfáticos.

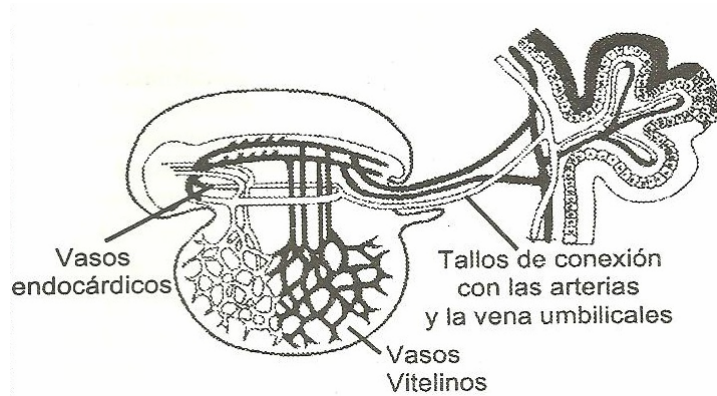


Figura 6.1. Esquema del sistema cardiovascular primitivo en el que se muestra la localización de los tubos cardíacos primitivos. Cada conducto cardíaco se continúa por una aorta dorsal que se ramifica en las arterias vitelinas, las arterias umbilicales y las arterias intersegmentarias dorsales. La sangre regresa al corazón por las venas cardinales anteriores, las venas vitelinas y la vena umbilical.

Morfogénesis del Corazón.

Durante el período embrionario la víscera cardíaca se origina del mesénquima esplácnico ventral que forma dos cordones cardíacos. Estos adquieren luz en su interior para constituir los tubos endocárdicos, los cuales se fusionan comenzando por la parte craneal para originar un solo canal endocardial medio. Este conducto se alarga desarrollando dilataciones así como constricciones que van a constituir: el saco aórtico, el tronco arterioso, el bulbo cardíaco, el ventrículo, la aurícula y el seno venoso. El bulbo cardíaco y el ventrículo crecen haciendo que el tubo cardíaco se doble sobre sí mismo y constituya el asa bulboventricular que tiene forma de “U”. La aurícula y el seno venoso se sitúan en posición dorsal al bulbo cardíaco, tronco arterioso y ventrículo (Figura 6.2).

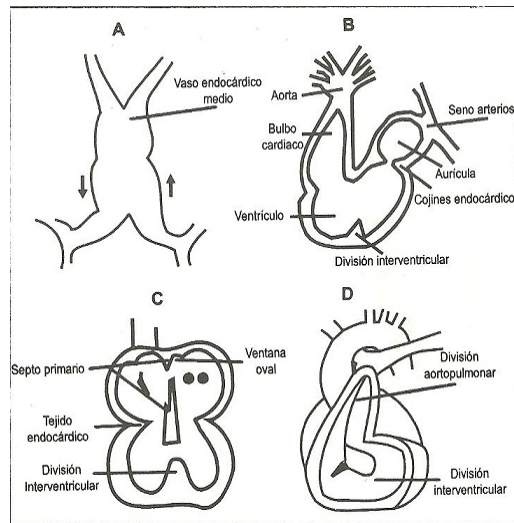


Figura 6.2. Desarrollo temprano del corazón. Los tubos cardíacos se fusionan y forman un tubo único en el que se distinguen la aurícula, el ventrículo, el bulbo cardíaco y el tronco arterioso. El tubo se dobla, aparecen los cordones endocárdicos que separan la aurícula del ventrículo y comienza a formarse el septo interventricular. Se forman los septos primarios y secundarios que separan a las aurículas. Se constituye el tabique aortopulmonar que se fusiona con el septo interventricular y los cojines endocárdicos quedando la aorta en el ventrículo izquierdo y la arteria pulmonar en el derecho.

A la altura de la constricción que separa las aurículas de los ventrículos se forman engrosamientos de tejido subendocárdico que crecen y se fusionan constituyendo los cojines endocárdicos (Figura 6.2). La separación de las aurículas se origina a partir de una membrana o septum primario, la cual crece desde la pared dorsocranial hacia los cojines endocárdicos. Esta membrana no llega a cerrarse completamente, dejando una apertura entre su borde inferior y los cojines adyacentes, conocida como el foramen primario. Pronto aparecen perforaciones en la parte central y superior del septum que forman una pared incompleta cubriendo parcialmente al orificio oval (Figura 6.2). En un principio el seno venoso se abre en el centro de la aurícula derecha y poco a poco se va incorporando a ella. Su cuerno izquierdo formara el seno coronario. La mayor parte de la aurícula izquierda se deriva de la primitiva vena pulmonar, la cual se reabsorbe y sus ramificaciones constituyen las venas pulmonares.

El tabique interventricular se desarrolla simultáneamente con el interauricular y con la división del bulbo cardíaco al moldearse el tabique aortopulmonar. El reborde interventricular se inicia como un pliegue muscular que crece desde el ápice en el piso del ventrículo primitivo hacia los cojines endocárdicos (Figuras 6.2 y 6.1). La separación del bulbo cardíaco se produce por

engrosamientos del tejido subendocárdico que forman los rebordes bulbares. Estos toman una orientación espiral y al fusionarse configuran el tabique aortopulmonar que se interpone entre la aorta y la arteria pulmonar (Figura 6.2). Inicialmente existe un orificio entre el borde libre del tabique interventricular y los cojines endocárdicos. Este orificio se cierra por fusión de los rebordes bulbares, los cojines endocárdicos y el tabique interventricular. Después del cierre del orificio, el tronco pulmonar se comunica con el ventrículo derecho y la aorta con el izquierdo. El bulbo cardíaco se incorpora de manera gradual a las paredes del ventrículo.

Las válvulas semilunares y auriculoventriculares se desarrollan a partir de rebordes de tejido subendocárdico a nivel de la aorta, del tronco pulmonar y del tejido que rodea los conductos auriculoventriculares. Estos rebordes se perforan y llegan a constituir tres valvas de pared delgada.

Entre los mecanismos importantes que intervienen en la morfogénesis del corazón se pueden señalar, los cambios en el volumen de la matriz de distintas porciones del tubo cardíaco que ejercen presión contra la pared del mismo, la cual presenta variaciones en su grado de complianza (capacidad de distensión frente a una presión). El volumen de la matriz se modifica al alterarse cualquiera de los siguientes factores: la tasa mitótica de las células, la diferente adhesión de estas unidades al migrar hacia las distintas porciones de la víscera cardíaca, la muerte celular, las variaciones en la tasa y en la distribución tempral y geográfica de la actividad secretora y por último del grado de hidratación de material conjuntivo.

Por otro lado las presiones hemodinámicas también participan en el proceso de la morfogénesis del corazón. Se ha postulado que la forma espiral que toma la división del bulbo cardíaco es consecuencia de las turbulencias en la sangre.

Celularidad y Desarrollo Histológico.

En contraste con el músculo esquelético, el músculo cardíaco conserva su actividad mitótica después del nacimiento aunque esta va disminuyendo a valores muy bajos. Durante las fases iniciales, el crecimiento es producto de esta actividad mitótica (hiperplasia) y las células son de reducido tamaño. Poco a poco, las células aumentan de dimensión por lo que el corazón comienza a crecer por hipertrofia celular. Al aumentar el tamaño de las células, disminuye la densidad de núcleos al igual que la cantidad de membrana citoplasmática. Por el contrario, se acrecientan la cantidad de retículo sarcoplásmico y de discos intercalados transversos, en tanto que disminuye el número de contactos laterales entre las células. La cifra de mitocondrias aumenta durante el desarrollo al igual que las crestas mitocondriales.

A lo largo del desarrollo, se incrementa la masa contráctil del corazón. En los fetos constituye sólo el 30% del peso de la víscera en contraste con el 60%

que comprende en el adulto. No sólo aumenta la cantidad de miofibrillas, sino que se modifica su ordenamiento y el tipo de subunidades que las forman.

La pared ventricular del corazón se construye con células de origen mesodérmico. Algunas de ellas forman el endocardio, el cual se organiza como si fuera una capa de epitelio, mientras otras migran hacia el exterior de este estrato secretando una matriz de colágena que constituye el manto mioepicárdico, matriz o gelatina cardíaca. En esta estructura se distingue una capa esponjosa formada por cordones de mioblastos, así como una lámina epicárdica y pericárdica constituida de células mesoteliales. El endocardio crece hacia la capa esponjosa de la gelatina cardíaca formando cuerdas de miocardio investidas por endocardio, las cuales se aíslan y adoptan una orientación radial. El ventrículo se compacta, pero subsisten algunas de estas trabéculas que van a constituir los músculos papilares. Posteriormente el corazón es invadido por otros grupos celulares heterogéneos para quedar finalmente constituido por: los miocitos, los fibroblastos, las células endoteliales, las nerviosas y los fagocitos.

Conforme se desarrollan las cámaras del corazón crece una capa de tejido conjuntivo desde el epicardio, la cual separa las aurículas de los ventrículos excepto en el caso de algunas fibras que forman los nodos y los haces del sistema de conducción. Estas fibras constituyen el nodo sinoauricular, el aurículo-ventricular y los haces ventriculares invirtiéndose inmediatamente en abundancia. El nodo sinoauricular se encuentra originalmente en el seno venoso y se incorpora con este a la pared de la aurícula derecha para situarse en el punto donde la vena cava entra en la aurícula. Los elementos de conducción se encuentran separados entre sí por tejido conjuntivo laxo y existen numerosas conexiones entre el músculo y el tejido de conducción. Poco a poco ocurre reabsorción celular y aparece tejido conjuntivo rico en colágena, adquiriendo la apariencia del tejido de conducción adulto.

Desarrollo de la Excitabilidad y de la Actividad Eléctrica del Corazón.

Al principio del periodo embrionario, la excitabilidad de las células cardíacas se encuentra deprimida debido a que tienen un potencial de reposo disminuido. Esto se debe a que la permeabilidad al potasio es baja, mientras que la permeabilidad de sodio es similar a la de los corazones adultos, existiendo un exceso de cargas positivas intracelulares con respecto a la víscera madura. Asimismo, la actividad de la bomba de sodio y potasio es baja en las etapas iniciales y aumenta con la edad (Figura 6.3).

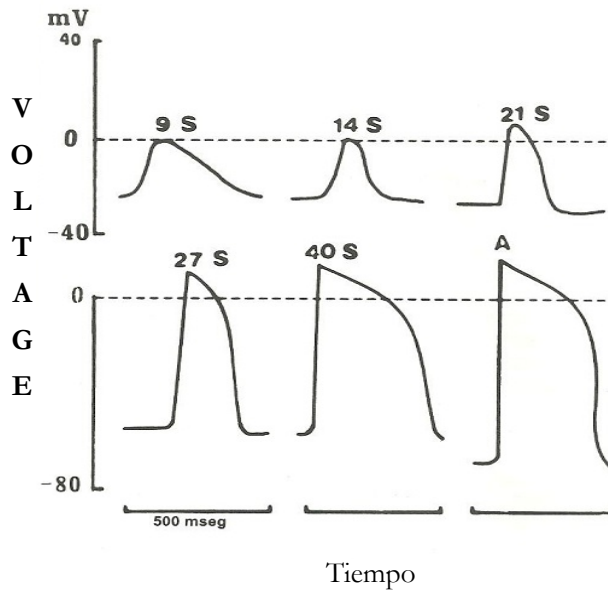


Figura 6.3. Evolución ontogénica del electromiograma en las células ventriculares.

En el adulto, el potencial de acción cardíaco, a diferencia del nervioso presenta, después de la fase de depolarización, una meseta en la que penetra calcio a la célula haciendo que la duración del mismo se prolongue. La etapa de despolarización en los corazones embrionarios resulta lenta, su magnitud es reducida y sus potenciales carecen de la meseta. Se han descrito dos mecanismos distintos para explicar la tardada despolarización al inicio del desarrollo en diferentes grupos de organismos. En las aves, se debe a entrada de sodio a la célula a través de canales lentos que a diferencia de los del adulto no son sensibles al fármaco conocido como tetrodotoxina. Posteriormente coexisten estos canales y los rápidos de sodio para finalmente predominar los últimos. Se desconoce si los canales rápidos de sodio no existen en la membrana de los miocitos de las aves al inicio del desarrollo o si se encuentran inactivados por el potencial de reposo disminuido. En contraste, los potenciales lentos en la rata son consecuencia de la entrada de calcio a las células a través de canales que pueden bloquearse por sustancias como el cobalto y el manganeso. Posteriormente, los potenciales dependen tanto de canales rápidos de sodio como de poros de calcio y finalmente predominan los primeros. El cambio de una fase de desvalorización rápida a una lenta hace que la duración del potencial de acción disminuya en los primeros días del desarrollo, pero después esta vuelve a aumentar al aparecer la fase de la meseta.

Inicialmente, el automatismo ocurre en todas las células cardíacas y es de baja frecuencia, posteriormente se restringe exclusivamente a las células del tejido de conducción y la frecuencia aumenta incluso a valores mayores que en el adulto. Inicialmente, la aurícula primitiva actúa como marcapaso pero poco a poco el seno venoso toma esta función y se incorpora a la aurícula derecha. Los cambios en el automatismo son paralelos a las modificaciones en la permeabilidad al potasio y podrían estar relacionados con el equilibrio energético de la célula (sus niveles de *ATP* y *ADP*). En los organismos adultos de diferentes especies existe una relación inversa entre el peso de los individuos y la frecuencia cardíaca; el corazón de un ratón late mucho más rápido que el de un elefante. Sin embargo, aunque el peso corporal aumenta durante el desarrollo, sólo en las especies de talla grande la frecuencia cardíaca tiende a disminuir. Por el contrario, en las especies de pequeñas dimensiones como la rata, esta aumenta durante la ontogenia.

Tanto los cambios en excitabilidad, como las modificaciones en el potencial de acción ocurren primero en el tejido ventricular y luego en las aurículas. En el tejido de conducción persisten muchas de las características embrionarias hasta la edad adulta, como por ejemplo, el que la despolarización del potencial de acción en este tejido continúe siendo dependiente de calcio y carezca de meseta.

Desarrollo de la Actividad Mecánica del Corazón.

La actividad mecánica y contráctil de la víscera cardíaca se inicia temprano en el desarrollo. En las especies altriciales (organismos inmaduros en el momento del nacimiento) el corazón comienza a latir relativamente tarde; en tanto que en las especies precoces, el latido aparece más temprano. En el humano, el corazón comienza a latir cuando ha transcurrido aproximadamente el 8% del periodo de gestación.

Las características contráctiles del corazón dependen de: la concentración de miofibrillas y su grado de ordenamiento, la composición de las proteínas reguladoras (miosinas *V1*, *V2* y *V3*) y del grado de desarrollo de retículo sarcoplásmico y los túbulos T. Los cambios en estos componentes celulares se describieron en la sección de celularidad.

Como consecuencia de los cambios en las estructuras contráctiles, la tensión que generan las fibras del corazón a distintas longitudes es menor en el tejido fetal que en el adulto. Asimismo, la fuerza que desarrollan bandas aisladas de tejido cardíaco durante una contracción provocada por su estimulación eléctrica, tiende a aumentar con la edad al igual que la velocidad de acortamiento.

La capacidad del corazón para generar mayor fuerza de contracción, al encontrarse más distendido por un incremento en el volumen de sangre que lo llena de final de la diástole, es lo que se representa en las curvas de función ventricular. Esta respuesta se encuentra disminuida en los fetos por la baja

contractilidad cardiaca. Después del nacimiento aunque la contractilidad aumenta, no existe una reserva de volumen sanguíneo para distender en mayor grado a la víscera. Esto es debido a que todo el líquido está siendo impulsado para cubrir la alta demanda de nutrientes. Hasta después del periodo neonatal, se manifiesta la curva de función ventricular característica del adulto.

En el embrión, el corazón tubular genera una presión arterial de apenas 1 a 2 mm de mercurio y esta aumenta durante el desarrollo hasta alcanzar hacia el final de la gestación aproximadamente la mitad de la presión del adulto. El gasto cardiaco en los fetos es la suma del gasto combinado de los dos ventrículos ya que ambos impulsan la sangre a todos los órganos y a la placenta, funcionando como un sistema en paralelo. Esto contrasta con el funcionamiento en serie de los dos ventrículos en el corazón adulto.

Cambios en el Metabolismo.

A diferencia del músculo esquelético fetal, el cardiaco tiene una demanda de energía mayor que la del adulto. A pesar de ello, su consumo de oxígeno resulta bajo y aumenta bruscamente después del nacimiento a valores incluso superiores a los del adulto, implicando que su funcionamiento es en gran parte anaerobio durante la vida intrauterina. Del oxígeno consumido por el corazón fetal, el 20% es utilizado en el metabolismo basal del órgano y el desarrollo de la actividad eléctrica, en tanto que el 80% restante es utilizado en el función de bombeo. Por otra parte, prácticamente la totalidad del consumo de oxígeno se puede atribuir a la oxidación de carbohidratos y el órgano no consume lípidos. Esto contrasta con el metabolismo de la víscera adulta en la que el consumo de carbohidratos resulta responsable de sólo el 35% del gasto de oxígeno y los lípidos del 65% restante.

La permeabilidad a la glucosa de la membrana de los miocitos embrionarios es mayor que la de los adultos y el azúcar entra por la difusión simple, encontrándose su transporte exclusivamente limitado por la tasa de utilización. Mas tarde, la glucosa atraviesa la membrana por difusión facilitada y es en este momento, cuando el traslado comienza a ser regulado por hormonas como la insulina. En el corazón adulto, la presencia y el metabolismo de los ácidos grasos disminuye el transporte y la utilización como sustrato energético de la glucosa.

Las actividades de las enzimas de la vía glucolítica en el corazón fetal son comparables a las de la víscera adulta y cambian poco durante el desarrollo.

El porcentaje de flujo glucolítico convertido a lactato es más elevado y tiende a disminuir en la mayoría de las especies aunque existe gran variación sabiéndose por ejemplo, que los porcinos consumen el lactato en vez de producirlo.

Por otra parte, la actividad de las enzimas del ciclo de Krebs y la cadena respiratoria se encuentran deprimidas durante la gestación y se incrementa

conforme avanza el desarrollo. La vía de las pentosas se encuentra muy activa sobre todo en las fases de proliferación celular. Existe deficiencia en la oxidación de los lípidos ya que las sustancias que sirven para introducirlos a la mitocondria conocida como la carnitina y la carnitina palmitil transferasa no se encuentran activas.

En el período fetal, la síntesis de glucógeno en el corazón es elevada. Las reservas de carbohidratos descienden hacia la mitad de la gestación en las especies precoces que alcanzan un alto grado de madurez antes del nacimiento. No obstante, en las especies altriciales cuyos recién nacidos son muy inmaduros, el contenido de glucógeno en el corazón y otros órganos continúa elevado hasta el momento del nacimiento.

La resistencia a la hipoxia es mucho mayor en los corazones fetales y neonatales que en los adultos, debido a que durante la vida intrauterina, los organismos se desarrollan en un ambiente con poco oxígeno, ya que este les llega por difusión simple siguiendo los gradientes de concentración que van disminuyendo hasta llegar a ellos. La sensibilidad del corazón fetal a la hipoxia se incrementa durante el desarrollo. Esta condición disminuye la capacidad de las vísceras cardiacas para generar tensión en la etapa postnatal cuando las reservas de glucógeno son pobres y su efecto puede contrarrestarse parcialmente por aumentos en la concentración de glucosa.

Desarrollo de la Regulación de la Actividad Cardiovascular.

La regulación miocárdica depende del crecimiento de su inervación, de la aparición de receptores postsinápticos y de la maduración de los mecanismos intracelulares, los cuales permiten dar una respuesta a la interacción transmisor-receptor. Estos tres eventos ocurren de manera independiente durante el desarrollo embrionario y fetal.

La inervación del corazón aparece relativamente tarde a lo largo de la ontogenia. En la rata, llega alrededor del momento del nacimiento y durante la primera semana postnatal precediendo las ramas vagales a las simpáticas. Las fibras nerviosas aparecen primero en la región sinoatrial y progresan hacia la aurícula izquierda, las bases de los ventrículos, el cuerpo ventricular derecho y el ápice. La inervación coronaria avanza más rápidamente que el resto del miocardio.

El surgimiento de los receptores precede a la inervación. Las moléculas que reciben la información del sistema simpático conocidas como receptores alfa y beta adrenérgicos, están presentes desde temprano en la ontogenia y su aparición precede a la de los receptores que capturan las señales vagales, a los que denominamos colinérgicos.

La maduración de los mecanismos intramembranales que median la respuesta a la interacción del neurotransmisor con el receptor no sucede simultáneamente con la expresión de los receptores. Las proteínas transductoras (proteínas *G*) y las que se encargan de la síntesis de los

segundos mensajeros intracelulares tienen su patrón propio de maduración. La evidencia más clara de esta disociación se observa con la estimulación de los receptores alfa adrenérgicos en distintas etapas del desarrollo cardíaco. En un principio su efecto es un aumento en la frecuencia y la fuerza del corazón. Al llegar la inervación su consecuencia se transforma a una disminución. El cambio se ha asociado con la incorporación de la proteína transductora inhibitoria (proteína *G_i*), la cual interviene en el paso de la información entre el complejo receptor- neurotransmisor y las enzimas encargadas de la síntesis del segundo mensajero.

Circulación Fetal.

La circulación fetal difiere de la del adulto en que el flujo de sangre de los corazones derecho e izquierdo se suma para irrigar a todo el organismo y a la placenta. Esto se debe a que existe comunicación entre las aurículas a través del orificio oval además de que el tronco pulmonar está conectado con la aorta por medio del conducto arterioso (Figura 6.4). La distribución de sangre a los distintos órganos difiere en los fetos y en el organismo después del nacimiento; el 41% del gasto cardíaco va a la placenta que desaparece en el momento del parto y los pulmones sólo reciben el 7% de la sangre, cuando en el adulto, pasa por ellos la misma cantidad de este líquido que debe ser distribuida a todos los demás órganos corporales.

Al nacer se ocluye la circulación placentaria, disminuye la presión en la vena cava inferior y en la aurícula derecha, decrece la resistencia vascular pulmonar y aumenta el flujo de sangre a los pulmones. Esto produce un incremento en la presión en la aurícula izquierda y el cierre del orificio oval al constreñirse el conducto arterioso.

La regulación de la vasculatura aparece desde la vida intrauterina; existiendo receptores colinérgicos y catecolaminérgicos. Se sabe, por ejemplo, que la noradrenalina aumenta la presión sanguínea, produce bradicardia, eleva el flujo de sangre al corazón, los pulmones y los receptores vasculares pueden ser influenciados por la inervación, por sustancias secretadas por los órganos mismos o por catecolaminas secretadas por la médula adrenal o por los ganglios para-aórticos u órganos de Zuckerkandl. La información que llega a través de la inervación y la secreción de catecolaminas por la glándula suprarrenal se encuentra determinada por la actividad de centros superiores.

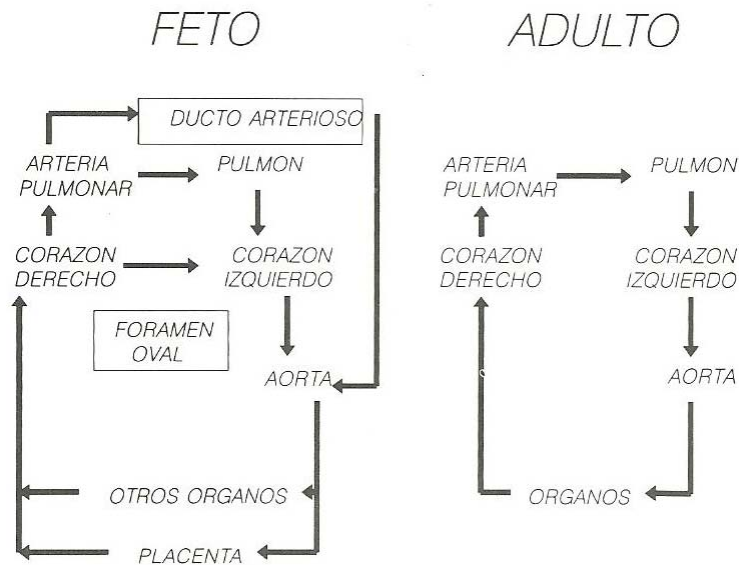


Figura 6.4. Esquema comparativa de la circulación fetal y del adulto la placenta, sin modificar el gasto cardiaco durante el ultimo tercio de la gestación en el borrego.

Cuando la actividad eléctrica de la corteza cerebral fetal cambia a ondas rápidas de bajo voltaje similares a las que se presentan durante el sueño MOR (movimientos oculares rápidos), aumenta la actividad cardiaca y la presión sistémica fetal. Por otro lado, la estimulación eléctrica del hipotálamo produce un aumento en la presión arterial y en la frecuencia cardiaca. A su vez, los centros superiores reciben información de los quimiorreceptores y barorreceptores de los senos carotídeos y aórtico, los cuales se encuentran presentes y activos desde la vida fetal. No obstante, que la actividad barorreceptora en el feto es limitada, se presentan variaciones en la frecuencia cardiaca y en la presión sistémica fetal como consecuencia de la denervación del seno aórtico. Por otro lado, se han descrito otros factores que afectan la circulación en los organismos en desarrollo como las variaciones en el volumen sanguíneo, la angiotensina II, la prostaglandina E2 y la bradicinina.

FILOGENIA DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR.

La función principal de la circulación es llevar nutrientes a todas las células del organismo y recoger los productos del metabolismo celular. Todos los seres vivos necesitan transportar sustancias de una parte de su sistema a otra; sin embargo, en gran cantidad de entes unicelulares y algunos pluricelulares sencillos no se encuentran desarrollado un sistema circulatorio y tanto los nutrientes como los desechos difunden entre el medio ambiente y el interior

del organismo. Este proceso de difusión es facilitado por desplazamiento del citoplasma de las células unicelulares, del mesohilo (capa laxa de células en la pared corporal) de las esponjas o de la mesoglea (tejido que ocupa el espacio correspondiente al celoma) en los celenterados. Este desplazamiento es, muchas veces, consecuencia del movimiento propio del animal. Además, el medio ambiente que está en contacto directo con el organismo es renovado por el movimiento de cilios, flagelos o fibras musculares en estos invertebrados primitivos.

En los que no son tan primitivos pero conservan la talla pequeña como los rotíferos, los briozoarios y algunos equinodermos tampoco se presentan sistemas circulatorios y los nutrientes así como los desechos se mueven simplemente por difusión. En muchos de estos organismos, particularmente en los equinodermos, el sistema circulatorio forma un esqueleto hidráulico.

El primer aparato cardiovascular bien diferenciado aparece en los nemertinos o gusanos planos (Figura 6.5). Estos seres marinos o dulceacuícolas con forma de listón se caracterizan por presentar un órgano denominado trompa provisto de un estilete calcáreo el cual puede ser lanzado al exterior saliendo por un orificio delante de la boca.

Su sistema circulatorio se encuentra formado por dos conductos unidos por lagunas sanguíneas y algunos vasos transversos y carece de corazón. El flujo para la circulación es provocado por el movimiento del animal y por porciones de los vasos que se contraen de forma irregular.

Una vez que aparecen los sistemas cardiovasculares en los invertebrados surgen dos tipos básicos de circulación: la abierta y la cerrada. En la primera la sangre es impulsada por el corazón a través de vasos hacia lagunas o senos sanguíneos para regresar nuevamente a la víscera cardíaca. En los sistemas cerrados la sangre circula por los conductos y los nutrientes así como los desechos salen o se incorporan a ella a nivel de los capilares sin que la sangre salga del sistema de canales.

SISTEMA CARDIOVASCULAR EN INVERTEBRADOS

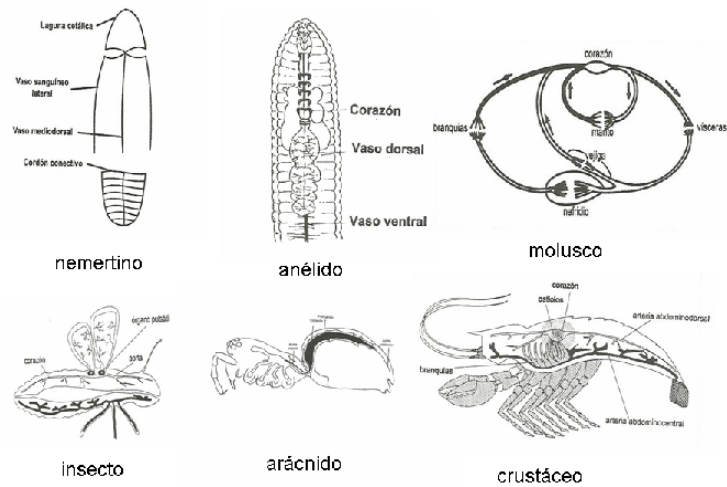


Figura 6.5. Sistema circulatorio de distintos invertebrados: nemertino, anélido (lombriz de tierra), molusco (almeja de mar), insecto, arácnido y crustáceo (camarón).

En los anélidos como la lombriz de tierra, el sistema circulatorio es cerrado y esta formado por dos tubos sanguíneos; uno en la cara ventral que lleva la sangre hacia la parte posterior del organismo y otro dorsal en el que la misma viaja en sentido opuesto. Estos vasos se conectan entre si por vascularización transversa y con otras partes del cuerpo por tubos mas pequeños. Tienen cinco pares de corazones en la porción delantera que consiste en tubos pulsátiles los cuales impulsan la sangre y son ayudados por los movimientos del animal. Además presentan un bulbo contráctil por cada metamera (Figura 6.5).

Dentro de los moluscos, los gasterópodos como el caracol marino presentan un sistema vascular abierto, en el que la sangre es impulsada hacia lagunas o senos sanguíneos. Cuentan con un corazón branquial que la impulsa para ser oxigenada y de allí, esta pasa al ventrículo, el cual la lanza hacia la aorta que se abre a senos sanguíneos que rodean al corazón branquial. En contraste, los cefalópodos como el pulpo, poseen un sistema cerrado con vísceras cardiacas antes de las branquias y una bomba central que impulsa la sangre hacia la aorta central. En ellos, los corazones están formados por tejido músculo-epitelial esponjoso que rodea a muchos vasos pequeños. En algunos moluscos también se empiezan a presentar corazones con comportamientos constituidos por una o dos aurículas y un ventrículo. Por ejemplo, en algunos cefalópodos que a diferencia de los pulpos presentan una concha como el Nautilus y en la Neopilina, molusco que se creía ya extinto hasta hace unos años, se llegan a observar hasta cuatro aurículas (Figura 6.5).

Los artrópodos presentan sistemas abiertos, en los cuales la víscera cardíaca impulsa la sangre hacia el homoceloma o cavidad del cuerpo que la alberga. Los corazones están formados por tubos contráctiles fijos en diferentes puntos del cuerpo y cuentan con poros conocidos como ostiolos a través de los cuales penetra la sangre desde el seno pericárdico que los rodea (Figura 6.5). En algunos pequeños artrópodos como las pulgas de mar, aunque existe un vaso pulsátil, no se presenta un sistema circulatorio pues el organismo es suficientemente pequeño para que los nutrientes y los desechos difundan hacia el exterior. Los arácnidos tienen un corazón segmentado con ostiolos que impulsa la sangre hacia los senos pulmonar y pericárdico (Figura 6.5). Los crustáceos también tienen este tipo de vísceras cardíacas y presentan dos aortas, una anterior y otra posterior que llevan la sangre hacia los senos corporales y el seno pericárdico (Figura 6.5). En algunos de ellos se encuentran corazones accesorios a la entrada de las branquias y en las patas.

El automatismo del latido cardíaco en los invertebrados no está dado por células musculares sino que depende de la actividad de las nerviosas, por lo que se dice que su ritmo es neurógeno. Son una decena de neuronas las que determinan el ritmo del corazón y se encuentran agrupadas en ganglios que presentan actividad espontánea.

Los hemicordados como el gusano bellota, forman un pequeño grupo de animales marinos que excavan madrigueras en la arena o el lodo y que están provistos de una probóscide muscular. Estos seres tienen las larvas similares a las de los equinodermos y al mismo tiempo se encuentran filogenéticamente relacionados con los cordados ya que únicamente en estos dos grupos se presentan hendiduras faríngeas. En ellos el sistema circulatorio es abierto y contrasta con el sistema cerrado de los cordados a pesar de su parentesco.

En los peces el corazón se encuentra formado por dos cavidades y empuja la sangre hacia las branquias para pasar de allí al resto del organismo. Existen diferencias importantes en la circulación cerrada de los cordados al adaptarse los organismos al ambiente terrestre, la más importante es la división del corazón en dos bombas de manera que la misma cantidad de sangre que llega al resto del cuerpo alcanza los pulmones.

En los anfibios el corazón presenta tres cavidades y la sangre proveniente de la circulación sistémica se mezcla en pequeña proporción con la que proviene de los pulmones a nivel del ventrículo. Éste la empuja tanto hacia la circulación mayor como a la menor y la mezcla de sangre arterial y venosa es oxigenada en gran medida a nivel de la piel.

A partir de los reptiles, se observan cuatro cavidades en el corazón aunque en algunos de ellos los ventrículos se encuentran sólo parcialmente separados. En las aves y los mamíferos los ventrículos se encuentran completamente separados en derecho e izquierdo (Figura 6.6).

En los corazones de los vertebrados el automatismo está dado por células musculares de nominadas nodales. Además que la frecuencia cardíaca es

función del tamaño de los organismos y es mayor en los animales de talla pequeña que en los grandes (Figura 6.7).

CORAZONES DE VERTEBRADOS

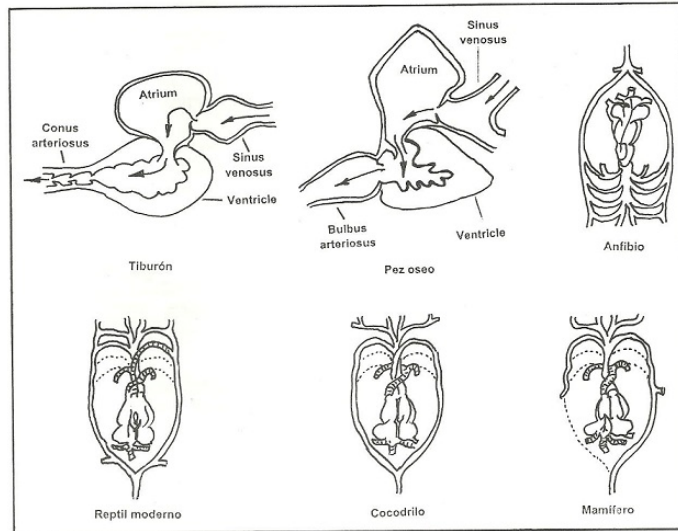


Figura 6.6. Esquemas de los corazones de los diferentes tipos de vertebrados.

SISTEMA CIRCULATORIO DE VERTEBRADOS

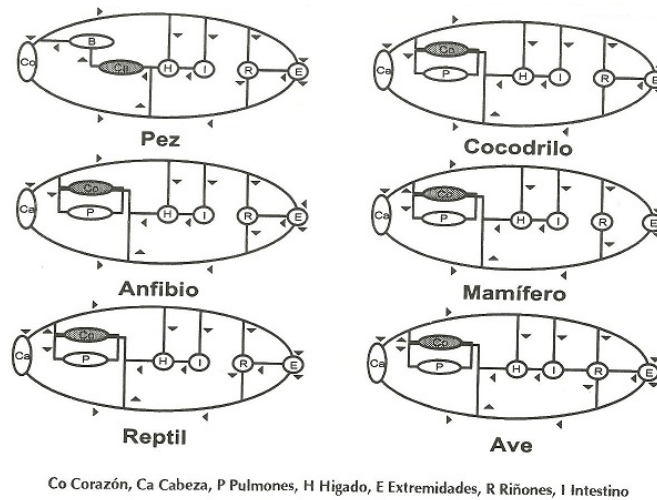


Figura 6.7. Sistemas circulatorios de los distintos grupos de vertebrados.

SIMILITUDES Y DIFERENCIAS ENTRE LA ONTOGENIA Y LA FILOGENIA.

La diversidad en la filogenia del sistema cardiovascular es tan enorme que cuesta trabajo encontrar las tendencias evolutivas. Sin embargo, se pueden mencionar algunas similitudes en el desarrollo filogenético y la ontogenia de los mamíferos como las siguientes:

1. La fusión de algunas vías sanguíneas para formar un sistema circulatorio.
2. El surgimiento del corazón a partir de tubos pulsátiles.
3. La separación del corazón en cámaras (aurículas y ventrículos).
4. El paso de un sistema constituido por un corazón o un par de ellos conectados en paralelo que impulsan la sangre para irrigar a todo el organismo a otro tipo de sistema formado por dos vísceras conectadas en serie; una para oxigenar la sangre y otra para impulsar al resto del cuerpo.

Entre las diferencias se podría citar el paso de una regulación neurógena del latido cardiaco a una cardiógena en la filogenia, en tanto que durante la ontogenia esta pasa de ser cardiógena a neurógena.

Aunque la medicina evolutiva tiene como marco de estudio la desadaptación al ambiente y hábitos modernos, es importante conocer la ontogenia y la filogenia de los sistemas ya que esto nos proporciona el conocimiento de las características evolutivas actuales que en su momento se encontraron bien adaptadas pero que en este momento, por la velocidad de los cambios en el ambiente, hacen que los organismos no sean óptimos para sobrevivir en estas nuevas condiciones.

Lectura Recomendada.

