

## Medicina evolucionista y problemas cardiovasculares

El pensamiento evolucionista es central en la biología. Como ha expresado Alfred Dobzhansky: “Nada en biología tiene sentido salvo a la luz de la evolución”.

(1) El desciframiento del genoma completo humano y de muchas otras especies vivas ha confirmado la gran similitud de nuestro ADN con los primates superiores y otros mamíferos. Los estudios genéticos permiten hoy rastrear la historia biológica de nuestra especie hacia millones de años atrás. Sin embargo, se ha señalado con razón que en la formación médica es aún excepcional la enseñanza de la biología de la evolución y su aplicación para una mejor comprensión de las enfermedades. (2)

En las últimas dos décadas han surgido esfuerzos pioneros que han explorado algunos problemas de la biología humana y las enfermedades crónicas a través de la mirada evolucionista, como una nueva fuente de reflexión sobre problemas médicos. (3) Algunas de estas exploraciones se han orientado justamente a los problemas cardiovasculares más frecuentes como la hipertensión arterial, la aterosclerosis y la coronariopatía. No existe ámbito de la medicina, desde el embarazo-parto hasta los tumores, en los que no se haya intentado ensayar una interpretación de mecanismos patógenos considerados “fallas biológicas” con este enfoque diferente.

### UNA INTRODUCCIÓN AL ENFOQUE EVOLUCIONISTA PARA PENSAR LAS ENFERMEDADES

El pensamiento evolucionista darwiniano explica la variación biológica a través de la aparición de pequeñas mutaciones que, de ofrecer ventajas para enfrentar la circunstancia biológica, persisten con mayor preeminencia en los descendientes. A diferencia del pensamiento lamarckiano, que concibe a las variaciones como inducidas por el medio y adaptativas (lo que se ha expresado como “herencia de los caracteres adquiridos”) en la concepción darwiniana los cambios o mutaciones son aleatorios. En la concepción clásica la selección se hace sobre el individuo mutado, siempre que haya tenido oportunidad de reproducirse. Los cuatro mil de millones de años de evolución de la vida en nuestro planeta han permitido combinaciones extraordinariamente variadas y sutiles que han permitido la adaptación a las condiciones variables del medio.

Frente a un hallazgo biológico, el evolucionista se interroga sobre el motivo por el cual la evolución ha facilitado su presencia. Expresado en otros términos, cuál es la ventaja evolutiva que ha aportado este fenómeno. Temas que habitualmente son considerados fallas o persistencia de mecanismos históricos ya inútiles, pueden ser pensados en forma diferente desde la mirada

evolucionista. Tomemos dos ejemplos iniciales: a) ácido úrico en sangre y b) IgE y asma bronquial.

### Los niveles de uricemia desde una mirada evolucionista

Los niveles circulantes de ácido úrico son más elevados en los humanos que en la mayoría de los mamíferos, debido a la carencia de la uricasa hepática. Estos niveles se asocian a una mayor posibilidad de desarrollo de elevación de la presión arterial (4,5) y gota, por lo que podría ser considerado una falla evolutiva o una rémora inútil. Diversos autores han postulado una ventaja filogenética que justifique la selección hacia la pérdida de esa enzima hepática en la especie humana favoreciendo mayores niveles de uricemia: a) colaboración en mantener la presión arterial favoreciendo la vasoconstricción en poblaciones con muy escaso sodio ambiental. (6) b) propiedades antioxidantes (7) y c) un rol favorable en la respuesta inmune. (8) En el medio nutricional actual con elevada ingesta de sal y otras modificaciones alimentarias, el efecto pleiotrópico de la hiperuricemia es nocivo, asociándose con mayores niveles de presión arterial y el riesgo de gota.

### Para qué sirve la IgE y porqué es tan frecuente el asma

Como respuesta a la agresión parasitaria, la especie humana ha sufrido adaptaciones genéticas que minimizan las manifestaciones de enfermedad, pero que en otras condiciones contribuyen a la enfermedad alérgica. En pacientes afectados por diferentes enfermedades parasitarias se observan niveles muy elevados de IgE y sin embargo la incidencia de atopía cutánea o asma es muy baja. (9) Esto se ha estudiado particularmente en poblaciones originarias sudamericanas. Estos mismos pobladores, habitando en zonas urbanas sin exposición a parásitos, tienen mucha mayor incidencia de atopía y asma. La interpretación evolucionista es que el sistema de la IgE y la hiperreactividad bronquial han sido sistemas adecuados para controlar las infecciones parasitarias, endémicas hasta hace pocos siglos y aún hoy en poblaciones sin calzado ni acceso al agua potable. Las personas con mayor capacidad para activar ese sistema han tenido una ventaja evolutiva que ha favorecido su supervivencia y selección positiva. Si con medidas higiénicas se evitan las parasitosis, en particular de helmintos, que consumen la actividad del sistema de la IgE, frente a la exposición a numerosos alérgenos ambientales el sistema de la IgE se transforma en una fuente de hiperreactividad. Esta es la denominada hipótesis higiénica del asma y la atopía, que explicaría su elevada incidencia en poblaciones que hasta hace poco tiempo

estaban expuestas a parasitosis casi universales, como lo observado actualmente también en grupos afroamericanos. (10) La investigación actual ha avanzado hacia la identificación de los genes involucrados, con el sorprendente hallazgo de similitudes biológicas de las proteínas de los plasmidios y el esquistosoma con las humanas. En forma semejante a lo relatado para las parasitosis con helmintos, la resistencia a la malaria o la esquistosomiasis se asociaría a hiperreactividad bronquial y atopía. (11)

