

Medicina Evolucionista

Aportaciones pluridisciplinares

**Alvaro Daschner
José-Luis Gómez Pérez
María-José Trujillo Tiebas
(Editores)**



MedEvo

Volumen IV

Medicina Evolucionista

Aportaciones pluridisciplinarias

Volumen IV

Alvaro Daschner

José-Luis Gómez Pérez

María-José Trujillo Tiebas

(Editores)



MedEvo

www.medicinayevolucion.com

1ª Edición: Abril 2018

ISBN:

978-1986667319

Índice

Autores y Comité Editorial.....	5
--	----------

Prólogo.....	7
---------------------	----------

Hongos y su potencial pro-inflamatorio

Alvaro Daschner. Servicio de Alergia, Instituto de Investigación Sanitaria (IIS)- Hospital Universitario de la Princesa, Madrid.	9
---	---

Micotoxinas ambientales y alimentarias

Sari M. Arponen. Servicio de Medicina Interna Hospital Universitario de Torrejón, Madrid.	23
--	----

Hormesis: lo que no mata, fortalece

Maria Cristina Sánchez Melchor. Directora Técnica de la División Nacional Ilunion Esterilización.	37
--	----

Microbiota hoy: el legado de René Dubos

Alvaro Daschner. Servicio de Alergia, Instituto de Investigación Sanitaria (IIS)- Hospital Universitario de la Princesa, Madrid.	51
---	----

Glicobiología y Neu5Gc en la evolución humana

Sari M. Arponen. . Servicio de Medicina Interna Hospital Universitario de Torrejón, Madrid.	65
--	----

Plausibilidad evolutiva de la inmunoterapia específica en alergia

Alvaro Daschner. Servicio de Alergia, Instituto de Investigación Sanitaria (IIS)- Hospital Universitario de la Princesa, Madrid.	81
---	----

Pubertad Precoz Central ¿genética o ambiente?

Nelmar Valentina Ortiz Cabrera. Especialista en Pediatría. Doctoranda Bioquímica Clínica, IIS- Hospital Clínico San Carlos, Madrid.	99
--	----

¿Es la hiperactividad una enfermedad moderna?

Clara I. Gómez-Sánchez. Departamento de Genética. Fundación Jiménez Díaz de Madrid.
..... 109

Eventos traumáticos en la infancia y su relación con las conductas suicidas

Silvia Vallejo Oñate. MIR de cuarto año. Departamento de Psiquiatría y Psicología Clínica.
IIS- Fundación Jiménez Díaz, Madrid.
..... 119

Jornadas y Seminarios en Medicina Evolucionista..... 131

Índice Analítico..... 147

Autores y Comité Editorial

Sari M. Arponen

Es Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Murcia y Doctora en Ciencias Biomédicas por la Universidad Complutense de Madrid, además de Máster en Enfermedades Infecciosas por el CEU Cardenal Herrera y Máster en VIH por la Universidad Rey Juan Carlos. Especialista en Medicina Interna, se ha dedicado fundamentalmente a las enfermedades infecciosas, sobre todo en el campo del VIH, la hepatitis C y las enfermedades tropicales. Actualmente trabaja en el Hospital Universitario de Torrejón.

E-mail: arponen@gmail.com

Alvaro Daschner

Es Médico especialista en Alergología, doctorado por la Universidad de Freiburg (Alemania). Profesor en el Master de Investigación en Inmunología y Master de Microbiología y Parasitología: Investigación y Desarrollo de la Universidad Complutense de Madrid. Coordinador de las Jornadas y Seminarios en Medicina Evolucionista desde sus inicios en 2009. Sus líneas de investigación y numerosas publicaciones en revistas científicas y capítulos de libro abarcan principalmente las enfermedades alérgicas relacionadas con el parásito *Anisakis simplex*, la urticaria crónica y el papel de la dieta.

E-mail: medicinayevolucion@gmail.com

José-Luis Gómez Pérez

Es Biólogo y Antropólogo físico. Fue Profesor en el Máster Interuniversitario de Antropología Física: Evolución y Biodiversidad Humanas, UCM-UAM-UAH. Formó parte del equipo de investigación de la UAM, para el estudio de los yacimientos calcolíticos de la Comunidad de Madrid. Coordinador de las Jornadas y Seminarios en Medicina Evolucionista desde sus inicios en 2009..

E-mail: jlgozmez.antropo@gmail.com

Clara I Gómez-Sánchez

Es Doctora en Bioquímica, Biología Molecular, Biomedicina y Biotecnología por la Universidad Autónoma de Madrid en 2017. Realizó la tesis doctoral en el Departamento de Genética de la Fundación Jiménez Díaz. Nuestra línea de investigación estuvo centrada en el estudio genético y farmacogenético del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad en niños de la población Española.

E-mail: clarai.gmez@gmail.com

Nelmar Valentina Ortiz Cabrera

Es Licenciada en Medicina por la Universidad Central de Venezuela (2004), Especialista en Pediatría y puericultura Hospital de Niños J.M. de Los Ríos Caracas-Venezuela (2010), especialista en Bioquímica Clínica Hospital Universitario Clínico San Carlos (título a obtener en junio 2018) y actualmente realiza su trabajo doctoral por la UAM en el servicio de genética de la Fundación Jiménez Díaz. Su área de trabajo se desarrolla en el campo de la Genética Clínica sirviendo de enlace entre la clínica y el laboratorio para diversas patologías hereditarias y en particular para las enfermedades genéticas de manifestación en la infancia. Ha publicado en varias revistas científicas tanto nacionales como internacionales y ha colaborado en grupos de trabajo nacionales e internacionales.