Historia y mecanismos del paralelismo entre Ontogenia y Filogenia

- ✓ Gould SJ. Ontogeny and Phylogeny. Belknap Harvard. U.S.A; 1997.
- ✓ Guarner V. Ontogenia y Filogenia del corazón y del sistema circulatorio. Principia Cardiológica, Epoca 2. 1995;9:55–69.
- ✓ Guarner V. Ontogeny and Phylogeny of the Functions. IPESA, México. Primera Edición; 1996;195.

Ontogenia del sistema cardiovascular

- ✓ Battaglia FC, Meschia G. An Introduction to fetal physiology. Academic Press Inc, Florida EUA; 1986;136-153.
- ✓ Bouillon Ch. Embiología. Omega. Cuarta edición. Barcelona, España; 1997;184.
- ✓ Carbó R, Guarner V. Cambios en el metabolismo cardiaco y su posible aprovechamiento en la terapéutica (parte 1). Arch Card Mex. 2003;73:218–229.
- ✓ Carbó R, Guarner V. Cambios en el metabolismo cardiaco y su posible aprovechamiento en la terapéutica (parte 2). Arch Card Mex. 2004;74:68–79.
- ✓ Guarner V. Desarrollo de la función cardiaca y su relación con el metabolismo durante el período perinatal. Arch Inst Cardiol Mex. 1994;64:73–80.
- ✓ Manasek FJ, Icardo J, Nakamura A, et al. Cardiogenesis: developmental mechanisms and embryology. Fozzard HA, Haber E, Jennings RB, Kattz AM,

Morgan HE. (eds): The heart and cardiovascular system. Raven Press, Nueva York; 1986;965–985.

- ✓ Rudolph AM. Organization and control of the fetal circulation. En: Jones CT, Nathanielsz PW. (eds): The physiological development of the fetus and newborn. Londres, Academic Press; 1985;345–353.
- ✓ Rutter WJ. Control of cellular differentiation: overview. Ann. N.Y. Acad. Sci.: 263264. Sperelakis N. (1989) Developmental changes in membrane electrical properties of the heart. En: Physiology and pathophysiology of the heart. Sperelaki N. (ed) segunda edición. Kluwer Academic Press, EUA; 1980;595–623.
- ✓ Sperelakis N. Developmental changes in membrane electrical properties of the heart. Sperelaki N. (ed): Physiology and pathophysiology of the heart. 2ª. Edición. Kluwer Academic Pub. EUA; 1989;595–623.

Filogenia del sistema cardiovascular

- ✓ Rieutort M. Physiologie animale I. Les cellules dans l'organisme. Masson, Paris, Francia; 1982;256.
- ✓ Rieutort M. Physiologie animale 2. Les grandes fonctions. Masson, París, Francia; 1982;281.
- ✓ Schmidt Nielsen K. Animal physiology, adaptation and environment. Cambridge University Press. Segunda edición. Nueva York, E.U.A; 1979;560.

CAPITULO 7 CONTROL VITAL DEL APARATO CARDIOVASCULAR. UN ENFOQUE EVOLUTIVO.

Gustavo Sánchez Torres

El sistema cardiovascular es una trascendente red madre de control apoyada por redes subsidiarias que proporciona una perfusión sanguínea adecuada a las necesidades esenciales de los tejidos y que preserva la integridad vital de los seres humanos (Cuadro 1).

Cuadro 1. El sistema cardiovascular proporciona una perfusión sanguínea adecuada a las necesidades tisulares:*

digestivas	cerebrales
respiratorias	reproductivas
cardíacas	endócrinas
excretoras	etc, etc.**

* Determinantes del comportamiento humano.

** La función de los órganos requiere de controles locales de la adecuación de la bio-individualidad y de la coherencia de las redes de control.

Este actuar depende de una hemodinámica circulatoria efectiva generada por diferentes mecanismos adaptativos que garantizan la aportación orgánica de oxígeno y nutrientes, la extracción de deshechos, la distribución de mensajes bioquímicos y la regulación del volumen sanguíneo regional. El aparato cardiocirculatorio se ha dividido en varias partes cada una con una participación específica que garantizan el desempeño normal de numerosas redes de control interrelacionadas entre si en forma lineal o de manera de caos determinista (ver abajo). Estos ingredientes surgieron en tiempos ancestrales lo que ha permitido desarrollar regulaciones básicas del vivir de las especies. El desarrollo de estos elementos se ha logrado merced al ajuste ejercido por sistemas regulatorios neuro-cardio-vasculares o humorales como son entre otros, el simpático-autónomo, el renina-angiotensina-aldosterona, el de la vasopresina y la fracción contrarregulatoria de péptidos natriurético.

La adaptación realizada en el proceso de la evolución biológica permite adentrarse en la fisiología y en la fisiopatología del aparato circulatorio del *homo sapiens*, por lo que a continuación se hará una breve exposición de ello basados en información mencionada en otras fuentes.

Evolución del Sistema Circulatorio Vertebral.

El sistema circulatorio en animales vertebrales apareció hace aproximadamente 500 millones de años cuando los primeros peces marinos dieron origen a los peces de agua dulce en la evolución de la línea pez-anfibio-reptil-mamífero-homo. Brevemente debe recordarse que estos seres ancestrales se desarrollaron en un medio donde los ingredientes sanguíneos

eran abundantes de tal forma que la circulación estaba constituida por un sistema de baja presión con un corazón de 2 cámaras que bombea sangre a las branquias oxigenadoras y a través de arterias sistémicas proporciona a los órganos corporales oxígeno y nutrientes vitales, para después regresar la sangre por medio de venas al corazón. En los anfibios el corazón tiene 3 cavidades y la circulación está dividida en una región de baja presión que lleva sangre al pulmón y en un circuito de alta presión que oxigena y nutre a los tejidos, lo cual, según Farrier, constituye una adaptación favorable a la vida terrestre; además el sistema de alta presión es útil para contraponerse al efecto de la gravedad que impone el vivir fuera de la vida marina.

La mayoría de los vertebrados tienen un corazón de 3 cámaras mientras que los mamíferos portan 4; para Bennett, esta última situación proporciona una mejor regulación térmica y cubre con más facilidad las demandas metabólicas y de comportamiento de estas especies.

Es importante resaltar la importancia del surgimiento de los sistemas cardío-neuro-hormonales (sistemas: simpático autónomo, renina-angiotensina-aldosterona y vasopresina) responsables de la regulación del aparato cardiovascular de los vertebrados que desde entonces rige una serie de acomodados beneficiosos que culminaron, como atinadamente dice Smith en su libro “De Pescado a Filósofo”, en establecer la evolución humana.

El Sistema Simpático Autónomo.

El vertebrado viviente más antiguo carece de nervios simpáticos; estos aparecen, sin inervar directamente al corazón, en las especies evolutivas subsiguientes (lampreas, ciclostomos, etc.). Desde los teleósteos en adelante existen nervios y ganglios simpáticos que responden a la oxigenación y al ejercicio.

Debido a que el hábitat marino de los vertebrados es muy variado el sistema nervioso simpático, junto con otros mecanismos regulatorios, está adaptado a cumplir diversas demandas en el manejo del sodio, del volumen sanguíneo y de la presión arterial en medios acuosos de salinidad cambiante y, además, es particularmente imprescindible para adecuar el estrés gravitacional que permite la estancia territorial y la bipedestación. Más adelante se resaltarán propiedades específicas de estos efectos en la patología humana (Figura 7.1).

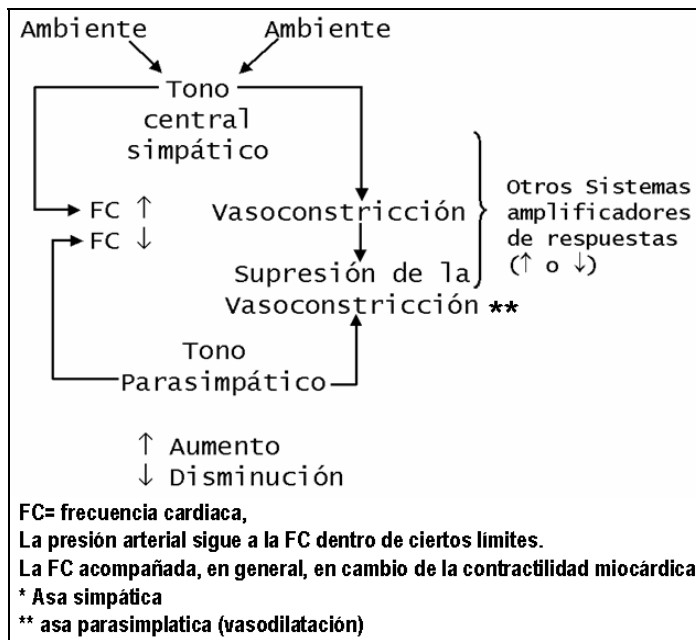


Figura 7.1. Regulación del sistema nervioso autónomo (ver texto).

Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona.

El mecanismo de este sistema evolucionó como una ayuda a los peces ancestros para navegar en aguas de diferentes salinidades. Esta presente en lampreas, tiburones, rayas y en el género teleostum y su función principal radica en conservar sodio lo que apareció un tanto tardíamente en la evolución.

Básicamente el sistema consta de receptores de estiramiento en las células juxtaglomerulares de los vasos renales que censan cambios de volumen sanguíneo y de la concentración celular de cloro en las células de la mácula densa renal, lo que regula la producción de orina, influencia que favorece el sobrevivir cuando existen bajas de la presión arterial o bien, pérdidas de volumen circulatorio. Todo ello sucede en concierto con la actividad simpática y otros mecanismos.

El principal componente del sistema es la angiotensina II proteína que tiene 3 importantes desempeños circulatorios: 1) cuando se une a receptores arteriales tipo 1 ocasiona importante vasoconstricción, 2) si lo hace en receptores tipo II situados en el cerebro provoca intensa sed capaz de aumentar el volumen sanguíneo, además incrementa la actividad central del sistema nervioso simpático y 3) la angiotensina II también actúa en las glándulas suprarrenales provocando la liberación de aldosterona fenómeno que apareció tardíamente en relación a los efectos arriba relatados la cual está

vinculada a una acción retentora renal de sodio que actúa en trastornos de depleción del ión.

Evolución de la Vasopresina.

La vasopresina es un péptido de corta longitud (se forma en el hipotálamo en la región posterior de la glándula pituitaria) y según Gayton se secreta cuando la sangre se concentra por pérdida de agua especialmente en estados de volumen circulatorio deprimido. El sistema es sentido por los barorreceptores del corazón o del cuello. Actúa a través de 2 receptores: tipo 1 (*V1a*) situados en las arterias originando elevación de la presión arterial y mediante receptores tipo 2 (*V2*) localizados en el riñón incrementa la reabsorción de agua.

Se trata del primer sistema evolutivo que apareció desde los celenterados. En reptiles un ancestro de la molécula que nos ocupa, vastocin, reabsorbe únicamente agua y no sodio, lo que es visto como una adaptación a la migración en aguas de gran salinidad versus agua dulce.

La vasopresina como tal solo se encuentra en los mamíferos y es importante en la estabilización de la presión arterial y del volumen circulatorio. Además de su liberación por barorreceptores también lo hace a través de osmorreceptores cerebrales, sobre todo cuando existe deshidratación primaria, lo que es una adaptación útil cuando escasea el agua.

Péptidos Natriuréticos.

En contraposición a los 3 sistemas ya mencionados los péptidos natriuréticos evolucionaron como sistemas contrarregulatorio cuyo desempeño es de gran eficacia adaptativa. No debe llamar la atención su aparición temprana en la línea del tiempo (existen ya en moluscos; insectos y residentes de los mares primitivos). Las hormonas natriuréticas están presentes en peces que habitan aguas de varias salinidades por lo que se piensa que evolucionaron para permitir la navegación de seres inmigrantes (salmón, anadromia), o en aquellos que viven en zonas de mareas altas (catadromia). En mamíferos terrestres tienen una acción reguladora de la presión arterial alta o cuando el volumen sanguíneo es excesivo.

Otros sistemas. La evolución ha desarrollado mecanismos muy variados que permiten la adecuación circulatoria de los órganos específicos de ser con la circunstancia funcional de ellos, lo que otorga una plasticidad del organismo, *in toto*; indispensable en una vida activa. Así, el acto de comer implica ajustes del desempeño cardiovascular que aumentan el flujo sanguíneo de las vísceras digestivas a expensas de acomodos de la red general circulatoria (disminución del flujo cerebral, muscular, esquelético, etc.) desde luego esto altera un poco la red circulatoria madre pero en general hay una coordinación entre estos menesteres que impiden desajustes de conducción sanguínea a distancia (lipotimias, etc.) comportamientos de esta naturaleza ocurren en todas las

actividades fisiológicas y suceden por el concurso de los mecanismos mencionados en la Tabla 1.

Un ejemplo notable al respecto es el siguiente; cuando se realiza una contracción tónica de un grupo de músculos se produce una vasodilatación que facilita el desempeño del acto que se está realizando, pero en el resto del organismo ocurre una vasoconstricción (especialmente en los músculos no participantes) que eleva la presión arterial sistémica, factor facilitador del flujo sanguíneo en los músculos actuantes. Esta plasticidad circulatoria es vital en la vida de los seres. El cerebro, el riñón y el corazón, por su importancia funcional, son los órganos que cuentan con redes subsidiarias más sensibles y de rápida o relativamente rápida actuación para precisar la funcionalidad orgánica.

Patología Cardiovascular.

Aunque la investigación se ha dirigido a encontrar fenómenos específicos claves en la patogenia de los padecimientos cardiovasculares, en la actualidad se considera que se trata de procesos multifactoriales en el que interactúan influencias genéticas, ambientales y epigenéticas. El amalgamamiento de estos factores es intrincado y no sorprende que se expresen opiniones que resaltan, en una forma reduccionista, la participación preponderante de alguno de ellos.

Por otra parte, el cúmulo de conocimientos logrado en las últimas décadas es enorme, lo que engendra cierta confusión y dificultad de establecer un patrón congruente que ordene los recovecos fisiopatológicos operantes, especialmente los que subyacen ciertas características epidemiológicas y biológicas de las enfermedades que nos ocupan como son: la historia familiar, el vínculo sodio-hipertensión, el bipedalismo, la inflamación, la obesidad, la resistencia a la insulina, el estrés, la diabetes, la edad y la talla, entre otras. El llevar este bagaje a la práctica sigue una serie de pasos que complican la interpretación del conocimiento básico (Figura 7.2).

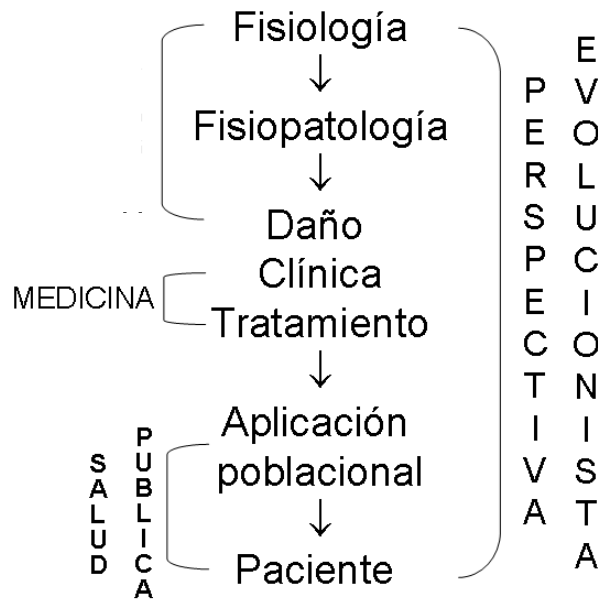


Figura 7.2. Ver texto

Central en el conocimiento patogénico de las enfermedades cardiovasculares es el no olvidar que se trata de desviaciones de los procesos circulatorios, los cuales son influidos por numerosos sistemas centrales (cerebrales) y periféricos que regulan su hemodinámica (fundamentalmente los componentes que intervienen en el modelo poiseulliano: volumen sanguíneo, frecuencia cardíaca, vasodilatación y vasoconstricción) a través de reflejos de adaptación y de sustancias vasoactivas de producción local, como son: el óxido nítrico, la norepinefrina, la angiotensina II, el péptido auricular, la endotelina, y una multitud de mecanismos básicos de sistemas de control que la biología molecular y la genética actualmente están encaminadas a desglosar (Tabla. 1) y los que en un enfoque de biología evolutiva pueden ser comprendidos mejor para ser aplicados en el manejo práctico de estos procesos morbosos.

Tabla 1. Fisiopatología de los procesos cardiocirculatorios. Factores interventores.

Órganos Sistemas	Mecanismos básicos	Biología Celular y Molecular	Integración
Riñón Sistema simpático (SN autónomo)	Adrenérgico Neurogénicos, Natriuresis de presión	Adrenalina Angio II Aldosterona Calcicreína	<u>Genes</u> control básico (órganos)
Cerebro Endotelio SRAA	Reflejos reno- renales (reno- cerebral)	Bradicinina Péptidos natriuréticos	control celular cerebro (control circulatorio)
Mecánica cardio-	Flujo-cizallamiento	Cininas	

arterial Sistemas celulares (intracrino autócrino parácrino)	Barorrecepción (presión ↑, presión ↓) mecánica arterio-ventricular Re-estructuración, etc.	Oxido nítrico prostanoides Endotelina Apoptosis Factor hiperpolarizante Vasopresina, etc, etc.	red de control. Barorrecepción reno-cerebral reno-renal, ambiente
---	---	---	---

SRAA = sistema renina angiotensina aldosterona.

La concertación de esta actividad esta fundamentalmente orientada a mantener una perfusión adecuada a las necesidades tisulares que los diversos comportamientos humanos requieren. Esto se logra por la existencia de redes de control que operan constantemente y que mantiene los parámetros funcionales a un nivel de fluctuación normal (Figura 7.3).

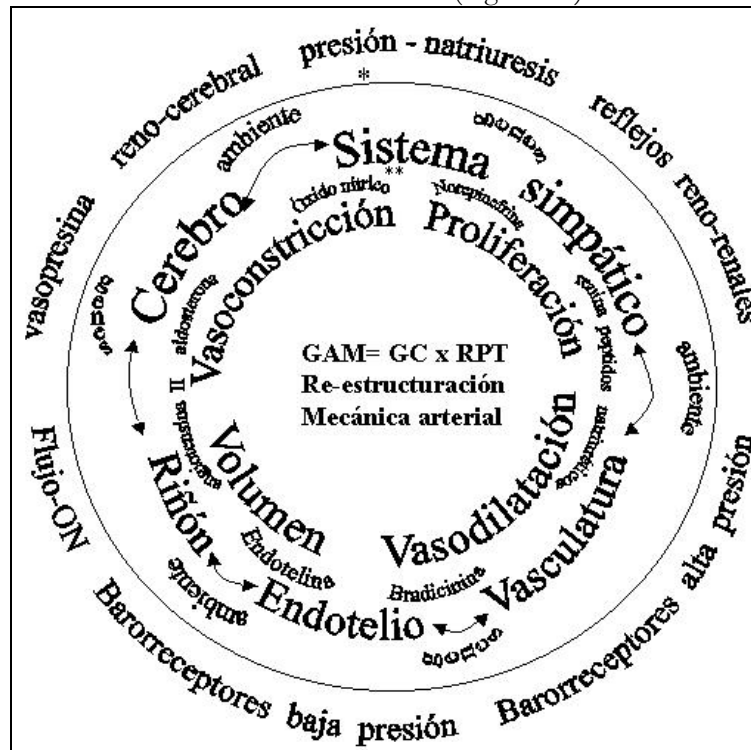


Figura 7.3. Panorama fisiológico y fisiopatológico de la circulación. Importancia de las redes de control.

Reduccionismo.

El reduccionismo como tendencia del pensamiento podría definirse como: “el todo solo puede ser explicado por la suma de sus partes constituyentes”.

El estudio del soma humano y de sus enfermedades se ha adquirido fundamentalmente a través de esta concepción y ha sido paradigma de la medicina por milenios (o sea, abundar el conocimiento de las partes más sencillas del todo con un análisis lineal causa–efecto). Sin embargo, con el adecuamiento del enfoque no–lineal al análisis, propiciado por la computación, ha sido posible observar otra naturaleza que explica la interrelación de pequeñas variables (aparentemente aleatorias y fácilmente inadvertidas) que ocasionan secuencias de propiedades emergentes, las cuales vistas superficialmente son “caóticas” pero que expresan una realidad de los fenómenos interactuantes. El caos determinista no significa azar y desorden, sino se refiere a un nuevo orden que dará luz en el estudio de los sistemas.

Interacción de los Mecanismos de Control Cardiovascular.

Un mecanismo básico de control esta formado por una cadena de elementos que regulan la función, por ejemplo, los mecanorreceptores y quimiorreceptores localizados en sitios estratégicos de la circulación. La actividad de estas estructuras expresan la función ajustadora del mecanismo, la cual se ejerce fundamentalmente por sustancias vasoactivas interactuantes entre sí. A veces paradójicamente los efectos de estas sustancias son contrapuestos (vasodilatación–vasoconstricción), lo que se debe a ciertas modalidades de los sistemas (densidad y características propias de los receptores, variación de los estímulos, participación no selectiva de otros mecanismos, etc.). Una red de control implica la actuación de varios mecanismos básicos que a su vez interactúan entre sí fundamentalmente por vía refleja o por comandos que parten de centros nerviosos centrales las cuales son influenciadas por estímulos ambientales. Ejemplos notables de este tipo de control son los sistemas de barorrecepción (Figura 7.4) reno–cerebrales y de flujo–óxido nítrico–cizallamiento.

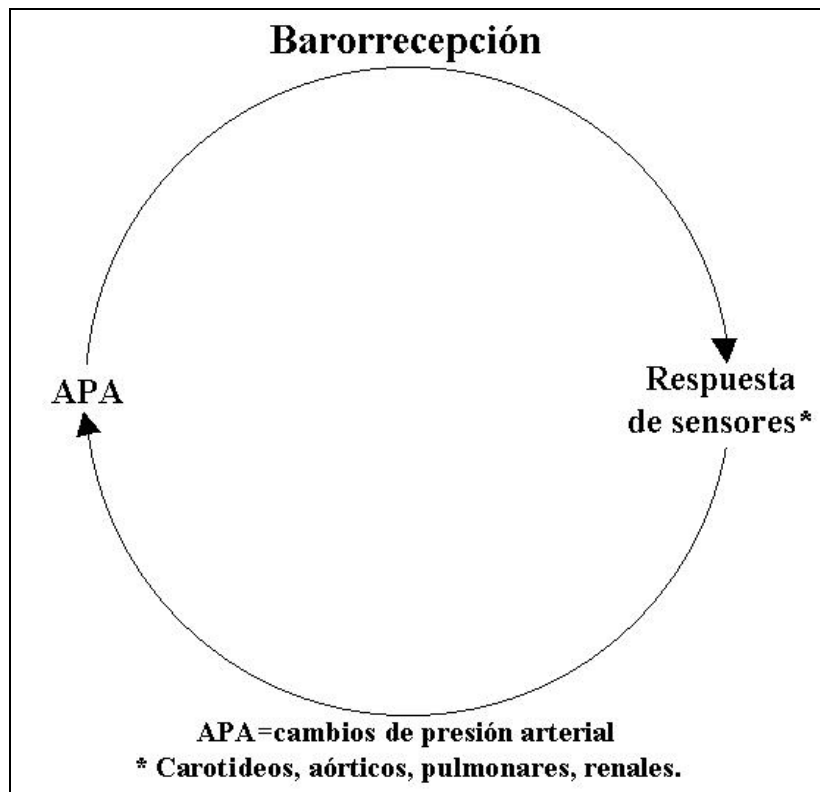


Figura 7.4. La barorrecepción constituye una red de control de la presión arterial. La falla de este mecanismo suele acompañar a los estados hipertensivos o hipotensivos.

Así, la existencia a un nivel mas alto de organización biológica de mecanismos controladores de un parámetro facilita una regulación óptima del sistema. Por demás, debe tenerse en mente que sustancias reguladoras de un mecanismo básico (por ejemplo la angiotensina II, la noradrenalina o el oxido nítrico) pueden actuar también en la interrelación con otros mecanismo de la red, lo que también agrega complejidad al entendimiento fisiopatológico.

En un análisis de esta naturaleza se suele olvidar la participación de la evolución biológica. Aunque es obvio la falta de observaciones (reduccionistas o no) directas en los pasos de estos desarrollos existen una serie de mecanismos de regulación bien definidos por la ciencia actual, los cuales no se conocen del todo en sus desarrollos evolutivos, empero, sí se sabe la función de ellos en el mantenimiento del equilibrio circulatorio general y en la adecuación regional encaminada a optimizar el desempeño de los organismos en las diferentes actividades corporales y etológicas (ethos = comportamiento).

Métodos de Estudio del Control de la Función Cardiovascular.

Un método muy empleado para investigar la influencia de un sistema regulatorio sobre un segundo es alterar el mecanismo de uno y medir la respuesta del otro (base de la linealidad y del reduccionismo), lo que no infrecuentemente conduce a resultados limitados por la falta de selectividad del sistema; por ejemplo, cuando se cuantifican las respuestas de los receptores cardiopulmonares de baja presión mediante la técnica de expansión de volumen se altera la respuesta esperada (taquicardia) en un número considerable de casos, porque “inadvertidamente” se estimulan simultáneamente los barorreceptores arteriales, lo que puede convertir el efecto en una bradicardia refleja paradójica. Ahora bien, la participación de tres o más parámetros en una interacción origina resultados sumamente complejos. Estos parámetros, en relación al vínculo estímulo-respuesta, suelen estar acoplados de manera no lineal, por lo que se prefiere tratar al sistema como una especie de caja negra que se intenta luego explicar midiendo una o pocas variables en un periodo temporal. Por ejemplo, cuando se obtienen registros de las variaciones de la frecuencia cardiaca en el tiempo, para tratar de reconocer la influencia del sistema nervioso autónomo (simpático–parasimpático) en la regulación de la frecuencia cardiaca (Figura 7.5). Las variaciones u oscilaciones de la frecuencia cardiaca en el tiempo, pueden ser analizadas por métodos matemáticos (como la transformada de Fourier) para conocer cuál es la densidad de las oscilaciones en diferentes frecuencias (Figura 7.5B), en donde se considera que la actividad simpática con modulación parasimpática se ve reflejada en el área debajo de la curva de todas las oscilaciones de frecuencia baja (*FB*, de 0.03 a 0.15 Hz), mientras que la actividad parasimpático pura se refleja en el área debajo de la curva de todas las oscilaciones de frecuencia alta (*FA*, de 0.15 a 0.4 Hz). El balance simpaticovagal momentáneo del estado en condiciones normales o patológicas se trata de conocer mediante las mediciones de estos componentes (v.g., el cociente FB/FA , el cual se ha propuesto como un indicador del balance simpaticovagal).

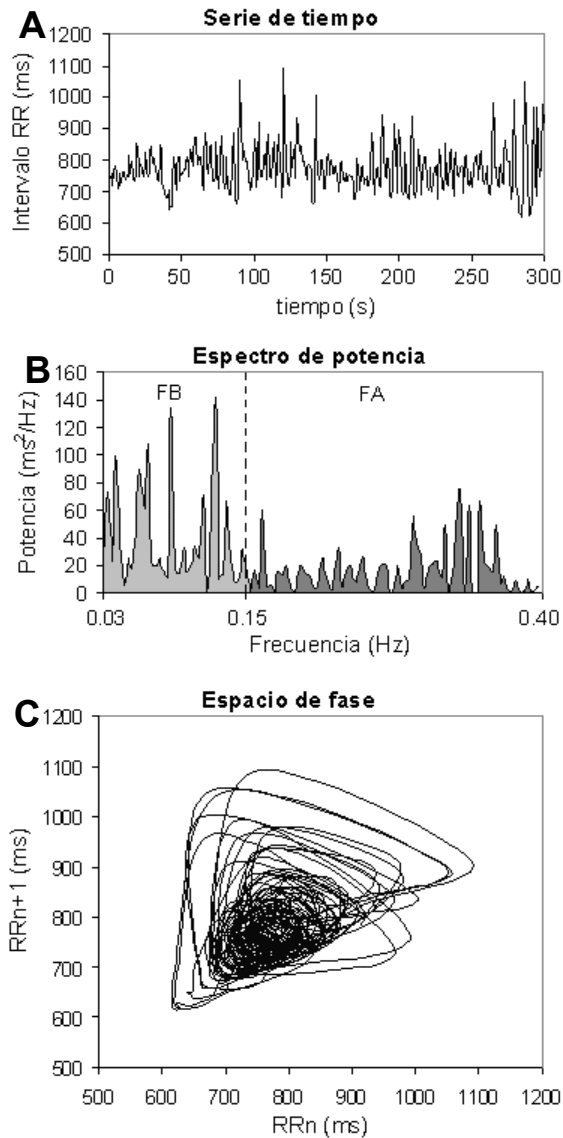


Figura 7.5. A, B y C. La variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) representa los cambios de oscilaciones en el intervalo RR con respecto al tiempo. El espectro de potencia (A) permite conocer la amplitud (potencia) que tienen las oscilaciones lentas o de frecuencia baja (FB) y las oscilaciones rápidas o de frecuencia alta (FA). En el espacio de fase (B) se grafica cada valor de intervalo RR en el tiempo n respecto al siguiente intervalo RR (en el tiempo $n+1$). En el espacio de fase (C) se forma un objeto o *atractor* donde se revelan ciclos o “trayectorias” lentas y amplias en el exterior, mezcladas con las variaciones rápidas y pequeñas agrupadas en el centro.

Debido a que dicho método ha dado resultados un tanto controvertidos, se han introducido otros procedimientos matemáticos para analizar la fisiología circulatoria, como son los que miden la dinámica no lineal, ya sea construyendo mapas de regresión o del espacio de fase (Figura 7.5C), o midiendo la dimensión fractal: el índice de Poincaré y el exponente de Liapunov. Esta metodología ha sido aplicada, por ejemplo a la hipertensión arterial en un intento por determinar el estado caótico del estado (lo que no significa, como ya se mencionó, una situación con elementos dispersos no relacionados entre sí, sino más bien un determinismo fino de los estímulos iniciales con las respuestas finales de los procesos).

Estabilización de la Circulación Sanguínea.

La estabilización de la circulación sanguínea utiliza redes de control de acción inmediata, de mediano plazo o de largo plazo que serán mencionadas a continuación.

Estabilización a corto plazo (segundos o minutos). Este proceso obviamente se caracteriza por la puesta en marcha de sistemas de actuación acelerada en los que participan fundamentalmente reflejos del sistema nervioso que operan más eficazmente a diferentes rangos de presión arterial como se señala en la Tabla 2.

Tabla 2. Control de la presión arterial

A corto plazo (segundos o minutos)

- Barorrecepción	80 – 180 mmHg
- Quimio-recepción	40 – 80 mmHg
- Isquemia – sistema nervioso central	< 50 mmHg

La adaptación cardio-circulatoria rápida es básica para mantener el equilibrio etológico del ser humano y tiene que ver con el combate biológico de las agresiones ambientales (comportamientos de huida o de lucha, enfrentamiento de amenazas, cambios climáticos bruscos, anestesia, etc.) o con la instalación aguda de procesos patológicos en los que se ponen en marcha defensas adaptativas.

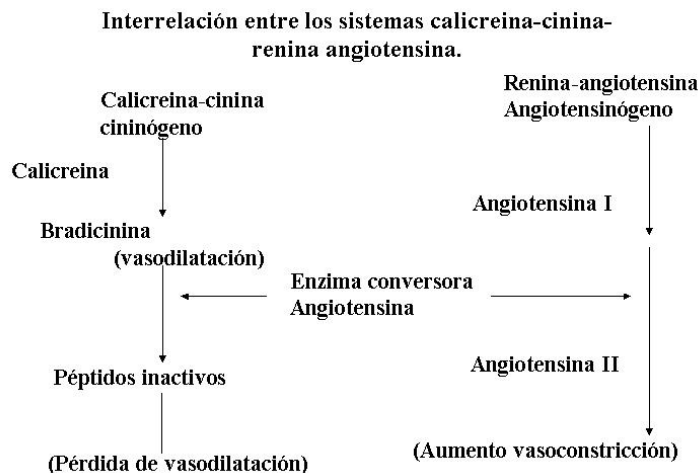
Control a mediano plazo. Cuando las necesidades circulatorias persisten por días o semanas los mecanismos neurogénicos suelen fallar, la compensación en esta situación no se logra porque, después de cierto tiempo, la actividad regulatoria tiende a regresar a su actividad previa; por ejemplo: si la presión arterial está alta los barorreceptores se saturan y dejan de actuar (“pierden su memoria”); por ello, se requiere la participación de otros sistemas como los que se anotan en el Cuadro 2.

Cuadro 2. Mecanismos de control de mediano plazo.

- Sistema adrenérgico o catecolaminas.
- Sistema renina-angiotensina: cuando la presión disminuye: la angiotensina II ocasiona vasoconstricción. Además, hay una asa vasodilatadora mediada por angio II.
- Mecanismos de relajación y constricción (varios mediadores).
- Mecanismo intercambiador de fluido capilar–espacio intersticial (con la baja de la presión capilar se produce absorción de líquido del espacio intercelular).

La investigación sobre este aspecto ha sido considerable y se ha puesto en evidencia una serie de interrelaciones entre factores compensadores. Como ejemplo, en el Cuadro 3 se resalta la interrelación vasodilatación bradicinínica y el asa vasoconstrictora del sistema renina–angiotensina–aldosterona (SRAA). Por demás, recientemente se describe otra asa vasodilatadora (angio II, 1.7) vinculada al receptor AT₂ de la angiotensina II, y otros interactuantes con procesos inflamatorios, apoptóticos y mediadores de radicales libres.

Cuadro 3. Observe la interacción entre mecanismos opuestos (Ver Texto).



Como ejemplo observe el papel primordial de la enzima convertidora en la interrelación de efectos vasodilatadores-constrictores (Cuadro 3). En el fondo el efecto depende de la densidad la distribución de los receptores particulares vasculares existentes y del tipo de disfunción inicialmente presente.

Ajustes a largo plazo. La secreción adrenal de aldosterona es un factor controlador de la circulación que puede actuar a mediano o a largo plazo. Tomando en cuenta la presión arterial cuando esta disminuye la hormona incrementa la reabsorción de sodio y normaliza el parámetro hemodinámico.

Lo inverso ocurre con elevaciones tensionales y ello persiste en situaciones crónicas.

Aquí es relevante un poderoso mecanismo denominado fluido-corporal-reno-presivo con un asa de natriuresis de presión (Figura 7.6). En efecto, numerosas observaciones demuestran que durante la elevación de la presión arterial, por ejemplo, de 100 a 200 mmHg, la excreción renal de agua y sal sube 6 tantos, de tal forma que el decremento de volumen sanguíneo que así se origina termina por normalizar el estado hipertensivo inicial. Por otra parte el descenso de la presión arterial disminuye drásticamente el volumen urinario y retiene sodio reajustando el nivel presivo circulatorio. Este mecanismo es lento, pero muy efectivo a largo plazo. De hecho, en periodos de semanas, meses o años, puede tomar el control de la regulación. Aún más, en situaciones patológicas el ajuste puede ser total en el cambio de fases de una situación normotensiva a una hipertensiva o de una hipotensiva a una normotensiva (Cuadro 4).

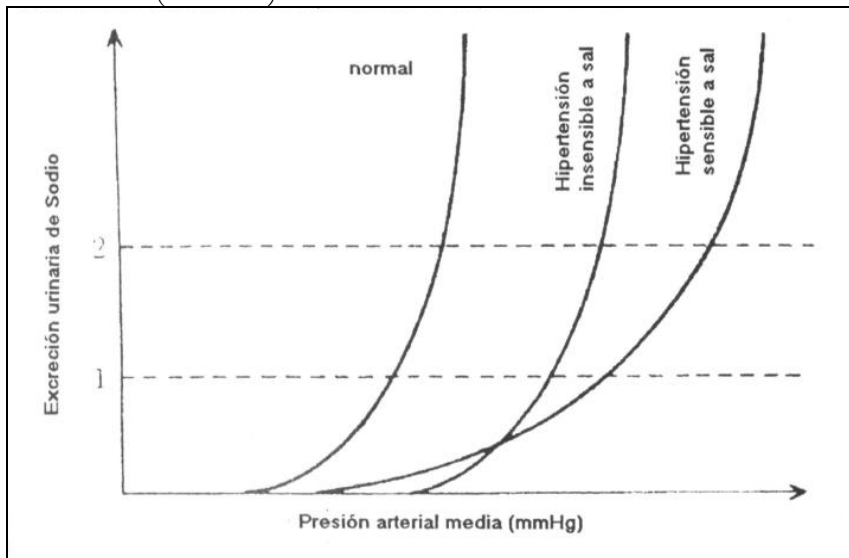


Figura 7.6. Natriuresis de presión. Observe la desviación a la derecha de los casos hipertensos. Hay un paralelismo entre casos normales y la hipertensión no dependiente a sal.

El mecanismo de realimentación de la natriuresis de presión se origina por propiedades básicas de la excreción renal sodio-agua que opera en la red de control y funciona en la forma mencionada en el Cuadro 4.

Como puede apreciarse los elementos de esta red toman en cuenta funciones vitales imprescindibles de los órganos que integran el aparato cardiocirculatorio, los cuales tienen redes complementarias que ajustan los desempeños.