Otra enfermedad endémica, la anemia falciforme, provee una mayor resistencia para el paludismo y en tal sentido constituye una ventaja evolutiva que ha facilitado su perpetuación. (12)

### **LA HISTORIA BIOLÓGICA DE NUESTRO PLANETA. ENDOSIMBIOSIS, OXÍGENO Y SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA**

Lynn Margulis, una brillante bióloga norteamericana, publicó en 1967 con el nombre de Lynn Sagan su primer artículo que dio lugar a la llamada teoría endosimbiótica. La autora postulaba que las mitocondrias eran originariamente bacterias independientes que se habían incorporado a otros procariontes y alcanzado una supervivencia conjunta. (13) Como en muchos ejemplos apasionantes de la historia de la ciencia, su trabajo original fue rechazado por 15 revistas científicas alcanzando luego reconocimiento universal. Ha publicado varios libros enfocando los dos primeros miles de millones de años de la historia de vida en la tierra desde la mirada de la simbiosis, con implicancias diferentes a la concepción evolucionista tradicional, entre ellos *Microcosmos* (14) y *Captando Genomas*. (15) Su teoría en muchos aspectos contradice el concepto darwiniano de evolución por mutación aleatoria, por lo menos en la etapa de procariontes. El gran biólogo evolucionista Ernst Mayr con más de 100 años de edad escribió un prólogo memorable a *Captando Genomas*, aceptando la hipótesis endosimbiótica en las etapas celulares de procariontes iniciales, pero rechazando toda eventual proyección lamarckiana o pretensión de ese nivel de simbiosis como alternativa a la mutación-selección en animales más complejos. (16)

En la hipótesis endosimbiótica, la célula actual nucleada es producto de una convivencia simbiótica de varias bacterias que fueron capturadas por otras logrando así un nuevo equilibrio. El núcleo estaría constituido por una archeobacteria, en tanto que las mitocondrias lo estarían por las bacterias que habían mutado con capacidad para metabolizar el oxígeno y por lo tanto conservan su ADN original, el origen de los cloroplastos es similar, y los flagelos o cilios se originaron en espiroquetas. La comunidad científica ha aceptado esta propuesta, con excepción de la que concierne a las espiroquetas, que sigue en debate.

Para apoyar esta última hipótesis, se ha documentado que seres unicelulares, en condiciones extremas, se fragmentan en otros más pequeños que pueden mantenerse con vida en forma independiente de la coexis-

tencia simbiótica. Un ejemplo inesperado de "consorcio simbiótico" es el del organismo actual *Thiodendron latens* que es encontrado como fósil 2.000 millones de años atrás y mantiene su estructura con múltiples filamentos. En condiciones de soluciones sulfurosas y anaeróbicas, sus largos filamentos se transforman en espiroquetas que adquieren vida independiente y son capaces de transportarse y reproducirse. Este consorcio estable simbiótico de miles de millones de años da un fuerte apoyo a la hipótesis endosimbiótica. (17)

De esta manera, en las primeras etapas de la evolución, las ventajas evolutivas del aprovechamiento químico adaptativo al medio sufren un intercambio que permite a su vez "adquirir genomas" absorbiendo algunos procariontes a otros especializados, con efectos favorables a la sobrevivencia.

Las formas de simbiosis actuales son resaltadas por Margulis, como el caso de los mamíferos herbívoros que carecen de enzimas para degradar la celulosa, lo que logran con intestinos gruesos largos colonizados por bacterias que cumplen esa función digestiva imprescindible para la sobrevivencia.

### **Ecosistema simbiótico**

La concepción simbiótica tiene otra implicancia sorprendente. La atmósfera rica en oxígeno de nuestro planeta es producto de la acumulación progresiva de este elemento generado por la usina de las especies vivas.

En el relato de esta investigadora, las primeras formas de vida que adquirieron la capacidad de autoduplicarse enfrentaban condiciones biológicas muy diferentes de las actuales. La atmósfera del planeta era bastante parecida a la de Marte actual, con 80 a 90% de anhídrido carbónico y sólo 0,03% de oxígeno. La vida era necesariamente anaeróbica, y durante estos dos mil millones de años se produjo una gigantesca experimentación bioquímica aleatoria del aprovechamiento de los recursos disponibles en el medio. Con la expansión de las cianobacterias sobre toda la superficie del planeta dos mil millones de años atrás que adquirirían el hidrógeno del agua, uno de los elementos "tóxicos" que comenzó a acumularse como producto catabólico es el oxígeno. El oxígeno era muy peligroso: no solo facilitaba la combustión sino la liberación de radicales libres destructores para la estructura bacteriana. La respuesta adaptativa fue el desarrollo de bacterias que permitían metabolizar el oxígeno con ventajas energéticas, que como hemos comentado adquirió su rol de mitocondria al asociarse a otras bacterias.

