

Patología/defensa en medicina evolutiva

La medicina evolutiva o darwiniana es la disciplina que trata de entender por qué la selección natural ha dejado al organismo vulnerable a las enfermedades. Selección natural es la eliminación de características deletéreas y la conservación de adaptaciones. Explicaciones para la vulnerabilidad son: 1) la selección natural maximiza la reproducción aún a expensas de la salud, 2) desajustes genético-culturales, o sea, ambientes modernos actuando sobre un genoma que evolucionó en otros ambientes, 3) restricciones en cuanto a lo que puede hacer la selección natural, 4) coevolución con patógenos en que la tasa de reproducción y respuesta a las intervenciones antropogénicas de los microorganismos patógenos siempre irá más adelante que la capacidad de respuesta evolutiva de los humanos, 5) *trade-offs** inherentes a la selección natural, tales como beneficios en edades reproductivas al precio de enfermedad a edades mayores, 6) defensas que son útiles, no obstante tener complicaciones y causar sufrimiento. Aunque las seis explicaciones están en mayor o menor grado relacionadas, en el presente ensayo vamos a referirnos a esta última explicación.

Como hipótesis de trabajo, la medicina evolutiva trata de distinguir si una manifestación de enfermedad es un problema que debe tratarse o es, más bien, una defensa – una adaptación- producto de la selección natural, que no es necesario o es contraproducente bloquear. Manifestaciones como fiebre, tos, náusea, vómito, diarrea, dolor, fatiga y ansiedad, son en principio defensas, que desde luego animan al paciente a buscar atención, y comprometen al médico a aliviarlas. No estamos diciendo que estas defensas nunca deben bloquearse. El reto sigue siendo lograr distinguir cuándo intervenir ante una de estas manifestaciones, lo cual es difícil por el momento, ya que depende de llegar a conocer la función con la cual la defensa está conectada.

Las defensas tienen costos, y así como pueden resultar en enfermedad por debilidad en su efecto protector, también por su respuesta excesiva. La inmunopatología, resultado de una respuesta exagerada del sistema inmune es un ejemplo clásico. De hecho, como la selección natural es más bien “chambona”, las defensas no están finamente reguladas y pueden llegar a ser mal adaptativas. Conocemos muy bien las complicaciones inclusive letales, cuando estas hipotéticas defensas se manifiestan de manera exagerada o prolongada, y aunque existe alguna evidencia del valor para la seguridad y tranquilidad de los pacientes al considerarlas como defensas, la rutina de bloquearlas en la práctica clínica sin que se observen complicaciones generalizadas, obedece probablemente a que el organismo tiene mecanismos redundantes de protección. Como ejemplo, el uso común de los inhibidores de la bomba de protones, aparentemente no ha resultado en un riesgo mayor de infecciones al atenuarse la supuesta capacidad bactericida/bacteriostática de la acidez gástrica; no obstante, existen indicios de que esta práctica podría resultar en propensión a la tuberculosis o mayor riesgo de osteoporosis, por afectar la absorción de calcio, y muy preliminarmente, de un mayor riesgo a desarrollar cáncer gástrico. Además, como estas defensas no están finamente sintonizadas con la magnitud de las amenazas, la gran mayoría de las veces la respuesta es exagerada ante amenazas insignificantes o inexistentes: es el principio del “detector de humo”, que en este caso se aplica precisa y convenientemente. Sin embargo, confundir una defensa con un problema puede resultar catastrófico. Tal es en apariencia, el caso de la anemia ferropénica que acompaña a un proceso infeccioso. La observación en niños desnutridos severos, de un agravamiento de la infección y una mortalidad mayor al administrarles hierro, llevó a la conclusión de que la anemia es una adaptación en la que el organismo trata de limitar la disponibilidad a bacterias ávidas de este nutriente. Es de esperar que la adaptación no sea “apenas suficiente” para controlar la infección, sino que pueda ser insuficiente, o bien, la anemia, si es muy severa, pasaría a ser maladaptativa.