El carácter lineal y no-lineal del ajuste hace que los procedimientos cardiocirculatorios se expliquen con la suma de técnicas ya sean de medición reduccionistas como caóticas deterministas, cuyos logros se esperan con gran interés.

Cuadro 4. Factores que requieren ajustes a mediano o largo plazo.

- A. Ingresos. Pérdida de agua y electrolitos: sudor, vómito, heces, quemaduras, expectoración, diálisis.
 - B. Función excretora renal alterada: disminución masa renal, estenosis renal, ↑ de la reabsorción de Na: aldosterona; norepinefrina, hormona antidiurética, efectos vasoconstrictores exagerados, etc.
- Mecanismos. Ganancia infinita del control retrógrado-corporal: $PA \downarrow - \downarrow \downarrow$ ingestión H_2O y $Na \downarrow =$ Excreción Urinaria \downarrow ; volumen sanguíneo \downarrow ; si ingestión \uparrow , volumen \uparrow , gasto cardíaco y resistencia periférica \uparrow (equilibrio ingesta-excreción).

Las redes de control y la evolución biológica. El comportamiento de los seres biológicos ha sido posible por la integración de redes de control de las diferentes funciones orgánicas dispuesta en sistemas lineales y no-lineales capaces de dar origen a propiedades emergente de indudable esencia darwiniana que generan comportamientos que dan sobrevivencia a las especies.

De hecho, el estudio de la biología identifica la regulación de sistemas esenciales en la especiación y aquí se señala algunos ejemplos.

- 1) Hipertensión en la jirafa (Figura 7.7). La adaptación de la jirafa a alimentarse en la copa de los árboles altos (ocupación de un nicho favorable) necesita de modificaciones substanciales del aparato cardiovascular con redes de control adecuadas. El alto nivel de presión arterial requerido para bombear sangre a más de 3 metros en contra de la gravedad requirió de una serie de adaptaciones morfológicas con sus reguladores dinámicos circulatorios. Básicamente la solución se encontró en elevar la presión arterial a través de originar una “enfermedad cardiovascular hipertensiva” que en la jirafa es una característica de especie básica para su sobrevivencia y que en los otros mamíferos es una genuina enfermedad.

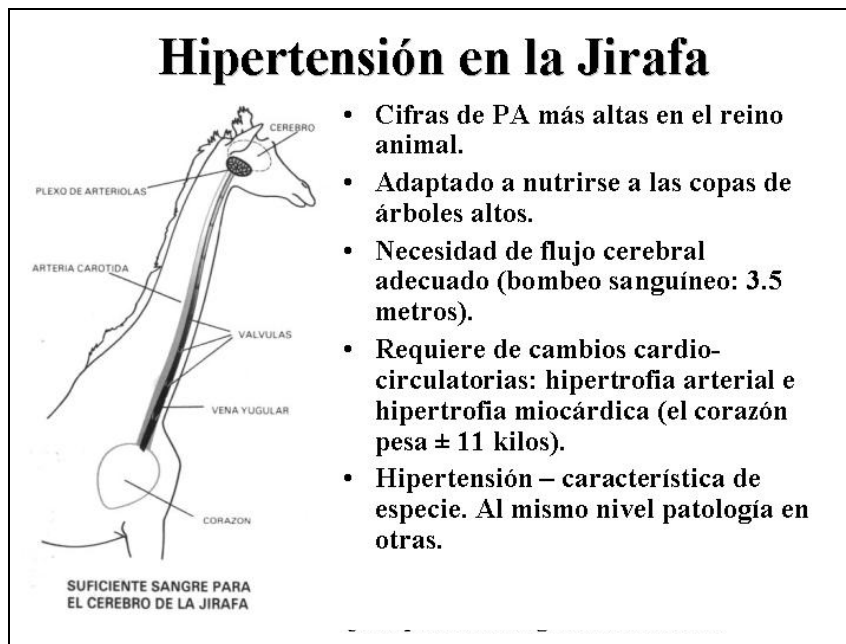


Figura 7.7. Ver texto.

- 2) Los reflejos de sumersión de los mamíferos que medran en ambientes acuosos profundos es otro ejemplo: el estado apneico requiere de disminución metabólica tisular de cuantía y de restricción de la actividad muscular, así como de una atenuación extrema de la energía circulatoria; por ello, la frecuencia cardiaca disminuye considerablemente y seguramente la presión arterial también lo hace, lo que es producto del desarrollo de redes de control surgidas de la evolución darwiniana.
- 3) Un curioso comportamiento de algunos animales (zarigüeya, por ejemplo) es defenderse de los depredadores mediante la simulación de un estado de muerte con atenuación extrema de la actividad vital (incluyendo la circulatoria) sujeta a redes de control, que a la vez hacen que la piel despidiera una secreción de mal olor que repudia el depredador.
- 4) El desmayo de las jóvenes “cloróticas” de los siglos pasado y antepasado, tiene una fisiopatología similar al síncope vaso-vagal, en esta situación por redes de comando cerebral vinculadas al ambiente social (el “objetivo” subyacente es impresionar al varón y despertar atracción sexual) enfocado a inquietudes casamenteras.

Otras patologías. Las valvulopatías en la mayoría de los casos tienen una larga historia clínica de regulación del desempeño cardiaco que permiten compensar la disfunción hemodinámica mediante redes regionales de control: moleculares, bioquímicas y hemodinámicas que mantienen un gasto cardiaco normal y una tolerancia crónica del padecimiento (mecanismos de hipertrofia,

dilatación, regulación cronotrópica, etc). Estos efectos originan por razones fisiopatológicas, aunque con cierto menoscado energético, una compensación hemodinámica que mantiene la función cardiocirculatoria con pocos o sin síntomas por temporadas variables (de acuerdo con la gravedad de la disfunción valvular). La dilatación y la hipertrofia de las cavidades cardíacas, las adaptaciones cronotrópicas y los cambios en el comportamiento etológica (sedentarismo) interactúa entre sí para proporcionar una etapa de compensación, la cual eventualmente acaba por fallar y desencadena el estadio terminal de los procesos que producen eventualmente la muerte.

El infarto de miocardio y los síndromes coronarios agudos constituyen ejemplos de la interacción de redes de control regionales y globales. La subyacente isquemia miocárdica suele afectar áreas miocárdicas enfermas que contrastan con zonas no isquémicas. Factores hemodinámicos (vasodilatación distal del área isquémica), estructurales (desarrollo de circulación colateral), mediados por regulación molecular citológica (factores favorecedores de inotropismo, tolerancia isquémica o antiaritmica, etc), y aún cambios en el comportamiento humano (inmovilidad corporal que baja el consumo de O₂) intentan menoscabar la isquemia y restaurar la actividad normal. Si a pesar de esto ocurre una disfunción global del corazón entra el cuadro de la insuficiencia cardíaca y por una segunda serie de adaptaciones aparece, un nuevo estado de compensación; finalmente, si la desadaptación progresa ocurre el deceso.

Anestesia.

A pesar de que los anestésicos actuales tienden a ser menos cardiotóxicos que los primitivos agentes, incluso se habla que la anestesia tiene un papel de protección circulatoria, la mayoría de los ahora utilizados tienen efectos sobre el control cardiovascular que el anestesiólogo debe conocer, de la misma manera que toma en cuenta las características de la función cardíaca del paciente intervenido, y sin olvidar que la inducción, la intubación o la cirugía suelen originar inestabilidad hemodinámica. Numerosos factores intervienen en estos desajustes entre los que resaltan descritos en la Tabla 3.

Tabla 3. Factores que intervienen en desajustes circulatorios transanestésicos.

- 1) Anestésicos: tipos, dosis, velocidad de administración, concentración plasmática, etc.
- 2) Características del enfermo: neonatos, niños, adultez, ancianidad, embarazo, etc.
- 3) Padecimientos: viscerales, abdominales, torácicos, cardiopatías, renales, vasculares, etc.
- 4) Alteración funcional: ausente, leve, moderada acentuada.

El desempeño cardiovascular depende de la contractilidad miocárdica, de la precarga (básicamente volumen sanguíneo) y de la postcarga (resistencias vasculares periféricas). Como se ha insistido en este capítulo estas funciones

están dotadas de numerosas redes de control cuya actividad se inicia de manera rápida para mantener el desempeño normal o casi normal del gasto cardiaco o la presión arterial, lo que se expresan en la perfusión tisular y la frecuencia cardiaca. Ello es una respuesta refleja o compensatoria a un efecto intrínseco del anestésico. El anestesiólogo no solo debe preocuparle el despertar rápido del paciente sino que debe ofrecer estabilidad cardiovascular durante el proceso anestésico, porque la estabilidad hemodinámica es parte de la protección neurovegetativa que conduce a un despertar seguro”.

Una visión rápida de la importancia evolutiva de los ajustadores neurovegetativos descrita al principio de este capítulo, especialmente encaminada a corregir defectos hemostáticos del volumen sanguínea, de la presión arterial y de la regulación electrolítica, resalta el esmerado cuidado que debe tenerse antes, durante y después de realizar procesos anestésicos.

El conocimiento de los detalles de las interrelaciones mencionadas está fuera del objetivo de esta breve alusión, aquí simplemente se resalta el papel primordial que estas relaciones tienen en el actuar anestesiológico y que en el fondo constituyen, en parte el *súmmum científico* de esta profesión.

Epílogo.

El impulso vital no puede prescindir de las redes de control. En virtud de una investigación floreciente cada día se conocen más las adaptaciones compensadoras que mantienen la vida y que esta línea de investigación resalta y ayuda a establecer terapéuticas efectivas de las complicaciones (o quizás mejor de las desadaptaciones) de la patología cardiovascular. El desarrollo reciente de esta nueva concepción, sin duda, dará frutos que beneficiará al enfermo, interés toral de nuestra disciplina.

Lectura Recomendada.

- ✓ Bader M. Molecular interaction of vasoactive systems in cardiovascular damage. *J Cardiovascular Pharmacol.* 2001;Suppl 2:57–59.
- ✓ Bennett AF. *J. Exp. Biol.* 160:1-23. Citado por referencia 6.
- ✓ Cohn JN. Structural bases for heart failure: ventricular remodelling and its pharmacological inhibition. *Circulation.* 1995;91:2504–2507.
- ✓ Dzau VJ, Packer M, Lilly LS, et al. Prostaglandins in severe congestive heart failure: relation to activation of the rennin–angiotensin system and hyponatremia. *N Engl J Med.* 1984;310:347–352.
- ✓ Farrell AP. En *Circulation of the Body Fluids. Comparative Annual Physiology.* Ed. CD. Prosser New York John Wiler and Son; 1991;509–588.
- ✓ Ferrario CM, Chappell MC, Tallant EA, et al. Counterregulatory actions of angiotensin-(1-7). *Hypertension.* 1997;30:535-41.
- ✓ Folkow E, Neil E. *Circulation.* Oxford University Person. London; 1971.
- ✓ Givertz MM, Coluss WS. New targets for heart-failure therapy: endothelin inflammatory and oxidative stress. *Lancet.* 1998;352(S1):S134–S138.

- ✓ González-Hermosillo A, Márquez A, Kostine K, et al. Vasovagal syncope, orthostatic hypotension and postural tachycardia syndrome. Is there a connection. In *Cardiac Arrhythmias*, 2006. Springer-Verlag Italia, Milan; 2004;615–624.
- ✓ González-Hermosillo AG. Orthostatic hypertension. *Cardiol Rev*. 2001;9:339–347.
- ✓ Guarner Verónica. The onthogeny and phylogeny of the circulation of the internal medium. En *Onthogeny and Phylogeny of the functions*. Ed. Verónica Guarner. Información Personal Especializada, SA de CV. Cámara Nacional de la Industria Editorial Reg. 2394, México. D.F; 1986.
- ✓ Guyton AC, Coleman AW, Cowley Jr, et al. A systems analysis approach to understanding longe-range arterial blood pressure control and hypertension. *Cir Res*. 1974;35:159–176.
- ✓ Guyton AC, Coleman TC, Granger HJ. Circulation: Over all regulation of the heart. *Ann Rev Physiol*. 1972;34:13.
- ✓ Guyton CA, Coleman GT, Allen W, et al. Relationship of fluid and electrolyte to arterial pressure control and hypertension: quantitative analysis an infinite gain feedbacks system. In *Hypertension: mechanism and management*. Eds. Onest G, Kim KE, Moyer JH. Grune&Stratton. New York and London; 1973;25–36.
- ✓ Hayano JY, Sakakivara A, Yamada M, et al. Accuracy of assessment of cardial vagal tone by heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol*. 1991;67:199–204.
- ✓ Heymans C, Neil E. *Reflexogenic of the cardiovascular system*. Boston Little, Brown; 1959.
- ✓ Kono T, Sabbah HN, Rosman H, et al. Left ventricular shape in the primary determinant of functional mitral regurgitation in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:1594–1598.
- ✓ Lerma C, Infante O, Pérez-Grovas H, et al. Poincare plot indexes of heart rate variability capture dynamic adaptations after haemodialysis in chronic renal failure patients. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2003;23:72–80.
- ✓ Lewn R. *Life at the edge of chaos*. Chicago, University of Chicago Press; 1992.
- ✓ Lowes BD, Minobe W, Abraham WT, et al. Mechanism and models in heart failure. A combinatorial approach. *Circulation*. 1999;100:999–1008.
- ✓ Lowmeier-Cowlery AW, Hall JE, Coleman TG, et al. The renin-angiotensine, system: its effect on renal retention of sodium and on long tem serrocontrol of arterial pressure. In *Circulatory Physiology*. AC Guyton (ed) WB Saunders Co. Philadelphia; 1980;188–191.
- ✓ Martin AW. Circulation and invertebrates. *Ann Rev Physiol*. 1974;36:171–186.
- ✓ Mateos JL. Caos y complejidad. En *las Ciencias de Complejidad y la Innovación médica*. Coordinadores Ruelas E, Mansilla R. CEICH-UNAM; 2005;45–69.
- ✓ Martínez-Rosas M, Carbo-Zavala R, Luna-Ortiz P. Anestésicos y protección. En *Anestesia en el Cardiópata*. Ed. Alfíl; 2009;115–130.
- ✓ Melo LG, Stainhelper ME, Pang SS. AMP regulation of arterial pressure and fluid electrohitic balance lesson, from genetic mouse models. *Physiological Genomics*. 2000;3:45–58.

- ✓ Nesse RM. The important of evolution on medicine. En *Evolutionary Medicine and Health. New Perspective*. Eds: Trevathan WR, Smith EO, McKenna JJ. Oxford University Press; 2008;416–435.
- ✓ Pearson BP. Modulation in cardiovascular control mechanism and their interaction. *Physiological Reviews*. 1996;76:193–234.
- ✓ Rojas-Pérez E. Efecto cardiovascular de los anestésicos. En *Anestesia en el Cardiópata*. Ed. Alfil; 2009;69–86.
- ✓ Ruelas E. ¿Por qué los sistemas complejos y el caos aplicados a los sistemas de salud?. En: *Las Ciencias de Complejidad y la Innovación médica*. Coordinadores Ruelas E, Mansilla R. CEICH-UNAM; 2005;970–972.
- ✓ Sánchez-Torres G. Panorama patogénico. En *Hipertensión Arterial. Fisiopatología*. Editores Sánchez TG y Baños McG. Ed. Piensa SA de CV, México D.F.; 2004;1–16.
- ✓ Sánchez-Torres G. Panorama patogénico. En *Hipertensión Arterial. Fisiopatología*. Editores Sánchez TG y Baños McG. Ed. Piensa SA de CV, México D.F.; 2004;1–19.
- ✓ Sánchez-Torres G, Posadas RC, Olvera S, et al. El sistema renina-angiotensina en la insuficiencia cardiaca compensada y descompensada. *Arch Inst Cardiol Mex*. 1981;51:147–152.
- ✓ Sánchez-Torres G, Infante-Vázquez O. Contractilidad miocárdica en la insuficiencia cardiaca. En *Anestesia en el Cardiópata*. Editorial Alfil, México D.F.; 2009;183–196.
- ✓ Sánchez—Torres G, Infante-Vázquez O. Myocardial contractility: from normality to Herat failure. In *cardiovascular failure pathophysiological bases and management*. Fourth Edition. E/C fischer Albert, Juffe Stein, and Jorge M Balague. Ediciones del Valle, Cochabamba 2407, Buenos Aires, Argentina; 2005.
- ✓ Sánchez-Torres G. Medicina Darwineana. En *Cincuenta Años de Cardiología en México. Generación 1948-1953*. Escuela Nacional de Medicina, UNAM. Ed. Comisión de Salud y Seguridad Social. Senado de la República; 2004;231–237.
- ✓ Strauss HR, Retting PB, Persson B, et al. Does low frequency power of arterial blood pressure reflect sympathetic tone?. *J Auton Nerv Syst*. 1995;54:145–154.
- ✓ Wagner CD, Mrowka B, Persson B. Complexity and “chaos” in blood pressure after baroreceptor denervation of conscious dogs. *Am Physiol*. 1995;269:H1760–H1766.
- ✓ Well EJ. From ancient seas to mode disease: evolution and congestive heart failure. En *Evolutionary Medicine and Health. New Perspective*. Eds: Trevathan WR, Smith EO, McKenna JJ. Oxford University Press; 2008;382–398.

CAPITULO 8

IMPLICACIONES EVOLUTIVAS DEL BAJO PESO AL NACER EN EL DESARROLLO DE RIESGO A ENFERMEDADES EN EL ADULTO

Verónica Guarner

Introducción.

El bajo peso al nacer es un factor de riesgo bien conocido que incrementa la morbilidad y la mortalidad infantiles. Adicionalmente, se ha observado que puede incrementar el riesgo de padecer ciertas patologías en la edad adulta como la enfermedad coronaria, la hipertensión y la diabetes.

Los modelos epidemiológicos actuales que tratan acerca de los orígenes fetales de los riesgos de padecer enfermedades en la edad adulta están siendo evaluados desde la perspectiva evolutiva y de la biología del desarrollo. Se está evaluando muy críticamente el valor adaptativo y el estado de la programación fetal. La teoría de la “historia de vida” y el concepto de epigenética, los cuales se describen en el capítulo 1 en la sección de Intercambios (tradeoffs) y alometría y en la sección de Otras Ideas evolutivas: Lamarck y la epigenética, se aplican para identificar los intercambios claves en las estrategias adaptativas que llevan a que durante el desarrollo se use la información del ambiente para orientar el diseño del desarrollo y para guiar la ontogenia hacia el establecimiento de intercambios costo/beneficio que dan preferencia a la ventaja en la supervivencia temprana contra un costo en el futuro. Este es el caso del bajo peso al nacer, el cual fuerza al individuo a desarrollar estrategias para sobrevivir en la etapa temprana teniendo un costo sobre el riesgo en la salud en el adulto. Se está estudiando el papel de mecanismos neuroendócrinos en particular el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal como un agente que dispone la colocación de los recursos dependiendo de las condiciones de la gestación, de los ambientes postnatales y del balance salud-enfermedad en el adulto. El análisis evolutivo y del desarrollo identifica al ambiente en ambos lados de la ecuación de riesgo a la salud influenciando la vulnerabilidad y las capacidades establecidas en edades tempranas y tardías a lo largo de la vida y determinando la exposición y las demandas que se han presentado a lo largo del desarrollo. (Worthman & Kuzara. 2005).

Estudios Epidemiológicos.

Alrededor de los años 70's en el Reino Unido, se reportan las primeras correlaciones entre un déficit nutricional en la niñez y una vulnerabilidad a padecer enfermedades coronarias en la edad adulta (Forsdahl. 1977). Más adelante, Wadsworth et al 1985, reportaron que la presión sanguínea en la edad, se relacionaba de manera inversa con el peso al nacer en hombres y mujeres nacidos en 1946. Años después, en el año de 1987, en Hertfordshire,

se realizó uno de los primeros estudios retrospectivos con individuos nacidos entre 1911 y 1930, que presentaron un bajo peso al nacer y/o durante el primer año de vida. Este trabajo fue publicado por Barker et al 1989, tratando de encontrar una explicación a la alta incidencia que se presentaba en esa región tanto de personas hipertensas como de muertes por enfermedades cardiovasculares en la edad adulta. Posteriormente Hales et al 1991, publicaron que después de realizar una prueba oral de tolerancia a la glucosa, el bajo peso al nacer en estos individuos, también estaba relacionado con un alto porcentaje de personas que padecían intolerancia a la glucosa o diabetes tipo 2.

Además publicó que este porcentaje disminuía progresivamente al incrementarse el peso al nacimiento. Ambos estudios proponen que influencias adversas, en particular una nutrición pobre, actúa durante el desarrollo temprano y puede dañar permanentemente el tamaño y la estructura de los órganos y tejidos.

En la India Yajnik, 2001 y Yajnik, 2004 propone que además de un bajo peso al nacer, una dieta desbalanceada durante la infancia y el cambio en el estilo de vida es el factor desencadenante de las enfermedades metabólicas. En estos estudios, se postula que la obesidad es el factor principal que influye en el desarrollo de la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2, ya que la tendencia en los hindúes a acumular una mayor cantidad de grasa abdominal es mucho mayor que otras razas pero también propone que esta obesidad se puede programar in útero.

La prevalencia e incidencia más alta de resistencia a la insulina y de diabetes tipo 2 a nivel mundial, se observa en América en los indios Pima, que pertenecen a la comunidad que vive en el centro de Arizona, y que están emparentados genéticamente con los indios que vive en el norte de nuestro país en la Sierra Madre, y que se sabe que por décadas han vivido aislados (Schulz et al 2006). En contraste con los habitantes de la Sierra Madre, los indios Pima residentes en EU presentan una obesidad extrema, relacionada con un exceso en la ingesta de calorías y una disminución en el gasto energético (Schulz, et al. 2006; Dabelea, et al. 1999). Además de la influencia de la vida temprana, la dieta y la falta de ejercicio junto con los factores genéticos al parecer en los indios Pima juegan un papel importante en el desarrollo de la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2 (Ma, et al. 2007). Sin embargo, en esta población la contribución genética y la influencia de los factores ambientales permanece en debate.

Causas Evolutivas del Bajo Peso al Nacer.

Las causas del bajo peso al nacer son aún desconocidas y existe la necesidad de nuevos acercamientos a este problema. La teoría de la “historia de vida”, la cual es la rama más dinámica de la ecología evolutiva y se describe en el capítulo 1, nos provee de una nueva perspectiva para entender un papel

potencial del bajo peso al nacer en las estrategias reproductivas humanas. La idea detrás de la explicación del bajo peso al nacer que propone la teoría de la “historia de vida”, es un intercambio entre la reproducción actual y la futura, la cual predice que en condiciones de riesgo ambiental y falta de certeza (que en los humanos se experimenta como estrés psicosocial) puede ser evolutivamente adaptativo reproducirse a una edad temprana. Una consecuencia de la reproducción temprana es la aparición de la menarca a una edad más temprana. La reproducción temprana maximiza la cantidad de descendientes, pero al mismo tiempo la teoría de la “inversión parental” asume un intercambio entre la cantidad y la calidad de los descendientes prediciendo que al maximizar la cantidad de los descendientes, la calidad disminuirá, siendo el peso al nacer una de las características afectadas. De lo anterior se puede predecir, que las mujeres que padecen estrés psicosocial, presentarán la menarca a edades más tempranas y tendrán descendientes con menor peso al nacer. Adicionalmente, la “teoría del conflicto padre-descendiente”, sugiere que el feto tratará de resistir los intentos de la madre para reducir los nutrientes destinados al producto destinando más recursos a la placenta que a su propio organismo para asegurarse una mejor provisión de recursos y así mejorar su propia calidad como individuo. De ésta manera, se alteraría la relación de peso placentario/fetal. Por el contrario, en un ambiente de bajo estrés psicosocial, la tendencia es a madurar reproductivamente más tarde, tener menor número de descendientes e invertir más recursos en ellos. Esta tendencia ha sido probada en un trabajo realizado en suiza en el que se estudiaron a 580 madres primerizas las cuales experimentaron distintos niveles de estrés psicosocial analizando las edades de la menarca y el peso al nacer de sus descendientes (Coall & Chisholm. 2003 y 2010).

Bajo Peso al Nacer y Programación Metabólica Temprana.

La importancia del tamaño como determinante de la tasa metabólica fue sugerida por Sarrus y Rameaux hace más de 160 años. El hallazgo por Max Rubner de una proporcionalidad entre el área de superficie corporal y la tasa metabólica en los perros en 1883 fue consistente con la formulación de Sarrus y Rameaux, y también indicaba una proporcionalidad entre la tasa metabólica y la masa corporal elevada a $2/3$. No obstante, análisis entre diferentes especies que se fueron compilando durante la primera mitad del siglo 20 concluyeron que la tasa metabólica basal era proporcional a la masa corporal elevada a $3/4$. Este punto de vista se mantuvo por más de 7 décadas y se aplica incluso a grupos diferentes de los mamíferos siendo conocida como la regla de Kleiber (White & Seymour. 2005).

El nacimiento de los mamíferos es acompañado de cambios profundos en la tasa metabólica, los cuales pueden ser descritos en términos de la relación del tamaño del cuerpo (regla de Kleiber). El feto presenta una tasa metabólica muy baja respecto al adulto y el neonato a término como adaptación a la baja

presión parcial de oxígeno, lo cual incrementa rápidamente su metabolismo a los niveles correspondientes a su tamaño corporal. Un aumento similar pero más lento se esperaría en los neonatos humanos pre-término o de bajo peso mientras que los animales que normalmente nacen en estados muy inmaduros son capaces de retrasar o incluso suprimir el incremento en el metabolismo postnatal en aras de ganar peso y contar con un mejor abastecimiento de oxígeno; incluso algunos neonatos de mamíferos pequeños e inmaduros presentan un comportamiento de conformidad ante el oxígeno, que incrementa su tolerancia a la hipoxia. Sin embargo, posterior al periodo perinatal, los organismos no se desvían de la regla que define la relación entre el metabolismo y la masa corporal excepto durante los periodos de hibernación (Singer & Muhlfield. 2007). La causa del mayor riesgo a padecer enfermedades como adultos puede ser resultado de un patrón distinto en los cambios en el metabolismo basal en el periodo perinatal los cuales permiten un acoplamiento a las variaciones en la presión parcial de oxígeno entre los individuos con peso normal y los individuos con bajo peso al nacer.

Filogenia del Metabolismo.

Los mamíferos se encuentran al final de una evolución metabólica gradual en el transcurso de la cual, el paso del metabolismo celular de anaeróbico a aeróbico y del ambiente acuático al terrestre establecieron las bases del incremento en la tasa metabólica (de un bradimetabolismo a un taquimetabolismo). El incremento en la tasa metabólica y la producción de calor resultante constituyeron las condiciones previas para un mejor desempeño a largo plazo y para la homeotermia que permitieron a los mamíferos y las aves invadir zonas templadas. No obstante, el incremento en la permeabilidad de la membrana, necesario para aumentar el metabolismo da como resultado un incremento en la demanda de energía (para las actividades de bomba de la membrana), lo cual lleva a una tolerancia reducida a la hipoxia en los mamíferos. Como una adaptación a las discrepancias en las estaciones entre la demanda de energía para la termorregulación y la disminución en la cantidad de alimento en el invierno algunos mamíferos pequeños incrementaron el tiempo de permanencia en el sueño de onda lenta desarrollando el estado de hibernación, el cual se caracteriza por una reducción profunda del metabolismo influenciada por la acidosis y limitada por un grado tolerable en el mantenimiento de la termorregulación. El límite más bajo de enfriamiento parece estar determinado por una tasa metabólica mínima crítica que es común a todos los mamíferos. Conforme más alta es la tasa metabólica normotérmica, más baja es la temperatura a la cual la tasa metabólica mínima es alcanzada. Dado que la tasa metabólica basal se encuentra determinada por la masa corporal, los mamíferos pequeños tienen una tolerancia a la hipotermia mayor que los mamíferos grandes. Por otra parte, la reducción del metabolismo a un nivel mínimo uniforme refleja una

inactivación de la relación tamaño-metabolismo y constituye una contraparte al incremento en el metabolismo de un nivel feto-maternal bajo a uno relacionado con un tamaño relativo más alto que ocurre después del nacimiento. El incremento del metabolismo postnatal el cual favorece el comienzo de la termorregulación, es paralelo a un incremento en la tensión de oxígeno en la transición de la circulación fetal a la adulta y permite a los neonatos mamíferos reajustar sus demandas metabólicas en respuesta a la hipoxia (Singer D. 2002).

Bajo Peso al Nacer y Riesgo de Desarrollar Enfermedades Cardiovasculares y Metabólicas.

Durante la vida fetal los tejidos y órganos pasan por periodos críticos del desarrollo. Estos periodos coinciden con etapas de división celular rápida. La programación es el proceso por el cual un estímulo o insulto en un período crítico del desarrollo tiene efectos duraderos, los cuales cambian el curso de la vida del individuo haciéndolo más susceptible a desarrollar ciertas enfermedades.

La primera respuesta de un feto a una nutrición pobre es el catabolismo de los tejidos. Una desnutrición más prolongada lleva a un crecimiento más lento del organismo, favoreciéndose en el feto la habilidad para sobrevivir con un consumo reducido de sustratos y con una tasa metabólica baja. La reducción del ritmo del crecimiento lleva a alteraciones en el crecimiento proporcional de los órganos, siendo los órganos que se encuentran en más rápido crecimiento en ese momento los más afectados. Una manera del feto de proteger los órganos vitales es alterando la distribución del flujo sanguíneo, incrementándolo a los órganos más importantes y disminuyéndolo en otras regiones. El sistema renina angiotensina se ha visto alterado en individuos con bajo peso al nacer. La estructura de los vasos también se altera presentando menor elasticidad. Los miocitos cardíacos, los cuales se diferencian terminalmente antes del nacimiento también se ven afectados siendo menos numerosos y de mayor tamaño (Osmond and Barker).

La nutrición deficiente también altera la secreción de las hormonas que median las interacciones entre la madre, la placenta y el feto. En particular se alteran los niveles del factor de crecimiento similar a la insulina IGF, los cuales son determinantes del crecimiento (Osmond and Barker).

Todas estas alteraciones provocadas por un cambio en el metabolismo del individuo en etapas tempranas de la vida se convierten en factores de programación en los individuos, los cuales se vuelven más susceptibles al llegar a la vida adulta a padecer enfermedad coronaria, hipertensión y diabetes. En la actualidad existen numerosos estudios demográficos que demuestran la asociación del bajo peso al nacer con estas patologías.

Lectura Recomendada.

- ✓ Barker DJ, Osmond C, Golding J, et al. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ*. 1989;298:564–567.
- ✓ Coall DA, Chisholm JS. Evolutionary perspectives on pregnancy: maternal age at menarche and infant birth weight. *Soc Sci Med*. 2003;57:1771–81.
- ✓ Coall DA, Chisholm JS. Reproductive development and parental investment during pregnancy: moderating influence of mother's early environment. *Am J Hum Biol*. 2010;22:143–53.
- ✓ Dabelea D, Pettitt DJ, Hanson RL, et al. Birth weight, type 2 diabetes, and insulin resistance in Pima Indian children and young adults. *Diabetes Care*. 1999;22:944–950.
- ✓ Forsdahl A. Are poor living conditions in childhood and adolescence an important risk factor for arteriosclerotic heart disease? *Br J Prev Soc Med*. 1977;31:91–95.
- ✓ Hales CN, Barker DJ, Clark PM, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ*. 1991;303:1019–1022.
- ✓ Liberman LS. Dietary, evolutionary, and modernizing influences on the prevalence of type 2 diabetes. *Ann Rev Nutr*. 2003;23:345–377.
- ✓ Ma L, Hanson RL, Que LN, et al. International Type 2 Diabetes In: Consortium, Bogardus C, Shuldiner AR, Baier LJ. Variants in ARHGAP11, a candidate gene for the linkage to type 2 diabetes on chromosome 1q, are nominally associated with insulin resistance and type 2 diabetes in Pima Indians. *Diabetes*. 2007;56:1454–1459.
- ✓ Osmond C, Barker DJP. Fetal, infant and childhood growth are predictors of coronary heart disease, diabetes and hypertension in adult men and women. *Environ Health Perspect*. 2000;108(suppl 3):545–553.
- ✓ Schulz LO, Bennett PH, Ravussin E, et al. Effects of traditional and western environments on prevalence of type 2 diabetes in Pima Indians in Mexico and the U.S. *Diabetes Care*. 2006;29:1866–1871.
- ✓ Singer D, Mühlfeld C. Perinatal adaptation in mammals: the impact of metabolic rate. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 2007;148:780–4.
- ✓ Singer D. Phylogeny of Mammalian metabolism. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2002;37:441–60.
- ✓ Wadsworth ME, Cripps HA, Midwinter RE, et al. Blood pressure in a cohort at the age of 36 related to social and familial factors, smoking and body mass. *BMJ*. 1985;291:1534–1538.
- ✓ White CR, Seymour RS. Allometric scaling of mammalian metabolism. *J Exp Biol*. 2005;208:1611–9.
- ✓ Worthman CM, Kuzara J. Life history and the early origins of health differentials. *Am J Hum Biol*. 2005;17:95–112.
- ✓ Yajnik CS. Early life origins of insulin resistance and type 2 diabetes in India and other Asian countries. *J Nutr*. 2004;134:205–210.
- ✓ Yajnik CS. The lifecycle effects of nutrition and body size on adult adiposity, diabetes and cardiovascular disease. *Obes Rev*. 2002;3:217–224.

CAPITULO 9

ENVEJECIMIENTO: UN ENFOQUE EVOLUTIVO.

Agustina Cano Martínez

Introducción.

La teoría de la evolución de Darwin sigue siendo una de las teorías con mayor cuerpo de evidencias que permiten sea uno de los referentes más aceptado para la explicación de múltiples procesos biológicos. Sin embargo, como toda teoría, no necesariamente tiene explicación para todo y esta sujeta a cambios y nuevas evidencias que la rechacen, confirmen y/o modifiquen. En este sentido, uno de los procesos del gran interés observado en los seres vivos es el correspondiente al envejecimiento, mismo que considerando a la teoría de la evolución como uno de los principales paradigmas dentro de la biología; esperaríamos nos permitiría explicarlo. Al respecto, conocemos que Darwin no trata de manera específica el tema del envejecimiento en su principal obra, “El origen de las especies”; no obstante, ante los constantes cuestionamientos por parte de sus lectores, Darwin, en las versiones consecutivas del Origen de las especies, en el apartado “Miscellaneous objections to the theory of natural selection”; plantea lo siguiente: *Un crítico ha insistido recientemente, con cierto grado de exactitud matemática, en que la longevidad es una gran ventaja para todas las especies, de modo que quien cree en la selección natural “debe arreglar su árbol genealógico” de tal manera que todos los descendientes tengan vida más larga que su progenie. ¿No podrá concebir nuestro crítico que una planta bienal o que uno de los animales inferiores pudiera extenderse a un clima frío y perecer allí cada invierno, pero gracias a las ventajas obtenidas por la selección natural, sobrevivirán de año en año por medio de sus semillas o huevos? Mr. E. Ray Lankester ha tratado recientemente este tema y concluye diciendo que, hasta donde le permite juzgar la extremada complejidad del problema, la longevidad se relaciona generalmente con el tipo de cada especie en la escala de organización, así como con el grado de gasto efectuado en la reproducción y en las actividades generales. Y es probable que esas condiciones hayan sido determinadas en gran parte por selección natural (Darwin. 1872).* En este contexto y en asociación al envejecimiento hay que considerar que la longevidad en las especies tiene que ver con su posición en la escala filogenética y con la inversión de energía para su reproducción, aspectos que involucran a la selección natural. Por lo tanto, el envejecimiento forma parte de una etapa de desarrollo de los seres vivos y podría formar parte de un proceso adaptativo. Actualmente se conocen múltiples enfoques que tratan de explicar el proceso de envejecimiento de las especies; de éstos uno de los que más evidencias científicas ha presentado y que es acorde con el enfoque evolutivo general, es el relacionado con la participación del estrés oxidativo. En el presente trabajo se muestran las evidencias actuales sobre la participación del estrés oxidativo en el envejecimiento como un proceso biológico general, desde una perspectiva evolutiva.

Generalidades De Envejecimiento, Senescencia y Longevidad.

El concepto de envejecimiento se refiere a la serie de cambios resultantes de un proceso paulatino y gradual del deterioro de la capacidad funcional que presentan los seres vivos, una vez que han alcanzado la madurez, con la reducción paulatina del equilibrio homeostático, es decir, la capacidad de recuperar los parámetros fisiológicos cuando éstos se han alterado y que por lo tanto se considera como una parte del periodo de vida de los seres vivos (Pérez y Sierra. 2009). Se trata de un proceso endógeno y progresivo probablemente debido a más de una causa, por lo que, aunque los organismos se mantengan en condiciones óptimas durante toda su vida, seguirán mostrando una velocidad de envejecimiento típicamente característica de su especie. Así, su potencial de vida máximo está determinado fundamentalmente por sus genes, más que por el ambiente. Tomando en cuenta que el concepto de senescencia se refiere al último periodo de vida de un organismo, es común que en muchos textos se utilice como sinónimo de envejecimiento; para fines del presente escrito se utilizará preferentemente como envejecimiento; excepto a nivel celular. Por otro lado los dos conceptos previamente mencionados frecuentemente están asociados al concepto de longevidad, el cual se refiere a la característica de las especies en relación al tiempo de supervivencia media; a su vez, se considera que la longevidad media está determinada sobre todo por el ambiente y en menor medida por el genotipo (López-Torres y Barja. 2008).