Se estima que luego de los primeros dos mil millones de años la concentración de oxígeno fue creciendo progresivamente hasta la proporción actual de 21% que se ha mantenido estable en los últimos centenares de millones de años, producto de un complejísimo equilibrio en el funcionamiento conjunto de toda la vida del planeta, la denominada Biota. La Biota es una capa de especies vivas que cubre todo nuestro planeta, de no más de 12-15 kilómetros de espesor. Esta funciona como

un organismo vivo en sí para el que se ha propuesto la denominación de Gaia en homenaje a la Diosa de la Tierra (Gea-Gaya). (18) Es capaz de regular su temperatura, concentración de oxígeno y otros parámetros para mantenerlos relativamente estables, por mecanismos que estamos lejos de comprender cabalmente. En el reconocimiento de esta fragilidad se inscribe la alarma ecologista sobre los riesgos de arrasar zonas amplias boscosas, contaminar los mares, modificar los niveles de CO<sub>2</sub> de la atmósfera, que pueden trastocar este equilibrio, como se observa actualmente en el fenómeno del calentamiento global.

### **El síndrome de respuesta inflamatoria y las mitocondrias**

La teoría endosimbiótica, ampliamente aceptada hoy, adquirió una inesperada relevancia para explicar uno de los grandes misterios de la medicina, el Síndrome de respuesta inflamatoria postraumático.

El trauma produce con frecuencia un Síndrome de respuesta inflamatoria (SIRS) muy similar al inducido por la sepsis. Las bacterias liberan sustancias denominadas PAMPs (Pathogen-associated molecular patterns) que activan los inmunocitos, y en el trauma se liberan DAMPs, (Damage-associated molecular patterns) endógenos. Uno de los misterios de porqué el organismo no reconoce a estas moléculas endógenas como propias pudo explicarse a través de la teoría endosimbiótica.

En una elegante investigación publicada este año en *Nature* (19, 20), se evaluó la hipótesis de que esas moléculas endógenas fueran producto de la liberación de material mitocondrial a la circulación. Dado que las mitocondrias son originariamente bacterias endosimbióticas que conservan su ADN ancestral, la liberación de ese material produciría una respuesta similar al de las bacterias en las infecciones. Los autores confirmaron que los niveles circulantes de ADN mitocondrial en pacientes que habían padecido trauma grave eran miles de veces mayores, y pudieron reproducir SIRS inyectando material mitocondrial hepático propio en ratas. Estos DAMPs mitocondriales serían los responsables de la activación inflamatoria en el SIRS postraumático, con una gran similitud molecular con los materiales bacterianos activadores de esta respuesta en la sepsis.

### **LAS ENFERMEDADES CRÓNICAS EPIDÉMICAS ACTUALES DESDE UNA MIRADA EVOLUCIONISTA**

Existe coincidencia en explicar la epidemia actual de obesidad, diabetes, hipertensión y enfermedades cardiovasculares por el cambio de las condiciones de alimentación y estilo de vida particularmente en los últimos dos siglos. La teoría que subyace esta explicación es la de los “genes ahorrativos o tacaños”. (21) En el libro *El mono obeso*, con una gran simpleza didáctica, el autor divide en cuatro las etapas nutricionales de la evolución de los homínidos: el paraíso terrenal (50

millones a 5 millones de años atrás), la expulsión del paraíso hace dos millones de años, carnívoros a la fuerza 200.000 años atrás, y la situación actual como El retorno al edén alimentario. (22)

La humanidad se desarrolló a lo largo de su historia evolutiva reciente frente a la escasez nutricional, lo que facilitó la selección hacia una genética ahorrativa de lo que se encontraba más escaso en la naturaleza, en particular el sodio y los azúcares rápidos (sólo disponibles en la miel y algunas frutas muy maduras). La pérdida del edén de la selva boscosa llevó a buscar recursos en la captura de otros animales, con grandes consecuencias, como el crecimiento del tamaño del cerebro, entre otras. Como característica habitual de los carnívoros, la escasa ingesta de azúcares privilegia el uso cerebral del azúcar por sobre el muscular, generando una relativa resistencia muscular a la insulina. En condiciones de alimentación rica en azúcares y calorías, la resistencia muscular a las insulinas se transforma en un mecanismo patógeno vinculado a la obesidad, la dislipemia y la hipertensión.

La mirada evolucionista nos ayuda también a comprender el porqué de algunas de nuestras preferencias alimentarias: nuestras endorfinas premian todo lo que durante largos períodos era escaso y costaba un gran esfuerzo conseguir. En la expresión popular, nos gusta todo lo que hace mal y engorda, es decir, los azúcares rápidos, los alimentos salados y grasosos, de lo que tiene clara conciencia la industria alimentaria. (23) Sobre el marco general del concepto de genes ahorrativos, aun con muchas críticas y reparos, se han desarrollado avances en el aporte de la mirada evolutiva específicos sobre la hipertensión arterial, la obesidad y la diabetes.