Un *trade-off* clásico en medicina evolutiva es la adaptación desarrollada hace miles de años como defensa contra la malaria, y que explica por qué persiste una enfermedad genética en la población. El alelo (forma alternativa de un gen) de la hemoglobina S se mantiene en la población humana por la presión selectiva de la malaria, por medio de lo que se conoce como selección balanceante o ventaja

Nota: *Trade-off* no tiene traducción directa al español. En un paciente, se refiere a un cambio, que al mejorar una condición, empeora otra. Ejs.: testosterona en el hombre, que promueve el crecimiento y la reproducción, al precio de menor resistencia a la enfermedad y contribución a la senescencia.

del heterocigoto, lo que confiere una relativa protección contra la enfermedad. Como este alelo se transmite con un patrón de herencia recesivo, el individuo portador permanece prácticamente asintomático. En el estado homocigoto, al juntarse dos copias del alelo, se presenta la anemia de células falciformes, enfermedad severa, que es el precio de la relativa protección contra la malaria. La ingeniería genética debe buscar la terapia génica del homocigoto, lo que no afecta la evolución humana. Si se eliminara el gen recesivo en la población (suponiendo que fuera técnicamente factible), la malaria se dispersaría globalmente de manera catastrófica.

Debe tenerse presente, sin embargo, que, en general, el enfoque evolutivo sugiere más preguntas que respuestas; plantea hipótesis de trabajo que deben comprobarse o desecharse con estudios experimentales, incluyendo ensayos clínicos controlados. Es imperativo recordar que la medicina evolutiva no sustituye a la investigación biomédica en curso, sino más bien, la complementa. Como ejemplo, se propone que la hiperbilirrubinemia neonatal podría ser una defensa y no un problema. La bioquímica explica que la biliverdina se convierte directamente en bilirrubina, que esta es un potente antioxidante, y que la fototerapia provoca disminución de la riboflavina. Se descubren enzimas con función antioxidante como la catalasa y la superóxido dismutasa, pero que aparecen por la tercera semana del período neonatal. Todas estas explicaciones mecanísticas y ontogénicas representan el enfoque proximal que ha prevalecido en la investigación biomédica, y que obviamente debe fomentarse. La explicación evolutiva o distal que se propone es: por qué la selección natural se tomó el costo energético de formar la bilirrubina, menos soluble y con el riesgo del kernicterus, cuando la excreción de los productos de degradación del heme podría hacerse de forma más económica y prácticamente exenta de riesgo, por medio de la excreción renal de la biliverdina soluble. La hipótesis evolutiva es que la ictericia neonatal moderada ayuda a controlar radicales libres nocivos mientras se alcanza la madurez de la síntesis de esas enzimas antioxidantes. Como toda adaptación tendría un costo, un *trade-off*: el kernicterus. Este es un ejemplo de un objetivo fundamental de la medicina evolutiva: su función integradora de hechos aislados que inclusive, a veces tediosamente, inundan la enseñanza y la práctica médicas.

Es necesario distinguir lo que se debe entender por adaptación. De acuerdo con la escala de tiempo se puede considerar un espectro de tipos de adaptaciones en biología. Primero, adaptación no tiene implicaciones evolutivas cuando se refiere a respuestas homeostáticas rápidas (segundos-días) y reversibles, como un aumento en la frecuencia respiratoria ante una baja en la presión de oxígeno, o cuando una corriente estimulante lenta, falla en disparar un potencial de acción porque el nervio se adapta a la fuerza constante del estímulo (desensibilización). Segundo, siguiendo la escala de tiempo (días, meses, años, generaciones), la plasticidad del desarrollo, mediada en parte por procesos epigenéticos que pueden derivar en beneficios adaptativos a corto plazo, en un *trade-off* por enfermedad, más tarde en la vida. Por último -en términos evolutivos- adaptación se refiere a un proceso conformado por la selección natural ante una amenaza a la capacidad reproductiva de una población, que se lleva a cabo a través

de generaciones o milenios, y que resulta en la sobrevida del organismo con el fin de reproducirse (*Darwinian fitness*). El primero y segundo tipos de adaptación pueden llevarse a cabo a nivel individual, mientras que el tercero, al tener implicaciones evolutivas, se produce únicamente a nivel poblacional (ej. malaria y hemoglobina S). En medicina las investigaciones sobre adaptación se han concentrado en el extremo de corto plazo de este espectro.