Generalidades Sobre Estrés Oxidativo.

La utilización del oxígeno molecular (O_2) en los organismos aerobios como último aceptor de electrones, presupone una ventaja evolutiva por la eficiencia en la producción de energía celular (ΔATP) en presencia de O_2 . El O_2 posee dos electrones no apareados con espines paralelos, esto hace difícil que capte 2 electrones simultáneamente en las reacciones que interviene y participa en reacciones univalentes. Normalmente, aproximadamente 2% del oxígeno es reducido en forma incompleta al aceptar un menor número de electrones, dando origen a compuestos intermedios inestables, llamados especies reactivas de oxígeno (ERO_s). Estos al igual que las especies reactivas de nitrógeno se reconocen como radicales libres ya que se trata de moléculas que contienen 1 o más electrones no apareados en la orbita externa, capaz de reaccionar con otras moléculas y generar reacciones químicas que pueden ocasionar daño molecular o celular. Las ERO_s son capaces de salir de la mitocondria y producir daño sobre estructuras celulares, particularmente sobre membranas, proteínas, lípidos y ADN . El equilibrio de oxidación-reducción intracelular considera la presencia de compuestos antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos capaces de destruir o neutralizar a estos radicales libres. La pérdida de equilibrio entre ERO_s y antioxidantes por la

estimulación de la producción de radicales libres, destrucción o consumo de los antioxidantes, se conoce como estrés oxidativo (Andersen y col. 2006).

Envejecimiento, Daño Celular y Estrés Oxidativo.

La teoría de la evolución y la evidencia a partir de muchas líneas de investigación sugieren que el envejecimiento es un proceso gradual de acumulación de daño en las células y tejidos, llevando eventualmente a la fragilidad e incrementando el riesgo para un espectro de enfermedades asociadas con la edad. Hay múltiples tipos de daño que pueden afectar a las células, desde las mutaciones en el ADN hasta el ataque oxidativo a las proteínas por bio-productos químicos del metabolismo celular normal. Se conoce que los organismos pertenecientes a especies de vida larga presentan un mantenimiento celular mejor que el de las especies de vida corta; sugiriendo que los sistemas de mantenimiento natural del cuerpo podrían retardar aspectos del envejecimiento. Así las intervenciones para el mantenimiento en el estilo de vida (como la nutrición y el ejercicio), para prevenir el daño y promover su reparación; son aspectos que de un u otra forma pueden abordarse de manera coherente según la teoría de envejecimiento por estrés oxidativo (Kirkwood. 2002). Más aún si se toma en cuenta que en la pirámide poblacional de la especie humana tiende a predominar la población de mayor edad y la consecuente necesidad de atención de las complicaciones médicas como hipertensión y diabetes, así como el incremento en el riesgo de enfermedades cerebrovasculares y cardiovasculares (Mendoza-Niñez y col, Videan y col. 2009; Ungavari y col. 2010).

Envejecimiento, Radicales Libres y Evolución.

El proceso de envejecimiento es muy similar entre los individuos de la misma especie, e incluso entre las especies; lo cual sugiere la posibilidad de mecanismos comunes, como los genéticos, celulares o de otra naturaleza, y de ser así, entonces es posible estudiarlos desde el punto de vista molecular o celular; teniendo como referencia alguno de los paradigmas generales de la biología, tales como la teoría de la evolución (Rose y col. 2008). Al respecto se han propuesto múltiples posturas, sin embargo en la actualidad una de las posturas que más evidencias científicas presenta es la teoría de los radicales libres con un enfoque evolutivo (Kirkwood. 2008). A su vez las teorías del envejecimiento pueden dividirse en dos categorías generales: estocásticas y de desarrollo-genéticas. Estas no son mutuamente excluyentes, particularmente cuando se considera la teoría de envejecimiento de los radicales libres/ADN mitocondrial. Recientes evidencias sugieren que la senescencia celular y el envejecimiento a nivel de organismos multicelulares son manifestaciones antagónicas pleiotrópicas de la presión evolutiva para prevenir

transformaciones malignas; es decir, que el envejecimiento podría ser el precio que hay que pagar para evitar el cáncer (Troen. 2003).

La Evidencia Experimental.

La mayoría de los estudios sobre suplementación experimental con antioxidantes indican que pueden aumentar la esperanza de vida pero no cambian la longevidad máxima. Además, los antioxidantes endógenos correlacionan de forma negativa con la longevidad máxima. Sin embargo, la intensidad de producción mitocondrial de radicales de oxígeno y el daño oxidativo al *ADN* mitocondrial son menores en los animales longevos que en los de vida corta. Los animales longevos también muestran un menor grado de insaturación de los ácidos grasos de sus membranas celulares en comparación con organismos pertenecientes a especies de vida corta. Por otra parte, la restricción calórica (reducción en el consumo de calorías) disminuye la producción mitocondrial de radicales libres y el daño oxidativo al *ADN* mitocondrial así como la velocidad del envejecimiento. Estos resultados sugieren que durante la evolución se han presentado mecanismos similares para aumentar la longevidad en asociación a la restricción calórica y durante la evolución de especies animales con distinta velocidad de envejecimiento dichos mecanismos incluyen un descenso en el estrés oxidativo mitocondrial (Barja 2005). Del mismo modo, resultados de otros estudios indican que el alto contenido de metionina en las proteínas es un factor asociado al envejecimiento y longevidad de distintas especies (López-Torres y Barja. 2008).

Composición de Biomoléculas, Restricción de Metionina, Estrés Oxidativo y Longevidad.

Se propone que mayor longevidad podría lograrse en parte por una baja generación de daño oxidativo endógeno, entre otras razones por contar con biomoléculas altamente resistentes a la modificación oxidativa, como es el caso de las proteínas y los lípidos celulares. La velocidad del envejecimiento y, por tanto, el potencial de longevidad media no sólo están relacionados con la tasa de generación de las *EROs*, sino también con la composición de las biomoléculas. Los organismos pertenecientes a especies longevas muestran tasas bajas de generación de daño endógeno pero también una composición de sus biomoléculas que es altamente resistente a la modificación oxidativa. Se sabe que al aumentar la insaturación de los ácidos grasos aumenta de forma significativa su sensibilidad al daño oxidativo. Los individuos de especies longevas de aves y mamíferos tienen membranas celulares con un bajo grado de insaturación, sobre todo debido a la baja proporción de ácidos grasos altamente insaturados con membranas que son menos sensibles al estrés oxidativo y muestran menores niveles de peroxidación lipídica y de

modificación de proteínas dependiente de lipoxidación (Pamplona y col. 2000; Pamplona y col. 2002; Pamplona y col. 2006).

Datos recientes indican que el descenso en la generación mitocondrial de *EROs* se debe a la restricción proteica y probablemente más a la restricción de la metionina en la dieta y no a la restricción calórica general. La metionina es uno de los aminoácidos más sensibles al daño oxidativo, transformándose en metionina sulfóxido en presencia de *EROs*. Los tejidos de las especies longevas tienen proteínas constituyentes menos sensibles a la modificación oxidativa debido a su contenido comparativamente menor en metionina comparado con las proteínas de las especies de vida corta. Así mismo se ha encontrado que el contenido en metionina de las proteínas celulares correlaciona negativamente con la longevidad media en los mamíferos (Ruiz y col. 2005). El contenido en metionina de las proteínas es más bajo en tejidos de aves de gran longevidad que en mamíferos de vida corta en comparación con organismos pertenecientes a especies de un tamaño corporal similar. El contenido en metionina de las proteínas suele ser menor cuanto mayor es el potencial de longevidad media de una especie y el exceso de metionina en la dieta es capaz de dañar distintos órganos vitales y de aumentar el estrés oxidativo de los tejidos con efectos negativos similares a los observados en ratas alimentadas con dietas con alto contenido en proteínas (Pamplona y col. 2006). Por el contrario, estudios recientes muestran que la restricción de metionina no sólo incrementa la longevidad de roedores, sino que también produce una serie de efectos beneficiosos como lentificar el desarrollo de cataratas, minimizar cambios relacionados con la edad en células T o disminuir los valores de glucosa, *IGF-1* e insulina en plasma de ratones (Miller y col. 2005). La restricción de metionina también disminuye la masa de grasa visceral alrededor de un 40%, los valores de insulina e *IGF-1* en plasma, así como la respuesta a glucosa de la insulina, y evita los incrementos de colesterol y triglicéridos en sangre de ratas asociados a la edad (Malloy y col. 2006). El descenso de la masa de grasa visceral apunta a que este cambio, característico de los animales sometidos a restricción calórica, quizá no se deba necesariamente al descenso en la ingesta de calorías; sino más bien a la restricción de metionina. La metionina en la dieta puede ser perjudicial debido a su conversión in vivo en homocisteína. La homocisteína tiene un grupo tiólico libre, que puede ser oxidado lo cual conduce a la formación de puentes disulfuro con proteínas. Cuando se añade glutatión oxidado (*GSSG*) al complejo I mitocondrial, aumenta su tasa de generación de radical superóxido (Taylor y col. 2003). La producción mitocondrial de *EROs* podría estar regulada también por agentes con grupos tiólicos como es el caso de la homocisteína, lo que proporciona otro posible mecanismo molecular para explicar los efectos de la restricción y de la suplementación de metionina sobre el estrés oxidativo mitocondrial, el daño oxidativo en los tejidos y la longevidad. Se sabe que la metionina es una fuente de grupos metilo para

diferentes reacciones celulares. Por lo tanto, los cambios en el grado de metilación del *ADN* podrían ser también una causa, al menos parcial, de los cambios en el valor de expresión de muchos genes que se sabe que ocurren durante la restricción calórica (Weindruch. 2003).

Conclusión.

Considerando al proceso de envejecimiento como parte de una etapa de desarrollo de las especies es posible abordarlo como un proceso biológico que tiene componentes unificadores asociados a las características evolutivas de distintas especies, particularmente en relación a los patrones de longevidad media y la correlación negativa con los procesos asociados al estrés oxidativo. Razón por la cual a pesar de que aún hace falta comprender los mecanismos precisos que regulan los patrones particulares de envejecimiento de las distintas especies; desde los procariontes más sencillos hasta los mamíferos, sin perder de vista que se trata de procesos influenciados tanto por factores genéticos, ambientales y la combinación de ambos; la teoría de los radicales libres y el estrés oxidativo desde un punto de vista evolutivo es la que por el momento permite presentar una de las explicaciones más razonable al respecto. Así que a pesar de que la Darwin en sus planteamientos iniciales no abordó de manera particular el proceso de envejecimiento; a la luz de las evidencias actuales y mientras no contemos con un paradigma alternativo, la perspectiva evolutiva como punto de referencia general de los procesos biológicos es un referente documentado para tratar de explicar dicho proceso.

Lectura Recomendada.

- ✓ Andresen M, Regueira T. y Leighton F. Estrés oxidativo en el paciente crítico. Rev Méd Chile. 2006;134:649–656.
- ✓ Barja G. Relación entre el estrés oxidativo mitocondrial y la velocidad del envejecimiento Rev Esp Geriatr Gerontol. 2005;40:243–249.
- ✓ Darwin C. The Origen of Species. Miscellaneous objections to the theory of natural selection. Forgotten Books, Easy reading series; 1872;68. www.forgottenbooks.org.
- ✓ Kirkwood TB. Molecular gerontology. J Inherit Metab Dis. 2002;25:189–196.
- ✓ Kirkwood TB. Understanding ageing from an evolutionary perspective. J Intern Med. 2008;263:117–127.
- ✓ López-Torres M y Barja G. Calorie restriction, oxidative stress and longevity. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2008;43:252–260.
- ✓ Malloy VL, Krajcik RA, Bailey SJ, et al. Methionine restriction decreases visceral fat mass and preserves insulin action in aging male Fischer 344 rats independent of energy restriction. Aging Cell. 2006;5:305–314.
- ✓ Mendoza-Núñez V, Sánchez-Rodríguez M, Correa Muñoz E. Undernutrition and oxidative stress as risk factors for high blood pressure in older Mexican adults. Ann. Nutr. Metab. 2009;54:119–123.

- ✓ Miller RA, Buehner G, Chang Y, et al. Methionine deficient diet extends mouse lifespan, slows immune and lens aging, alters glucose, T4, IGF-I and insulin levels, and increases hepatocyte MIF levels and stress resistance. *Aging Cell*. 2005;4:119–125.
- ✓ Pamplona R, Portero-Otín M, Riba D, et al. Low fatty acid unsaturation: A mechanism for lowered lipoperoxidative modification of tissue proteins in mammalian species with long life spans. *J Gerontol*. 2000;55:B286–B291.
- ✓ Pamplona R, Barja G. Mitochondrial oxidative stress, aging and caloric restriction: The protein and methionine connection. *Biochim Biophys Acta*. 1757; 2006;496–508.
- ✓ Pamplona R, Barja G, Portero-Otín M. Membrane fatty acid unsaturation, protection against oxidative stress, and maximum life span. A homeoviscous-longevity adaptation? *Ann NY Acad Sci*. 2002;959:475–90.
- ✓ Pérez V. y Sierra F. *Biología del envejecimiento*. *Rev Méd Chile*. 2009;137:296–302.
- ✓ Ruiz MC, Ayala V, Portero-Otín M, et al. Protein methionine content and MDA-lysine adducts are inversely related to maximum life span in the heart of mammals. *Mech Ageing Dev*. 2005;126:1106–1114.
- ✓ Rose M, Burke M, Shahrestani P, Mueller L. Evolution of ageing since Darwin. *J Gene*. 2008;87:363–371.
- ✓ Taylor ER, Hurrell F, Shannon RJ, et al. Reversible glutathionylation of complex I increases mitochondrial superoxide formation. *J Biol Chem*. 2003;278:19603–19610.
- ✓ Troen BR. The biology of aging. *Mt Sinai J Med*. 2003;70:3–22.
- ✓ Ungvari Z, Kaley G, Cabo R, et al. Mechanisms of vascular aging: new perspectives. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010;65:1028–1041.
- ✓ Videan E, Heward C, Chowdhury K, et al. Comparison of biomarkers of oxidative stress and cardiovascular disease in humans and chimpanzees (*Pan troglodytes*). *Comp Med*. 2009;59:287–296.
- ✓ Weindruch R. Caloric restriction: life span extension and retardation of brain aging. *Clin Neurosci Res*. 2003;2:279–824.

CAPITULO 10

LA DESADAPTACIÓN A LA ALIMENTACIÓN ACTUAL COMO ORIGEN DEL SÍNDROME METABÓLICO.

Verónica Guarner-Lans, Ma Esther Rubio-Ruiz

Desadaptación al Diseño Evolutivo.

La medicina evolucionista considera que muchas de las enfermedades que hoy nos afligen resultan de la incompatibilidad entre el diseño evolutivo de nuestros organismos y el uso que hoy le damos. Somos el resultado de millones de años de evolución biológica. Nuestros genes han evolucionado adaptando nuestro organismo a diferentes formas de alimentación que los cambios en el ambiente impusieron a nuestros ancestros. En consecuencia, nuestro diseño metabólico es el resultado del ajuste continuo a esos cambios. Ese diseño fue tan eficaz que permitió que nuestra especie evolucionara hasta el estado actual superando todas las dificultades medioambientales que encontró en su camino de millones de años y desarrollando un cerebro único en el mundo biológico. No obstante, hoy las circunstancias ambientales y la alimentación someten nuestro diseño evolutivo a un uso inadecuado y el organismo responde a esa presión con enfermedades como la obesidad, diabetes y síndrome metabólico.

El Síndrome Metabólico como una Enfermedad Derivada de la Desadaptación de Nuestro Diseño Biológico a la Alimentación Actual.

La diabetes, la obesidad, la hipertensión, la hiperlipemia o la arteriosclerosis no son enfermedades que se presenten de manera aislada y única, salvo en contadas ocasiones; lo más frecuente es que se presenten asociadas. GM. Reaven a finales de la década de 1980 las agrupó dándoles el nombre de síndrome X y describió que el posible origen de todos ellos era la resistencia a la insulina. La Organización Mundial de la Salud lo adoptó la asociación de estas patologías a finales de los 90s con el nombre de síndrome metabólico y además, amplió el número de procesos patológicos englobados en dicho síndrome abarcando todos aquellos que también son causados por la resistencia a la insulina.

Etapas Nutricionales de Nuestra Evolución.

El estudio de la alimentación de nuestros ancestros a lo largo de la evolución de la especie humana puede ayudarnos a entender la función de la insulina y de la resistencia a la insulina. Nos permite, además, entender la aparición del mono obeso y como y por qué los individuos que conservan el genotipo “ahorrador” en una circunstancia de abundancia de alimentos nos podrían predisponer a desarrollar el síndrome metabólico.

- *Primera etapa:* El *Ardipithecus ramidus*, un primate muy parecido al chimpancé actual vivía entre finales del Mioceno y comienzos del

Plioceno (hace entre 15 y 6 millones de años), en bosques tropicales húmedos y cálidos. Esta etapa corresponde a una etapa de nuestra evolución caracterizada nutricionalmente por la abundancia permanente de alimentos, en su mayor parte de origen vegetal. Estos ancestros eran vegetarianos frugívoros y folívoros que obtendrían el complemento necesario de proteínas y de grasa mediante la ingestión ocasional de algunos insectos, reptiles o pequeños mamíferos. El procesamiento de los nutrientes y en particular de la glucosa debía estar regido por la insulina por la que su sistema celular tendría una gran sensibilidad, lo que permitía una asimilación eficiente de la glucosa. El nivel de actividad física debía ser elevado ya que su vida transcurría entre las ramas de los árboles caminando trayectos cortos a cuatro patas.

- *Segunda etapa:* Coincide con la pérdida de las selvas húmedas en la que evolucionaron nuestros primeros ancestros hace aproximadamente 5 millones de años. En esta fase nos enfrentamos a la escasez de alimentos y a periodos de hambruna que serían una constante en el resto de millones de años de evolución. Un representante de esta fase de nuestra evolución es el *Australopithecus afarensis*, la famosa “Lucy” ya con bipedestación quien se alimentaba de raíces y vegetales menos nutritivos y más escasos. Este nuevo tipo de alimento necesitaba de digestiones largas y de laboriosas fermentaciones en el intestino para extraer la energía. Complementaba su dieta con las proteínas y la grasa que proporcionaba la ingestión de los invertebrados y de pequeños animales que lograba atrapar. La insulina se requería para absorber la glucosa pero en el caso de estos individuos se requería una estrategia metabólica diferente. Cada vez que encontraba comida abundante, su metabolismo debería poder reservar una porción de esa abundancia para los momentos de escasez y eso sólo se puede lograr guardando el exceso de nutrientes en forma de grasa en el tejido adiposo. El truco utilizado por la selección natural, apoyada en una serie de mutaciones genéticas, fue el desarrollo de una sensibilidad diferencial a la acción de la insulina. Algunos tejidos desarrollaron una resistencia a la acción de la insulina como el músculo, mientras el resto de las células continuaron con la sensibilidad elevada. Como muchas células tienen una capacidad fija de utilizar glucosa, el azúcar sobrante se almacenaba en forma de grasa. De esta manera la evolución seleccionó un genotipo “ahorrador” y nació el mono obeso.
- *Tercera etapa:* Hace 2 millones de años, nuestros ancestros, a causa de la escasez de los alimentos de origen vegetal, se vieron obligados a alimentarse de animales terrestres y acuáticos. Esta etapa permitió el crecimiento del cerebro el cual propició la capacidad de elaborar instrumentos de piedra y el inicio de la colonización del mundo. El representante mejor conocido de este periodo es el *Homo ergaster*. La alimentación se volvió rica en proteínas y grasas y muy pobre en

azúcares. Cuando se digieren las proteínas de la carne, en el intestino aparecen aminoácidos, muy poca glucosa y algo de grasa. La absorción de estos nutrientes desencadena un pequeño aumento de la secreción de insulina y se corre el riesgo de que la hormona introduzca dentro de las células la escasa glucosa absorbida y desencadene una hipoglucemia. La solución de la selección natural para resolver esta situación fue potenciar la resistencia a la insulina en el músculo y el hígado ya que esto permite sobrevivir una dieta pobre en hidratos de carbono y rica en proteína. Los carnívoros verdaderos, como los felinos tienden a ser insulino-resistentes. La resistencia a la insulina también fue la clave para sobrevivir los períodos de hambruna, etapas en las cuales recurrían a metabolizar las reservas de grasa. El grado de actividad física de estos ancestros era elevado fuera por deambular a través de las sabanas inmensas en busca de alimento o para huir de algún peligro.

- Cuarta etapa. *Primera parte*. Nuestros antecesores abandonaron África hace doscientos mil años y ocuparon el mundo desplazando y eliminando al resto de los homínidos que lo habitaban. Hace unos cien mil años los *Homo sapiens* colonizaron Europa y Asia y tuvieron que padecer miles de años de glaciación, alimentándose exclusivamente de la caza y de la pesca. La alimentación de estos antepasados directos era muy abundante en proteínas de origen animal, y escasa en hidratos de carbono y en grasa. Las presas que cazaban eran poco grasas y su naturaleza silvestre hacía que su grasa fuera abundante en ácidos grasos insaturados. Esta alimentación también era pobre en sodio y rica en fibra, ya que los pocos vegetales que ingerían eran ricos en hidratos de carbono lentos, y se complementaba con abundantes alimentos obtenidos de los lagos o del mar.
- *Segunda parte*. Hace unos quince mil años terminó la última glaciación y comenzó el desarrollo de la agricultura, la ganadería y posteriormente la civilización. Esto permitió que los individuos de la especie humana se encontraran con una variedad de alimentos y una abundancia nunca conocidos desde que algunos de nuestros antecesores habitaron las selvas húmedas del trópico. Las poblaciones humanas habitan en un mundo “obesogénico” con niveles bajos de gasto energético debido al sedentarismo y fuentes de alimento muy abundantes, con acceso en el mercado a productos baratos ricos en grasas y carbohidratos simples los cuales contribuyen a balances energéticos positivos haciendo que crezca la tasa de obesidad y de enfermedades metabólicas crónicas.

Teoría del “Genotipo Frugal o Económico”.

Esta teoría fue propuesta por Neel, e inicialmente fue denominada como teoría del genotipo diabético. Se basó en estudios epidemiológicos en el Oeste de Norteamérica en donde se observó una alta incidencia de diabetes tipo 2.

Esta teoría propone que genes “económicos” (o genes “diabéticos”, heredados hasta nuestros días, fueron seleccionados a lo largo de la evolución del ser humano durante el tiempo en el que los recursos (el alimento) eran escasos, del tal manera que cuando el alimento se encontraba disponible, una vez cubiertos los requerimientos energéticos inmediatos, el excedente era almacenado en forma de grasa para ser utilizada durante los largos periodos de ayuno hasta que se contara de nuevo con mas alimento. Sin embargo esta condición metabólica que resultaba ser benéfica para la supervivencia durante periodos de “ayuno” (hambre) de nuestros ancestros, actualmente puede originar resistencia a la insulina, diabetes tipo 2 u obesidad. De esta manera Neel explica la relación del bajo peso al nacer y la alta incidencia a padecer diabetes en la edad adulta.

Años mas adelante surge una teoría que lejos de desbancar a la del “genotipo” ha sido un complemento para poder explicar la relación de la carencia nutricional en la vida temprana y las enfermedades metabólicas en la vida adulta.

El Síndrome Metabólico como Consecuencia de Diferencias en la Alimentación Durante el Desarrollo Temprano y en la Vida Adulta.

A causa de que nuestros primeros ancestros, los *Ardipithecus ramidus*, vivieron durante millones de años en bosques y entornos de hidratos de carbono, el feto, la placenta y el cerebro evolucionaron en una dependencia casi exclusiva de la glucosa como combustible. Por eso, cualquier alteración de la alimentación durante el embarazo puede producir graves problemas. La programación embrionaria es un proceso bien documentado en animales por el cual la desnutrición y otras influencias adversas, al actuar durante los primeros períodos de la vida, cambian permanentemente la estructura y función de todo el organismo. Si la madre embarazada está desnutrida, su recién nacido mostrará cambios fisiológicos y bioquímicos permanentes que son adaptativos y capacitan al feto para sobrevivir y crecer, aun a costa de efectos indeseables a largo plazo; estas adaptaciones alteran permanentemente la fisiología y el metabolismo de tal forma que conducen al Síndrome metabólico y a la enfermedad cardiovascular en la vida adulta. De manera similar, cambios en la alimentación durante etapas críticas postnatales como la ventana crítica del páncreas predisponen a un mayor riesgo de padecer enfermedades en la edad adulta.

Durante la gestación y la lactancia se lleva a cabo un rápido crecimiento de todos los tejidos, que requiere de procesos de proliferación, migración y organización celular, además durante el desarrollo se establecen los niveles de regulación metabólica, también conocidos como “set-points” o puntos de regulación. Es debido a este proceso de organización que los organismos y sistemas durante esta etapa son susceptibles a ser modificados o alterados por diversos factores ambientales, por una mala alimentación. Estos factores

externos conocidos también como epigenéticos, pueden alterar sus funciones y además pueden tener secuelas a largo plazo. La vulnerabilidad a los cambios ambientales es particularmente alta en períodos críticos del desarrollo conocidos como ventanas críticas las cuales fueron discutidas en el Capítulo 8.

Ventana Crítica del Páncreas.

La explicación general de lo que son las ventanas críticas en el desarrollo y sus consecuencias en el desarrollo de enfermedades se trató en el Capítulo 5. El páncreas, al igual que otros órganos, tiene una ventana crítica durante el primer mes de vida de la rata la cual tiene repercusiones en la regulación corporal de glucosa y podría ser un elemento a considerar en la fisiopatología de la diabetes mellitus. En la rata, este periodo inicia al nacimiento y es seguido por el período de la lactancia hasta el destete en el día 21. La alimentación en esta etapa está constituida por leche materna la cual está formada predominantemente por grasas. En las ratas, si la dieta es cambiada por una dieta rica en carbohidratos, se desarrolla hiperinsulinemia y obesidad en la etapa adulta. Estas alteraciones derivan en mayor riesgo de diabetes mellitas tipo 2.

El primer mes de vida en la rata determina la homeostasis de la glucosa. Durante este período de tiempo, los niveles de glucosa y de insulina se encuentran elevados y disminuyen en el momento del destete. El glucagon decrece durante el primer mes y del día 6 al 12 postnatal sus niveles son incluso más altos que los de la insulina. Una disminución en la tasa insulina/glucagon induce glucogenolisis, gluconeogenesis y síntesis de cuerpos cetónicos. Se ha propuesto que los altos niveles circulantes de cortisol pudieran ser la causa de los niveles elevados de glucosa. Hacia el día 20 postnatal, las células beta han estado expuestas a altos niveles de cortisol y glucosa por tiempo prolongado, lo cual induciría a una pérdida reversible de la sensibilidad a la glucosa y estimularían la secreción de insulina. La curva de tolerancia a la insulina en el día 20 postnatal de la rata es plana cuando se compara con la de los adultos. Por lo anterior, el período neonatal se caracteriza por hiperglucemia y resistencia a la insulina, parecidas a las que se observan en ratas que desarrollan síndrome metabólico (*MS*).

Si se cambia la dieta durante el período de la lactancia en la rata se observa hiperinsulinemia e hiperglucagonemia, la función secretora de las células beta se altera y se observan cambios morfológicos en el páncreas. Estos cambios programan el funcionamiento de los islotes pancreáticos en la rata adulta haciendo que los animales mantengan la hiperinsulinemia en la etapa posterior a la lactancia y eventualmente conducen a obesidad en el animal adulto. De manera similar, el estado nutricional durante la etapa de la lactancia en los humanos también se ha visto que puede determinar el desarrollo de intolerancia a la glucosa en el adulto y este a su vez, predispone al desarrollo

de diabetes tipo 2. Por otra parte, el bajo peso al nacimiento en el humano es predictivo no sólo de obesidad y diabetes pero también de hipertensión, resistencia a la insulina y mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares.

Teoría de la “Programación”.

Basándose en los efectos que produce la malnutrición durante la vida temprana, las repercusiones a largo plazo sobre el metabolismo y la propensión a padecer enfermedades metabólicas en la edad adulta, se planteó la teoría de la “programación”, que describe el proceso mediante el cual una deficiencia o desbalance alimenticio durante el “periodo crítico” se “almacena” en la “memoria” del individuo (células) es decir, permanece a lo largo de la vida e inclusive esta “memoria” puede ser transmitida de una generación a otra. Esta “programación” además, genera un fenotipo ahorrador que a largo plazo propicia mayor acumulación de grasa, y una propensión a la obesidad y enfermedades metabólicas. A dicha teoría, años más tarde se le añadiría el término de “programación metabólica” o “programación nutricional”. Más que deberse a una “programación metabólica”, se trata de una “huella metabólica”, con la cual puede o no desencadenarse en la vida adulta alguna enfermedad metabólica. Sin embargo, ambos postulados tienen en común, la teoría del “fenotipo frugal o económico”.

Teoría del “Fenotipo Frugal o Económico”.

Como una explicación a la asociación entre la carencia de nutrientes durante el desarrollo temprano y las enfermedades en la vida adulta, principalmente diabetes tipo 2 e intolerancia a la glucosa se propuso esta teoría. Basándose en la teoría de la “programación”, así como en trabajos de tolerancia a la glucosa en los Indios Pima y con animales de laboratorio, se plantea que la alta eficiencia en la toma y la utilización de la glucosa mediada por la insulina, conlleva al agotamiento orgánico (páncreas, principalmente) en los individuos malnutridos en la vida temprana.

La teoría del “fenotipo” económico” sugiere que cuando el ambiente fetal es carente de nutrientes, existe una respuesta “adaptativa” en la cual el feto o el embrión optimizan los recursos disponibles hacia órganos como el cerebro a expensas de otros como el músculo, hígado o páncreas, dando lugar a un metabolismo alterado (“económico”) en la vida postnatal. De tal manera que el individuo queda “programado” para sobrevivir adecuadamente bajo condiciones precarias de alimentación; sin embargo, cuando esas condiciones carentes cambian a ser las adecuadas o más abundantes estas “adaptaciones” son perjudiciales para el individuo, dando lugar al desarrollo de las enfermedades metabólicas.

Esta teoría atribuye un papel importante a los factores epigenéticos para el desarrollo de alguna enfermedad metabólica como en el caso de los estilos de

vida sedentarios que cada día son más frecuentes en nuestra sociedad, en contraste con la vida activa a la que el ser humano estaba acostumbrado desde sus orígenes hace millones de años.

Relación de la Malnutrición con Enfermedades en la Vida Adulta.

Desde el punto de vista biológico, cada organismo que sobrevive y se reproduce está por definición adaptado a su ambiente. Una vez adaptado tiene que tener condiciones favorables para poder llevar a cabo su ciclo de vida completo y sobrevivir como especie. Un individuo desnutrido está adaptado; sin embargo, esta condición nutricional, requiere diversos ajustes tanto anatómicos como fisiológicos para poder sobrevivir en el medio restringido de nutrientes. Dichos ajustes que bajo condiciones precarias de alimentación le permiten la supervivencia, bajo condiciones de exceso le son desfavorables y se traducen en alteraciones metabólicas relacionadas con la obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedades cardiovasculares, entre otras.

Conclusiones.

Debemos tratar de adecuar nuestra alimentación al diseño evolutivo de nuestro organismo. Debemos cuidar la alimentación de la mujer durante el embarazo y la lactancia y cuidar la alimentación del recién nacido durante el periodo de la ventana crítica del páncreas.

Lectura Recomendada.

Evolución de la alimentación y de la resistencia a la insulina

- ✓ Amen-Ra N. Humans are evolutionarily adapted to caloric restriction resulting from ecologically dictated dietary deprivation imposed during the Plio-Pleistocene period. *Med Hypotheses*. 2006;66:978–984.
- ✓ Bogin B. From cavemen cuisine to fast food: the evolution of human nutrition. *Growth Hormone and IGF Research*. 1998;8:79–86.
- ✓ Campillo-Alvarez JE. El mono obeso; la evolución humana y las enfermedades de la opulencia (diabetes, hipertensión arteriosclerosis. Crítica tercera impresión. Barcelona; 2005;1–221.
- ✓ Hales CN, Barker DJP. Type 2 (non insulin dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*. 1992;35:595–601.
- ✓ Hattersley AT, Tooke JE. The fetal insulin hypothesis: an alternative explanation of the association of low birthweight with diabetes and vascular disease. *Lancet*. 1999;353(9166):1789-92.
- ✓ Leonard WR. Lifestyle, diet and disease: comparative perspectives on the determinants of chronic health risks. In: Stearns SC, Koella JC (eds) *Evolution in health and disease*. 2nd edition (2008) Oxford University Press; 2008;265–276.
- ✓ Mariani-Costanini A. Natural and cultural influences on the evolution of the human diet: background of the multifactorial processes that shaped the eating habits of western societies. *Nutrition*. 2000;16:483–486.

- ✓ Neel JV. Diabetes mellitus: a “thrifty” genotype rendered detrimental by “progress”? *Am J Hum Genet.* 1962;14:353–362.
- ✓ Phillips DIW. Insulin resistance as a programmed response to fetal undernutrition. *Diabetologia.* 1996;39:1119–1122.
- ✓ Reaven GM. Hypothesis: muscle insulin resistance in the “not so” thrifty genotype. *Diabetologia.* 1998;41:482–484.
- ✓ Wells JC. The thrifty phenotype hypothesis: thrifty offspring or thrifty mother? *J Theor Biol.* 2003;221:143–161.

Ventanas críticas

- ✓ Aalinkeel R, Srinivasan M, Kalhan SC, et al. A dietary intervention (high carbohydrate) during the neonatal period causes islet dysfunction in rats. *Am J Physiol Endocr Metab.* 1999;277:E1061–E1069.
- ✓ Aalinkeel R, Srinivasan M, Song F, et al. Programming into adulthood of islet adaptations induced by early nutritional intervention in the rat. *Am J Physiol Endocr Metab.* 2001;281:E640–E648.
- ✓ Aguayo-Mazzucato C, Sanchez-Soto C, Godinez-Puig V, et al. Restructuring of pancreatic islets and insulin secretion in a postnatal critical window. *PLoS ONE;* 2006; 1: e35. doi:10.1371/journal.pone0000035.
- ✓ Blazquez E, Sugase M, Blazquez M, et al. Neonatal changes in the concentration of liver cAMP and of serum glucose, FFA, pancreatic insulin and glucagon in man and in the rat. *J Lab Clin Med.* 1974;83:957–967.
- ✓ Breant B, Gesina E, Blondeau B. Nutrition, glucocorticoids and pancreas development. *Horm Res.* 2006;65(suppl. 3):98–104.
- ✓ Delange F. The disorders induced by iodine deficiency. *Thyroid.* 1994;4:107–128.
- ✓ Epstein M, Sowers JR. Diabetes Mellitus and Hypertension. *Hypertension.* 1992;19:403–418.
- ✓ Fowden AL, Hill DJ. Intra-uterine programming of the endocrine pancreas. *Br Med J.* 2004;60:123–142.
- ✓ Girard J. Metabolic adaptations to change of nutrition at birth. *Biol Neonate.* 1990;58(suppl.1):3–15.
- ✓ Hales CN, Barker DJ, Clark PM, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ.* 1991;3003:1019–1022.
- ✓ Hales CN, Desai M, Ozanne SE, et al. Fishing in the stream of diabetes: from measuring insulin to the control of fetal organogenesis. *Biochem Soc Trans.* 1996;24:341–350.
- ✓ Hill DJ, Duvillie B. Pancreatic development and adult diabetes. *Pediatr Res.* 2000;48:269–274.
- ✓ Imazu M. Hypertension and insulin disorders. *Curr Hypertens Rep.* 2002;4:477–482.
- ✓ Kuzawa ChW, Gluckman PD, Hanson MA, et al. Evolution, developmental plasticity and metabolic disease. In: Stearns SC, Koella JC (eds) *Evolution in health and disease.* 2nd edition. Oxford University Press; 2008;253–264.
- ✓ Lucas A. Programming by early nutrition. An experimental approach. *J Nutr.* 1998;128:401S–406S.
- ✓ McVeigh GE, Cohn JN. Endothelial Dysfunction and the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep.* 2003;3:87–92.

- ✓ Nathanielsz PW. Animal models that elucidate basic principles of the developmental origins of adult diseases. *ILAR Journal*. 2006;47:73–82.
- ✓ Neel JV. Diabetes mellitus: a “thrifty” genotype rendered detrimental by “progress”? *Am J Hum Genet*. 1962;14:353–362.
- ✓ Ohneda M, Johnson JH, Inman LR, et al. GLUT 2 function in glucose unresponsive beta cells of dexamethasone-induced diabetes in rats. *J Clin*. 1993;92:1950–1956.
- ✓ Ozanne SE, Hales CN. Early programming of glucosa-insulin metabolism. *TRENDS Endocrinol Metab*. 2002;13:368–373.
- ✓ Petrik J, Srinivasan M, Aalinkeel R, et al. A long term carbohydrate diet causes an altered ontogeny of pancreatic islets of Langerhans in the neonatal rat. *Pediatr Res*. 2001;49:84–92.
- ✓ Prescott JM, Read MS, Coursin DB. Brain function and malnutrition. *Neuropsychological methods of assessment*. John Wiley and SONS, New York; 2001;103–112.
- ✓ Srinivasan M, Aalinkeel R, Song F, et al. Adaptive changes in insulin secretion by islets from neonatal rats raised on a high carbohydrate formula. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000;279:E1347–E1357.
- ✓ Srinivasan M, Laychock SG, Hill DJ, et al. Neonatal Nutrition: Metabolic programming of pancreatic islets and obesity. *Exp Biol Med*. 2003;228:15–23.
- ✓ Waterland RA, Garza C. Potential mechanism of metabolic imprinting that lead to chronic disease. *Am J Clin Nutr*. 1999;69:179–197.
- ✓ Waterland RA, Garza C. Early postnatal nutrition determines adult pancreatic glucose-responsive insulin secretion and islet gene expression in rats. *J Nutr*. 2002;132:357–364.
- ✓ Waterland RA, Michels KB. Epigenetic epidemiology of the developmental origins hypothesis. *Annu Rev Nutr*. 2007;27:363–388.