### **Hipertensión arterial**

La teoría más reconocida sobre la relación entre sal y presión arterial, establece un sistema de feed-back por el cual los aumentos de ingresos de sal producen un incremento de los niveles de presión arterial, que a su vez inducen una mayor excreción de sodio a nivel renal. (24) En humanos con alimentación muy escasa en sal, en contextos de dieta “paleolítica”, no se observa el incremento progresivo de la presión sistólica con la edad, habitual en nuestra cultura. Es posible que uno de los mecanismos del incremento sea atribuible a la inmensa sobrecarga de sal de nuestra dieta: la ingesta habitual de sodio de los primates superiores en su medio natural es de 0,5 gramos/día, frente a 6-10 gramos en nuestra cultura.

Se ha observado que las poblaciones de origen africano residentes en Estados Unidos, los denominados afroamericanos, tienen una mayor sensibilidad a la sal en la inducción de elevaciones de la presión arterial. (25) Una hipótesis planteada es que estas poblaciones vivieron durante milenios en zonas con muy escasa disponibilidad de sal, facilitando la selección hacia mecanismos “sedientos de sal”, que inducen mayor elevación de la presión arterial como ventaja biológica en ese contexto.

Otra hipótesis muy discutida es la que relaciona la hipertensión en la población afroamericana con la brutal selección inducida por la esclavitud. (26) Los esclavos convivían en un gran hacinamiento, con escasa comida y episodios frecuentes de gastroenterocolitis que los llevaban a la deshidratación y la muerte. En esta circunstancia la capacidad de ahorrar sal y elevar la presión arterial pudo haber constituido una ventaja evolutiva asociada con mayor sobrevivencia, lo que explicaría el comportamiento actual. La evaluación de la racionalidad biológica de esta teoría es muy compleja, orientada a evaluar la prevalencia de hallazgos genéticos comparativos entre las poblaciones originarias de África y los afroamericanos actuales.

### El mono obeso. Obesidad sarcopénica

En una carta editorial (27) el Dr. Hernán Doval desarrolló años atrás una exposición detallada de la teoría antropológica nutricional como explicación de la epidemia actual de diabetes, obesidad, dislipemia e hipertensión. Sobre la base de las investigaciones y postulaciones de Elton y col (28) se observa que algunas dietas investigadas en yacimientos arqueológicos de la era paleolítica, previa a la agricultura y ganadería, se componían en un 65% de frutas y vegetales, y las carnes eran magras, muy poco grasosas. Asimismo, el consumo de sal era muy escaso, similar al actual en primates superiores, como también las fuentes de azúcares de rápida metabolización. Con el surgimiento de la agricultura y la cocción de alimentos se incorporaron los cereales; la crianza de animales implicó la selección por crianza de especies con mayor capacidad de acumular grasa, la disponibilidad de azúcares rápidos y refinados aumentó muchísimo, como también la sal en la dieta, y el hábito de ingerir leches de otros animales implicó un cambio revolucionario en la dieta y en la historia de las enfermedades humanas. Se calcula que decenas de enfermedades se incorporaron a las patologías frecuentes con esta modificación. (29)

En los últimos dos siglos se produjo una migración masiva de la población hacia las ciudades, con el abandono progresivo de la actividad laboral con exigencia física en grandes sectores de la población, combinado con una mayor disponibilidad de recursos alimentarios. Esto ha producido un estallido de "obesidad sarcopénica", vinculado con una acentuación de la resistencia a la insulina por disminución de la masa muscular a lo que se suma la abundancia en la disponibilidad de alimentos para grandes segmentos de la población.

### EPIGENÉTICA, BAJO PESO AL NACER Y RIESGO CARDIOVASCULAR

#### Concepto de epigenética y la posibilidad de la herencia de caracteres adquiridos no genéticos

El genoma humano tiene solo 30.000 genes, y es casi idéntico al del chimpancé. Ha resultado claro que no es sólo la diversidad de genes, sino su proceso de activa-

ción y control lo que marca la diferencia en la expresión genética. Existen múltiples factores que "encienden" o "apagan" zonas específicas de los genes, modificando su expresión, a través de varios mecanismos denominados epigenéticos. (30) Los mejores ejemplos de cambios inducidos por factores epigenéticos pueden verse en el proceso de la diferenciación celular de los organismos complejos. En el organismo humano todas las células tienen el mismo ADN, es decir, sus genes son idénticos. Sin embargo, durante el desarrollo embrionario las células se van diferenciando, y en los parénquimas adultos al reproducirse una célula renal o hepática producen sólo células de su misma estirpe, debido al control epigenético.