E-mail: valentinapediatra@gmail.com

Maria Cristina Sánchez Melchor

Es Licenciada en Ciencias Biológicas por la Universidad Complutense de Madrid. Doctora en Medicina Preventiva y Salud Pública por la Universidad Rey Juan Carlos. Desde 2008 presta sus servicios en Ilunion Esterilización, primero en Garantía de Calidad y en 2016 se hizo cargo de la Dirección Técnica en la división nacional.

E-mail: mcsanchez@ilunion.com

María-José Trujillo Tiebas

Es Licenciada en Biología por la UCM (1991), Máster en Antropología por la UCM (1993) y Doctora en Ciencias por la UAM (1998). Su área de trabajo se desarrolla en el campo de la Genética Humana aunando tanto el aspecto diagnóstico como el investigador de diversas patologías hereditarias y en particular de las enfermedades neuro-genéticas, displasias esqueléticas y malformaciones congénitas. Ha publicado en numerosas revistas científicas tanto nacionales como internacionales y ha participado como docente en numerosos cursos de formación. Actualmente es Coordinadora de las Jornadas y Seminarios en Medicina Evolucionista desde sus inicios en 2009..

E-mail: MJTrujillo@fjd.es

Silvia Vallejo Oñate

Es Graduada en Medicina por la Universidad Complutense de Madrid (2013). Actualmente cursando el último año de residencia en la especialidad clínica de Psiquiatría en el Departamento de Psiquiatría y Psicología clínica en el Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Estancia en el 2017 en el Departamento de Investigación de la Universidad de McGill (Montreal, Canadá), del grupo McGill para Estudios de Suicidio y el Programa de Trastornos Depresivos, a cargo del Dr. Gustavo Turecki, jefe del Departamento de Psiquiatría del Instituto Universitario de Salud Mental de Douglas.

E-mail: svallejoonate@gmail.com

Prólogo

Estamos en nuestro noveno año de actividades en Medicina Evolucionista y como en ocasiones previas, hemos podido publicar algunas de las últimas contribuciones en este cuarto volumen. Con ello se está consolidando la Medicina Evolucionista como un área de estudio y difusión sin que ninguna temática en los campos entre la biomedicina, la antropología y otras disciplinas cercanas se resista a ser tratada con un enfoque multidisciplinar.

Cuanto más avanza la especialización en el mundo médico y en los campos de asistencia sanitaria, más se justifica no dejar de lado la visión de todos los otros campos que influyen sobre el bienestar o la aparición de enfermedad.

Los autores ofrecen, en versión escrita, el contenido y trabajo de los seminarios y jornadas para ofrecer al lector interesado un acceso a la temática, así como el rigor necesario de estudio bibliográfico. También hemos observado como la propia planificación de los seminarios y la posterior elaboración de los capítulos estimulan a una búsqueda incesante de nuevo contenido o la oportunidad de profundizar en futuros seminarios en aspectos que se han quedado fuera de los debates tan enriquecedores.

En el afán de no dejar fuera del debate de la perspectiva evolutiva de la enfermedad a disciplinas aparentemente ajenas al campo biomédico, seguiremos sin duda en este camino de integrar la ciencia biomédica con otras ciencias humanistas que puedan aportar conocimiento. Al fin y al cabo, nuestra evolución como especie no hubiera sido posible sin la evolución socio-cultural y por ello no podemos dejar de recordar cómo los aspectos sociales, culturales así como la psicología, influyen en la aparición o manejo de las enfermedades.

Alvaro Daschner

José-Luis Gómez Pérez

María-José Trujillo Tiebas

Micotoxinas ambientales y alimentarias

Sari M. Arponen

Resumen

Las micotoxinas son metabolitos secundarios producidos por múltiples especies de hongos que pueden ser ingeridos o inhalados por el ser humano y otros animales. Son ubicuas sobre todo en los cereales, los frutos secos y la fruta deshidratada. Los organismos de seguridad alimentaria europea (EFSA) y española (AECOSAN) velan por el mantenimiento de las concentraciones de micotoxinas en los alimentos por debajo de los límites establecidos. Sin embargo es muy difícil valorar los posibles efectos adversos de la concurrencia de niveles autorizados de varias micotoxinas presentes de forma simultánea en los alimentos, o la sinergia con otros factores tóxicos como los disruptores endocrinos. Además las interacciones de las micotoxinas con la microbiota influyen en el efecto que éstas pueden acabar teniendo en el ser humano. Adicionalmente se han realizado modelizaciones que sugieren que el cambio climático probablemente provocaría un incremento en la afectación de las cosechas por hongos productores de micotoxinas.

Introducción: ¿Qué son las micotoxinas?