CAPITULO 11
INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA.
Un ejemplo de la disparidad de ambientes ancestrales y estilos
recientes de vida.

Gustavo Sánchez Torres

Introducción.

Tocar aspectos evolutivos en relación a la insuficiencia cardiaca congestiva no deja de tener sorprendentes implicaciones. Según Weil el ahondar en este tema resalta la trascendencia del porqué factores evolutivos han interactuado con los ambientes industrializados modernos en los que el *homo sapiens* ahora vive y que hacen que la prevalencia del cuadro que nos ocupa y de otras manifestaciones patológicas tengan una inusitada prevalencia, lo que seguramente casi no existía en tiempos remotos. Varios investigadores (William Nesse) indican que las variaciones anatomofisiológicas darwineanas, modeladoras de la anatomía y función del ser humano actual a través de la selección natural constituyen mal adaptaciones en ambientes contemporáneos que contribuyen al desarrollo de procesos patológicos. La insuficiencia cardiaca es el final de la historia natural corta o larga de las enfermedades cardíacas y constituye un ejemplo del camino arriba señalado; por ello, el pormenorizar elementos evolutivos puede ayudar a entender consecuencias que sin duda tenderán a mejorar el manejo del problema.

Es importante iniciar esta presentación haciendo hincapié en las características etiopatogénicas, patológicas, clínicas y epidemiológicas del cuadro que nos ocupa, lo que se hará a continuación.

Trascendencia de la Insuficiencia Cardíaca.

La insuficiencia cardiaca es una complicación temida en la evolución de las cardiopatías. En efecto, la aparición de esta contingencia no sólo mina la capacidad física y ensombrece el pronóstico de quien la padece, sino que obliga al médico tratante a buscar sus causas y establecer posibilidades terapéuticas, lo que consume recursos económicos comunitarios, hospitalarios o personales y engendra manifestaciones psicológicas y sociales en las personas allegadas al entorno familiar o laboral del enfermo.

Desde el punto de vista biológico esta alteración se presenta cuando un daño miocárdico de cuantía ocasiona un estado circulatorio anormal que trastorna la actividad de la bomba cardiaca (disfunción sistólica) o produce una alteración relajativa (disfunción diastólica) de cualquiera o de ambos ventrículos. La escala temporal en la que se establecen estas complicaciones es variable y se puede dividir en fases aguda o crónica, siendo ejemplos de la primera, entre otras, la instalación rápida de una miocarditis difusa o el desarrollo, en minutos u horas, de una extensa isquemia o un infarto miocárdico como ocurre en las obstrucciones coronarias; por lo que respecta

a la falla cardíaca crónica –esta revisión se concentra en ella–, es producto de una larga etapa en la que una nocividad larvada acaba por afectar la función global del corazón, una vez que los mecanismos compensadores intracelulares o de regulación circulatoria claudican ante la magnitud de un daño desusado. El desarrollo de esta vicisitud es en gran parte prevenible, sin olvidar que en un número considerable de casos conlleva problemas socio-económicos, de organización de servicios cardiológicos comunitarios o de una práctica médica general o especializada subóptima.

Epidemiología.

Hace 5 o 6 décadas White y Chávez, estimaban que prácticamente el 50% de los sujetos cardiopatas tarde o temprano desarrollaban y morían de insuficiencia cardíaca. En poblaciones de un hospital general Klainer refiere de 1% a 2% de casos de casos de ella. Esta cifra en un centro cardiológico en 1958, fue de 26.4% (entre 70 admisiones consecutivas) y en 1990–1991, en sujetos de una clínica externa cardiológica fue de 249 casos (5.9%) entre 4315 pacientes. En poblaciones extra hospitalaria, por otra parte Gibson en 1960 en 2 comunidades rurales, encontró una prevalencia de esta disfunción de 9 a 10/1000 casos con un aumento considerable en la edad avanzada y una incidencia anual de 4.2 ejemplos. En Framingham se refiere una prevalencia de 1% (en 5,192 casos seguidos por 20 años) en personas de 50 a 59 años y un incremento (10% entre ancianos de la octava década). En Canadá entre 1800,000 decesos ocurridos en 1985, 8% fueron debidos a esta claudicación cardíaca y ello afectó sobre todo a poblaciones de edad avanzada. En México en la clínica de diagnóstico de un hospital cardiológico, en un año se registraron 36 casos (nuevos) de 446 ingresos (8%).

Mortalidad.

En 56 casos seguidos en el Instituto de Cardiología de México en casos de ICC no responsiva a tratamiento médico la mortalidad en 4 años fue de 64%. En ellos la actividad de las catecolaminas y de la renina plasmática, así como de la aldosterona estuvieron sumamente elevados, indicando que hubo una desusada estimulación de estos sistemas de carácter inoperante, Kannel menciona en 4 años de seguimiento un 38% de decesos en un grupo semejante. En observaciones recientes el péptido natriurético cerebral suele estar elevado y constituye un marcador importante de letalidad.

Factores de Riesgo.

Tratándose de una complicación más que de una enfermedad la insuficiencia cardíaca es influida por numerosos factores de riesgo. La hipertensión arterial emerge como un elemento relevante en Framingham, por ejemplo, este antecedente estuvo presente en el 75% de los casos y fue un vínculo de carácter independiente con significancia estadística; la cifra de presión

sistólica tuvo mejor correlación que la diastólica (índice de 0.643 vs 0.466) en el desarrollo del síndrome congestivo y este último aparece tres veces más en los hipertensos sistólicos, diastólicos o mixtos que en grupos sanos, hecho indicativo de la posibilidad de prevenir con efectividad esta complicación, como ha sido encontrado por otros autores.

La diabetes mellitus es otro proceso íntimamente relacionado a la insuficiencia cardíaca la tuvieron: 16% de la población en Framingham y 17.3% en 249 casos analizados por nosotros (Tabla 1). Entre otras ligazones relativamente frecuentes destacan la obesidad (especialmente en mujeres) la proteinuria, el tabaquismo y la tasa de colesterol, el alcoholismo aunque de correlación variable.

*Tabla 1. Factores de riesgo en casos con insuficiencia cardíaca congestiva, según etiología (comparados con casos sin disfunción ventricular)***

Cardiopatías	N	T%	A%	D%	Ob%
	IC/SD	IC SD	IC SD	IC SD	IC SD
Reumática	102/1030	2.9/7.2	1.9/2.3	6.8/2.7	9.8/11.1
Isquémica	52/817	53.8/31.7 **	19.2/11	25/21	38.4/33.9
Hipertensiva	36/423	27.1/14.1 *	5.5/5.4	38.8/17.4	16.6/46.8
Miocardiopatía	14/82	42.8/20.3 **	21.4/18.2	14.2/6	21.4/19.5
Congénita	13/475	15.3/3.1	7.6/2.1	7.6/1.4	7.6/9.4

N=número; T=tabaquismo; A=Alcoholismo; D=diabetes mellitus; Ob=obesidad; IC=casos insuficiencia cardíaca congestiva; SD=casos sin disfunción ventricular. *

p<0.005 ** p<0.05

** No se incluyeron con patología miscelaneas.

Etiología.

Las causas del síndrome cardiocongestivo son consecuencia de la variabilidad de los factores etiológicos que engendran la patología cardíaca y varía importantemente en el transcurso del tiempo y en entidades geográficas diferentes.

La identificación de estas situaciones no es fácil y depende de observaciones fidedignas de los múltiples factores participantes no siempre accesibles. No obstante, puede decirse que a principios del siglo pasado no eran infrecuentes ejemplos de avitaminosis (escorbuto), estreptococias, fiebre reumática, glomerulonefritis con participación cardíaca, cardiopatía cobalto-alcohólica y procesos infecciosos con participación miocardiopática. La famosa transición epidemiológica, producto de la evolución cultural de la medicina ha cambiando las causas de esta patología. En datos recientes es notable la virtual desaparición en esta etapa de la cardiopatía reumática y el surgimiento de procesos ateroscleróticos e hipertensivo como principales elementos de daño. Conviene referir lo acontecido en la cardiopatía reumática.

Se sabe desde fines del siglo antepasado la primera mitad del pasado que el reuma cardiaco atiborraba los pabellones hospitalarios de ejemplos premortales del mal. La emergencia de la cirugía pospuso la edad de aparición del deterioro hemodinámico y en forma recién al avance y la profilaxis de los brotes activos del reuma han hecho casi desaparecer este panorama (ver Capítulo 16).

Fisiopatología.

Insuficiencia Cardíaca. La definición del síndrome que nos ocupa implica “una falla de la bomba cardíaca para proporcionar un flujo adecuado a las necesidades metabólicas de los tejidos o bien a que esta función solamente se realiza con gran consumo energético y con elevadas presiones intracavitarias”. El *primo movens* de este cuadro es la disminución del gasto cardíaco, lo cual establece un estado circulatorio hipovolémico capaz de ocasionar invalidez o la muerte. Sin embargo, en la mayoría de los casos intervienen una serie de redes de compensación que normalizan o al menos atenúan el estado crítico desencadenado por la falla hemodinámica. Entre estas últimas destacan la retención renal de sodio y la puesta en marcha de los sistemas adrenérgicos, renina–angiotensina–aldosterona, la activación de familias de substancias vasodilatadoras (peptidonatriurético, óxido nítrico, prostaglandinas) y otras proteínas (endotelina, factor de necrosis tumoral, citocinas) que intentan minimizar la disfunción al reforzar la retención de Na^+ , incrementar la contractilidad cardíaca y favorecer el flujo periférico para mantener una adecuada circulación de los órganos vitales. Esta actividad, inminentemente compensadora, es producto del actuar de los modelos “cardio–renal”, “hemodinámico” y “neurohormonal” de la disfunción cardíaca, lo que habitualmente subyace una etapa poco o no sintomática. El efecto ajustador de los reguladores de la hemodinámica desviada ocurre fundamentalmente por el aumento del volumen sanguíneo ocasionado por la retención renal de sodio, lo que favorece, a través de la Ley de Starling una contracción cardíaca efectiva que permite restaurar el volumen sanguíneo. Además el efecto vasoconstrictor de los sistemas regulatorios mantiene la presión arterial mejorando la perfusión tisular (Figura 11.1). Empero, si la función alterada es importante o los mecanismos compensadores se sobresaturan o fallan emerge la insuficiencia cardíaca con sus manifestaciones floridas.

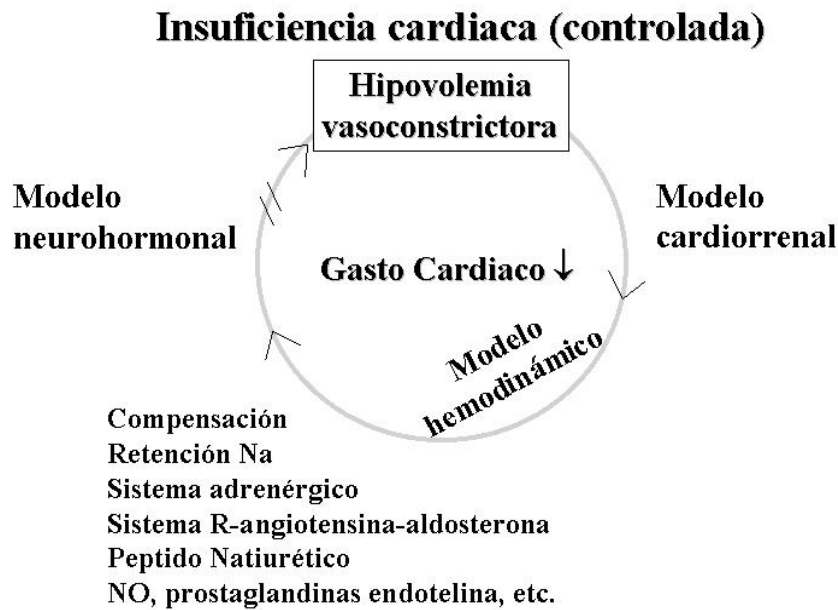


Figura 11.1. Mecanismos de control (ver texto).

Falla de los mecanismos mecánicos de regulación. Un punto patogénico oscuro lo constituye el paso de un estado compensado a uno avanzado y refractorio a las medidas terapéuticas. Se considera que la estimulación crónica neurohormonal produce una reestructuración ventricular (remodelación), la cual inicialmente es propicia, pero que al andar del tiempo deteriora el desempeño del corazón y subyace el curso deleterio del síndrome, al cual se añaden una serie de alteraciones biológicas que agravan el estado congestivo (Cuadro 1).

Cuadro 1. Cambios biológicos de agravamiento de la insuficiencia cardiaca.

Alteración en la composición de los cardiomiocitos.

- Pérdida de células contráctiles:
 - Necrosis reparativa
- Apoptosis:
 - desencadenada por:
 - estrés oxidativo,
 - angiotensina II,
 - catecolaminas
- Troponinemia 1 crónica: marcador de muerte celular
- Matriz extracelular alterada productora de:
 - fibrosis perivasculare
 - fibrosis intersticial
 - activación de metaloproteinasas que promueven adelgazamiento y dilatación

Los mecanismos mecánicos son básicos en el desfallecimiento, así: la geometría ventricular de elipsoide alargado a un esferoide característico de un estado avanzado es menos eficiente y simplemente es el resultado del efecto continuo de la patología básica (Cuadro 1), aunque otros consideran que la reestructuración engendra nocividad por si misma relacionada a otros factores mecánicos (Cuadro 2). La situación resalta la resistencia terapéutica de algunos casos cuya única solución es el trasplante cardiaco. Sin duda, la investigación futura desglosará la interrelación de los mecanismos intracelulares, moleculares y de la matriz extracelular y dará pautas terapéuticas firmes.

Cuadro 2. Efectos mecánicos de agravamiento de la insuficiencia cardiaca.

- Esfericidad del ventrículo izquierdo:
 - Aumento del volumen telediastólico
 - Hipoperfusión
 - Insuficiencia mitral funcional
 - Sobrecarga sistólica anterógrada
- Asincronismo ventricular
- Desacoplamiento aorto-ventricular:
 - Sobrecarga sistólica retrógrada
 - Insuficiencia coronaria

Sistemas Reguladores de la Circulación.

En párrafos anteriores se hizo hincapié en el papel de los sistemas regulatorios de la circulación en la atenuación o en su ulterior ineficacia del desfallecimiento cardiaco, por lo que se hará una condensada alusión del establecimiento de ellos (ver además Capítulo 7).

Durante la evolución de un corazón unicavitario y de un sistema circulatorio de baja presión características de los aparatos cardiovasculares primitivos se pasó, finalmente, a un corazón tetracavitario y de alta presión. Sin duda esto último está adaptado a tener respuestas rápidas estrechamente vinculadas a la particular etología (ethos=comportamiento) del *homo sapiens* en relación a la bipedestación y a el gasto energético de sus actividades. Por otra parte, el reto ortostático implica por efecto de la gravedad una acumulación de volumen sanguíneo a las extremidades inferiores y a los órganos viscerales del abdomen de cerca de 600 c.c. a expensas de una disminución supraflebotática del flujo al corazón y al cerebro. Sin el concurso de una actividad barorreceptora neuro-cardio-arterial esto ocasionaría isquemia cerebral y un estado pre-síncope o síncope. Esto no ocurre por la puesta en marcha de mecanismos que ocasionan vasoconstricción arterial, aumento de la frecuencia cardiaca, y elevación de la presión arterial que normaliza la circulación e impide el trastorno del estado de alerta. Sin la acción de estos sistemas no sería posible ejercer una bipedestación etológica; la integridad de una circulación de “alta presión” y dotada de actividad cardiaca de rápida

acción favorece el comportamiento humano al ponerse de pie (ver Capítulo 12). Así mismo esta respuesta proporciona un desempeño funcional del cuerpo humano que permite acelerar el metabolismo tisular, especialmente el muscular, y favorecer la disipación del calor generado, todo esto en aras de un comportamiento vital.

Insuficiencia Cardíaca Congestiva en el Contexto de la Evolución.

El *homo sapiens* es el resultado de muchos años de evolución biológica y que en la actualidad padece un considerable número de enfermedades, entre las que destacan las del aparato cardiovascular. Observaciones recientes sugieren que la confrontación al ambiente moderno del bagaje ancestro paradójicamente constituye una desadaptación al diseño que logró la evolución anatómica y funcional del hombre. Las dificultades ambientales encontradas en el tránsito de los tiempos permitieron el desarrollo, no solo, de un cerebro biológicamente único, sino de trascendentes modeladores de la función del corazón y del sistema circulatorio para solucionar los retos gravitacionales asociados al bipedalismo y las enormes demandas metabólicas de su regulación térmica. Para alcanzar estos logros ha sido de vital importancia la evolución de mecanismos neurales y hormonales reguladores de la circulación sanguínea, los cuales persisten hasta la actualidad. En efecto, en los seres vertebrados la aparición de los sistemas aquí señalados, ha sido crucial para solventar las vicisitudes que impone la vida terrestre, ver Capítulo 7 y Cuadro 3.

Cuadro 3. Principales características evolutivas de los sistemas de adaptación de la circulación sanguínea.

Agonismo			
	Simpático autónomo	Renina-angiotensina aldosterona	Vasopresina
Origen	Teleosteos	Lampréas, tiburones	Celenterados en adelante
Sitios de Formación	Nervios simpáticos y ganglios	Vasos renales, yuxtaglomerulares, mácula densa	Hipotálamo, glándula pituitaria
Proteínas activa	Norepinefrina, epinefrina	Renina-angiotensina Angiotensinógeno-angio I-angio II-aldosterona	Vasocin (ancestral) vasopresina
Principales efectos	Reabsorción de agua, vasoconstricción, contractilidad miocárdico	Producción orina, sed, vasoconstricción, presión arterial, retención sodio	Hipovolemia, deshidratación, vasoconstricción
Consecuencias adaptativas	Conservación renal de sodio	Navegación en aguas de salinidad variable	Liberación aldosterona.

	Ajustes de volumen sanguíneo	(catadromía y catadromía)	Regulación presión arterial
	Reptidos natiuréticos Excreción sodio, vasodilatación, hipovolemia, normalización de la presión arterial ↑ Angio= angiotensina Contraagonismo		

Eaton y Koner, fueron los primeros en resaltar que en tiempos recientes el mal que nos ocupa está vinculado sobre todo a la aterosclerosis coronaria y es, en parte, consecuencia tanto de una nutrición moderna como de factores que conciernen a la medicina darwineana. La emergencia del hombre en la parte final del periodo paleolítico (hace $\pm 100,000$ años) impulsó la sobrevivencia durante la actividad cazadora–recolectora que manifestó en esta primera etapa. Una breve mirada al Capítulo 2 de esta obra resalta las vicisitudes contempladas en estos inicios. No cuesta trabajo entender la trascendencia de la participación del bagaje neurohormonal nutricional y metabólico adquirido por la evolución de la clase vertebrata para lograr el fin adaptativo; como ejemplo, Weil hace hincapié en la participación de estos mecanismos regulatorios cuando el hombre primitivo era asediado por depredadores. Necesitaba huir de ellos: caminar, trepar, correr, cubrir largas distancias, mantener el bipedalismo y empapado en sudor y quizás sangrando retornar al campamento residencial para ponerse a salvo, lo cual no hubiera podido hacerlo sin el concurso de la actividad neuroendocrina que regula el bipedalismo, la presión arterial y el volumen sanguíneo. En otras palabras la sobrevivencia paleolítica dependió de organismos biológicamente equipados para combatir los retos ambientales. Por otra parte, no existen en la actualidad *homo sapiens* primitivos ni homínidos sobrevivientes para estudiar aspectos fisiológicos, empero, algunos autores piensan que la insuficiencia cardíaca congestiva no era común en ellos. Basan esta especulación en que la dieta paleolítica era abundante en proteínas altas y en vegetales, baja en grasas, generosa en frutas y carbohidratos simples y pobre en sodio; además no fumaban ni consumían alcohol y utilizaban una importante energía en caminatas largas para obtener alimentos vegetales o animales, factores todos protectores de daño cardiovascular.

Algunas observaciones realizadas en pocas comunidades contemporáneas de tipo cazador–recolector que todavía existen avalan esta forma de pensar. Por ejemplo, algunas etnias que habitan en Botswana viven con estilos de vida antiguos en los que la prevalencia de obesidad o de sobrepeso es baja; además ingieren poca sal y la hipertensión arterial es rara. En otras poblaciones la presión arterial no aumenta con la edad y tanto el colesterol sanguíneo elevado y la diabetes mellitas tipo 2 están muy poco representados. Por su

parte la mortalidad esta vinculada sobretodo a procesos infecciosos y la muerte por problemas cardiacos es mínima.

En los últimos 100,000 años ha ocurrido un cambio ambiental notable no solo de tipo climático sino sociocultural, especialmente prevalente desde la revolución agrícola de hace 10,000 años y de la reciente industrial. Los cambios han sido un tanto cuanto abruptos y no han dado tiempo a que entren en juego mecanismos de selección natural. En otras palabras, el ambiente moderno en que vivimos sobrecarga a nuestros cuerpos en una forma no contemplada en toda nuestra historia evolutiva. Sumarizando lo ocurrido podemos decir que hemos tenido que pasar de una dieta escasa y pobre en grasa y carbohidratos simples y de un estado de vida de ejercicio extremo a una dieta abundante en calorías grasas y de productos fritos (en virtud de la domesticación animal), generosa en sal y con hábitos sedentarios. Por demás, ingerimos alimentos procesados en azúcares compuestos, poca fibra y nos exponemos a alcohol y tabaco. Así nos hemos transformado en diabéticos, hipertensos, hipercolesterolémicos, alcohólicos y fumadores, padecimientos que afectan al aparato circulatorio. Por lo tanto no debe llamar la atención, el carácter epidémico actual de la enfermedad cardíaca y de su complicación, la insuficiencia cardíaca congestiva.

Conclusiones.

Recopilando: básico en el entendimiento del porqué la insuficiencia cardíaca constituye una verdadera epidemia de alta mortalidad en esta época es integrar 2 factores: 1) la ancestral adaptación a la gravitación y a un ambiente pobre en sal y agua y 2) el aumento de enfermedades cardíacas que actualmente contemplamos. En el primer punto resalta la participación de mecanismos neurohormonales destinados a la adaptación de la vida terrestre ocurrido desde hace cerca de 500,000 años para dotar a los organismos de modos de regulación circulatorio o de otra índole desarrollados a cumplir con las necesidades de oxigenación, aportación de nutrientes, deshechos de productos nocivos del metabolismo celular, mantenimiento energético, disipación calórica, comunicación bioquímica interregional entre los diversos órganos de la unidad animal y, en fin, de un conjunto de actividades corporales que culminaron con la emergencia del sorprendente cerebro humano y un aparato cardiovascular dotado *pari passu* de desempeños fisiológicos congruentes con cambiantes entornos. Por ello, no es difícil apreciar el papel que los sistemas neurohormonales manifestaron para normalizar una actividad funcional.

El segundo punto se refiere a que la insuficiencia cardíaca congestiva es un proceso que afecta fundamentalmente a seres de edad avanzada, más allá de la época reproductiva, por lo que no esta sujeta a modificaciones de tipo selección natural. Esta complicación debe verse, como ya se mencionó, como un conjunto de intentos de adaptación orgánica a una grave disfunción

cardíaca que muchas veces prolonga la vida sin restaurar completamente la salud; en esta situación la portación de mecanismos cardioneurohormonales adquiridos durante la evolución debe considerarse como un parafenómeno útil y bienvenido que el terapeuta debe aprender a manejarlo sin emplear medidas extremas que yugulen situaciones “defensivas”, aunque productivas de síntomas. En muchas ocasiones el tratar intensamente un cuadro congestivo puede ser deletéreo; aquí el arte médico debe regir las actividades terapéuticas. Por otra parte, ya se dijo, el carácter epidémico de la ICC que vivimos ahora tiene raíces en la desadaptación ambiental ancestro-moderna de tal forma de que el regreso “cultural” a un estilo de vida “paleolítico” podría influir en atenuar la aparición del síndrome. O sea, volver a una dieta, hipograsa, normocalórica, hiposódica, más fibrorresidual y con menos exposición a tóxicos.

En otro contexto la evolución cultural médica ha permitido prolongar la existencia en varias enfermedades cardíacas, favoreciendo la llegada del *homo sapiens* a edades avanzadas en donde la atenuación de daños propulsada por la tecnología moderna (cirugías, nuevos fármacos, etc.) ha retardado la disfunción cardiovascular que subyace a la insuficiencia cardíaca. En otras palabras esta complicación constituye el pago del propiciamiento de una vida prolongada de bienestar humanístico.

Lectura Recomendada.

Introducción

- ✓ Ness RM, William WC. Why we get sicke-the new science of Darwinian Medicine. New York, Times Boock. 1994.
- ✓ Well EJ. From ancient seas to modern disease evolution and congestive heart failure. En Evolutionary Medicine and Health. Trevethan RW, Smith EO, McKenna JJ. Oxford University Press. 2008;382-398.

Trascendencia epidemiológica

- ✓ Aranda A, Ávila L, Barragón R, et al. Miocarditis, miocardiopatía e insuficiencia cardíaca. Sanchez TG (ed). Sociedad Mexicana de Cardiología, 1992.
- ✓ Chávez. Incidencia de las cardiopatías en México. Arch Lat Amer de Cardiol y Hemat. 1942;XII:87.
- ✓ Kennel WB, Belanger AD. Epidemiology of heart failure. Am Heart J. 1991;131:951-960.
- ✓ Sánchez TG, Casanova JM, Guerrero CG, et al. La disfunción ventricular crónica. Un marcador del actuar cardiológico. En: Sánchez TG (ed): Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en México. México. Sociedad Mexicana de Cardiología. Piensa, 1992;153-168.
- ✓ Sánchez TG, Infante VO. Myocardial contractility: from normality to heart failure. En Fischer A, Stein J, Balague MJ (eds). Cardiovascular failure. Pathphysiological bases and management. 4a ed. Buenos Aires, Ediciones del Valle. 2005.

Fisiopatología

- ✓ Dzau VJ, Packer M, Lilly LS, et al. Relation of the rennin-angiotensin-aldosterone system to clinical state in congestive heart failure. *Circulation*. 1981;63:645-651.
- ✓ Givertz MM, Ciluss WS. New targets for heart-failure therapy: endothelin inflammatory and oxidative stress. *Lancet*. 1998;352(Suppl 1):S134-S138.
- ✓ Hasking GJ, Esler MD, Jennings FL, et al. Norepinephrine spill over to plasma in patients with congestive heart failure: evidence of increased overall and cardio-renal sympathetic nervous activity. *Circulation*. 1986;73:615-621.
- ✓ Lowes DB, Mino Wm Abraham NT. Mechanisms and models in heart failure. A combinatorial approach. *Circulation*. 1999;100:999-1008.
- ✓ Mann DL. Mechanism and models in heart failure. A combinatorial approach. *Circulation*. 1999;100:999-1008.
- ✓ Sánchez TG, Posadas RC, Olvera S, et al. El sistema renina-angiotensina en la insuficiencia cardiaca compensada y descompensada. *Arch Inst Cardiol Mex*. 1981;51:147-152.

Evolución e insuficiencia cardiaca sistemas regulares

- ✓ Eaton SB, Eaton III. The evolutionary context of chronic degenerative disease. In: *Evolution in health and disease*. Csterns. S (ed) Oxford Uk. Oxford University Press, 1999;251-259.
- ✓ Kirchengst S, Gruber D, Sator M, et al. *Am J Phys Anthropol*. 1998;105:9-20.

CAPITULO 12
BIPEDALISMO E INTOLERANCIA AL ORTOSTATISMO. UNA
INTERESANTE PÁGINA DE LA EVOLUCIÓN HUMANA.

Gustavo Sánchez Torres

Evolución del Bipedalismo.

El *homo sapiens* pertenece a la superfamilia hominoidea (familia Homo) del orden primate y con estos comparte una serie de funciones, empero desde hace 2 millones de años ha desarrollado otras características que lo distinguen de ellos (Tabla 1).

Tabla 1. Diferencias y semejanzas entre primates y humanos.

Funciones compartidas	Características Humanas
1) Visión binocular y estereoscópica.	1) Bipedalismo ortógrado.
2) Visión coloreada.	2) Cerebro grande con relación al tamaño del cuerpo.
3) Dextrecidad manual.	3) Comportamientos flexibles de adaptación a diferentes ámbitos, alimentos y estilos de vida.
4) Oposición del primer dedo de la mano.	4) Redes neuronales hominizadas capaces de entrever experiencias futuras.
5) Alimentación omnívora.	
6) Tendencia a vivir en grupos sociales complejos.	
7) Actuación dependiente de experiencias adquiridas.	

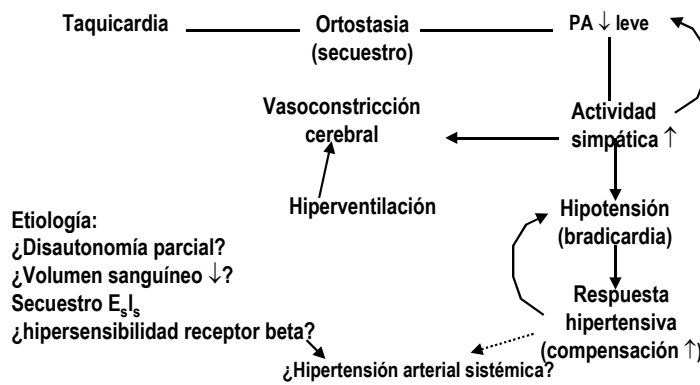
La adquisición de los elementos distintivos fue posible por el desarrollo de una serie de adaptaciones anatómicas y antropológicas que será tratada brevemente en este capítulo centrado en el tema del síncope vasovagal y el síndrome de intolerancia al ortostatismo con relación a aspectos evolutivos del bipedalismo humano, lo que sin duda es un factor primordial en el desarrollo de las incapacidades mencionadas.

Estudios recientes han puesto de manifiesto que la postura humana ortógrada y la locomoción de ciclos armónicos de péndulos anatómicos es única entre los mamíferos. El bipedalismo de ciertos vertebrados se realiza por una biomecánica y una anatomía funcional muy diferente a la del *homo sapiens*. Desde luego el estudio de la evolución de la postura y marcha del ser humano ha sido de gran interés de antropólogos, arqueólogos, anatomistas, fisiólogos, evolucionistas, médicos y especialistas aledaños y no debe llamar la atención que se hayan expresado cerca de 30 hipótesis al respecto en los últimos 100 años. Así, han brotado ideas de que el bipedalismo ortógrado derivó poco a poco desde hace 7 millones de años de fuerzas selectivas engendradas en ambientes particulares como el de la sabana, de la vida arbórea o de ambos y desde fines del siglo pasado se ha acumulado suficiente evidencia arqueológica tocante a que la postura humana apareció en medios rocosos de tipo húmedo. En este siglo se acepta la teoría denominada anfibia generalizada, la cual sugiere que el bipedalismo comenzó en un ambiente

arbóreo no alejado de las costas, lagos, lagunas o canales, donde los ancestros primitivos empezaron a caminar para encontrar alimentos dentro de aguas salobres ricas en calorías: peces, moluscos, crustáceos, etc., por lo que el mantener una posición bípeda y un deambular balanceando fue relativamente básico para desarrollar las características anatómicas y funcionales que favorecen aspectos energéticos y psicológicos inherentes a la marcha del *homo sapiens*; esta manera de pensar permanece acorde con las teorías desplegadas.

Cuadro 1. Patogenia de la taquicardia postural paroxística.

Taquicardia Postural Ortostática



Como ya se mencionó, mucho se ha lucubrado acerca de la transformación cuadrúpedo-bípeda de los primates y de los hominoideos en especial. Desde luego, la investigación se ha centrado en estudios sobre remanentes óseos y elementos antropológicos homínidos o de primates superiores, por lo que se sabe relativamente poco de las adaptaciones fisiológicas que deberían ocurrir para que la postura y la caminata humana alcanzaran el status actual prevalente.

Aspectos Anatómicos Óseos.

El aspecto de andar y caminar de pie deriva del estudio de los vestigios óseos de series filogénicas pertinentes. Brevemente: los cambios ocurren en la pelvis, en la orientación de los huesos, de la extremidades inferiores con el tronco, en la remodelación de la cara: retraída de conformación vertical orificio occipital, alineado al atlas, entre otros, lo cual ocurrió *pari passu* desde hace millones de años.

Fisiología del Ortostatismo.

Desde el punto de vista de la fisiología cardio-circulatoria la postura normortostática depende de la puesta en marcha de una serie de factores que

adecuan el volumen sanguíneo a las adaptaciones que realiza la circulación de los músculos estriados, por lo que se hará una breve alusión al respecto.

El sistema nervioso autónomo es el principal regulador neural de la circulación y de la presión arterial a corto plazo y realiza su función a partir de reflejos de regulación del tono vasomotor y que involucran efectos sobre el gasto y la frecuencia cardíaca. La regulación se lleva a cabo a partir de mecanismos endoteliales, sustancias vasodilatadoras y constrictoras y estímulos emocionales, térmicos y neuronales. Básico en el entendimiento de estos procesos es el resaltar la actividad del reflejo barorreceptor, la capacidad del lecho esplácnico mesentérico y de fenómenos de autorregulación, lo que se hará a continuación.

El Fenómeno Barorreceptor y Otros Reflejos Circulatorios.

En 1866, Cyon y Ludwig descubrieron el nervio aórtico depresor y un arco reflejo que mantiene la presión arterial dentro de una franja más o menos fija. El arco está constituido por neuronas barorreceptoras de la adventicia del arco aórtico, carótidas y subclavias y que responden al estiramiento o a la deformación mecánica; la vía eferente está formada por ramas de los nervios glossofaríngeos y vago que hacen sinapsis con el núcleo del tracto solitario (*NTS*) y con el núcleo motor dorsal del vago, situados en la región dorsal del bulbo, además intervienen en la formación reticular ventrolateral y en los núcleos supraópticos y paraventriculares.

La actividad barorreceptora tiene la propiedad de inhibir la actividad tónica de los centros vasomotores ocasionando disminución de la contracción miocárdica, vasodilatación arteriolar, venodilatación y bradicardia sinusal mediante una estimulación vagal. La respuesta eferente es difusa y se hace por las vías autonómicas conocidas. La actividad barorreceptora se atenúa cuando disminuye el estiramiento de los mecanorreceptores vasculares y ello incrementa la liberación de norepinefrina cardíaca o renal. En el ser humano este reflejo es más sensible para combatir bajas de presión arterial que para atenuar elevaciones excesivas.

La regulación cardiovascular ejercida por este reflejo depende de una variedad de neuropéptidos transmisores como son: la sustancia *P* y el ácido L-glutámico en el núcleo del tracto solitario; la acetilcolina en los núcleos ambiguos y motor-dorsal del vago (*NMDV*), y receptores colinérgicos del tipo *M2* median efectos en las neuronas rostrales del área *C1* y en las sinapsis gabaérgicas de los centros bulbares. La angiotensina II, la serotonina y los opioides aplicados al *NMDV* y al *NTS* también evocan respuestas cardiovasculares.

Otros reflejos circulatorios están mediados por mecanorreceptores cardíacos no encapsulados, que se unen a fibras mielínicas vagales situados en el atrio y los ventrículos, y que cuando se distienden producen una taquicardia refleja (por aumento del tráfico simpático eferente cardíaco) y una disminución de la

actividad simpática renal (vasodilatación). También se han descrito reflejos depresores que se excitan por hipodistensión del ventrículo izquierdo (a través de fibras desmielinizadas, reflejo de Bezold–Jarish). Estas actividades previenen excesos de volumen central y también inhiben la liberación de vasopresina y la actividad del sistema renina–angiotensina.

Capacitancia Esplacno-Mesentérica.

Esta región se caracteriza por tener un volumen circulatorio alto y una resistencia baja y es básica en el establecimiento de un estado de normotensión arterial. Durante el ortostatismo y cuando la presión arterial baja parte de este reservorio sanguíneo se traslada a la región supraflebotática torácica que constituye el llamado volumen central (corazón, pulmón, arco aórtico y carótidas) y a través de barorreceptores de alta y baja presión estimulan el reflejo que tiende a mejorar los parámetros hemodinámicos desviados. Las arterias y venas mesentéricas están dotadas de una importante inervación simpática. La venoconstricción alfa-adrenergica esplácnica se inicia con la estimulación del gran nervio esplácnico que conecta con el ganglio celiaco de donde parten las fibras postsinápticas hacia las células de la columna intermedia (*T4-T9*) y de aquí a centros superiores.