Lo más apasionante de este tema es que los factores epigenéticos pueden ser influidos por las experiencias tempranas en el desarrollo o los primeros años de vida, y que la modificación epigenética puede ser en algunos casos incorporada a las células reproductivas y transmitidas en herencia. En un editorial muy comentado se enuncia que los descendientes pueden heredar "El pecado de los padres, y de sus respectivos padres". (31)

En un experimento intelectual propuesto por Jablonka y col para comprender este control, un grupo de científicos desembarcan en un planeta y descubren formas de vida poco complejas pero diversas entre sí. Al investigar el ADN confirman con sorpresa que todas comparten una secuencia idéntica. Sospechan así que la vida llegó a ese planeta en un meteorito con una sola especie y en condiciones ambientales que no permitieron la mutación del ADN. La influencia de las condiciones en el nuevo planeta hace posible imaginar una gran variedad de formas de vida independientes que compartiendo el mismo ADN se hubieran adaptado por mecanismos epigenéticos. Las formas podrían ser tan diferentes como la diversidad de células del cuerpo humano. En su libro se exploran los que denomina cuatro caminos para la evolución: genético, epigenético, cultural y simbólico, con una técnica didáctica verdaderamente excepcional. (32)

### Epigenética y enfermedad cardiovascular

Un aspecto que se ha intentado explorar a través de la epigenética es la asociación del bajo peso al nacer sobre el riesgo de enfermedades cardiovasculares en la vida adulta y aún en sus descendientes. (33, 34)

Una de las explicaciones de este fenómeno es la posibilidad de que trastornos nutricionales durante la gestación dejen una impronta epigenética que modifique en forma sostenida la actividad genética en la vida adulta y que incluso pueda ser transmitida por herencia. Desde la mirada evolutiva, el feto mal nutrido se prepara biológicamente para un contexto pobre en alimentos, aumentando la expresión de genes ahorradores. Esto se ha observado en la experimentación animal en la denominada programación fetal de la hipertensión, y una circunstancia excepcional ha permitido estudiarla en seres humanos.

En el invierno 1944-1945 los ocupantes alemanes sometieron a Holanda a un racionamiento de comida que llevó a la población a una situación de hambruna, conocida como el Dutch Hunger Winter. En ese período se mantuvieron los registros sanitarios, lo que permitió años más tarde analizar los efectos de la exposición al hambre de las mujeres embarazadas sobre sus descendientes. El Dutch Famine Birth Cohort Study (35, 36) demostró que la exposición al hambre durante el embarazo se asocia durante la adultez a una mayor incidencia de perfil lipídico desfavorable, alteraciones de la coagulación, mayor obesidad y triplica la incidencia de enfermedad coronaria a los 50 años. Una de las explicaciones postuladas es que por mecanismos adaptativos biológicos el hambre durante la gestación genera una modificación sostenida de las pautas metabólicas. En la investigación esta hipótesis se confirmó a través del análisis de las diferencias epigenéticas en el control del IGF 2 (insuline-like growth factor). Seis décadas después de la hambruna, las personas expuestas al hambre durante el primer trimestre de gestación tenían menor metilación del gen IGF 2 que las expuestas durante el último trimestre o los hermanos nacidos luego de este período. (37)

La hipertensión está vinculada a factores genéticos y ambientales, pero se ha demostrado también una influencia epigenética. En la denominada programación fetal, se induce hipertensión en ratas durante su edad adulta a través de diferentes situaciones que inducen stress intrauterino. Como hemos comentado, en el experimento natural de la hambruna holandesa, esta modificación genera una memoria epigenética que se mantiene hasta la edad adulta. En el modelo en ratas, la administración de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina durante esa etapa del embarazo previene el desarrollo de hipertensión en la adultez. El sustrato aparente es la expresión del gen receptor de angiotensina AT1b adrenal que puede ser metilado en mayor o menor grado dependiendo del stress y de la administración de inhibidores. Aunque esto no se ha explorado en seres humanos, los investigadores consideran que podría ser una de las explicaciones de mayor tendencia al desarrollo de hipertensión vinculado al stress materno. (38)

Como comentario general, diferentes factores durante la vida fetal generan marcas sobre la actividad genética que se perpetuarán durante la vida y eventualmente pueden ser transmitidas a la descendencia.

### **LA INSUFICIENCIA CARDÍACA Y LA ACTIVACIÓN NEURO-HUMORAL**

En los pacientes con insuficiencia cardíaca el organismo tiende a retener agua y sal, activando el sistema renina angiotensina-aldosterona. Se incrementan también los niveles de catecolaminas circulantes y la estimulación neuroadrenérgica. Este proceso es en general nocivo, y de hecho toda la medicación que ha demostrado prolongar la vida en pacientes con insuficiencia cardíaca

se orienta a antagonizarlo: inhibidores de la enzima convertidora, antialdosterónicos, beta bloqueantes, diuréticos. Desde el punto de vista evolutivo se comprende bien que estos son mecanismos activados para el contexto de la hipoperfusión tisular secundaria a la pérdida de sangre traumática, hecho frecuente en la naturaleza y en el que mantener niveles adecuados de presión arterial y ahorrar pérdidas hidrosalinas otorga una ventaja a la sobrevida. (39)