Por otro lado, como complemento de los mecanismos de defensa, se han desarrollado –evolutivamente- procesos de mantenimiento. De manera significativa, estos mecanismos de mantenimiento tratan de prevenir o reparar los daños inherentes a las defensas.

Mecanismos de mantenimiento constitutivos operan todo el tiempo, protegen la integridad y funcionamiento de las células y previenen o reparan las desviaciones provocadas por subproductos de procesos celulares normales, como la eliminación de proteínas dañadas o modificadas (proteotoxicidad). Los mecanismos de mantenimiento inducibles promueven la sobrevivencia en ambientes adversos. Son adaptaciones del organismo a la inanición, la hipoxia, la deshidratación, y consisten en disminuir la dependencia de: nutrientes (haciendo más lento el metabolismo basal), oxígeno y agua, respectivamente. En algunos organismos la respuesta es una animación suspendida, como la hibernación y la estivación.

Como es de esperarse, el debilitamiento con el tiempo de estos mecanismos de mantenimiento constitutivos e inducibles, es en gran parte la causa de las enfermedades que acompañan el proceso de la senescencia.

El mantenimiento a corto plazo –aunque es el resultado de modificaciones evolutivas de procesos homeostáticos- no sufre *trade-off* con crecimiento y reproducción, ya que se lleva a cabo fisiológicamente en el individuo y no a través de generaciones en la población, por tiempo prolongado. Es a este nivel en el extremo homeostático a corto plazo del espectro de las adaptaciones, que se propone considerar, como una de las aplicaciones más sugestivas de la medicina evolutiva, el concepto de mecanismos inducibles de mantenimiento en el manejo del paciente gravemente enfermo. En este contexto, el Dr. Juan Ignacio Padilla Cuadra, presenta en este número de AMC, una lúcida revisión sobre la aplicación de estos conceptos a la medicina crítica, con alentadores ejemplos, pero señalando limitaciones dentro de la necesidad de someter hipótesis evolutivas al rigor de la investigación básica y clínica. La medicina evolutiva no promete soluciones rápidas, no es una moda pasajera, es la aplicación científica de los principios evolutivos de la selección natural de Darwin, con el fin de obtener un conocimiento más profundo y preciso del origen de la enfermedad, y potencialmente lograr intervenciones de mayor beneficio y menor riesgo, tanto en prevención como en tratamiento.

Carlos de Céspedes Montealegre
Miembro de Número Academia Nacional de Medicina
Editor, Acta Médica Costarricense

Lecturas recomendadas

1. Nesse RM, Williams GC. Why we get sick: The New Science of Darwinian Medicine. New York: Vintage Books, 1994
2. Stearns SC, Medzhitov R. Evolutionary Medicine. Massachusetts: Sinauer, 2016
3. Nesse RM. Maladaptation and natural selection. Q Rev Biol 2005;80:62-70
4. Nesse RM. The smoke detector principle. Natural selection and the regulation of defensive responses. Ann N Y Acad Sci 2001;935:75-85
5. Gluckman PD, Hanson MA, Bateson P, Beedle AS, Law CM, Bhutta ZA *et al.* Towards a new developmental synthesis: adaptive developmental plasticity and human disease. Lancet 2009;373:1654-1657
6. Nesse RM. Evolution in medical education: The most basic science is missing. Lancet 2008;372:21-27