La trascendencia del lecho esplacno-mesentérico es de suma importancia para mantener la normopresión. La alteración experimental o clínica de esta vía ocasiona hipotensión ortostática por lo que se considera que la anomalía interviene en la génesis del síncope vaso–vagal. De hecho, en el individuo diabético esta situación provoca desmielinización y pérdida de axiones, lo que sugiere daño de las fibras preganglionares.

Autorregulación.

Otro ingrediente que interviene en la fisiopatología del síncope es la autorregulación cerebral término que indica que la perfusión cerebral se mantiene normal dentro de cambios de nivel presivo que en condiciones normales fluctúan de 50-150 mmHg pero que en situaciones de síncope o de hipertensión arterial alcanzan extremos más amplios. Se trata de un mecanismo protector del encéfalo y durante el ortostatismo puede compensar y evitar manifestaciones clínicas, pese a la existencia de grandes cambios en el parámetro tensional. La falla autorregulatoria explica la aparición de la pérdida del estado de alerta que define el síncope.

Síndrome de Intolerancia al Ortostatismo por Secuestro Sanguíneo Infraclebotático.

Con este nombre se identifican aquellos trastornos del estado de alerta precipitado por el cambio habitualmente brusco de la posición clinostática o sedente a la postura ortostática y que han recibido varios nombres: síncope vaso–vagal, síncope cardio–inhibitorio, síncope cardioneurogénico. Este

proceso es una intolerancia a la posición erecta originada por un secuestro de volumen infraflebotático, o sea, en vísceras abdominales y extremidades inferiores, de cerca de 600 c.c, el cual mediante una serie de mecanismos compensadores intenta mejorar la isquemia cerebral inicial que la postura despierta y que involucra la participación de redes de control circulatorio que ocasionan vasoconstricción arterial, taquicardia sinusal postural y aumento del retorno venoso. En caso de falla de estas respuestas ocurre una pérdida total del estado de alerta y de la actividad muscular tónica con caída al suelo (síncope) que suprime el efecto ortostático y favorece el retorno de la debacle circulatoria hacia la normalidad.

Cuadro 2. Ver texto.



Aunque rara vez mortal este síndrome ha sido intensamente estudiado por su peculiar patogenia, y por entrar en el diagnóstico diferencial de otros síncope hemodinámicos y metabólicos de graves consecuencias. En la Figura 12.1 se destacan la frecuencia de aparición del síndrome o la población por actividades específicas.

Síndrome de intolerancia al ortostatismo (SIO)

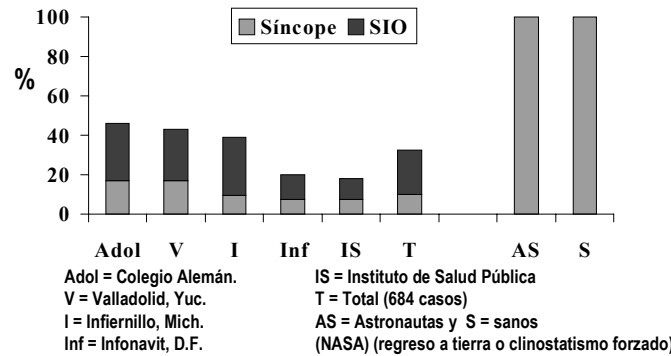


Figura 12.1. Prevalencia del síndrome de intolerancia al ortostatismo en diversas poblaciones en la ciudad de México. Se agrega el fenómeno presente en astronautas al regreso a la tierra.

Los rasgos epidemiológicos son interesantes: el proceso es más frecuente en la niñez tardía y en la adolescencia, predomina en el sexo femenino y en sujetos confinados a clinostatismo forzado o en astronautas en su regreso a la tierra, lo que resalta el vínculo entre los efectos circulatorios de la gravedad terrestre y el síndrome y que pone en relieve su génesis dinámica más que estructural. Se trata de una genuina alteración de las redes de control circulatorias con aspectos cualitativos y cuantitativos que interesan la básica función bipedista hómica.

La fisiopatología resalta la participación de redes de control circulatorio regional y global. El cuadro se inicia, como ya se mencionó, con un secuestro de volumen sanguíneo en la región corporal infrabostática, identificada desde el nivel de la aurícula derecha hasta abajo. Por el efecto de la gravedad, ocurre una acumulación sanguínea sobre todo en el territorio venoso de las extremidades inferiores y de las vísceras abdominales. El retorno venoso a la aurícula derecha disminuye y el volumen sanguíneo central también lo hace, lo que menoscaba el gasto cardíaco izquierdo y la perfusión cerebral con las consecuencias clínicas siguientes: inquietud, mareo referido como oscurecimiento de la visión, taquicardia, inestabilidad motora y fenómenos autonómicos típicos (palidez, sudoración, náuseas, molestias abdominal) que suele culminar (pre-síncope) con bradicardia caída al suelo, lo que suprime el efecto gravitacional y favorece una pronta recuperación de las manifestaciones cerebrales.

Estas manifestaciones se intentan atenuar por la puesta en marcha de las redes de control: a nivel cerebral y periférico ocurre una vasoconstricción que puede mejorar la perfusión de los centros y ello preservan el estado de alerta y el tono muscular esquelético. Las redes barorreceptoras carotídea y renal intentan mejorar la perfusión encefálica mediante una importante actividad simpática generalizada, acompañada en algunos territorios de inhibición parasimpática. La compensación a veces origina una verdadera taquicardia sinusal postural, la que suele ser efectiva para evitar el síncope propiamente dicho. Recientemente en nuestro departamento (Desarrollo de Tecnología Electro-Mecánica, *INCICH*) se investiga si la respuesta interviene en la patogenia de la hipertensión esencial (ver Capítulo 13 de esta obra).

Ya se dijo que el desplome corporal del síncope con su bradicardia constituye una medida extrema para suprimir el efecto gravitacional y restaurar la función circulatoria.

La etiología del proceso involucra las situaciones mencionadas en la Tabla 2, factores que actúan sobre las redes de control circulatorio, pero todavía existen puntos oscuros fisiopatológicos por esclarecer.

Respuestas Ortostáticas.

La respuesta circulatoria al ortostatismo se ha clasificado en 3 categorías: una hipotensiva que subyace la fisiopatología del síncope que nos ocupa, una normotensiva en la que la presión arterial no varía substancialmente y otra hipertensiva en la que las cifras de presión arterial se elevan. La primera ha sido estudiada con intensidad y aunque no totalmente aclarada su fisiopatología, se invoca, como ya se dijo, una disfunción sistémica autonómica que impide compensar el efecto gravitacional ortostático de la región infralebotática del organismo. La fisiología de la segunda respuesta o sea la normal ocurre en la mayoría de los casos y resalta la efectiva adaptación característica de una hemodinámica normal.

La respuesta de intensidad aumentada ha sido poco estudiada. En algunas observaciones se ha constatado que la presión arterial diastólica se eleva más de 50 mm de Hg durante la puesta de pie, lo que es debido a una estimulación simpática exagerada parecida a lo que ocurre en la hipertensión arterial y desencadenada por el secuestro sanguíneo inicial postural o por hipersensibilidad betadrenérgica. Lo mismo pasa con la frecuencia cardíaca, y ello origina el síndrome de taquicardia sinusal postural, situación que suele acompañar estados presincoales interrelacionados con el síncope cardioneurogénico. Por lo que respecta a la elevación de la presión arterial en el Capítulo 13 de este libro se trata este asunto.

Aspectos Hemodinámicos.

Recientemente en el Instituto de Cardiología Ignacio Chávez de México se ha desarrollado una metodología incruenta que permite estudiar la circulación

central y periférica mediante un equipo diseñados por nosotros (esfigmoquinotocardiografo) que detecta oscilaciones pulsátiles en brazos, antebrazos, piernas, regiones carotideas, y pared anterior del tórax donde recoge vibraciones forzadas provenientes de las paredes anterior, posterior del ventrículo izquierdo (*VT*) y de la pared libre del *VD* denominadas quinotocardiogramas anterior (*QCGant*), posterior (*QCGpost*) y derecho (*QCGder*), respectivamente.

Además hemos logrado detectar el pulso arterio-ocular que permite estudiar aspectos fisiopatológicos de la patología cardiovascular, lo cual con frecuencia produce manifestaciones oftálmicas. En el síndrome de intolerancia al ortostatismo (especialmente el presíncope y el síncope vasovagal) la detección del pulso óculo-arterial puede tener importancia diagnóstica, como se ha observado aún en fases alejadas de las características crisis de hipoperfusión cerebral.

Por otra parte, también de diseño creado en el Instituto señalado, se desarrolló un sistema gráfico de obtención de la presión arterial mediante el registro del retardo del pulso que ocurre entre las porciones proximal y distal de la arteria humeral durante la realización de una manometría tradicional modificada. El método denominado esfigmomanometría capsular compresiva utilizada un brazalete añadido con cuatro cápsulas fonendoscópicas que obtiene los latidos distales retardados en el sitio post-oclusivo central de compresión que el brazal de tipo comercial produce (brazalete “capsulado”) y que indica las presiones sistólica (aparición del primer pulso distal retardado) y diastólica (desaparición del retardo pulsátil por el registro de pulsos simultáneos pre y post compresivos).

La comparación de esta medición versus la auscultatoria revela ventajas como son: mayor exactitud, graficabilidad, reproducibilidad y por tener base subjetiva una menor subjetividad.

Tabla 2. Principales entidades asociadas con el síndrome de intolerancia ortostática.

Secundarias	Primarias
<ul style="list-style-type: none"> • Esclerosis múltipe • Cáncer encefálico • Síndrome de Guillian Barre • Diabetes Mellitus (neuropatía mesentérica) • Enfermedad de Chagas • Tumores medulares • Disautonomía familiar • Enfermedades colágenas autoinmunes • Inmunodeficiencias virales • Dopamina-8 hidroxilasa deficiencia • Etc. 	<ul style="list-style-type: none"> • Síncope vaso-vagal infrablebostático • Taquicardia postural ortostática • Hipertensión postural ortostática • prolapso mitral • Regreso astronáutico a la tierra • Confinación prolongada en cama • Parkinsonismo • Síndrome del seno carotídeo • Pujo • Aceleraciones (terrestres o aéreas) • Etc.

La aplicación de los dos métodos señalados líneas arriba ha dado resultados interesantes en el estudio de ciertas patologías cardiovasculares, incluyendo los síndromes de intolerancia al ortostatismo. Este tipo de exploración mide intervalos cardiocirculatorios, desviaciones de la circulación periférica, trastorno de la contractilidad miocárdica, rigidez arterial y como el estudio puede efectuarse en clinostatismo, sedencia, ortostatismo y en el postesfuerzo se ha aplicado en el análisis hemodinámico del presíncope y síncope cardioneurogénico empleando mediciones de presión arterial, frecuencia cardíaca, *QCGant* y post, *QCGder*, índice de rigidez arterial, índice *DP/DT* de arteria braquial, rebotes circulatorios, amplitud de las oscilaciones del pulso aórtararterial (*POA*) y del carotídeo, lo que ha permitido plantear nuevos aspectos patogénicos vinculado a la evolución biológica de la ortostasis. Observaciones incruentas de la disfunción ortostática a final de cuenta señalan que los síndromes intolerantes al ortostatismo son de carácter hemodinámico (trastorno de la circulación cerebral al ponerse de pie). Las siguientes observaciones realizadas con la metodología arriba expuesta han encontrado algunos datos pertinentes.

- 1) En un estudio de casos con desvanecimiento o síncope reiterativo (disminución del tono muscular ortostático sin o con pérdida del estado de alerta) estudiado dentro de los primeros 3 meses posteriores a la crisis se encontró una disminución de la fuerza eyectiva ortostática del ventrículo izquierdo (*DP/DT* de arteria braquial = cambio presión arterial sobre duración de la onda anacrótica pulsátil), más acentuada en los propósitos vs los controles indicando una menor energía ortostática contráctil del *VI* al cambiar de posición, probablemente de tipo disautónomico cardíaco.
- 2) Los sujetos sincopales con prueba de inclinación positiva (n=15) frente a casos testigos tuvieron un menor tiempo de expulsión ventricular, un índice de rigidez arterial más alto y un fenómeno hipocirculatorio ortostático en territorio oftálmico-arterial (disfunción circulatoria anterógrada) sugiriendo un reflejo barorreceptor de sensibilidad disminuida en los primeros. Se piensa en una acción protectora de las respuestas adaptativas o sea: 1) compensación a una hipovolemia central (ahorro de energía cardíaca), 2) o bien, a disautonomía primaria vinculada a interrelación de antecedentes hemodinámicos, epigenicos o de ambientes variados y 3) asociación de ambos factores.

Importancia Evolutiva de los Síndromes de Intolerancia al Ortostatismo.

Numerosos estudios consideran que los síndromes ortostáticos se deben a una disfunción de los mecanismos que mantiene una hemodinámica normal durante la puesta de pie y que fundamentalmente afecta a la barorreflexión temprana por factores etiopatogénicos diversos. Debe mencionarse que

estímulos emocionales también pueden despertar el reflejo. El significado de este último comportamiento puede representar un escape a la realidad cuando el *homo sapiens* confronta un ambiente hostil de cualquier índole (asaltos agresiones psicológicas, cambios de temperatura, confrontación a inmediatas situaciones dolorosas quirúrgicas u odontológicas y en forma clásica extracción de sangre, etc.). Experiencias en especies animales encuentran reacciones semejantes a las descritas (síndrome miedo-bradicardia por ejemplo: la zarigüeya en presencia de un depredador sufre un estado sincopal semejante a la muerte y despide un olor desagradable que aleja al agresor). En primates la observación de una serpiente ocasiona algo parecido, curiosamente este comportamiento es más frecuente en individuos femeninos, lo que resalta lo arriba mencionados. En el siglo antepasado y en el principio del pasado era frecuente que las jóvenes “cloróticas” o sea pálidas (por anemia autoprovocada) tuvieran desmayos para atraer al sexo opuesto con fines casamenteros.

Obviamente este comportamiento que forma parte de lo que se ha denominado Teoría del Conflicto, la cual se piensa que existió desde la era paleolítica en el humano, utiliza reflejos, no necesariamente pero habitualmente ortostáticos, que de alguna manera promueven una orientación adaptativa.

El Síncope Vaso-Vagal como una Desaptación Evolutiva.

Si bien el síncope puede ser una manifestación benéfica en relación a situaciones adversas, en otro ángulo es parte intrínseca de patologías primarias que el homo sufre; así no debe llamar la atención las variadas causas que pueden provocar el desaguizado. La interrupción patológica de la barorrecepción refleja, se debe a diferentes causas como son: 1) cambios en la calidad de la sangre (anemia, trastornos hidroelectrolíticos), 2) alteraciones específicas cardíacas circulatorias (miocardiopatía, valvulopatía, infarto miocardio, etc), 3) trastornos metabólicos hipoglicemia, acidosis diabética, desnutrición, etc., actúan como factores con potencial sincopal, cuya gravedad depende de las circunstancias clino-patológicas de los procesos involucrados.

El síncope infrablebostático “esencial” o primario en virtud de nuevas observaciones puede ser considerado como una desadaptación evolutiva al ortostatismo más que una genuina enfermedad.

Hay voces que consideran al síncope vasovagal en animales vertebrados o en humanos que forman parte de la llamada Teoría del Conflicto de tipo emocional u ortostático, como un rasgo cuyo origen está orientado a proteger el corazón o a promover un escape a la depredación habitual que existe en la naturaleza. En efecto, la supresión de la actividad simpática que sucede durante la instalación de un choque hemorrágico en algunas especies disminuye la actividad metabólica cardíaca y ahorra energía, ambos factores

favorecedores de la sobrevivencia espontánea, mientras otros elementos compensadores se manifiestan (hipercoagulación, vasoconstricción selectiva, etc., ver Capítulo 13). Por otra parte como ya se dijo, en circunstancias de depredación el síncope puede tener aspectos defensivos. No cuesta trabajo entender que el fenómeno evolucionó en tiempos remotos con un carácter protector cuando menos en ciertas especies. Ahora bien, independientemente de los aspectos benéficos, el estado sincopal estructural o dinámico tiene implicaciones médicas trascendentes cuyo origen real vale la pena conocer. Desde otro punto de vista este trastorno entra dentro de los procesos de desaptación evolutiva.

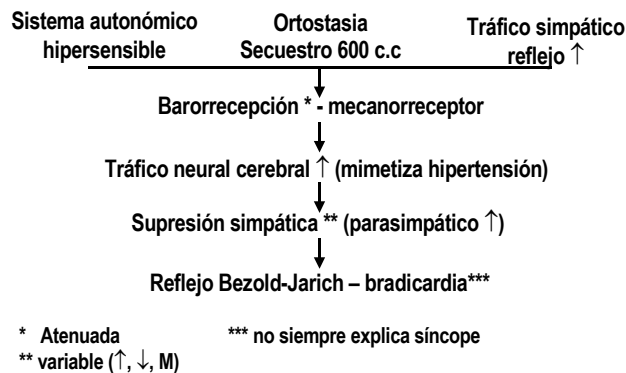
Patogénesis del Síncope Vaso-Vagal.

No se conoce completamente la patogénesis, de esta entidad también llamada síncope neuralmente mediado o neurocardiogénico. Existen varias teorías que intentan su explicación, a saber:

- 1) *Ventricular.* El secuestro ortostático del volumen sanguíneo ocasiona hipovolemia ventricular con un aumento temprano del tráfico simpático, cuya patogenia se expresa en el Cuadro 3 seguida por la acción de receptores que aumentan el tono vagal (reflejo de Bezold-Jarish). Recientemente se considera que esta respuesta no es única y ocurre por estimulación de otras áreas vasovagales (la coronaria por ejemplo).

Cuadro 3. Ver texto.

Fisiopatología Síncope VV



- 2) *Presencia de tono simpático aumentado subyacente.* Varias observaciones no están congruentes con esta posición. Un aumento de simpaticotonía neural en el músculo estriado no se detecta en el estado presincopal y por lo contrario disminuye o desaparece durante el síncope. Por demás, el tono simpático cardíaco es variable en diferentes individuos, (puede estar aumentado, alto o bajo, según varios estudios, aunque en general existen

hiporrespuestas barorreflejas comparadas con casos controles. En algunos casos se presenta taquicardia sinusal paroxística en casos con este tipo de síncope.

- 3) Por lo que toca a la circulación cerebral la sonografía doppleriana muestra en estos individuos vasoconstricción paradójica cerebral con reducción del flujo (en otro estudio hubo vasodilatación de áreas prefrontales, efecto que supuestamente compensa la circulación regional inicialmente defectuosa).

Una Nueva Hipótesis Causal.

Una de las más preciadas funciones que un ente bipedalista ortógrado tiene que cumplir es la preservación de la circulación nutricio-oxigenativa dentro de los límites requeridos por el metabolismo tisular del individuo y que menoscaba el flujo sanguíneo durante la ortostasis.

La evolución ha resuelto parcialmente el potencialmente dañino efecto gravitatorio creando condiciones hemodinámicas de normalización durante la puesta de pie y la deambulación mediante mecanismos mediados por la actividad neuroautonómica o por la puesta en marcha del “corazón periférico” (compensación musculo-venoso). Las 3 respuestas circulatorias al ortostatismo indican que la adaptación no es perfecta, aunque 2 de ellas resuelven el fenómeno hipocirculatorio ortostático elevando la presión arterial (la respuesta hipertensiva puede ser dañina a largo plazo, ver Capítulo 13). No es fácil entrever el porque de la falla hiporregulatoria aunque pueden esgrimirse algunas hipótesis:

- a) La evolución homínido-homo ocurrió con más rapidez que otros rasgos evolutivos y no hubo tiempo de afinación de los mecanismos compensadores.
- b) En la evolución cultural la selección natural implica una adaptación ortostática diferente a la ancestral, por ejemplo: hablar de pie, “prolongación del día” por la luz eléctrica, aumento de la actividad ortostática, función de vigilancia, desplazamientos más largos, etc., o sea no hubo tiempo de una adecuación congruente.
- c) Aunque no hemos encontrado observaciones en la literatura de peso bajo la nacer y síncope, el niño y adolescente sincopal suele tener menos masa corporal que los sujetos controles. La desnutrición fetal (ver Capítulos 8 y13) podría ocasionar una alteración del tejido autonómico, potencialmente favorecedora de los síndromes de intolerancia ortostática. Es una investigación reciente se encontró una asociación entre síncope e hipertensión arterial: el 51% de los niños y adolescentes con antecedentes de síncope vaso-vagal y prueba de inclinación positiva tuvieron una cifra de presión arterial elevada mientras que sólo el 13% de los controles la manifestaron, lo que se puede interpretar que se está enfrente de una fase temprana de la hipertensión arterial esencial. En el momento actual se

conduce una extensión de esta observación. Recuérdese que la hipertensión esencial se ha vinculado a bajo peso al nacer.

Independiente de definir los factores incipientes del posible desajuste evolutivo conviene sugerir que de ser valedera la propuesta propondría varias situaciones:

- 1) Llenaría el vacío entre los mecanismos fisiopatológicos conocidos y el porqué de su existencia.
- 2) Aspectos epidemiológicos: estos síndromes son más frecuentes en los niños y adolescentes y disminuyen cuando la edad avanza o sean los mecanismos adaptativos siguen evolucionando durante el desarrollo postnatal (“entrenamiento”, remodelación arterial, efecto del ejercicio, acostumbamiento a experiencias desagradables, etc.).
- 3) El fenómeno sincopal de los astronautas y de los confinados en cama por largo tiempo (o sea, la adaptación y desadaptación a ambientes carentes o no de gravedad) indica que el sistema necesita de periodos variables de “calentamiento” o entrenamiento para alcanzar un nivel óptimo, lo que no es raro en otros menesteres fisiológicos.
- 4) La adaptación al bipedalismo es un proceso complejo, intervienen numerosas relaciones no lineales lo que lo hace más vulnerable a disfunciones. Se dice que un motor “fino” (complicado) se descompone con más frecuencia que uno simple (mayormente si tiene un defecto de fábrica). ¿Pasa lo mismo en el sistema adaptativo ortostático del humano? Siguiendo este pensamiento: el defecto de fábrica del síncope es producido por factores diferentes: genéticos, epigenéticos, ambientales, y se expresa con variabilidad en la población.
- 5) El conocer mejor el meollo de este problema médico redundará en un mejor manejo clínico-terapéutico.

Podrían hacerse más preguntas pero la conclusión práctica es darse cuenta que se debe acrecentar la investigación al respecto, lo que en un futuro dará un panorama gratificante de esta interesante página de la evolución humana.

Lectura Recomendada.

- ✓ Acampa A. Cardiac dysautonomia and arterial distensibility in essential hypertension. *Neuroscience Basic and Clinical*. 2009;146:102–105.
- ✓ Ciriello J, Rohlicek CV, Polosa C. Aortic baroreceptor reflex pathway: a functional mapping using (3H) 2-deoxyglucose autoradiography in the rat. *J Auton Nerv Syst*. 1983;8:111–128.
- ✓ Ferrario MC, Averill DB. Do primary dysfunctions in neural control of arterial pressure contribute to hypertension? *Hypertension Supplement I*. 1991;18:138–150.
- ✓ Fredman CS, Biermann KM, Patel V, et al. Transcranial Doppler ultrasonography during head upright tilttable testing. *Ann Intern Med*. 1995;123:848–849.

- ✓ Giuliano R, Ruggicio DA, Morrajoa S, et al. Cholinergic regulation of arterial pressure by of the rostral ventrolateral medulla. *J Neurology*. 1989;9:923–942.
- ✓ González-Hermosillo A, Márquez A, Kostine K, et al. Vasovagal syncope, orthostatic hipotension and postural tachicardia syndrome. Is there a connection. In *cardias arrhythmias*, 2006. Springer-Verlag Italia, Milan; 2004;615–624.
- ✓ Gónzalez-Hermosillo A, Marques A, Kostine K, et al. Vaso vagal syncope orthostatic hypertension and postural orthostatic tachycardia syndrome. Is thereat connection. En *Cardiac Arrythmias 2003*. Edited by Antonio Raviele. Sprengor, Venice; 2003;615–624.
- ✓ Goldstein DS, Kopin IJ. The autonomic nervous system and catecholamines in normal blood pressure control and hypertension. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management* edited by JH Laragh and BM Brenner. Raven Press, Ld, New York; 1990;711.
- ✓ Gónzalez-Hermosillo A. Orthostatic hypotention. *Cardiol Rev*. 2001;9:339–347.
- ✓ Hasking GJ, Esler MD, Jennings FL, et al. Norepinephrine spill over to plasma in patients with congestive heart failure: evidence of increased overall and cardiorenal sympathetic nervous activity. *Circulation*. 1986;73:615–621.
- ✓ Mark AI. The Bezol-Jarisch reflex revisited: clinical implications of inhibitory reflexes originating in the heart. *J Am Coll Cardiol*. 1983;1:90–102.
- ✓ McCubbin JW, Ferrario CM. Baroreceptor reflexes and hypertension. *Hypertension. Physiopathology and treatment*. (Genest J, Koew E, Kuchel O, editors) McGraw Hill; 1977;128–133.
- ✓ Mosqueda-Garcia R, Burlan R, Tank J. et al. The elusive pathophysiology of neurally mediated syncope. *Circulation*. 2000;102:2898–2906.
- ✓ Paintal AS. Vagal sensory receptors and the reflex effects. *Physiol Rev*. 1973;53:159–227.
- ✓ Rpis DJ, Granata AR, Job TH, et al. Brainstem catecholamine mechanisms in tonic and reflex control of blood pressure. *Hypertension*. 1984;6(suppl. II):7–15.
- ✓ Steeten DHP, Anderson GH, Richardson R, et al. Abnormal orthostatic changes in blood pressure and heart rate in subjects with intact sympathetic nervous function: evidence for excessive venous pooling. *J Lab Clin Med*. 1988;11:326–335.
- ✓ Talman WT, Perrone MH, Scher P, et al. Evidence for L-glutamate as the neurotransmitter of baroreceptor afferent nerve fibers. *Science*. 1980;209:813–844.

CAPITULO 13
HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL. ¿UNA
DESADAPTACIÓN EVOLUTIVA?

Gustavo Sánchez Torres

Introducción.

Aunque la investigación se ha dirigido a encontrar un fenómeno específico, clave en la patogenia de la hipertensión arterial esencial, en la actualidad se considera que se trata de un proceso multifactorial en el que interactúan influencias genéticas y ambientales. El amalgamiento de estos factores es intrincado y no sorprende que se expresen opiniones que resaltan, en una forma reduccionista, la participación preponderante de alguno de ellos.

Central en el conocimiento patogénico de la hipertensión arterial es el no olvidar que se trata de una desviación de la presión arterial, parámetro influido por numerosos sistemas centrales (cerebrales) y periféricos que regulan su hemodinamia (fundamentalmente los componentes que intervienen en el modelo circulatorio poiseulliano: volumen sanguíneo, frecuencia cardíaca, vasodilatación y vasoconstricción) a través de reflejos de adaptación y de sustancias vasoactivas de producción local, como son: el óxido nítrico, la norepinefrina, la angiotensina II, el péptido auricular, la endotelina, etc. (Tabla 1).

La concertación de esta actividad está fundamentalmente orientada a mantener una perfusión adecuada a las necesidades tisulares que los diversos comportamientos humanos requieren, muy especialmente la vinculada a su bipedalismo. Esto se logra por la existencia de redes de control que operan constantemente y que mantienen el parámetro a un nivel de fluctuación normal.

La hipertensión arterial (HA), desde este punto de vista, implica simplemente la falla de todos los controladores del sistema; desde luego, algunos de ellos pueden mostrar una hiperfunción adaptativa máxima pero insuficiente para corregir la desviación inicial, mientras que otros revelan la o las disfunciones vinculadas al defecto etiopatogénico primario. La coexistencia de ambas alteraciones agrega complejidad interpretativa a la fisiopatología del proceso (Tabla 1).

Tabla 1. Fisiopatología de la hipertensión. Factores interventores.

Órganos Sistemas	Mecanismos básicos	Biología Celular y Molecular	Integración
Riñón Sistema simpático (SN autónomo) Cerebro Endotelio	Adrenérgico Neurogénicos, natriuresis Natriuresis de presión Reflejos reno- renales	Adrenalina Angio II Aldosterona Calcitreina Bradicina	<u>Genes</u> control básico (órganos) control celular

SRAA Mecánica cardio-arterial Sistemas celulares (intracrino; autocrino parácrino)	(reno-cerebral) Flujo-cizallamiento Barorrecepción (presión↑, presión↓) mecánica arterio-ventricular Re-estructuración, etc.	Péptidos natriuréticos Cininas Oxido nítrico prostanoides Endotelina Apoptosis Factor hiperpolarizante Vasopresina, etc, etc.	cerebro (control circulatorio) red de control. Barorrecepción reno-cerebral reno-renal ambiente
--	---	--	--

SRAA = sistema renina angiotensina aldosterona.

Organos y Sistemas Involucrados en la Fisiopatología de la Hipertensión Arterial.

La hipertensión arterial se divide en primaria (esencial) y secundaria esta última ocasionada por causas conocidas y que no se tocan aquí en este momento.

En más de 100 años de observación la investigación ha señalado una serie de mecanismos involucrados en la génesis de la hipertensión arterial esencial (HA) y se mencionan brevemente a continuación.

Riñón. 1) Observaciones pioneras pusieron de manifiesto el engrosamiento de las arterias renales en la hipertensión arterial. 2) El riñón disminuye la excreción de sodio y aumenta el volumen circulatorio. 3) La función renal regula la presión arterial mediante el fenómeno de natriuresis de presión: presión ↑ → excreción de sodio ↑ → volumen circulatorio ↓ → baja la presión arterial con un asa cibernética opuesta. 4) En la HA la natriuresis está afectada: la PA aumenta para mantener la hemostasis sódica. 5) La resistencia arterial renal aferente esta elevada (respuesta miogenica que incrementa la presión de perfusión, lo que tiende a proteger el glomerulo). 6) El riñón libera sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadoras que modifican el volumen circulatorio y la composición electrolítica del organismo por mecanismos de tipo regional y generales de tal modo que intervienen en la regulación de la PA.

Arterias y endotelio. La HA se caracteriza hemodinámicamente por una predominancia de factores resistivos sobre los de volumen a través de mecanismos en los que fundamentalmente interviene el calcio (Tabla 2).

Tabla 2. Mecanismos involucrados en el efecto hipertensivo arteriolar.

1. Aumento de la amplitud de las corrientes del ion calcio a través de los canales L-de calcio.
2. Incremento subsarcolemal de calcio durante el proceso contracción-relajación en ratas espontáneamente hipertensas.

3. La actividad de neuronas simpáticas tienen función trófica sobre el músculo arteriolar.
4. Aumento de la relación pared/luz arteriolar en *HA* esencial con incremento en estas regiones del factor epidérmico de crecimiento (en ratas con hipotensión espontánea).

Además, intervienen sistemas y factores vasoactivos como: calcireína-cinina, óxido nítrico, factor hiperpolarizante del endotelio, endotelina, etc., y otros que controlan el crecimiento celular y la proliferación de estructuras cardiovasculares, vía protroncogénos, para establecer hiperplasia e hipertrofias cardioarteriales, no obstante ser contrarrestadas por inhibidores como el factor hiperpolarizante endotelial, la heparina, etc.

Sistema Simpático y del Sistema Nervioso.

Numerosas observaciones existen de la participación patogénica temprana de estos sistemas en la *HA* y se resaltan en la Tabla 3.

Tabla 3. Hipertensión arterial y sistema simpático

- La *HA* temprana tiene características hemodinámicas semejantes al estado hiperquinético de la reacción neurogénica de defensa, la cual cambia con el tiempo y mejora con fármacos antiadrenérgicos.
- La *HA* fronteriza se acompaña de una personalidad similar a la del sujeto prono al estrés.
- Niveles altos de ansiedad predicen un riesgo subsecuente de desarrollar *HA*.
- La concentración de norepinefrina plasmática está elevada en hipertensos jóvenes.
- Los registros microneurográficos de estímulos simpático revelan aumento de la actividad simpática en al *HA* temprana, en los hijos de hipertensos, en la hipertensión sistólica y en la asociación hipertensión–obesidad.
- La liberación neuroefectora de la noradrenalina esta aumentada en los hipertensos.
- Se han descrito mecanismos simpático relacionadas con el daño orgánico hipertensivo.

HA = Hipertensión arterial

El Sistema Renina–Angiotensina.

El sistema renina–angiotensina se delineó a mediados del siglo pasado, pese a que la renina se descubrió en 1898; sin embargo, pocos procesos bioquímicos se han estudiado hasta la fecha tan intensamente como este. Producto básico de su actividad es la angiotensina II, hormona vasoconstrictora que además estimula la secreción de aldosterona de efecto mineralo-corticoide que retiene sodio y aumenta el volumen circulatorio; ambos factores constituyen elementos trascendentes que controlan la presión arterial; el sistema tiene una asa de realimentación negativa, de tal modo que al aumentar el volumen circulante disminuye la secreción de renina y se atenúa la acción presora de la

angiotensina, lo que puede reforzarse por el concurso de otras sustancias vasodilatadores de origen renal. La administración crónica de angiotensina II no solo tiene un papel predominante en mantener la presión arterial sin rebasar, por su control cibernético, un nivel dado tensional, sino actúa en la adaptación anatómica cardiovascular (autorregulación estructural o remodelamiento) que tanta importancia tiene en la instalación del daño hipertensivo.

Genética.

Desde el siglo XVIII se conoce que algunas complicaciones hipertensivas tienen un vínculo familiar, lo que en observaciones clásicas conducidas en el siglo pasado ha sido bien demostrado. El desarrollo de la genética, especialmente mediante el estudio de los polimorfismos ha señalado la existencia de numerosos ejemplos de transmisión humana de la hipertensión arterial. Así mismo una importante asociación de genes candidatos con la hipertensión arterial esencial ha sido descubierta (Tabla 4), sobretodo los que codifican a algunos elementos del sistema renina–angiotensina. No hay que olvidar que la hipertensión arterial tiene un carácter multigénico y es influenciada epidemiológicamente por numerosos factores ambientales. Todavía no se conoce bien la interrelación entre estos dos tipos de elementos, ligas que la investigación podrá aclarar en un futuro. Se espera que nuevas técnicas, por ejemplo la de transferencia de genes y la decodificación de nuevos oligonucleótidos antisentido, proporcionen elementos diagnósticos.

Tabla 4. Genes candidatos en la hipertensión arterial humana

Locus	Genes
1p36.2 1q32	Peptido natriuretico atrial Renina
1q42-q43 3q21-q21	Angiotensinógeno Angiotensina II (receptor 1)
7q36 8q21	è NOS Síntesis aldosterona
19k 19q23 10q24-q26	Caliceína Enzima conversora angiotensina Receptor α 2 adrenérgico

Mecánica Arterio–Ventricular.

En los últimos años ha surgido un giro fisiopatológico, un tanto cuanto inesperado, en el asunto de la hipertensión arterial. Harvey descubrió en el siglo XVII ondas pulsátiles de reflexión arterial. Reconocidas gráficamente a fines del siglo XIX y determinada su asociación con la hipertensión arterial o con la edad cronológica, su existencia se vinculó a estados de rigidez arterial y

a particularidades anatómicas y hemodinámicas de las arterias (reducciones del calibre a lo largo del árbol arterial y de sus bifurcaciones o alteraciones de la estructura visco-elástica de estos vasos). En las últimas décadas se estableció la participación fisiopatológica de este fenómeno en la hipertensión arterial; en efecto, el cambio de la aorta natural elástica del perro por una artificial rígida provoca hipertensión arterial sistólica, modifica la función ventricular y ocasiona disfunción circulatoria coronaria; estas alteraciones ocurren y regresan rápidamente si el cambio de la circulación se hace en sentido inverso, o sea, de la aorta rígida a la elástica, sin que ningún mecanismo bioquímico intervenga, lo que resalta que existe una contribución mecánica, hemodinámica exclusiva, que contribuye a la disfunción fisiopatológica del estado hipertensivo. Aún más, la reflexión pulsátil ha sido involucrada en la génesis de la extrasistolia ventricular en la cardiopatía hipertensiva al prolongar el periodo expulsivo, lo cual por un probable mecanismo de realimentación mecano-eléctrica provoca la arritmia. El estudio ulterior de estos fenómenos, sin duda, aportará nuevos enfoques fisiopatológicos en el amplio terreno de la hipertensión arterial.

Patogenia del Daño Hipertensivo.

Desde el punto de vista experimental el daño vascular hipertensivo es fundamentalmente consecuencia de la elevación de la presión arterial: entre más alta mayor daño. El estadio inicial empieza con distensión arterial, lo que aumenta la permeabilidad endotelial y favorece el paso de sustancias plasmáticas a la pared del vaso (vasculosis plasmática). La presencia intraparietal de electrolitos, proteínas, glúcidos, etc., despierta una respuesta de la arteriola que culmina con la génesis de arteriosclerosis hialina, fibrosis y cambios troficos parietales (en arterias elásticas arterioclerosis, que a su vez favorece la ateromatosis). En casos de elevación aguda se genera arteriolonecrosis característica de la *HA* maligna. A nivel central, por aumento de la sobrecarga sistólica se presenta la cardiopatía hipertensiva y a nivel periferia se altera la autoregulación circulatoria en órganos vulnerables como son el riñón, el cerebro y la retina, substratos que explican la gran mortalidad que manifiesta el proceso. La hipertensión arterial se suele asociar a factores que tienen la particularidad de lesionar la red cardioarterial como son: la edad, la obesidad, la diabetes mellitus, el síndrome metabólico, la aterosclerosis la dislipidemia, y el tabaquismo, lo que explica la importancia del mal en materia de salud pública.