### **SELECCIÓN BIOLÓGICA Y EMOCIONES. UNA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN PARA EXPLORAR EL VÍNCULO ENTRE INTENSAS EMOCIONES NEGATIVAS Y LOS SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS**

La exploración de aspectos emocionales o psicológicos desde el enfoque evolucionista tiene el riesgo de conducir al organicismo para explicar estados anímicos o al reduccionismo de explicar conductas sociales por mandatos genéticos. Sin entrar en ese nivel interpretativo muy cuestionable, de lo que no cabe duda es que las emociones son verdaderos programas para la acción que han sido seleccionados biológicamente. En cardiología la difusión del concepto de estrés como reacción inespecífica común a diferentes situaciones emocionales o contextuales extremas, ha debilitado el acceso a la lectura de la gran bibliografía publicada en las últimas décadas sobre biología de las emociones específicas, tanto en seres humanos como animales. En 1983, en las primeras publicaciones del grupo de Paul Ekman y colaboradores en la revista Science (40), al analizar el comportamiento frente a diferentes emociones de la actividad neurovegetativa, la distribución de flujos sanguíneos en diferentes órganos o sectores del cuerpo, la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la temperatura cutánea en las manos, pudieron distinguir claramente entre emociones diversas como el enojo, el miedo y la tristeza.

No son idénticos, biológicamente, el enojo y el miedo, como tampoco lo son la tristeza ni el disgusto, entre otras emociones.

Desde el punto de vista biológico, las emociones son muy específicas. Se puede definir con bastante precisión cada emoción separadamente, por lo menos, las llamadas sencillas. En realidad, sería imposible concebir las emociones si no pudiéramos distinguirlas biológicamente, negando su sentido biológico evolutivo. La emoción es una respuesta estereotípica que sincroniza diferentes áreas del organismo y que ha sido seleccionada filogenéticamente porque anticipa mecanismos que otorgan ventajas para sobrellevar la situación que se interpreta inminente. Esta respuesta puede desencadenarse frente a estímulos característicos que tienen una raíz genética o a fenómenos aprendidos, simbólicos o culturales tanto en la especie humana como en muchos mamíferos.

El miedo es quizás la emoción mejor estudiada por la facilidad de inducirla en todas las especies. (41) Así como ocurre en el reino de los mamíferos, los seres hu-

manos frente a una situación de amenaza respondemos con una serie de respuestas estereotípicas, con mayor o menor intensidad según la magnitud del estímulo y nuestra predisposición: inmovilidad inicial, palidez en rostro y manos, aumento de flujo a los miembros inferiores, disminución de flujo a las manos (extremidades superiores), piloerección, tendencia a la diuresis y a la catarsis, aumento de la tolerancia al dolor y cara de miedo. Darwin se sorprendía de la persistencia evolutiva del comportamiento de la piloerección, que implica la contracción simultánea de decenas de miles de pequeños músculos distribuidos en todo el cuerpo y que puede rastrearse como reacción de miedo aun en los peces. (42) En la tabla resumimos las ventajas evolutivas de cada uno de estos mecanismos. (Tabla 1)

Queda claro que hoy no nos aporta ninguna ventaja evolutiva sentir cólicos abdominales y frialdad de manos frente a la amenaza de ser reprobados en un examen, salvo para comprender que habitamos un universo emocional esencialmente metafórico. El destrozo que tememos en el examen se enfrenta biológicamente como el potencial ataque de un predador.

Se ha documentado que cada uno de los componentes fisiopatológicos de la cardiopatía isquémica aguda (vasoconstricción, protrombosis, proagregación plaquetaria, inflamación) pueden ser promovidos por emociones negativas. (43) Como ejemplo, en pacientes con infartos vinculados a situaciones emocionales, se ha observado una respuesta particular de incremento marcado del nivel de plaquetas circulantes frente a un estrés sencillo (ejercicio de hablar en público), no observado en pacientes sin desencadenante emocional a pesar de una modificación idéntica de la presión arterial y la frecuencia cardíaca. (44)

En una postulación arriesgada, he tratado de ensayar una interpretación que podría vincular las situaciones de degradación y vergüenza pública que se han relatado en pacientes con infartos (45, 46) a la confluencia de mecanismos que se activan simultáneamente, como lo que ocurre en toda emoción. Esta respuesta adquiere sentido si se asume metafóricamente el intenso sufrimiento de esa emoción negativa como una amenaza a desgarrar o rotura del corazón. (Tabla 2)

Estamos trabajando en un protocolo de investigación que en algunos años podrá establecer si esta hipótesis tiene asidero científico. Tiene la ventaja de que puede ser explorada en modelos adecuados, que quizá puedan entenderse mejor desde una mirada evolucionista.