Los hongos existen desde hace cientos de millones de años. Se estima que hay aproximadamente 1.5 millones de especies de hongos y sólo se ha estudiado en profundidad el 5%. Los hongos se pueden dividir en mohos mucilaginosos (hongos acuáticos) o filamentosos (hongos pluricelulares con hifas, entre los que encontramos los hongos con cuerpo fructífero que son las setas) y levaduras (unicelulares). Los hongos como seres vivos nacen, crecen y se reproducen: son funciones mediadas por el metabolismo primario. También necesitan adaptarse e interactuar con el medio en el que viven. Para estas funciones disponen del metabolismo secundario. Los metabolitos secundarios son sustancias producidas por plantas y microorganismos que no son imprescindibles para la vida. En el caso de los hongos se producen en la fase final o estacionaria de crecimiento y se suelen asociar a la diferenciación y la esporulación. Son moléculas de bajo peso molecular que pueden tener múltiples funciones: herbicida, pigmentaria, antibiótica, enzimática, insecticida, etc. Actúan como factores que permiten a los hongos comunicarse con su entorno para establecer relaciones de simbiosis con otros organismos o para defenderse de éstos. Los antibióticos u otros

fármacos como las estatinas, algunos antifúngicos o antineoplásicos son sustancias derivadas del metabolismo secundario de los hongos.

También las micotoxinas son un tipo de metabolitos secundarios. En general se consideran micotoxinas aquellas sustancias producidas por hongos que resultan tóxicas para los animales vertebrados cuando se ingieren, inhalan o absorben por la piel, al causar disminución en el rendimiento, enfermedad o muerte [1]. Las micotoxinas pueden contaminar los alimentos y los piensos utilizados para la alimentación humana o animal. También hay producción de micotoxinas ambientales por ejemplo en edificios con humedades y crecimiento de mohos.

Las micotoxinas son sustancias inodoras. Si se detecta "olor a hongo" es porque puede haber presencia de compuestos orgánicos volátiles (VOCs, del inglés Volatile organic compounds) que causan el olor peculiar de una estancia con humedades y crecimiento de mohos. Estas toxinas además son insípidas por lo que el sentido del gusto tampoco nos protege de ellas. Por último, las micotoxinas son invisibles. Un alimento puede haber sido contaminado por micotoxinas y el hongo que las produjo ya no estar presente porque se eliminara por medios de limpieza química o mecánica. Sin embargo, estos procedimientos tienen una eficacia muy limitada para la eliminación de las micotoxinas. Es por ello que "el buen aspecto" de un alimento no garantiza en ningún caso que no contenga micotoxinas. Por otro lado, la micotoxina infiltra el alimento mucho más allá de donde se implantó el hongo. Es por ello que en una manzana con podredumbre no es suficiente con eliminar el trozo con mal aspecto: la patulina que pudiera haberse infiltrado en ella puede estar también en la parte con aspecto saludable. Un problema adicional importante de las micotoxinas es que son termoestables: su cocinado incluso a altas temperaturas no las elimina [2,3].

Hongos y humanidad en la historia

Relaciones entre humanos y Hongos

Los hongos existían en nuestro planeta cientos de millones de años antes que los humanos o nuestros ancestros más lejanos. Las relaciones de los humanos con los hongos son múltiples [4]. Una de las más recientemente descritas y probablemente menos conocida es la presencia de hongos formando parte de la microbiota humana [5,6]: es la micobiota, mucho menos investigada que la parte bacteriana de la microbiota pero de importancia indudable en la homeostasis del organismo.

Entre los beneficios más evidentes de los hongos podemos encontrar su utilización en la industria alimentaria (para la producción de fermentados

como el vino, el queso, la cerveza o el pan), la industria forestal (por las micorrizas, que son hongos que viven en simbiosis con las raíces de las plantas), la lucha biológica (control de insectos y nematodos), la industria farmacológica (producción de antibióticos, antifúngicos, antineoplásicos y otros fármacos) y la biodegradación de residuos. Además han sido fuente importante de nutrientes en su uso directo como alimento. Por último, Terence McKenna propuso en su teoría "del mono drogado" que la evolución intelectual de *Homo sapiens* pudo tener que ver con el consumo de hongos con propiedades psicoactivas.

No todo ha sido positivo: los hongos pueden producir enfermedades en los seres humanos en forma de micosis, sobre todo en casos de inmunosupresión. El consumo de setas venenosas, a veces difíciles de distinguir de las comestibles por su gran parecido, puede ser incluso letal. Además los hongos pueden estropear los alimentos vegetales en su fase de cultivo o almacenamiento. También pueden ser causa de alergia por su proliferación en edificios y locales [ver también el capítulo *Hongos y su potencial pro-inflamatorio* en este volumen]. Por último, las micotoxicosis son un problema de salud a nivel global y es en este aspecto en el que nos centraremos en este capítulo.

Las micotoxinas en la historia de la humanidad

Las micotoxinas están invariablemente unidas a la agricultura. La forma en la que obtenemos mayoritariamente los alimentos desde la revolución agrícola de hace unos 10000 años es lo que posibilita la aparición de las micotoxinas en grandes cantidades en los alimentos. El ser humano cazador - recolector no cultivaba alimentos y tampoco los almacenaba de forma significativa. Con el advenimiento de la agricultura y la domesticación de las especies vegetales, las plantas domesticadas perdieron variabilidad genética y en parte su capacidad para defenderse de los hongos. La cada vez mayor tendencia a extensos cultivos monovarietales sobre todo de cereales permite a los hongos que infectan las cosechas actuar de forma extensa y mayor que en la naturaleza. A estos factores biológicos se unen los daños que pueden producir pájaros e insectos en los cultivos y facilitar la infección por hongos. Las condiciones de temperatura, humedad y daño mecánico igualmente influyen en la afectación de los cultivos por los hongos. El almacenamiento y el transporte de los productos cosechados, sobre todo si se realiza en unas condiciones de humedad y temperatura determinadas, son otros procesos críticos en los que los alimentos ya cosechados pueden ser afectados por hongos productores de micotoxinas [3].