Medicina Darwiniana e Hipertensión Arterial Sistémica.

De la revisión arriba relatada salta a la vista que la fisiopatología de la presión arterial esta íntimamente relacionado con la patogénesis del daño y con el descontrol de la circulación normal.

El análisis de estos elementos explica su complejidad, la gran morbi-mortalidad que conlleva, el carácter cuantitativo del problema, sus rasgos adaptativos y la asociación con varias enfermedades que afectan la función cardioarterial.

El estudio de la vulnerabilidad –aspecto básico de la epidemiología médica– está siendo renovado por la biología evolutiva cuyo tema es el de explicar la causa y consecuencia de los factores predisponentes al ataque de los elementos lesionales, lo que amplía el panorama patogénico. Una parte importante de esta medicina darwiniana estudia: 1) la compensación del organismo a la agresión patológica, 2) la exposición a ambientes noveles y 3) los rasgos genéticos primariamente benéficos con efectos lesionales secundario.

La hipertensión arterial esencial constituye una enfermedad de etiopatogenia no aclarada en que el darwinismo médico puede ofrecer ideas interesantes.

En este libro en varios capítulos se tocan aspectos a nivel morfológico o bioquímico del carácter compensatorio del proceso hipertensivo; aquí se agregan otros ejemplos.

El estudio de la jirafa permite adentrarse en la explicación evolutiva del proceso. Este mamífero por alimentarse en la copa de los árboles necesita un buen flujo cefálico cerebral que es facilitado por una elevación de la presión arterial (de hecho la más alta en el reino animal). Esto implica la existencia de una hipertrofia cardioarterial (el corazón pesa cerca de 4 kg) adaptativa que permite esta función vital; en otras palabras, lo que es enfermedad en unos mamíferos (incluyendo al hombre) es una característica de especie en este ser biológico.

La hipertensión arterial de la raza negra es frecuente y suele ser grave, se piensa que antaño esta población seleccionó genes renales retenedores de sodio como compensación a la pérdida diaforética del ion impuesta por el clima. La emigración de estos grupos a lugares templados favorece el desarrollo de hipertensión arterial.

La hipertensión renovascular es vital como un fenómeno compensador para mantener una presión renal distal a la estrechez vascular causante del proceso, no obstante ocasionar lesión en otros territorios. La hipertensión “esencial” en el humano es posible que tenga una función ortostática adaptativa que contrarresta el efecto de la gravedad sobre todo en casos de edad avanzada, lo que se tratará a continuación.

Se puede apreciar que estas posturas interrelacionan la fisiología, la patología y el ambiente para conocer mejor el binomio salud–enfermedad. Desde luego, existen situaciones en que el mal que nos ocupa se considera un morbo genuinamente no adaptativo; empero, la investigación futura aclarará conceptos de esta naturaleza.

Desadaptación Evolutiva en la Hipertensión Arterial Esencial.

En esta entidad resalta el gran número de factores interventores investigados en la patogenia de la elevación de la presión arterial y cuesta trabajo entender porque sigue vigente la denominación de “esencial” con la que se califica. Si se reflexiona hay que considerar que la vida logró desarrollarse por el surgimiento de una serie de procesos que establecieron los rasgos anatómo-funcionales de los tejidos que constituyen los organismos (motivo de estudio de la ontogenia y la filogenia) y que durante millones de años conllevan la adecuación funcional característica para cumplir con las relaciones entre organismos y ambientes que la misma vida exige. La aparición de múltiples mecanismos de sobrevivencia por lo tanto, es la regla en la formación de los seres. No debe sorprender que las funciones adaptativas estén basadas en una multiplicidad de desempeños de asas positivo–negativas de regulación, lo que desde luego, se expresa en la circulación humana; ya se mencionó que la aparición de un estado hipertensivo es consecuencia de un desbalance entre factores hipertensógenos y reguladores y que cuando algunos de los primeros predominan se está enfrente de la hipertensión secundaria, mientras que cuando no se identifica el primordial se trata de la variedad primaria en la que el desbalance a favor de factores positivos, desafortunadamente todavía no bien identificados, es causa del padecimiento.

La medicina evolutiva o darwiniana implica a la atenuación de factores evolutivos iniciales benéficos como condición ulterior preponderante en el desarrollo de enfermedades crónicas, lo que ocurre en una etapa tardía del *homo sapiens* (¿la patología humana es una parte de la ontogenia, ya que estudia aspectos tardíos anatómicos y daños del “proyecto de vida”?).

Hipótesis. En la primera parte de este capítulo se resalto que el bipedalismo ortógrado es un constituyente vital del *homo sapiens*, aquí recordamos que la confrontación del humano al ortostatismo no es fisiológicamente óptima. El acomodo hemodinámico a la posición de pie implica disminuir el efecto gravitacional de la vena circulatoria secuestrada en las extremidades inferiores y en las vísceras abdominales; la situación propicia una hipovolemia supraflebostática con tendencia a ocasionar isquemia óculo–cerebral, la cual es compensada por mecanismos adaptativos (el barorreflejo y la actividad de sistemas presores de regulación). La mayoría de la población compensa adecuadamente la situación con una vasoconstricción de la red infraflebostática y con un aumento de la presión arterial y del gasto cardiaco que mejora la perfusión sistémica atenuando la pobre estimulación simpática y la de otros sistemas biológicos que inicialmente ocasionaron la descompensación circulatoria. A esta respuesta se le denomina normal o adaptativa. Sin embargo, una proporción importante de la población humana tiene maneras de responder que se salen de los lineamientos arriba expresados cuya compensación es deficiente o exagerada y que en mayor o menor grado constituyen enfermedades en el sentido antropocéntrico; ya sea, síncope o

disfunción ortostática en el primer caso y taquicardia paroxística posicional o respuesta hipertensiva en el segundo caso.

La hipótesis que se plantea en el presente capítulo es que la reacción hipertensiva al ortostatismo puede ser un factor que contribuye a la instalación de la hipertensión arterial esencial, ya que su reiteración es capaz de ocasionar una remodelación arteriolar, que favorecen la vasoconstricción que caracteriza al estado hipertensivo.

La parte medular de la hipótesis se basa en las observaciones siguientes:

- 1) Estudios recientes manifiestan una relación entre el bajo peso al nacer y la aparición en la adultez y en la vejez de enfermedades crónica de importancia que influyen significativamente en la morbi-mortalidad humana; como son: el síndrome metabólico, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la obesidad, la aterosclerosis incluyendo el infarto del miocardio y otra. William y Nissan fueron los primeros en mencionar esta asociación y desde entonces se suman numerosas observaciones epidemiológicas al respecto. En este libro se hace hincapié en esta relación en varios Capítulos (temas 8, 9, 10).
- 2) Derivadas de observaciones animales (rata montañesa) y humanas se piensa que la exposición a un medio ambiente hostil (agresiones, cambios climáticos, disminución de nutrientes, depresión, victimación, violencia, etc.) de la fémica embarazada, despierta una respuesta biológica que promueve desnutrición fetal o expulsión prematura del producto, lo que se refleja en un bajo peso del recién nacido.

Esta situación, según la hipótesis, confiere paradójicamente ciertas ventajas adaptativas al producto especialmente de tipo nutricional, aspecto básico en el desarrollo ulterior del individuo. Los cambios metabólicos de los tejidos fetales desnutridos tienen en las primeras etapas postnacimiento una mejor adaptación en ambientes hiponutricionales incluso que la de los órganos normonutridos. Además estos seres desarrollan respuestas defensivas que aumentan el apetito y si el ambiente nutricional mejora, lo que no es raro, se promueven estados de obesidad y del síndrome metabólico. Por demás, la desnutrición afecta al tejido muscular esquelético y altera los receptores de insulina proporcionando un ulterior estado diabético. Mucho se ha investigado este aspecto: en ambos la resistencia a la insulina esta aumentada en ratas de bajo peso en recién nacidas. En humanos pasan cosas semejantes. Observaciones realizadas en el *homo* con desnutrición al nacimiento han encontrado un nivel de glucocorticoide más altos que en sujetos testigos normales (al igual que en sus madres), por lo que se piensa que en parte cambios hormonales inducidos por respuestas a la violencia materna durante el embarazo facilitan la respuesta metabólica anormal del producto. Por demás, otros estudios señalan una persistencia de

resistencia a la insulina en estos casos desde las primeras etapas al igual que la ya mencionada en tardíos momentos de su desarrollo.

La presencia de hipertensión arterial como parte de esta asociación de patologías no se conoce bien y se atribuye a que tanto la diabetes como el síndrome metabólico tienen lazos patogénicos con la hipertensión arterial.

- 3) En una observación reciente del Instituto Nacional de Cardiología se estudiaron niños y adolescentes con uno o más episodios de síncope vaso-vagal (cardioneurogénico) dentro de los 6 meses previos al estudio, todos con prueba de mesa basculante positiva y sorpresivamente se encontró un 51% con hipertensión arterial detectada mediante esfigmomanometría capsulada (ver Capítulo 12 de este libro), método más fidedigno de medición de la presión arterial que la esfigmomanometría auscultatoria (7 de estos casos con signos electrocardiográficos incipientes de daño cardíaco: hipertrofia del VI o extrasistolia). En población testigo la prevalencia de elevación hipertensiva de la PA fue de solo 13% ($p < 0.01$), lo que planteó seriamente una asociación patogénica entre ambos estados, reforzada por el conocimiento de que en los dos procesos participan aspectos disautonómicos fisiopatológicos.

En una segunda observación efectuada en una escuela secundaria de la ciudad de México D.F., en 65 adolescentes se encontró un 12.1% de casos con *HA* esencial (mediante esfigmomanografía capsulada) y un 20% con síntomas pre-síncopales. Ningún caso con leve trastorno ortostático tuvo hipertensión arterial sistémica, lo que estaría en contra de una asociación patogénica; sin embargo esto no necesariamente descarta un vínculo fisiopatológico por que la normotensión puede ser adaptativa a una respuesta inicial hipotensiva, pero ahora compensada que manifiesta normotensión o hipertensión alterada. Por demás, estos casos tuvieron en relación al grupo sin intolerancia ortostática menor peso (no se logró investigar peso al nacer) y un mayor grado de trastornos violentos familiares (aplicando un interrogatorio *ad hoc*) lo que apoya la hipótesis inicial. Se tiene planeado continuar esta experiencia añadiendo datos sutiles hemodinámicos, de rigidez arterial, peso al nacer, epigenéticos intentado relacionar elementos de la asociación desnutrición fetal predisposición a enfermedades cardiovasculares tardías y de violencia familiar o ambiental transgestional que puedan apoyar la hipótesis.

- 4) El pulso oculo-arterial, *POA*, es el movimiento oscilatorio que la circulación oftálmica le confiere al globo ocular *in toto*. Recientemente se registró en nuestra institución este fenómeno modificando la tecnología de la esfigmoquinotocardiografía, que recoge oscilopulsos cardioarteriales en forma incruenta. El estudio del *POA* da información fisiológica

aplicable a patologías cardiovascular con manifestaciones oftálmicas. En casos de síncope vaso-vagal se observó durante el ortostatismo versus la posición sedente una disminución de la amplitud del oscilopulso del ojo mayor del 25%, signo que se denominó fenómeno hipocirculatorio ortostático y que se atribuyó al secuestro sanguíneo infraflebotático característico de la fisiopatología sincopal, lo que se aplicó al estudio de la hipertensión arterial esencial, ya que en esta última se plantea la hipótesis de que una respuesta hipertensiva ortostática exagerada puede ser ingrediente patogénico de ella. En el caso del adulto de hipertensión arterial esencial se observó un fenómeno de hipocirculación ortostática en 30 individuos (53%), estos casos comparados con los individuos que no manifestaron la alteración tuvieron cifras de presión arterial sistólica menor (141.1 ± 18.8 vs 159.2 ± 21 , $p < 0.001$), menor daño electrocardiográfico y un índice de rigidez arterial más alto (0.69 ± 0.32 vs 0.51 ± 0.25 , $p < 0.020$) (indicativo de un menor grado de distensibilidad arterial). Los datos permitieron dividir la población hipertensiva en 2 subgrupos: 1) casos con fenómeno ortostático hipocirculatorio y 2) sujetos sin este fenómeno. Se piensa que los casos del primer subgrupo pueden corresponder a individuos con antecedentes de respuesta inicialmente hipertensora (independientemente de tener o no intolerancia al ortostatismo) y que en etapas subsecuentes del desarrollo exhibieron una respuesta hipertensiva compensadora capaz de promover un substrato arteriolar favorecedor de hipertensión arterial genuina o sea la hipótesis aquí planteada. Siguiendo este pensamiento se encontró, como ya se dijo, que existe una asociación entre la intolerancia al ortostatismo y la presión arterial alta en niños, lo que esta acorde con la hipótesis señalada por lo que en estos momentos se escudriña obtener relaciones entre bajo peso al nacer, hipertensión arterial, síncope o presíncope, rigidez arterial, fenómeno ortostático circulatorio en niños y adolescentes sanos, así como exploración epigenética para ahondar en la factibilidad de la hipótesis propuesta.

Epílogo.

Los datos analizados en el contexto de la biología evolutiva sugieren que el *homo sapiens* en su adecuación al ortostatismo lleva a cuesta adaptaciones incompletas, que si bien la más de las veces no interfieren o lo hacen poco y en ocasiones mucho en relación con la tolerancia a la ortostasis, no infrecuentemente desembocan en una elevación de la presión arterial inicialmente compensadora; empero, en edades avanzadas y con el concurso de otros factores se alcanza un nivel alto cargado de nocividad. En pocas palabras el precio biológico de la ventajosa función bipedalista del hombre es arrastrar más allá de la edad reproductiva, en mayor o menor grado, un factor

cardiovascular trascendente que eleva los riesgos que soporta la comunidad humana.

Lectura Recomendada.

- ✓ Folkow B. “Structural factor” in primary and secondary hypertension. *Hypertension*. 1990;16:89–101
- ✓ Fujita TS. Renin-angiotensin system and hypertension. *Hypertens*. 2001;40:156–158.
- ✓ González-Hermosillo A, Márquez A, Kostine K, et al. Vasovagal syncope, orthostatic hypertension and postural tachicardia syndrome. Is there a connection. In *cardias arrhythmias*, 2006 Springer-Verlag Italia, Milan; 2004;615–624.
- ✓ Higaki J, Tomohero K, Morishita R, et al. Hypertension and genes. *Internal Medicine*. 2001;40:144–147.
- ✓ Kurihara H. Genetic engineering in hypertension research. *Internal Medicine*. 2001;40:147–151.
- ✓ Morimoto S, Sasaki S, Itohl. Sympathetic activation and contribution o genetic factors with neurovascular compression of the rostral ventrolateral medule. *J Hypertens*. 1999;17:1577–1582.
- ✓ Nesse R, Williams GL. Evolution and the origin of disease. *Scientific American*; 1998;58–63.
- ✓ Persson BP. Modulation in cardiovascular control mechanism and their interaction. *Physiological Reviews*. 1996;76:193–234.
- ✓ Sánchez-Torres G. Herencia, ambiente y marcadores genéticos en la hipertensión arterial. En *Interiorización Cardiovascular I. Hipertensión Arterial. Fundamentos e Impacto Poblacional*. Edit. Piensa SA de CV; 2002;51–71.
- ✓ Sánchez-Torres G, Infante-Vázquez O. La mecánica arterial en la patología cardiovascular. *Arch Inst Cardiol Mex*. 1996;66:301–305.
- ✓ Sánchez-Torres G, Infante O, Martínez MR, et al. Provocación y medición de la velocidad de la onda pulsátil retrógrada en sujetos normales e hipertensos. *Arch Inst Cardiol Mex*. 1999;69:327–333.
- ✓ Sen S, Tarazi RC. Regression of myocardial hypertrophy and influence of adrenergic system. *Am J Physiol*. 1983;244:H97–H101.
- ✓ Weir MR. Salt intake and hypertensive injury in African-Americans. *Am J Hypertens*. 1995;8:366–344.
- ✓ Yamamoto L. Epidemiología de la hipertensión arterial. *Interiorización Cardiovascular I. En Hipertensión Arterial: Fundamentos e Impacto Poblacional*. Editorial Piensa, SA de CV, Ed. Gustavo Sánchez T, México; 2002;23–50.

CAPITULO 14 HIPERTENSIÓN ARTERIAL SECUNDARIA A PRE-ECLAMPSIA- ECLAMPSIA

Gustavo Sánchez Torres

La asociación de hipertensión arterial sistémica y embarazo es una situación bien reconocida en la patología humana. En efecto, la hipertensión de la gestación aparece en cerca del 10% de los embarazos humanos, o sea, 14 millones por año en los 136 millones de embarazos que ocurren anualmente en el mundo, según la Organización Mundial de la Salud. Por otra parte, debido a la alta prevalencia de la hipertensión arterial humana no gestante, especialmente la de tipo esencial, la coincidencia de esta con el embarazo se observa en el 7% de los casos, por lo que la gran mayoría de la hipertensión del embarazo es debida a la eclampsia. Este termino significa “resplandor súbito” y se caracteriza por la presencia de convulsiones y pérdida del conocimiento, lo que desde hace 4200 años ha sido descrita en diferentes culturas. La gravedad del estado eclámpico se relaciona con un estado previo de edema que le precede, por lo que la situación se denomina pre-eclampsia-eclampsia. La pre-eclampsia es una enfermedad hipertensiva habitualmente grave que suele culminar con la expulsión del producto o la muerte. El cuadro convulsivo típico de ella es precedido por manifestaciones de edema, anasarca, y daño renal con albuminuria importante y clásicamente surge en el 3er trimestre del embarazo. No siempre la pre-eclampsia ocasiona convulsiones.

Fisiopatología.

Numerosas causas han sido invocadas en este padecimiento. En algún momento histórico se llamó la “enfermedad de las mil causas”. En la actualidad se sabe que la pre-eclampsia es ocasionada por una alteración de la segunda fase de invasión trofoblástica de la placenta. La primera fase sucede en todos los mamíferos unos cuantos días después de la fertilización y la segunda invasión ocurre únicamente en el *homo sapiens* (sólo se han descrito algunos ejemplos aislados en primates). La segunda implantación normalmente se realiza cerca del tercer mes de embarazo y en la pre-eclampsia es incompleta, por lo que el intercambio circulatorio entre la madre y el feto esta comprometido en estos casos por el resto del embarazo. No cuesta trabajo entender que en estas circunstancias se presente una respuesta hipertensiva materna como mecanismo compensador que intenta proporcionar al feto un estado nutricional energético adecuado que es filogénicamente más importante en el humano por el desarrollo cerebral, el cual ontogénicamente empieza a aumentar precisamente en el 3er mes gestal y es máximo al final del embarazo.

Pre-eclampsia–eclampsia.

Se conoce que la hipertensión arterial de la gravidez suele complicarse en mujeres portadoras de enfermedades cardiovasculares como diabetes, aterosclerosis, hipertensión esencial y obesidad las que con frecuencia evolucionan con nefropatía de inusitada gravedad. En ausencia de estas entidades predisponentes el estado pre-eclámptico se acompaña de las vicisitudes señaladas. Las convulsiones de la eclampsia no son más que una manifestación grave de una encefalopatía hipertensiva como consecuencia de una evolución malignizada de la presión arterial que afecta a la retina, al riñón, al cerebro y al corazón. De hecho, el substrato patológico de este cuadro es similar al de la hipertensión maligna clásica (no gravida). No se conocen del todo los mecanismos que despiertan este estado, pero se sabe que hay un paralelismo entre el grado de daño placentario, la respuesta endotelial generalizada y las manifestaciones clíno–patológica, lo que explica, como ya se mencionó, su desaparición con la expulsión placento–fetal.

Patogénesis.

La preñez significa un estado de adaptación biológica feto-materna. La madre debe adquirir una serie de modificaciones fisiológicas que favorecen el transcurrir exitoso del embarazo entre las que destacan los siguientes cambios: 1) hemodinámicos (aumento del volumen plasmático y vasodilatación), 2) resistencia a la insulina y estado trombofílico, ambos protectores del desequilibrio que ocurre durante el parto cruento (regulación de la presión arterial y detención del sangrado) y 3) inmunosupresión, situación necesaria para preservar la básica suficiencia placento–uterina necesaria para el desarrollo normal de la gestación. Los mecanismos subyacentes de estas adaptaciones se expresan en la Tabla 1.

Tabla 1. Modificaciones fisiopatológicas en el embarazo.

Cambios	Mecanismos
Aumento de volumen plasmático (50% en las semanas 32-34)	Actividad del sistema renina-angiotensina (vasodilatación).
Resistencia a la insulina ↑	Hormona de crecimiento placentaria, progesterona, prolactin- progestina, leptina y resistina ↑, adiponectina ↓, etc.
Estado trombofílico	Incremento de factores procoagulantes y decremento de la actividad anticoagulante y fibrinolítica (activaciones del inhibidor del plasminogeno ↑).
Inmunosupresión	Cambio de las células T1 ayudadoras a la inmunidad mediada por células T2.

Como sucede en muchas entidades patológicas y siguiendo un poco la hipótesis de los genes frusteros las adaptaciones efectivas durante una época

del desarrollo evolutivo pueden ser patogénicas en otras circunstancias, de ahí que en la gestación efectos inicialmente compensadores se tornen tardíamente en elementos promotores de daño y aún más en los casos sobrevivientes promueven el desarrollo de enfermedades de alta mortalidad como son la diabetes mellitus, el síndrome metabólico, el infarto del miocardio, la obesidad, la aterosclerosis, la hipertensión arterial, por nombrar algunas.

En efecto, la pre-eclampsia se asocia a un aumento de la resistencia en la insulina y otros elementos del síndrome metabólico, como son: la hipertensión arterial, la baja de las lipoproteínas de alta densidad, eleva los niveles de colesterol, del ácido úrico, de los triglicéridos y de la insulina. Por demás, la asociación de la diabetes con el embarazo no es rara y hay estudios que asocian esta gestosis con niveles altos de moléculas de adhesión pro inflamatorias, hipertensión sistólica o diastólica, factores elevados de von Willebrand, así como reactividad vascular alterada, etc.; o sea; la pre-eclampsia se caracteriza por daño endotelial extenso, resistencia a la insulina, activación inflamatoria, procoagulación, hipertensión y otros factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares. Estas mujeres están altamente predispuestas a desarrollar estos padecimientos (en una observación de casi 30,000 casos seguidos por más de 15 años, se encontró una asociación muy alta de ingresos hospitalarios o muertes por estas causas por lo que se debe de realizar en ellas medidas preventivas).

Primogravidez y Pre-eclampsia.

La pre-eclampsia es una enfermedad asociada a la primogravidez y rara vez ocurre en embarazos subsecuentes de tipo normal o de culminación prematura (abortos espontáneos o incompletos de cualquier causa).

En mujeres primigravidas o multigravidas que se embarazan en un corto periodo de cohabitación con una misma pareja la enfermedad se presenta en el 40% de los casos y disminuye cuando este periodo se alarga en 6 o más meses (Robillard. 1996). Esto ha dado de pie a considerar que se trata de una enfermedad etiológicamente vinculada a una interacción de la pareja.

La hipótesis patogénica establece que el semen es un antígeno que promueve la formación de citocinas y de otros factores que provocan una respuesta inmunológica de tolerancia a los antígenos paternos, lo cual promueve la 2ª implantación trofoblástica (Dekk), esto reduce la posibilidad de aparición de la entidad que nos ocupa. En la pre-eclampsia hay una incompatibilidad temprana inmunológica materna-paterna del semen de un compañero novel que desaparece en los embarazos subsecuentes de la pareja, de ahí el apelativo de “enfermedad de la primigravida” con la que también se le conoce; por ello se considera a la incompatibilidad el *primo movens* patogénico. De hecho, el uso rutinario de condones es un factor de riesgo pre-eclámpico, lo que apoya la idea.

Aspectos Evolucionistas.

La implantación trofoblástica en el humano está en íntima relación con el desarrollo del cerebro fetal, el cual consume 60% de la aportación nutricional uterina materna (la mayoría de los mamíferos solo requieren cerca de un 20% de ella).

Numerosas observaciones establecen que la evolución de la capacidad craneal concurre con la disminución cráneo–facial de los homínidos, lo que es básico en el desarrollo del bipedalismo, especialmente durante el desarrollo de la hominización, cuya morfogenesis implica el favorecer la flexura de la base del cerebro modificando los huesos de la cara, especialmente de los maxilares. Este proceso varía cuantitativamente en los primates siendo máximo en el ser humano. La importancia de lo mencionado ha originado, incluso, una nueva hipótesis de la desaparición del H, Neandertalensis: su primitivísimo y su volumen cerebral aumentado (el más alto entre el homínido 1600 cm) hace pensar en la posibilidad de que una detención de la segunda fase trofoblástica promotora de pre–eclampsia haya actuado como factor contribuyente en su desaparición evolutiva.

El Riesgo Pre-eclámpico. Aspectos etnográficos y cultural.

El riesgo de mortalidad materno infantil parece haber tenido una importante fuerza selectiva en la reproducción humana. Este factor que emergió por el aumento de la masa cerebral durante su evolución trajo como consecuencia no solo el desarrollo de una mejor tolerancia feto-materna, si no de una baja fertilización y un aumento en la incidencia de abortos espontáneos. Por demás impulsó una serie de factores culturales para disminuir el impacto de la hipertensión arterial gestante (resaltan: el propiciamiento de la fidelidad conyugal y la prohibición de la poliandria y del incesto). El conocimiento etnográfico de las culturas antiguas en este aspecto ha permitida dentro de la medicina moderna el redescubrimiento de factores patológicos.

Pre-eclampsia y Riesgo de Enfermedad Cardiovascular Crónica en el Adulto.

Varios estudios han demostrado que durante el embarazo ocurren cambios fisiológicos de inmunosupresión, trombofilia, hipervolemia e incluso resistencia a la insulina. Observaciones epidemiológicas, por otra parte, indican que estas alteraciones predisponen a la aparición de enfermedad cardiovascular crónica del adulto. Una breve revisión bibliográfica revela que tanto la pre-eclampsia como la diabetes gestacional aumentan el riesgo de cardiomiopatía postpartum, un incremento de 2 tantos de enfermedad coronaria, así como de infartos cerebrales y diabetes tipo 2. Además favorece la trombosis venosa ($\pm 50\%$) gestacional y la trombofilia. El conocimiento de esta situación hace posible aplicar medidas preventivas de carácter temprano. Aun más recientemente se conoce que la pre-eclampsia puede transmitir al

producto, el cual con frecuencia tiene bajo peso al nacer, enfermedad hipertensiva pulmonar y sistémica probablemente al dejar pasar sustancias tóxicas proveniente de la enfermedad placentaria que implica el estado pre-eclámptico.

Conclusión.

Existe mucho que investigar para explicar la inflamación endotelial generalizada que caracteriza a esta gestosis, sobre todo a la alteración inmunológica que la pareja engendra y que desemboca en una implantación trofoblástica humana disminuida. Esto se asocia con baja fertilidad, la disminución del estro, la cancelación de la ovulación y las respuestas culturales arriba señaladas. En el sentir del médico el aumentar el conocimiento fisiopatológico del mal redundará en un mejor manejo de este grave problema y de sus efectos patógenos con posibilidad de aplicar medidas preventivas.

Lectura Recomendada.

Pre-eclampsia/Eclampsia

- ✓ David RJ, Collings Jr JW. *N Engl J Med.* 1997;337:1209-1214.
- ✓ Dembricout Malasse Deshayes MJ, Marchand D, Chaline J. *Hum Evol.* 1999;14:277-300.
- ✓ Diamon JM. *Nature.* 2003;6940:599-602.
- ✓ Jayet PY, Rimoldi SF, Stuber T, et al. Pulmonary and systemic vascular dysfunction in young offspring of mothers with preeclampsia. *Circulation.* 2010;122:488-494.
- ✓ Kaaja RJ, Greer IA. Manifestations of chronic disease during pregnancy. *JAMA.* 2005;294:2751-2757.
- ✓ Levene ML, Dubowitz. Le retard de croissance intra-uterin. In *Medicine neonatale*, Puert and L. sterns (eds). Paris, Masson. 1985;100-126.
- ✓ Piers-Yues R, Dekker G, Chaouat G, et al. Possible role of eclampsia/preclampsia in evolution of human reproduction. In *evolutionary medicine and health*. Trevethan WR, Smith EO, McKenna JJ (ed). Oxford, University Press. 2008:216-225.
- ✓ Robillard PY, Chaline J, Chauvat G, et al. *Corr Anthropol.* 2003;44:130-135.
- ✓ Shov Y, Damsky H, Fallon KB, et al. *J Clin Invest* 1997;99:2152-2164.
- ✓ Wolker MP, Stickgold R. *Ann Rev Psychol.* 2006;57:139-166.

CAPITULO 15

PATOGÉNESIS BACTERIANA: ECOLOGÍA Y EVOLUCIÓN.

Luna Sánchez, Andrea González, Valeria Souza y Luis E. Eguiarte

Las bacterias no causan enfermedades por ser “malas”. De hecho, la inmensa mayoría de los microorganismos con los que convivimos no nos causan ningún problema de salud, y al contrario, muchos son miembros indispensables de nuestros intestinos. Los mecanismos fisiológicos y las razones por las cuales los organismos evolucionan y mantienen la capacidad de ser “malos”, o sea de causar enfermedades, representan actualmente unos de los campos más activos tanto de la genética y fisiología microbiológica como de la biología evolutiva.

Formalmente podemos definir a la patogénesis como la capacidad de un microorganismo de causar daño a un organismo hospedero (Casadevall y Pirofski. 1999). Nuestro conocimiento sobre el funcionamiento de las bacterias tradicionalmente se basaba en experimentos muy finos, donde a partir de estudios de mutagénesis se buscaba laboriosamente el sitio en el cromosoma donde había ocurrido la mutación y se analizaban las funciones que se perdían o modificaban. Sin lugar a dudas estos estudios son la piedra angular de la moderna biología molecular y posteriormente, de la naciente genómica. La identificación de los genes en bacterias como *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Salmonella typhimurium* y *Pseudomona aeruginosa* incluyó la descripción de los mecanismos moleculares de la patogénesis. Se encontró que generalmente estos genes patogénicos formaban grupos integrados de muchos genes que se transcriben juntos y cuyos productos codifican factores de virulencia los cuales participan de manera concertada durante el proceso infeccioso (Dobrindt, et al. 2004) y que podían ser adquiridos “en paquete” por diferentes linajes evolutivos. Estos grupos de genes se llamaron “islas de patogenicidad”. De estas investigaciones se concluyó que una de las principales características de una bacteria patógena es precisamente la presencia de islas de patogénesis (Lawrence. 2001). Los estudios sobre estas islas inicialmente se realizaban de manera puntual, un gen a la vez, analizando las funciones con experimentos en sistemas modelo de infección, como las ratas y ratones. Actualmente, gracias a la disponibilidad de genomas de diversas especies de bacterias patógenas, se pueden hacer estudios genómicos comparados, en los cuales se analizan una a una todas las bases de los sus genomas y permiten avanzar más rápido en el descubrimiento y tipificación de las islas de patogénesis en numerosas bacterias que en muchos casos pueden ser difíciles de cultivar.

En el caso de las bacterias patógenas que causan enfermedades en humanos, los actores cuentan con tamaños, números poblacionales, tiempos de generación y fisiologías muy diferentes. Aunque los patógenos son mucho más pequeños y (aparentemente) menos complejos que el hospedero, son

capaces de diezmar nuestras poblaciones usando una serie de ingeniosos mecanismos moleculares. Para poder entender esta paradoja hay que entender no sólo a la víctima (el paciente), sino también al villano microbio, usando las herramientas de la Medicina Darwiniana y la de la ecología. En este Capítulo vamos a analizar la ecología y evolución de la patogénesis en bacterias usando datos derivados tanto de estudios tradicionales como genómicos recientes.

Aspectos Ecológicos y Genéticos de la Patogenicidad Bacteriana.

Para mantener sus funciones los organismos requieren energía y recursos que obtiene del medio externo. Si conocemos el tipo de recursos que las poblaciones de microorganismos patógenos requieren y como se encuentran estos recursos en el espacio y en el tiempo, podremos entender aspectos fundamentales de su biología, como son su distribución espacial –donde se encuentran, su abundancia– cuantos son, y su comportamiento –porqué pueden proliferar (Begon, et al. 2006). Es decir, que para entender a los patógenos es indispensable comprender su ecología. Estos datos a su vez constituyen información epidemiológica básica que se puede utilizar en el combate, la prevención y tratamiento de las enfermedades que estos microorganismos provocan.

Como cualquier ser vivo, los microorganismos patógenos requieren de un espacio para crecer y llevar a cabo todas sus funciones básicas (alimentación, crecimiento, reproducción), es decir de un hábitat. Los microorganismos se distribuirán en aquellas regiones del hábitat donde concurren las condiciones de luz, presión, temperatura, humedad, oxígeno, alimento, nutrientes y factores de crecimiento necesarios para cumplir sus funciones básicas, es decir, de acuerdo con su nicho ecológico (Wiens y Graham. 2005). Los tejidos y cavidades de animales y plantas, constituyen con frecuencia el hábitat de una gran cantidad de microorganismos patógenos de diferentes especies, tanto procariontes como eucariontes (Galvani. 2003). Sin embargo, algunas especies de patógenos se han encontrado viviendo también en un medio externo, no solamente como reservorios (en estado latente), sino formando verdaderas poblaciones estables. Tal es el caso de bacterias entéricas como *Escherichia*, *Citrobacter*, *Salmonella*, *Yersinia*, de vibrios, de bacterias gram–negativas anaeróbicas como *Aeromonas* y aeróbicas como *Pseudomonas*, así como de algunos bacilos y cocos gram–positivos (Logan. 1994).

Muchas veces las bacterias necesitan movilizarse y/o colonizar o fijarse al ambiente. Para esto poseen diferentes estructuras celulares entre las que destacan los pili y flagelos y las fimbrias. Los pili y los flagelos permiten a las bacterias moverse en el medio para encontrar la mejor región para establecerse, así como recursos. Por otra parte, los pili y las adhesinas fimbriales permiten la adherencia de las bacterias a superficies abióticas y a las células del hospedero. Los pili y las adhesinas también permiten a los

microorganismos formar asociaciones celulares, llamadas biofilms, que permiten el establecimiento de sistemas de fijación, protección, alimentación y comunicación celular eficientes, lo cual es determinante para la colonización de diferentes ambientes y en el desarrollo de muchas infecciones. Por ejemplo, los factores de virulencia del pili tipo 4 en *E. coli* y en *V. cholerae*, que poseen función de adhesina, permite a la bacteria unirse a células enteroepiteliales y a superficies abióticas y formar biofilms y así ayudar al desarrollo de infecciones (Watnick, et al. 1999; Xicohtencatl-Cortes, et al. 2009). Otro ejemplo lo constituyen las adhesinas *fimH* y *papG*, estudiadas en cepas de *E. coli* uropatógena (UPEC), las cuales son importantes en la adherencia uroepitelial, y ayudar al desarrollo de infecciones, pero que también les permiten colonizar superficies abióticas como pueden ser los catéteres y mantener poblaciones que re-infectan a los pacientes (Dobrindt y Hacker. 2008). Además de los pili y las fimbrias, los microorganismos pueden poseer otras moléculas que funcionan en la colonización del hábitat, como es la porción del antígeno O del lipopolisacárido membranal de bacterias gram-negativas, o los polisacáridos de la cápsula presentes en numerosas especies bacterianas, los cuales se ha demostrado que participan en la formación de biofilms de *V. cholerae* que habita en ambientes marinos (Kierek y Watnick. 2003).

Una vez que han colonizado un ambiente, los microorganismos requieren de alimento y energía para poder sobrevivir y multiplicarse. La capacidad de éstos de proseguir con su ciclo vital dependerá entonces de sus capacidades metabólicas, es decir de su habilidad para obtener energía y degradar sustratos para obtener nutrientes esenciales, incluyendo carbono, hidrógeno, oxígeno, nitrógeno, fósforo, azufre, hierro, magnesio, calcio, zinc, entre otros.

Para la obtención de carbono, existen básicamente dos estrategias en la naturaleza. Aquellas en las que el carbono se obtiene a partir de CO_2 libre (organismos autótrofos), y aquellas en las que se obtiene a partir de compuestos orgánicos como proteínas, carbohidratos, lípidos y ácidos nucleicos (organismos heterótrofos). La gran mayoría de los microorganismos que viven en asociación con un hospedero son heterótrofos, por lo que han desarrollado una gran diversidad de mecanismos moleculares para la degradación de dichas moléculas orgánicas, para reducirlas a moléculas más simples que puedan ser directamente utilizadas por ellos. El primer paso de este proceso involucra la producción de enzimas de biotransformación, como son las reductasas, hidrolasas, dimetilinas, lipasas y proteasas, las cuales frecuentemente además funcionan como factores de patogenicidad. Las proteasas y las peptidasas son enzimas capaces de metabolizar a la fuente más importante de nutrientes, las proteínas. Estas enzimas están encargadas de la descomposición en aminoácidos simples de las proteínas del sustrato en el que los microorganismos se encuentren, para a su vez ser usados en la síntesis de proteínas propias y en otras rutas metabólicas. Las proteasas microbianas

además tienen funciones en la activación de otras enzimas y en la regulación y señalización celular. Muchas de ellas, están catalogadas como factores de patogenicidad, como son las proteasas tipo *esp* de *E. coli*, la fragilisina de *Bacteroides fragilis*, las colagenasas de *Porphyromonas gingivalis* y las *spe* de *Streptococcus pyogenes*.