## CONCLUSIONES

He resumido algunos ejemplos en patologías frecuentes o vinculadas con el sistema cardiovascular, pero el pensamiento evolucionista ha abordado áreas muy diversas de la medicina: el dolor de espalda, la posición ideal para dormir de los niños, la depresión y el suicidio, la hiperbilirrubinemia del recién nacido, el cáncer, las infecciones, la resistencia bacteriana, etc. Para intentar una mejor formación en el tema, hay varios libros publicados de carácter general (48, 49), y también sitios específicos en inglés y español. (50)

En los últimos diez años se han multiplicado las propuestas para considerar la enseñanza de la evolución como materia relevante en la formación biológica de los estudiantes de medicina. El libro de medicina de Oxford ha incorporado en su edición 2010 un capítulo sobre la mirada evolucionista de la medicina (51), y algunas

**Tabla 1.** Ventajas evolutivas de la reacción de miedo

Componente biológico	Ventaja para la sobrevivencia
Inmovilización	Disminuye la señal al predador que lo acecha.
Palidez y frialdad cutánea	Disminuye la emisión térmica al predador.
Aumento de flujo a los miembros inferiores	Preparación para la huida.
Piloerección	Aumento del volumen corporal que tiene un papel intimidatorio sobre el predador.
Tendencia a la diuresis y la catarsis	Confusión de los olores que guían al predador.
Aumento de la tolerancia al dolor	Aun si es lastimado podrá seguir huyendo.
Cara de miedo	Para comunicar a su comunidad la situación de peligro. El miedo es contagioso como lo son todas las emociones intensas

**Tabla 2.** Hipótesis metafórica de la multiplicidad de mecanismos patogénicos activados en pacientes con síndromes coronarios agudos. (47)

Mecanismo activado	Objetivo	Interpretación	Motivo
Protrombosis	Evitar pérdida de sangre	Herida sangrante	Información:
Aumento agregación plaquetaria	Reparar lesión endotelial	Herida endotelial	existencia de un área de grave
Activación inflamatoria	Responder a la agresión	Agresión - amenaza	sufrimiento cardíaco o inminente
Vasoconstricción	Cerrar territorio Evitar flujo	Flujo inconveniente	que debe ser excluida. Área dolorosa – herida

universidades ya lo han agregado a su currícula. La reflexión evolucionista y funcional de los mecanismos fisiopatológicos adiciona una dimensión enriquecedora, permitiendo elaborar hipótesis que pueden ser exploradas con las nuevas técnicas genéticas.