Ya en una tabla Asiria de 600 AC se hablaba de "plagas de hongos". En la Biblia se hace referencia en varios versículos a la "tiña" que "estropea

los cultivos". También hay textos romanos que hacen clara referencia al estropicio de las cosechas y los alimentos, producidos por hongos. El problema se hace especialmente acuciante en la Edad Media. En toda Europa hubo cientos de miles de afectados por el Fuego de San Antonio: se llamaba así al ergotismo provocado por los alcaloides del cornezuelo del centeno que afectaba a muchas de las cosechas de este cereal, provocando gangrena de miembros y síntomas neuropsiquiátricos en los afectados. Se fundaron hospitales monográficos dedicados al cuidado de las víctimas. El famoso caso de las Brujas de Salem de Nueva Inglaterra en el siglo XVII se debió muy poco a la brujería: el mismo cornezuelo del centeno que hizo estragos en la población europea unos siglos antes produjo los extraños síntomas de las personas acusadas de brujería en Salem y condados aledaños.

En el siglo XX las micotoxinas fueron un actor más en la Segunda Guerra Mundial. En la Unión Soviética hubo cientos de miles de muertos por la toxina T2, un tricoteceno cuya ingestión produce un cuadro denominado ATA (del inglés Alimentary Toxic Aleukia) o leucopenia tóxica alimentaria, un padecimiento similar al que se produce por la exposición a altas dosis de radiación. También en el frente asiático el ejército japonés sufrió bajas de decenas de miles de efectivos por consumo de alimentos conservados en condiciones que favorecían la proliferación de hongos. Hay asimismo evidencias sobre el papel más que probable de las micotoxinas en los millones de muertes de la hambruna de Bengala de 1943. En fechas más recientes la lluvia amarilla en los conflictos armados de Vietnam o el síndrome de la Guerra del Golfo se han relacionado con micotoxinas [7,8].

Efectos de las micotoxinas sobre la salud

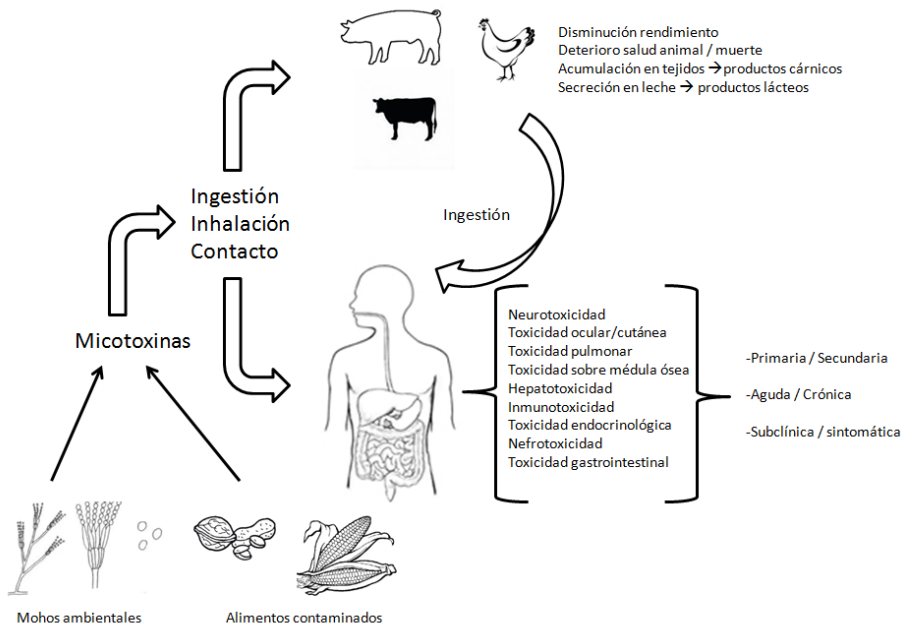
Mecanismos de exposición y daño

Actualmente las micotoxinas están presentes en múltiples alimentos de origen vegetal, sobre todo en los cereales y los frutos secos, pero también por procesos de biotransformación aparecen en carnes y lácteos de los animales que se nutren de piensos y cereales contaminados. En el caso de la ingesta de alimentos vegetales que contengan micotoxinas se produciría una micotoxicosis primaria. Si esa micotoxina es consumida por animales, se puede acumular en tejidos o ser secretado en la leche que al ser consumidos por el ser humano provocarían una micotoxicosis secundaria [2]. Otras formas de exposición a micotoxinas son la inhalación de micotoxinas ambientales, el contacto cutáneo(9) e incluso se ha reportado la aparición de síntomas oculares por exposición a micotoxinas ambientales [10].

No toda exposición a micotoxinas necesariamente produce enfermedad, y ésta depende de la intensidad de la afectación pudiendo mostrarse tan solo como una leve sensación de malestar o discomfort. A nivel clínico, aunque las personas muestren síntomas más intensos, muchas no acuden al médico, y de los que lo hacen algunos pueden acabar incluso hospitalizados o con enfermedades graves que requieran seguimiento prolongado. La muerte puede ser un evento final en el caso de las micotoxinas más peligrosas.