Para los microorganismos, los azúcares y las grasas también son una fuente esencial de energía. Para degradar y utilizar azúcares y amino-azúcares algunas de las enzimas que producen las bacterias son las neuraminidasas (Schmidt y Hensel. 2004). Estas moléculas frecuentemente se relacionan con el proceso de patogénesis, y la lista de organismos en los que se ha confirmado incluye, entre otros, a *Vibrio cholerae* (VPI-2), *Actinomyces pyogenes* (Nan), *Clostridium perfringens* y *Corynebacterium diphtheriae*, *Erysipelothrix* y *Streptococcus*.

En la degradación de lípidos participan enzimas como las fosfolipasas y las esfingomielinasas. Estas enzimas son parte del metabolismo de los glicerofosfolípidos, intermediario de la glucólisis, es decir en la obtención de energía. Pero se asocian con la patogénesis debido a que también participan en la degradación de la membrana de células del hospedero y de vacuolas de fagocitosis, por bacterias gram-positivas como *Clostridium* y *Listeria*.

La adquisición de nutrientes esenciales, como el hierro, se logra a través de moléculas de captura extracelular y transporte de nutrientes, a los que se llaman sideróforos. Algunos ejemplos son las enterobactinas, las aerobactinas, las salmoquelinas y las yersiniabactinas, conocidos factores de patogenicidad que se pueden encontrar en especies comensales y patógenas de enterobacterias, así como en organismos exclusivamente de vida libre como *Aeromonas* (Crichton. 2001). También se puede obtener nutrientes del medio por medio de sistemas de transporte transmembranales, como es el sistema de transporte de alta afinidad de magnesio de *Salmonella*, ó el de transporte de aminoácidos codificado en la isla de patogenicidad *PAGI-3* de *Pseudomonas aeruginosa*.

Finalmente, otra estrategia bacteriana para conseguir nutrientes es la de robar el trabajo realizado por otros atrapando moléculas transportadoras de nutrientes del hospedero, como son la hemoglobina, la hemopexina, la lactoferrina, la transferrina y otros grupos hemo, y de otros organismos que se encuentren en el medio, como el ferricromo de hongos ó sideróforos de otras bacterias (Mietzner y Morse. 1994; Crichton. 2001). Esto lo logran a través de receptores celulares presentes en la pared o membrana celular, los cuales a su vez generalmente desencadenan respuestas antigénicas por parte de los hospederos.

Ahora, en todo hábitat, hay momentos en los que la fuente de alimento llega a escasear. En dichos casos los microorganismos deberán competir por los nutrientes para poder sobrevivir. Los competidores más intensos de cualquier ser vivo casi siempre son los otros individuos de la misma especie, o de especies cercanamente emparentadas. Esto es lógico ya que mientras más

parecidos sea un organismo de otro, mayor es la probabilidad de que tengan exactamente los mismos requerimientos nutricionales similares capacidades de obtenerlos. En esta lucha por los recursos la estrategia más efectiva a corto plazo es eliminar directamente a los competidores. Para lograrlo los microorganismos producen una gran variedad de moléculas con acción antimicrobiana, desde las bacteriocinas (microcinas y colicinas, producidas por enterobacterias), que matan a las bacterias cercanamente emparentadas, hasta los péptidos antagonistas (lantibióticos y AMPs ó péptidos antimicrobianos, producidos por bacterias gram-positivas) que poseen un rango de eliminación más amplio (Vos, et al. 1995). Las bacterias bajo ataque responden con la producción de proteasas con capacidad de inactivar estos compuestos, como las aureolisinas de *Staphylococcus epidermidis* y *S. aureus* ó la PgtE de *Salmonella enterica* serovar typhimurium, las cuales inactivan los AMP producido por otras bacterias gram-positivas. Aunque pareciera que este proceso no debería de afectar al hospedero, algunas de estas moléculas antimicrobianas, en particular las bacteriocinas, actúan como endotoxinas, por lo que también se consideran factores de patogenicidad.

Así como en todo sistema ecológico existen depredadores y parásitos, las bacterias también se enfrentan a estas dificultades, tanto en hábitats externos, como en el interior de un hospedero. Es bien sabido que existen virus específicos a bacterias, los llamados bacteriófagos, los cuales infectan a las células bacterianas para reproducirse, causando la muerte celular (Tan y Reaney. 1976; Hantula, et al. 1991). Además, se ha documentado que las bacterias son frecuentemente presa de otros microorganismos, en particular de protozoarios, como las amibas.

Para evadir estas amenazas, la cápsula y los lipopolisacáridos membranales bacterianos constituyen una barrera protectora que previene la entrada de fagos al medio intracelular y la depredación por protozoarios (Matz, et al. 2005). Incidentalmente, estas moléculas poseen un potencial antigénico fuerte, por lo que desencadenan procesos inflamatorios en el hospedero, que a largo plazo pueden dañar sus propios tejidos.

Parece claro que tanto en el medio externo como en asociación con un hospedero, las bacterias se enfrentan a numerosos retos ambientales. De tal manera que los factores de patogenicidad que se han descrito en ésta primera sección no son más que parte de los procesos que le dan mayor posibilidad de sobrevivir y dejar descendencia a los microorganismos, solamente que este caso el ambiente resulta que es otro ser vivo, el hospedero. Es decir, estos factores representan verdaderas adaptaciones producto de la Selección Natural; así, este es un buen momento para revisar con más detalles algunos aspectos fascinantes de la evolución de la patogenicidad bacterianas.

Aspectos Evolutivos y Genómicos de la Patogenicidad Bacteriana.

Obviamente, las bacterias y otros microorganismos poseen una gran diversidad en su genética y ecología. Esta diversidad es notable no sólo al nivel de factores de patogenicidad, sino también en cuanto a las capacidades metabólicas y a sus estilos de vida. Pero realmente, ¿Porqué hay tanta diversidad bacteriana y patogénica? ¿Qué es lo que determina el surgimiento y el mantenimiento de variación, como la patogénesis? ¿Qué promueve que una bacteria generalmente comensal, como *Escherichia coli*, llegue a actuar como patógena? Como vimos en el Capítulo 1, Charles Darwin explicó a la diversidad biológica como el resultado de la evolución por Selección Natural. Para entender la dinámica del proceso evolutivo, primero necesitamos conocer y cuantificar la variación existente entre individuos y poblaciones de un grupo de organismos, ya sea al nivel genético, entre las secuencias de ADN, ó al nivel del fenotipo, en cuanto a diferencias en morfología, metabolismo, conducta o bioquímica. En las bacterias, determinar las diferencias entre individuos es difícil, sobre todo debido a que morfológicamente no presentan mucha diversidad. Por esta razón, no fue sino hasta el auge de la biología molecular que se comienza el estudio de las bacterias desde el punto de vista evolutivo.

Recientemente, gracias al mejoramiento de las técnicas de secuenciación de ADN y a la reducción de los costos, han proliferado los estudios sobre la diversidad en bacterias a escala de todo el genoma, que se han llamado de genómica comparada (Binnewies, et al. 2006). A partir de este tipo de estudios se ha encontrado que los genomas bacterianos poseen un gran dinamismo, con amplio intercambio genético, en oposición al concepto que se tenían previamente de las bacterias como individuos estrictamente clonales, si ningún tipo de sexualidad y donde la poca variación sería generada por mutación y purgada por la selección natural. Hoy en día se considera que hay dos grandes tipos de diversidad en los genomas bacterianos: 1) Aquella que se ve reflejada en diferencias en la *estructura del genoma* y es generada por rearrreglos, inversiones (Eisen, et al. 2000) ó translocaciones (Tillier, et al. 2000; Darling, et al. 2004). 2) y aquella que se ve reflejada en diferencias en el *contenido genético* y que es generada por mecanismos que promueven la pérdida de genes como la escisión génica ó la recombinación desigual (Anderson y Roth. 1981; Bergthorsson, et al. 2007), mismos que promueven la ganancia de genes nuevos como la recombinación no-homóloga y la transferencia horizontal (Ochman, et al. 2000; Spratt, et al. 2001; Fraser. 2009) y mecanismos de duplicación génica (Jordan, et al. 2001).

Para considerar tal cantidad de diferencias, inclusive entre individuos de la misma especie, se ha desarrollado el concepto de pangenoma (Tettelin, et al. 2005). El pangenoma corresponde al total de genes que componen el genoma de toda una especie y se delimita en función de la presencia/ausencia de regiones codificantes entre individuos de una misma especie. Se considera

que consta de dos partes: el *genoma central*, constituido por los genes presentes en todos los individuos de la especie (o al menos de la muestra analizada) y el *genoma flexible* (también llamado dispensable), el cual generalmente es más extenso si se compara con el primero al constar de todos los demás genes, los cuales pueden estar presentes en un sólo individuo ó subpoblaciones de la especie. Dentro del genoma flexible se encuentran los genes que representan adaptaciones ecológicas para vivir en ambientes particulares, y en muchos casos incluyendo genes e islas de patogenicidad.

Los resultados de los estudios de genómica comparada, así como las ideas de que los factores que aumenta la capacidad de supervivencia (incluyendo los genes de patogenicidad) en ambientes particulares se encuentran en regiones que han sido adquiridas por el flujo génico entre linajes bacterianos (proceso llamado de *transferencia horizontal* (Lawrence. 2001; Dobrindt, et al. 2004)) y el hecho de que las bacterias carecen de un mecanismo de recombinación acoplado a la reproducción (la reproducción bacteriana es clonal y sucede por fisión binaria, proceso sin recombinación), han llevado a sugerir que esta transferencia horizontal es tal vez el principal mecanismo de diversificación y de adaptación bacteriana (Groisman y Ochman. 1996; Stoebel. 2005).

Se ha propuesto que una bacteria no-patógena (comensal) puede convertirse en patógena si adquiere por transferencia horizontal con otros linaje ciertos genes de patogenicidad (Kaper, et al. 2004; Wiles, et al. 2008). Aunque experimentalmente se han insertado factores de virulencia en cepas comensales y éstas efectivamente promueven el desarrollo de una enfermedad en el hospedero (Wooley, et al. 1998; Skyberg, et al. 2006), no se sabe si a largo plazo la bacteria conservará los factores de patogenicidad. En el caso de virus, se sabe que estas asociaciones “artificiales” de genes no son estables (Ebert y Bull. 2003) y que la cepa a la cual se ha insertado el factor de virulencia termina atenuándose, es decir perdiendo los genes de patogenicidad. Estudios detallados sobre la distribución de factores de patogenicidad han revelado que ninguno de estos genes es compartido por *todas* las cepas que causa enfermedades similares (esto es, con el mismo patotipo, Kaper, et al. 2004; Johnson, et al. 2008), más aún, se ha confirmado que las cepas comensales también llegan a compartir factores de patogenicidad (Sandner, et al. 2001; Fricke. 2008; Rasko, et al. 2008), los cuales estarían involucrados en el proceso de adaptación al nicho, como ya hemos visto en la primera parte de este escrito.

Todo lo anterior indica que la patogénesis es un fenómeno complejo, que no surge solamente de la adquisición de un factor de virulencia en particular, y que esta sujeto a toda una serie de presiones de selección, que dependen tanto del hospedero y de los otros organismos con los que interactúa, como con el resto de su ecología, y que apenas comenzamos a entender estas complejas interacciones.

Conclusiones y Perspectivas.

El estudio de los seres vivos desde un enfoque ecológico y evolutivo nos enseña las dos caras de la moneda de las interacciones entre grupos de organismos. Los ejemplos aquí descritos nos muestran que, al igual que todos los seres vivos, las bacterias patógenas se encuentran en una lucha constante por sobrevivir, y la Selección Natural actúa incansablemente en adaptar tanto a los patógenos como a sus víctimas. Así como el ambiente determina la distribución de los organismos, los seres vivos modifican el ambiente al vivir en él y para vivir en él: los microorganismos modifican su ambiente para tener mayores posibilidades de sobrevivir, pero como su hábitat es otro ser vivo, la modificación implica un cambio en las funciones vitales del hospedero, lo que se puede expresar como enfermedades que generan una serie de respuestas fisiológicas y puede llegar a ocasionar la muerte del individuo.

La patogénesis se debe de estudiar de una forma integral, con una perspectiva evolutiva y ecológica, considerando que producto de la interacción entre dos (o más) seres vivos, (Bingen, et al. 1998; Ganusov. 2003) en la cual, la asociación coevolutiva donde de las características de ambos resultan de una interminable carrera armamentista, donde una mayor capacidad de supervivencia para uno y en la reducción de la supervivencia para el otro. Bajo esta perspectiva, resulta evidente que los tratamientos en los cuales se busque matar a los agente patógenos, como son los antibióticos, serán efectivos solamente a corto plazo, ya que los patógenos evolucionaran mecanismos (en muchos casos involucrando la transferencia horizontal) para volverse resistente, como ya ha ocurrido para muchos de los antibióticos comerciales. En los últimos años han surgido nuevas propuestas para la prevención y el tratamiento de las enfermedades causadas por bacterias patógenas, como son los tratamientos con probióticos (como el uso de ciertas cepas comensales de *E. coli* para evitar la colonización de cepas patógenas urinarias e intestinales) o aquellos que usan bloqueadores de los sistemas de comunicación bacteriana que desencadenan el comportamiento patógeno (como el compuesto *LED209*, que bloquea un factor de regulación necesario para la expresión de factores de virulencia, eliminado así el potencial patógeno de *Salmonella typhimurium* y *Francisella tularensis* en ratones).

Consideramos que en el futuro las mejores estrategias para combatir las infecciones a largo plazo deberán estar basadas en un profundo conocimiento de la ecología y evolución, en una perspectiva claramente de la nueva Medicina Darwiniana. Predecimos que las estrategias más exitosas contra las infecciones serán en las que se promueva la supervivencia de las bacterias comensales y no aquellas que seleccionen la supervivencia de las bacterias patógenas resistentes.

Lectura Recomendada.

- ✓ Begon M, Townsend CR, Harper JL. Ecology. From individuals to ecosystems. Blackwell Publishing. London, UK; 2006.
- ✓ Bhavsar AP, Guttman JA, Finlay BB. Manipulation of host cell pathways by bacterial pathogens. *Nature*. 2007;834:449-827
- ✓ Boles BR, Thoendel M, Singh PK. Self-generated diversity produces “insurance effects” in biofilm communities. *Proc. Natl Acad Sci USA*. 2004;101:16630-16635.
- ✓ Casadevall A, Pirofski LA. Host-pathogen interactions: Basic concepts of microbial commensalism, colonization, infection and disease. *Infect Immun*. 2000;68:6511–6518.
- ✓ Chopra I, O'Neill AJ, Miller K. The role of mutators in the emergence of antibiotic-resistant bacteria. *Drug Resist Updat*. 2003;6:137-45.
- ✓ Crichton R. *Inorganic Biochemistry of Iron Metabolism: From Molecular Mechanisms to Clinical Consequences*. 2 edición. John Wiley & Sons, Ltd. West Sussex, Inglaterra; 2001.
- ✓ Dale C, Plague GR, Wang B, et al. Type III secretion systems and the evolution of mutualistic endosymbiosis; 2002.
- ✓ Davies J, Spiegelmen GB, Yim G. The World of subinhibitory antibiotic concentrations. *Curr Opin Microbiol*. 2006;453:9-445.
- ✓ Dobrindt U, Hochhut B, Hentschel U, et al. Genomic Islands in Pathogenic and Environmental Microorganisms. *Nature Reviews Microbiology*. 2004;2:414.
- ✓ Finlay BB, Falkow S. Common themes in microbial pathogenicity revisited. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2007;169:61-136.
- ✓ Galvani AP. Epidemiology meets evolutionary ecology. *Trends in Ecology and Evolution*. 2003;18:132-139.
- ✓ Ganusov V. Evolution of virulence: adaptive or not? *Trends Microbiol*. 2003;11:112-13
- ✓ Hascheck WM, Rousseaux CG, Wallig MA. Fundamentals of toxicologic pathology; 2009:691
- ✓ Kierck K, Watnick PI. From the cover: the *Vibrio cholerae* O130 O-antigen polysaccharide is essential for Ca²⁺-dependent biofilm development in sea water. *PNAS USA*. 2003;100:14357-14362.
- ✓ Lawrence JG. Catalyzing bacterial speciation: correlating lateral transfer with genetic headroom. *Syst Biol*. 2001;50:479-496.
- ✓ Levin SA. The problem of pattern and scale in ecology: the Robert H. MacArthur Award. *Ecology*. 1992;73:1943-1967.
- ✓ Liang, X, Pham XQ, Olson MV, et al. Identification of a genomic island present in the majority of pathogenic isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Bacteriol*. 2001;183:843–853.
- ✓ Logan NA. *Bacterial systematics*. Blackwell Scientific Publications. Oxford; 1994.
- ✓ Mangan DF, Snyder IS. Mannose-sensitive interaction of *Escherichia coli* with human peripheral leukocytes in vitro. *Infect Immun*. 1979;26:520-527.
- ✓ Mietzner TA, Morse SA. The role of iron-binding proteins in the survival of pathogenic bacteria. *Annu Rev Nutr*. 1994;14:471–93.

- ✓ Ochman H, Lawrence JG, Groisman EA. Lateral gene transfer and the nature of bacterial innovation. *Nature*. 2000;405:299–304.
- ✓ Rasko DA, Moreira CG, Li DR, et al. Targeting QseC signaling and virulence for antibiotic development. *Science*. 2008;321:1078-1080.
- ✓ Schmidt H, Hensel M. Pathogenicity Islands in Bacterial Pathogenesis. *Clinical Microbiology Reviews*. 2004;17:14-56.
- ✓ Tan JSH, Reaney DC. Interactions between bacteriophages and bacteria in soil. *Soil Biol Biochem*. 1976;8:145-150.
- ✓ Watnick PI, Fullner KJ, Kolter R. A role for the mannose-sensitive hemagglutinin in biofilm formation by *Vibrio cholerae* El Tor. *Journal of Bacteriology*. 1999;181:3606–9.
- ✓ Wiens JJ, Graham CH. Niche conservatism: Integrating evolution, ecology and conservation biology. *Annual Review of Ecology, Evolution and Systematics*. 2005;36:519-539.

CAPÍTULO 16 DECAIMIENTO DE LA FIEBRE REUMÁTICA AGUDA Y DE LA VALVULOPATÍA CARDIACA.

Un ejemplo de la interrelación de aspectos evolutivos humanos.

Gustavo Sánchez Torres

Sin duda en el pasado una enfermedad devastadora, lo que se trasluce dentro de la mayor parte de la historia escrita de la medicina, la fiebre reumática ha decaído en los últimos años, de tal manera que prácticamente ha desaparecido de la faz de la tierra. Desde 1778 Pricarin y Jenner y posteriormente Bouchard (1840) se percató que la enfermedad afectaba a las 3 capas del corazón y fue evidente la gran prevalencia de esta cardiopatía. En 1962, Chávez en México insistía hablando de este mal: “... nos preocupa por la gran extensión que la enfermedad tiene no menos que en otras partes del Mundo, por la alta gravedad que a menudo reviste entre nosotros, mayor, eso sí, que la habitual en otros países y por la incapacidad que provoca, en cerca del 1% de nuestra juventud”. Palabras que dan idea de la magnitud del problema.

En ese entonces, la fiebre reumática no era ya “la cloaca de la ignorancia” de la que habló Hogarth en el siglo antepasado, sino una entidad en la que el esfuerzo de numerosos investigadores habían logrado desentrañar principios básicos de su epidemiología y su inmunología en grado suficiente como para evitarla o si ya establecida prevenir sus recaídas con frecuencia fatales; el panorama llamaba a realizar campañas preventivas nacionales y hasta universales, lo que en boca del investigador arriba señalado, y ya contando con elementos para romper la cadena que va “desde la infección por el estreptococo hemolítico beta hasta la reacción reumática del tejido fibroblástico”, profetizaba: “... no es quimérico que un día antes de que termine el siglo, la enfermedad reumática del corazón, la causa mayor de muerte en la juventud, se habrá vuelto un padecimiento raro, algo así como una especie monstruosa destinada a desaparecer”. Han pasado los años y es tiempo de revisar que tanto se cumplen estas predicciones y hasta donde han llegado los esfuerzos de aquellos médicos.

Marcas Epidemiológicas.

En Dinamarca esta enfermedad en el siglo antepasado alcanzó una incidencia de 250 casos por 100,000; para 1962 se encontraba en 12/100,000 actualmente el mal constituye una rareza. Se refiere en Londres, en 1920, que las salas de los hospitales generales estaban “llenas de estos casos” y en la Unión Norteamericana en 1925 se establecieron las primeras casas de convalecientes, donde era necesario hacer turno para ingresar, datos que dan fe de la importancia de la entidad.

En 1962 en Baltimore (EUA) se mencionan 20 ejemplos de fiebre reumática por cada 100,000 habitantes, proporción que en los lustros siguientes

decrementa en un 0.5/100,000 anual. En Europa Occidental y en Japón ocurrió en esa época algo similar.

En México en 1942 se constata una prevalencia hospitalaria de cardiopatía reumática de 41% y en 1946 se encuentra una incidencia de 0.8% entre los jóvenes escolares de la ciudad de México y se encontraron 70 casos de fiebre reumática activa en 10,000 individuos examinados (0.7%). En la incidencia del padecimiento seguido año por año por Amezcua se nota la franca disminución progresiva del reuma activo (Figura 16.1); la misma tendencia sigue el ingreso de estos casos en un centro cardiológico, como puede apreciarse en la Figura 16.2.

Incidencia de la fiebre reumática en el Instituto Mexicano del Seguro Social

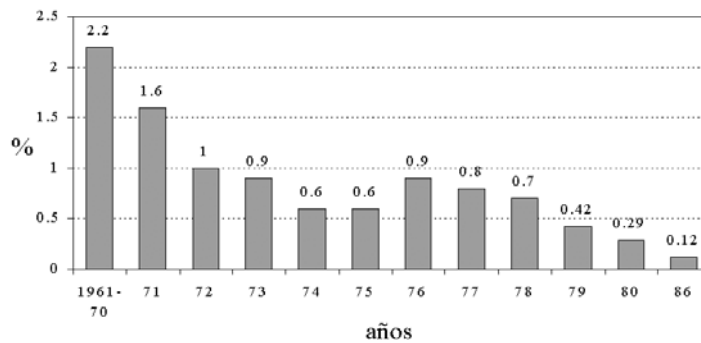
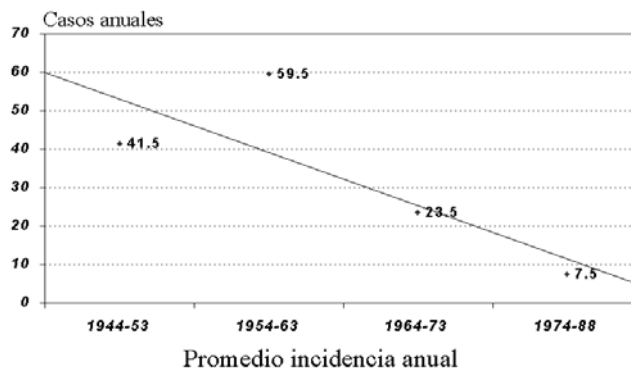


Figura 16.1.

Paradoja aparente entre fiebre reumática aguda y cardiopatía reumática valvular. En nuestra República y en forma un tanto paradójica, la cardiopatía valvular reumática inactiva sigue afligiendo a una proporción importante de los cardiopatas (el 28.7% –primer lugar– de los ingresos a la Consulta Externa en 1991), lo que constituye una presión en las entradas hospitalarias, especialmente en demanda de cirugía valvular o de intervenciones valvulares intraluminales.

Fiebre reumática, incidencia hospitalaria



Archivo clínico y epidemiológico, Instituto Nacional de Cardiología

Figura 16.2.

El fenómeno se explica por peculiaridades *sui géneris* de la cronicidad del daño valvular: casos inactivos de relativa poca magnitud manifiestan en decenios más que en años un deterioro en la función de las válvulas cardiacas de lo que depende, en última instancia, la fase sintomática del mal y su arribo a la clínica en busca de una solución terapéutica.

Causas del Decaimiento de la Fiebre Reumática.

La sorprendente caída de la incidencia del padecimiento motivo de esta revisión debe analizarse en el contexto de modificaciones ambientales, del huésped y del germen mismo capaces de romper el binomio infección estreptocócica-fiebre reumática. La demostración fehaciente de que una faringitis de esta etiología tratada adecuadamente con antibióticos, especialmente penicilina, yugula la aparición de los brotes reumáticos (Denny: 1950 de 798 casos de faringitis estreptocócica que recibieron penicilina, sólo 2 desarrollaron fiebre reumática). Rammelkan evitó los brotes reumáticos en jóvenes al aplicar una ampolla de penicilina. Sin embargo, la incidencia del padecimiento en los países industrializados comenzó a disminuir antes de que la profilaxis penicilínica se instaurara como medida básica en su manejo, por lo que se considera que otros factores han influido al respecto, entre los que se encuentran los siguientes:

- *El ambiente.* Observaciones cuidadosas de los adelantadores en el conocimiento etiopatogénico de este padecimiento establecieron firmemente la relación con factores socioeconómicos: en efecto la pobreza propiciadora de desnutrición –la que favorece la instalación de infecciones– y fundamentalmente de hacinamiento –diseminador bien reconocido de estreptococias faríngea y de escarlatina–, influye en la

aparición de los brotes. Es por ello, que se considera que la atenuación o desaparición de la pobreza constituye un aspecto trascendente en la minoración del flagelo. No obstante, este único elemento no parece explicar toda la situación, ya que la pobreza de ninguna manera ha desaparecido de este convulso mundo, incluyendo a los países ricos.

Otra situación implicada en la tendencia epidemiológica señalada ha sido el desarrollo de organismos gubernamentales de servicios comunitarios de atención a la salud, lo que proporciona cuidados médicos sociales a familias con desventajas económicas. Algunos programas de esta naturaleza llegan a proporcionar una atención óptima a la población desvalida reduciendo el riesgo de bacteriosis; sin duda estas dos situaciones han contribuido al cambio.

Pese a que todavía no se alcanza la bonanza económica en nuestra nación, hay mejoría en este renglón; además la población mexicana, al menos la que habita regiones urbanas, ha sido beneficiada por programas estatales de incremento de viviendas, lo que ha atenuado el hacinamiento. Abundando: desde más de 5 décadas se han fundado servicios médicos comunitarios (incluyendo el Seguro Social y los Servicios de Seguridad Social de los Trabajadores del Estado) cuya labor ha incrementado la atención de las infecciones respiratorias estreptocócicas –la escarlatina es cosa del pasado– y la instalación de cuidados de profilaxis secundaria en las cardiopatías reumáticas minorando las consecuencias del binomio arriba relatados.

- *El huésped.* Siempre se ha tomado en cuenta una susceptibilidad genética o individual a adquirir fiebre reumática como factor patogénico, pero los estudios que intentan definirla no han sido demostrativos –los marcadores del sistema antigénico *ABO* no resultan predictores, con excepción de la alta prevalencia del aloantígeno de linfocitos *B* en la carditis reumática descrita por Patarroyo y del descubrimiento del anticuerpo *D8/17* contra tal especie, como marcador de actividad lesional encontrada en el 80% de un grupo de reumáticos, observación duplicada por Rodríguez en nuestro medio.

Otros elementos presentes en el huésped como la predominancia del daño en el clima templado y la edad de aparición del padecimiento –niñez y adolescencia–, sólo actúan a través de la particular propensión de adquirir la estreptococia faríngea en este clima y en esta época de la vida. Asimismo la raza tampoco parece influir al respecto, cuando menos en un estudio no se demuestra que los sujetos de extracción étnica hispánica –especialmente mexicana residentes en *EU*, tuviesen mayor mortalidad que las poblaciones caucásica o india coterránea.

- *El germen.* La convincente identificación del vínculo entre la infección por estreptococos “reumatogénicos” (sobre todo los tipos *M-1*, *M-3*, *M-5*, *M-18* y *M-21*) y la ulterior aparición de actividad reumática emerge como

uno de los logros de mayor trascendencia en la patogenia de esta contingencia. En el contexto aquí analizado la explicación de la disminución del daño puede adjudicarse a un cambio en la prevalencia o en la virulencia del germen. Conviene resaltar que tanto en nuestro medio, como en otros países, la infección estreptocócica faríngea no ha moderado su prevalencia; en efecto, en 1991 la Secretaría de Salud en su informe actual anota 208,916 casos de esta naturaleza, cifras similares a la de reportes de décadas anteriores por lo que es dable descartar a este factor.

El asunto de la virulencia es más difícil de tratar (ver Capítulo 15). Así, no se ha cotejado la gravedad *per se* de la infección estreptocócica con la aparición ulterior de fiebre reumática (de hecho, en un 30% de estos últimos casos las estreptococias precedentes son subclínicas). Esta mordacidad guarda cierto lazo con la tipificación de la proteína *M* del microbio. Aquí tampoco se ha demostrado la concomitancia de una disminución en los tipos *M*- en los estreptococos habituales de la población en riesgo, durante la época de la caída del reumatismo cardiaco. En el Hospital infantil de México la experiencia es similar.

Recrudescimiento de la Fiebre Reumática.

No obstante la tendencia francamente diminutiva del reumatismo cardiaco indicada en párrafos anteriores, en algunas regiones de Estados Unidos de Norteamérica (Salt Lake, Minnesota, San Diego Ca.) aparecieron brotes que incrementaron su incidencia. Las características de este fenómeno son diferentes a ciertos aspectos epidemiológicos tradicionales de la entidad; en efecto: afectó a grupos económicamente fuertes, produciendo carditis en mayor proporción —aun que el sesgo de selección no se descartó—, la enfermedad siguió a estreptococias no graves o clínicamente inaparentes y débilmente se ha vinculado a gérmenes *M-3* y *M-18*, este último con una cápsula, mucosa despertadora de una gran actividad inmunológica. En nuestra República no se presentó algo semejante.

El hecho relatado despertó inquietudes en dos sentidos: 1) se dice, con razón, que este cariz debe reconsiderar el no abandonar los cuidados de control comunitarios ya establecidos en el manejo de la faringitis estreptocócica y 2) que el resurgimiento brinda una oportunidad, en tiempos de la biología molecular y de las ciencias conexas evolucionadas, para entender la patogenia de esta no supurativa estreptococia y con ello encontrar, mediante cuidadosas investigaciones, los misterios de los subbajas epidemiológicos de los brotes cardíacos.

Prevención. Aspectos recientes.

La prevención primaria de la fiebre reumática descansa en el reconocimiento de la infección estreptocócica del agente A beta hemolítico y en realizar un

tratamiento antibacteriano adecuado. La penicilina sigue siendo la primera alternativa (no se ha descrito resistencia a ella) y en caso de alergia sigue siendo útil el uso de sulfadiacina o eritromicina o bien otras sustancias como son cefalosporinas orales u otros agentes beta-lactámicos.

El panorama relatado, sin embargo, tiene importantes limitaciones de tipo socio-económico. La fiebre reumática aguda sigue teniendo una gran asociación con el hacinamiento familiar en países de pobre desarrollo cultural, en una observación en Nueva Zelanda de 1249 nuevos casos estudiados se encontró una asociación positiva entre el padecimiento y niveles altos de hacinamiento familiar en relación a edad etnicidad, economía familiar y densidad infantil (radio de incidencia) de 1.0 cs (índice de 1.065 con un intervalo de coincidencia de 95%), lo que indica que factores comunitarios semejantes a los relatados hace 1-2 siglos siguen teniendo importancia.

En nuestro hospital en los últimos 1200 casos pediátricos ingresados no se encontró ningún caso de este padecimiento lo que resalta una mejoría epidemiológica notable. Estos ejemplos ponen en evidencia el impacto que el desarrollo cultural evolutivo conlleva con las condiciones del ambiente, el conocimiento biológico y los esfuerzos del médico en su combate contra la enfermedad.

Lectura Recomendada.

- ✓ Amezcua VFS, Aranda OS. Fiebre reumática. Editor: Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F; 1985.
- ✓ Becker TM, Wiggins CL, Key CR. Ethnic differences in mortality from acute rheumatic fever and chronic rheumatic heart disease in New Mexico, 1958. *The West Journal of Med.* 1989;150:40–50.
- ✓ Bland EF. Rheumatic fever: the way it was. *Circulation.* 1987;76:1190–1195.
- ✓ Chávez I. Palabras de bienvenida. Primer simposium internacional sobre fiebre reumática. *Inst Cardiol Mex;* 1958.
- ✓ Chávez I, Aceves S, Robles Gil J, et al. Panorama para una campaña inicial de prevención de la fiebre reumática en México. *Ibid,* pág. 501.
- ✓ Chávez I. Incidencias de las cardiopatías en México. *Arch Lat Amer de Cardiol y Hemat.* 1942;XII:87.
- ✓ Chávez I, Robles Gil, Ponce de León J, et al. Algunos aspectos de la epidemiología de la fiebre reumática en la Ciudad de México. *Primer Simposium Internacional sobre Fiebre Reumática.* *Arch Inst Cardiol Mex.* 1958;43–63.
- ✓ Denny FW, Wannamaker LW, Bison WR. Prevention of rheumatic fever: treatment of the preceding streptococcal infection. *J Am Med Assoc.* 1950;143:151–53.
- ✓ DeJani A, Taubert K, Ferrieri P, et al. Treatment of acute streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic fever: a statement for health professionals. Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the American Heart Association. *Pediatrics.* 1995;96:758-64.

- ✓ Gordis L. Studies in the epidemiology and preventability of rheumatic fever. Demographic factors and the incidence of acute attacks. *J Chron Dis.* 1969;21:645–654.
- ✓ Jaine R, Beker M, Venugopal K. Acute rheumatic fever associated with household crowding in a developed country. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;13:
- ✓ Kaplan EL, Markowitz M. The fall and of rheumatic fever in the United States: a commentary international. *J Cardiol.* 1988;21:3–10.
- ✓ Lond MA, Bisno AL. Acute rheumatic fever: a vanishing disease suburbia. *J Am Med Assoc.* 1993;249:895–98.
- ✓ Massel BF, Chute CG, Warker AM, et al. Penicillin and the marked decrease in morbidity and mortality from rheumatic fever. *New Engl J Med.* 1988;318:280–286.
- ✓ Patarroyo ML, Winchester RJ, Vejarano A. Association of a B–cell alloantigens with susceptibility to rheumatic fever. *Nature 9 (London).* 1979;278:173–174.
- ✓ Public Heart Board of Denmark. Reported rheumatic fever incidence in Denmark, 1862-1092. Citado por: Disaagro G. Rheumatic fever in children. *Am Heart J.* 1980;99:635–644.
- ✓ Rammelkamp CH, Wannamaker LW. The epidemiology and preventive rheumatic fever. *Bull NY Academy of Medicine.* 1952;28:32.
- ✓ Reyes PA. Fiebre reumática: problema aún por resolver. *Princ Cardiol Mex Epoca II.* 1986;2:2–6.
- ✓ Reyes P. Reflexiones sobre la patogenia de la fiebre reumática. *Quehacer Cardiológico.* 1982;2:1–4. *Boletín de la Sociedad Mexicana de Cardiología.*
- ✓ Rheumatic fever and rheumatic heart disease. Report of world health organization. Study group. Technical report series, Geneva: World Health Organization; 1988.
- ✓ Robledo HR, Sánchez-Torres G. Actividad y valvulopatía crónica reumática en la época actual. *Arch Inst Cardiol Mex,* 1: 1991 (Sup. 1).
- ✓ Robles Gil J. Frecuencia de la fiebre reumática en la ciudad de México. Estudio bioestadístico. *Arch Inst Cardiol Mex.* 1946;16:311.
- ✓ Rodríguez SR, Ontiveros P, Torres S. Pressure of knoco–HLA B–cell antigen in mexican children with rheumatic fever and their families at define by a monoclonal antibody. In: new perspectives of streptococcy and streptococcus symposium. Siena; 1990;10–14.
- ✓ Rodríguez R, Méndez G, Espinoza LE. Utilidad de la penicilina benzatínica combinada en el tratamiento de la faringoamigdalitis estreptocócica. *Bol Med Hosp Infant.* 1988;451:797–803.
- ✓ Thompson AP. *Arch Dis Chidh,* 1928;3:20.
- ✓ Zabriskie JB, Lavenchy D, Williams RC. Rheumatic fever associated B–cell alloantigens as identified by monoclonal antibodies. *Arthritry Rheum.* 1985;28:1047–1051.

Los vericuetos de la evolución con sus limitados mecanismos de adaptación a los diferentes ambientes primitivos culminaron en la aparición del homo sapiens, suscitando confrontaciones con nuevos entornos que atenúan, superan o yugulan las respuestas fisiológicas requeridas.

Los cambios cardiovasculares de los organismos durante el largo andar de la evolución es el tema central de esta obra que trata de informar con miras de aplicación cotidiana el desarrollo biológico de la medicina, en lo que toca al síndrome metabólico, obesidad, la diabetes, la hipertensión arterial, la insuficiencia cardiaca, la intolerancia al ortostatismo, la vejez, la pre-eclampsia, etc.

Confiamos que con ello, se despierte interés en este tema, el cual no es duda ayudará a comprender la biogénesis de los procesos cardiovasculares para beneficio de la práctica médica diaria