**Dr. Carlos D. Tajer**

Director de la Revista Argentina de Cardiología

## BIBLIOGRAFÍA

1. Dobzhansky T. Nothing in biology makes sense except in the light of evolution. *The American Biology Teacher*. 1973;125-9.
2. Mac Callum C. Does medicine without evolution make sense? *Plos Biology* 2007;5:e112.
3. Stearns S, Nesse R, Govindaraju D, Ellison P. Evolutionary perspectives on health and medicine. *PNAS* 2010;107:1691-5.
4. Watanabe S, Kang DH, Feng L, Nakagawa T, Kanellis J, Lan H, et al. Uric acid, hominid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension*. 2002;40:355-60.
5. Johnson RJ, Feig DI, Herra-Acosta J, Kang D-H. Resurrection of uric acid as a causal risk factor in essential hypertension. *Hypertension*. 2005;45:18-20.
6. Johnson RJ, Rodriguez-Iturbe B, Nakagawa T, Kang DH, Feig DI, Herra-Acosta J. Subtle renal injury is likely a common mechanism for salt-sensitive essential hypertension. *Hypertension*. 2005;45:326-30.
7. Hediger MA. Gateway to long life? *Nature*. 2002;417:393-5.
8. Heath WR, Carbone FR. Dangerous liaisons. *Nature*. 2003;425:460-1.
9. Hurtado M, Arenas de Hurtado J, Sapient R, Hill K. The evolutionary ecology of childhood asthma. En Trevathan W, Smith E, McKenna J. Oxford University Press 1999. pp 101-34.
10. Yazdanbakhsh M, Kremsner PG, van Ree R. Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis. *Science* 2002;296:490-4.
11. Barnes KC, Grant AV, Gao P. A review of the genetic epidemiology of resistance to parasitic disease and atopic asthma: common variants for common phenotypes? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5:379-85.
12. Williams TN, Mwangi TW, Wambua S, Alexander ND, Kortok M, Snow RW, et al. Sick cell trait and the risk of *Plasmodium falciparum* malaria and other childhood diseases. *J. Infect. Dis* 2005;192:178-86.
13. Sagan, L. On the origin of mitosing cells. *Journal of Theoretical Biology* 1967;14:255-74.
14. Margulis L, Sagan D. *Microcosmos*. Tusquets Editores. 1995.
15. Margulis L, Sagan D. *Captando genomas. Una teoría del origen de las especies*. Nueva Ciencia Kairos. 2003.
16. Mayr E. Prólogo al libro *Captando genomas*, cita 15.
17. Margulis L, Dolan M, Guerrero R. The chimeric eukaryote: origin of the nucleus from the karyomastigont in amitochondriate protists. *PNAS* 2000;87:6954-9.
18. Lovelock J, Margulis L, Atlan H, Varela F, Maturana H et al. *Gaia*. Implicaciones de la nueva biología. Editorial Kairós. 1989.
19. Zhang Q, Raoof N, Chen Y, Sumi Y, Sursal T, Junger W, et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature* 2010;464:104-8.
20. Calfee C, Matthay M. Clinical immunology: Culprits with evolutionary ties. *Nature* 2010;464:41-2.
21. Neel J. Diabetes Mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet* 1962;18:3-20.
22. Campillo Alvarez J. El mono obeso. La evolución humana y las enfermedades de la opulencia: obesidad, diabetes, hipertensión y arterioesclerosis. Editorial Critica. 2004.
23. Kessler D. The end of overeating. Taking control of the insatiable american appetite. Rodale books. 2009.
24. Guyton AC, Coleman TG, Cowley A, Scheel K V Jr, Manning RD Jr, Norman RA Jr, y col. Arterial pressure regulation: overriding dominance of the kidneys in long-term regulation and in hypertension. *Am J Med* 1972;52:584-94.
25. Weder A. Evolution and hypertension. *Hypertension* 2007;49:260-5.
26. Wilson T, Grim C. Biohistory of slavery and blood pressure differences in blacks and whites today. A hypothesis. *Hypertension* 1991;17:1122-1128.
27. Doval H. La selección genética programó nuestra alimentación ¿Deberíamos volver a la comida del hombre del Paleolítico? *Rev Argent Cardiol* 2005;73:244-8.
28. Eaton SB, Konner M. Paleolithic nutrition. A consideration of its nature and current implications. *N Engl J Med* 1985;312:283-9.
29. Rudgley R. Los pasos lejanos. Una nueva interpretación de la prehistoria. Grijalbo. 1999.
30. Esteller M. Epigenetics in evolution an disease. *Lancet* 2008;372:590-6.
31. Whitelaw E. Sins of the fathers, and their fathers. *Eur J Hum Gen* 2006;14:131-2.
32. Jablonka E, Lamb M. *Evolution in four dimensions. Genetic, epigenetic, behavioral and symbolic variation in the history of life*. MIT press. 2005.
33. Kaati G, Bygren L, Pembrey M, Sjöström M. Transgenerational response to nutrition, early life circumstances and longevity. *Eur J Hum Gen* 2007;15:784-90.
34. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet*. 1989;2:577-80.
35. Lumey LH, Stein AD, Kahn HS, van der Pal-de Bruin KM, Blauw GJ, Zybert PA, et al. Cohort profile: The Dutch Hunger Winter Families Study. *Int J Epidemiol* 2007;36:1196-204.
36. Painter RC, de Rooij SR, Bossuyt PM, Simmers TA, Osmond C, Barker DJ, et al. Early onset of coronary artery disease after prenatal exposure to the Dutch famine. *Am J Clin Nutr*. 2006;84:322-7.
37. Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, Putter H, Blaw GJ, Susser ES, et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:17046-9.
38. Bogdarina I, Welham S, King PJ, Burns SP, Clark AJ. Epigenetic modification of the renin-angiotensin system in the fetal programming of hypertension. *Circ Res*. 2007;100:520-6.
39. Cerejido M. El enfoque evolucionista de la medicina. *Arch Argent Pediatr* 2002;100:147-51.
40. Ekman P, Levenson RW, Friesen WV. Autonomic nervous system activity distinguishes among emotions. *Science*. 1983;221:1208-10
41. Ledoux J. *El cerebro emocional*. Ariel Planeta 1999.
42. Darwin Ch. *The expression of the emotions in man and animals*. Primera edición 1872. Reeditado por Ekman, P como tercera edición en Oxford press, 1998.
43. Bhattacharyya MR, Steptoe A. Emotional triggers of acute coronary syndromes: strength of evidence, biological processes, and clinical implications. *Prog Cardiovasc Dis* 2007;49:353-65.
44. Strike PC, Magid K, Whitehead DL, Brydon L, Bhattacharyya MR, Steptoe A. Pathophysiological processes underlying emotional triggering of acute cardiac events. *Proc Natl Acad Sci*. 2006;103:4322-7.
45. Chiozza L. El estado afectivo oculto en la cardiopatía isquémica. *Rev Argent Cardiol* 2004;72:305-11.
46. Grus R. *Historias de infarto*. Editorial El Zorzal. 2009.
47. Tajer C. *El corazón enfermo*. Editorial El Zorzal. 2008.
48. Nesse R, Williams G. *Why we get sick. The new science of Darwinian medicine*. Vintage Books. 1994.
49. Trevathan W, Smith E, McKenna J. *Evolutionary medicine*. Oxford University Press 1999.
50. <http://www.medicinayevolucion.com/>; <http://www.evolutionand-medicine.org/>
51. Nesse RM, Dawkins R. Evolution: Medicine's most basic science. In: Warrell DA, Cox TM, Firth JD, Benz EJJ, editors. *Oxford Textbook of Medicine*, 5th edition. Oxford: Oxford University Press. p. 12-15, 2010.