Los órganos o aparatos del organismo que pueden verse afectados por las micotoxinas son múltiples, dependiendo de la micotoxina, la vía de exposición, la intensidad y duración de ésta y los factores basales de la persona expuesta. La neurotoxicidad puede producirse con manifestaciones variadas; toxicidad pulmonar en forma de alergia, hemorragia o cáncer; afectación hematológica por daño sobre la médula ósea; hepatotoxicidad con hepatitis o incluso hepatocarcinoma; también puede haber toxicidad sobre el sistema inmune, el tubo digestivo, los riñones o las glándulas endocrinas. La afectación puede manifestarse de forma aguda o de forma crónica [9].

Figura 1. Exposición y efecto de las micotoxinas.



La entrada de micotoxinas por la vía digestiva está muy determinada por el tipo de microbiota de la persona. Las bacterias del intestino pueden realizar procesos de transformación de las micotoxinas haciendo éstas menos dañinas o incluso llegando a impedir parcialmente su absorción. Como cualquier toxina, una vez digerida y absorbida la micotoxina, ésta se metaboliza y se transporta a los órganos donde puede producir los daños a nivel celular [11].

Evaluar los efectos sobre la salud de la micotoxinas es complejo. Es muy difícil cuantificar la exposición poblacional y desde luego la individual a las diversas micotoxinas. Aunque se han establecido límites de exposición supuestamente segura a cada una de ellas, éstos se basan en su acción individual. Este tipo de evaluación omite la concurrencia y el efecto sinérgico que tienen cuando actúan de forma simultánea.

Adicionalmente la exposición a las micotoxinas y su efecto tóxico se puede potenciar por otros tóxicos a los que estamos expuestos, como los disruptores endocrinos. Un ejemplo concreto sería, por ejemplo, la pubertad precoz, relacionada con la zearalenona presente en el maíz y otros cereales infectados por hongos *Fusarium* y que actúa de forma conjunta con disruptores endocrinos como el bisfenol A y otros derivados plásticos.

Por otro lado, el tipo de alimentación y el estilo de vida en general que tenemos hoy en día es marcadamente proinflamatorio [12], observándose frecuentemente permeabilidad intestinal y alteraciones de la microbiota intestinal que modulan en un sentido pernicioso la capacidad de metabolización, biotransformación y absorción de las micotoxinas y otros tóxicos. También el déficit frecuente de micronutrientes [13] y exposición a múltiples tóxicos puede condicionar la capacidad desintoxicativa hepática de las micotoxinas, sobre todo en la fase II de conjugación, lo que potencia el acúmulo de metabolitos intermediarios tóxicos.

Por todo lo expuesto, el efecto perjudicial de las micotoxinas no necesariamente es dosis-dependiente y dosis menores de las establecidas pueden tener efectos perjudiciales sobre la salud. Además, aunque se realizan determinaciones de micotoxinas de los alimentos, el riesgo de presencia de micotoxinas ocultas es difícil de evaluar. Las micotoxinas ocultas son aquellas que no son detectadas por los métodos de detección habituales. Las micotoxinas no están dispersas en los productos alimenticios pero usualmente se presentan en focos llamados "hot spots" en el alimento lo que acarrea grandes dificultades para el muestreo y la detección. Además las micotoxinas pueden estar enmascaradas de la detección analítica por moléculas pequeñas (glucósidos, glucurónidos, ésteres de ácidos grasos y proteínas) adheridas a la toxina dando así un resultado falso negativo. Un ejemplo

es la formación de glucósidos de deoxinivalenol (DON) o zearalenona (ZEN) cuando se unen a moléculas de glucosa [14,15].

En la tabla 1 se detallan a modo de resumen algunas de la micotoxinas de mayor importancia, con las especie de hongos que las producen, en qué alimentos se presentan y cuáles son sus propiedades tóxicas.

Tabla 1. Micotoxinas alimentarias más relevantes, sus hongos productores, alimentos en los que se encuentran y efectos sobre la salud. Adaptado de Fromme et al. [16].

Micotoxina	Hongo productor	Alimentos	Efectos
Aflatoxinas	<i>Aspergillus flavus</i> <i>A. parasiticus</i>	Maíz, cacahuetes, frutos secos, semillas, fruta deshidratada, lácteos	Hepatotoxicidad Carcinogénesis Inmunosupresión
Deoxinivalenol	<i>Fusarium graminearum</i> <i>F. culmorum</i>	Maíz, otros cereales	Gastrointestinales Citotoxicidad Inmunosupresión Neurotoxicidad
Fumonisin	<i>F. moniliforme</i> <i>F. verticillioides</i> <i>F. proliferatum</i> <i>A. niger</i>	Maíz y derivados	Carcinogénesis (esófago) Daño de membranas
Ocratoxina A	<i>A. ochraceus</i> <i>A. niger</i> <i>Penicillium chrysogenum</i>	Cereales, pasas, vino, café, especias, regaliz	Teratogénico Carcinogénico Nefrotóxico Inmunotóxico
Patulina	<i>Aspergillus spp.</i> <i>Penicillium spp.</i> <i>Byssoschlamys spp.</i>	Frutas y zumos, sobre todo manzana	Genotóxico Neurotóxico
Zearalenona	<i>Fusarium</i>	Maíz y otros cereales	Estrogénico Toxicidad reproductiva Pubertad precoz
Alcaloides ergotamínicos	<i>Claviceps purpura</i> <i>C. fusiformis</i>	Centeno, otros cereales	Ergotismo gangrenoso o convulsivo

3.2. Ejemplos en detalle: aflatoxina B1 y deoxinivalenol

En forma de ejemplos comentaremos los problemas de salud provocados por algunas de las micotoxinas mencionadas de mayor prevalencia:

Aflatoxina B1: es la aflatoxina de mayor potencia y actividad. Es producida fundamentalmente por *Aspergillus flavus*. Este hongo puede crecer entre los 6°C y los 46°C como máximo, aunque la temperatura de crecimiento ideal son los 36-38°C. La producción de aflatoxinas sucede entre los 12-42°C aunque la temperatura óptima es 27-30°C. Su aparición depende pues de factores ambientales y biológicos, además de las condiciones en las que se realiza la cosecha y el almacenamiento [2].

Los efectos de la aflatoxina a nivel del organismo pueden ser múltiples. Por un lado, puede alterar la integridad del tubo digestivo y modular de forma desfavorable la expresión de múltiples citoquinas. Esto puede provocar retraso del crecimiento en los niños e inmunosupresión, siendo ambos fenómenos sinérgicos. La biotransformación hepática en aflatoxina-8,9-epóxido es la que propicia sus efectos a nivel hepático. Si este metabolito se une a proteínas hepáticas provoca una hepatitis aguda que puede llegar a ser mortal. Si el metabolito se une al DNA a nivel hepático, acaba produciendo mutaciones con capacidad carcinogénica sobre todo si hay presencia simultánea de infección por el virus de la hepatitis B [17]. Se estima que hay entre 150-200 mil casos de fallecimientos por hepatocarcinoma provocado por exposición crónica a la aflatoxina, sobre todo en África y Asia. Se estima que en el mundo el 25% de los casos de hepatocarcinoma son debidos a la aflatoxina.

La aflatoxina es tan tóxica que los límites permitidos para el contenido de aflatoxinas en alimentos se han fijado muy cerca del límite de detección de la metodología analítica, con base en el principio de que no existe ningún nivel inocuo conocido para el ser humano. Las aflatoxinas son unas de las sustancias naturales con mayor capacidad carcinogénica conocida, y por ello se sitúan en el grupo 1 de la clasificación de la International Agency for Research of Cancer (IARC).

Deoxinivalenol o DON: es una micotoxina producida por hongos *Fusarium* que infectan el maíz y otros cultivos de cereales. El DON puede ser biotransformado por una flora intestinal adecuada en un metabolito que se elimina por las heces y la orina sin provocar daño. Sin embargo, una parte del DON puede ser absorbido y afectar directamente al propio intestino, o entrar en la circulación enterohepática e incluso atravesar la barrera hematoencefálica. Sus efectos deletéreos sobre la salud a nivel de sistema inmune, neuroendocrino e intestinal dependen de las concentraciones que alcance. La mayor parte de sus efectos suceden por la vía de las proteín-quinasas activadas por mitógenos (MAPK) con su efecto final sobre el factor nuclear kappa B o la proteína p53. Además

puede dañar directamente a la microbiota intestinal y alterar los mecanismos de producción y recaptación de serotonina, con efectos directos sobre la conducta alimentaria y otros circuitos neuronales [18].

Control de las micotoxinas alimentarias

Vigilancia y control

En la tabla 1 se indican de forma muy resumida los alimentos principalmente afectados por la contaminación con micotoxinas. Los límites de micotoxinas permitidas en los alimentos no son los mismos en la Unión Europea que en otros países como Estados Unidos o Canadá. Por otro lado, no en todos los países se han establecido límites para todas las micotoxinas que se conocen. Además los límites permitidos en los alimentos destinados a consumo animal son más elevados que los establecidos para los alimentos de consumo humano. Esto determina la mayor probabilidad de problemas de salud animal además de la acumulación de las micotoxinas en la carne y los lácteos que finalmente acaban siendo consumidos por los humanos.

Se han realizado estudios múltiples de detección de micotoxinas en muestras de alimentos, en leche materna, en sangre y orina. También hay estudios de presencia de micotoxinas en el aire y el polvo de lugares de trabajo y en ambientes residenciales. En la amplísima revisión de Fromme se esquematizan y resumen muchos de estos trabajos [16]. De su análisis se desprende que los habitantes en vías de desarrollo tienen un riesgo elevado de exposición a micotoxinas. La OMS estima que 500 millones de personas están expuestas a alimentos con micotoxinas por encima de los límites permitidos, en su mayoría en África y Asia. También en los países desarrollados hay una exposición frecuente latente de bajo grado. El embudo alimentario con un consumo de cereales continuo y diario contribuye a aumentar el grado de exposición. La FAO estima que el 25% de las cosechas mundiales están afectadas por micotoxinas [19]. Esto reduce la densidad nutritiva de los alimentos, aumenta sus costes de producción y tiene un efecto directo en la morbilidad animal y humana. Además muchas de los alimentos tienen presencia de varias micotoxinas de forma simultánea en un porcentaje variable de casos (25-75% de simultaneidad de dos o más micotoxinas según el área geográfica).

Para intentar evitar la llegada de las micotoxinas al consumidor se realizan tareas de vigilancia y control de las micotoxinas en todos los niveles de producción. Se pueden consultar las alertas de seguridad alimentaria en el portal RASFF (The Rapid Alert System for Food and

Feed) de la Comisión Europea, accesible en https://ec.europa.eu/food/safety/rasff/portal_en. En los primeros 10 meses del año 2017 en el portal aparecen 426 notificaciones de alerta de presencia de micotoxinas en alimentos de consumo humano o animal. De ellas, 404 son de alimentos de consumo humano con una clasificación de evento "grave". 56 de estas notificaciones son de productos que han sido importados a España o desde España a otros países. En parte el gran número de notificaciones puede ser debido a que, como se ha comentado, no en todos los países el grado de control es tan estricto como en la Unión Europea ni se examinan todas las micotoxinas. En la página <http://www.commodityregs.com> se puede comprobar qué niveles de micotoxinas y en qué alimentos se permiten en diferentes países.

Medidas de eliminación y evitación

Las micotoxinas son un mal ubicuo y universal. Se debe actuar a múltiples niveles para minimizar el riesgo que suponen para la salud humana y animal. Una gran parte de la normativa aplicable en la industria alimentaria desde el origen y el transporte y almacenamiento de los alimentos se recoge en el Codex Alimentarius. Es un conjunto de normas internacionalmente armonizadas establecidas por primera vez en 1963 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO). Por ejemplo, la Norma CAC/RCP 51-2003 con enmiendas del 2014 establece el Código de Prácticas para prevenir y reducir la contaminación de los cereales por micotoxinas. Adicionalmente la EFSA (European Food Safety Authority) regula y vela por el cumplimiento de las regulaciones en materia de Salud Alimentaria. A nivel estatal la AECOSAN (Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición) realiza la gestión de riesgos en este aspecto.

El control en origen de las micotoxinas siguiendo las normativas se hace más acuciante que nunca en nuestro tiempo por una nueva amenaza: en los últimos años se ha incluido en el debate sobre las micotoxinas el factor que supone el cambio climático. Los cambios de los patrones de temperatura, sequía y precipitaciones modifican las condiciones ambientales a las que están expuestos los cultivos. Se estima que un aumento de la temperatura media global va a tener un efecto de desplazamiento hacia el norte del cinturón de infección por *Aspergillus* y aflatoxicosis en los cultivos de maíz. No se ha estimado el riesgo para todos los cultivos ni hongos pero el consenso general es que el efecto global del cambio climático va a ser perjudicial en lo que a seguridad alimentaria en general y a las micotoxinas en particular se refiere [20-23].

Además de prevenir la contaminación de los alimentos existen medidas de descontaminación aunque son solo parcialmente eficaces. Los

métodos de inactivación pueden ser físicos o químicos. Los métodos de eliminación además pueden incluir métodos de control biológico.

A nivel individual en el ámbito doméstico hay algunas medidas básicas que se pueden llevar a cabo para evitar la exposición a las micotoxinas [24,25]:

Una medida sencilla aunque no por obvia menos importante es no comer alimentos en mal estado, ni siquiera tras retirar la parte con afectación evidente por el hongo por la infiltración no visible por la micotoxina del alimento. Las técnicas de procesamiento culinario no sirven para eliminar ni inactivar las micotoxinas por lo que éste no es un motivo para calentar en exceso los alimentos.

Se ha propuesto que sería conveniente evitar el embudo alimentario y no basar la alimentación solamente en los cereales.

Para ser menos susceptible al efecto de las micotoxinas es recomendable mantener un estilo de vida saludable. Se debería intentar evitar la exposición a otros tóxicos como el tabaco o el alcohol, y por supuesto comer abundante verdura, fruta y pescado, con preferencia de productos locales y de temporada. Comer alimentos fermentados ayuda a cuidar de la flora intestinal para que colabore en la metabolización de las micotoxinas que puedan entrar a través de la alimentación. Adicionalmente pudiera ser de ayuda el consumo de ciertos suplementos como el glutatión así como nutrientes con alta carga de antioxidantes.

Las micotoxinas ambientales son otro factor de riesgo para la salud y es fundamental atajar las humedades que aparezcan en las casas.

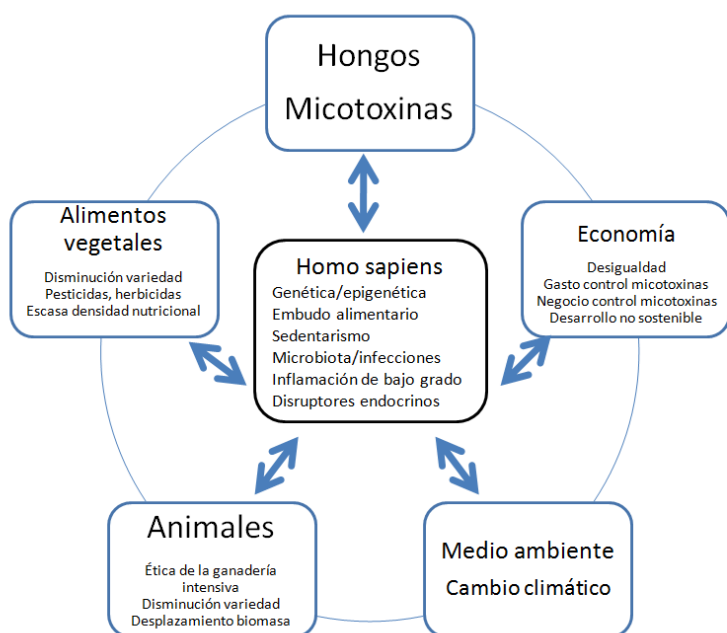
En caso de sospecha de intoxicación aguda hay cierta evidencia en favor del uso de carbón activado, que evidentemente tiene que ser llevado a cabo en un entorno sanitario y en contexto de brote de casos micotoxicosis aguda [24].

Conclusión

El ser humano ha modificado su entorno hasta límites previamente inimaginables. La agricultura y la ganadería intensivas, el consumo de recursos naturales con ocupación de la biomasa por humanos y animales domésticos, el cambio climático y el estilo de vida actual del mundo industrializado, con unas tasas de crecimiento económico no basado en

parámetros de sostenibilidad ni igualdad entre países y continentes, son algunas de las causas que están en el origen del problema de las micotoxinas (figura 2). Cambiar el modelo de desarrollo y las relaciones de los humanos entre nosotros, con el planeta y el resto de los seres vivos es prioritario para atajar no sólo las micotoxicosis sino otros muchos de los males que nos aquejan en el siglo XXI.

Figura 2. Complejidad de las relaciones entre el ser humano, el entorno y las micotoxinas



Referencias

1. Pitt J. What are mycotoxins? Aust Mycotoxin Newsl 1996;7:1.
2. Gómez Ayala A. Alimentos y micotoxinas - implicaciones en la seguridad alimentaria. Farm Prof 2007;21:49–53.

3. Soriano del Castillo JM, Et Al. Micotoxinas en alimentos [Internet]. 2007. 393 p. Disponible de:
<http://www.diazdesantasmexico.com.mx/wwwdat/pdf/9788479788087.pdf>
4. Neelesh T. Useful and Harmful Activities of Fungi. Available from:
<http://www.biologydiscussion.com/fungi/useful-and-harmful-activities-of-fungi/46534>.
5. Underhill DM, Iliev D. The mycobiota: interactions between commensal fungi and the host immune system. *Nat Rev Immunol* 2014;14:405–16.
6. Limon JJ, Skalski JH, Underhill DM. Commensal Fungi in Health and Disease. *Cell Host Microbe* 2017;22:156–65
7. Pitt JI, David Miller J. A Concise History of Mycotoxin Research. *J Agric Food Chem* 2017;65:7021–33.
8. Peraica M, Rašić D. The Impact Of Mycotoxins On Human History / Utjecaj Mikotoksikoza Na Povijest. *Arch Ind Hyg Toxicol* 2012;63:513–8.
9. Murray P, Rosenthal K, Pfaller M. Mycotoxins and Mycotoxins. In: *Medical Microbiology* 2016. p. 678–683.e1.
10. Bossou YM, Serassar Y, Allou A, Vitry S, Momas I, Seta N, et al. Impact of Mycotoxins Secreted by *Aspergillus* Molds on the Inflammatory Response of Human Corneal Epithelial Cells. *Toxins (Basel)* 2017;9
11. Du K, Wang C, Liu P, Li Y, Ma X. Effects of Dietary Mycotoxins on Gut Microbiome. *Protein Pept Lett* 2017; Disponible de:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28240164>
12. Bosma-den Boer MM, van Wetten M-L, Pruimboom L. Chronic inflammatory diseases are stimulated by current lifestyle: how diet, stress levels and medication prevent our body from recovering. *Nutr Metab (Lond)* 2012;9:32.
13. Bailey RL, West Jr. KP, Black RE. The Epidemiology of Global Micronutrient Deficiencies. *Ann Nutr Metab* 2015;66:22–33.
14. Berthiller F, Crews C, Dall'Asta C, Saeger S De, Haesaert G, Karlovsky P, et al. Masked mycotoxins: A review. *Mol Nutr Food Res* 2013;57:165–86.
15. Gratz SW, Dinesh R, Yoshinari T, Holtrop G, Richardson AJ, Duncan G, et al. Masked trichothecene and zearalenone mycotoxins withstand digestion and absorption in the upper GI tract but are efficiently hydrolyzed by human gut microbiota in vitro. *Mol Nutr Food Res* 2017;61(4).
16. Fromme H, Gareis M, Völkel W, Gottschalk C. Overall internal exposure to mycotoxins and their occurrence in occupational and residential settings – An overview. *Int J Hyg Environ Health* 2016;219:143–65.

17. Bbosa GS, Kitya D, Lubega A, Ogwal-Okeng J, Anokbonggo WW, Kyegombe DB. Review of the Biological and Health Effects of Aflatoxins on Body Organs and Body Systems. In: Aflatoxins - Recent Advances and Future Prospects 2013. p. 240–65.
18. Maresca M. From the gut to the brain: Journey and pathophysiological effects of the food-associated trichothecene mycotoxin deoxynivalenol. *Toxins* (Basel) 2013;5:784–820.
19. Park D, Njapau H, Boutrif E. Minimizing risks posed by mycotoxins utilizing the HACCP. *FAO Corporate Document Repository*. Disponible de: <http://www.fao.org/docrep/x2100t/x2100t08.htm>
20. Battilani P, Stroka J, Magan N. Foreword: mycotoxins in a changing world. *World Mycotoxin J* 2016;9:647–51.
21. Van der Fels-Klerx HJ, Liu C, Battilani P. Modelling climate change impacts on mycotoxin contamination. *World Mycotoxin J* 2016;9:717–26.
22. Chakraborty S, Newton AC. Climate change , plant diseases and food security : an overview. 2011;2–14.
23. Tirado MC, Clarke R, Jaykus LA, McQuatters-Gollop A, Frank JM. Climate change and food safety: A review. *Food Res Int* 2010;43:1745–65.
24. Hope J. A review of the mechanism of injury and treatment approaches for illness resulting from exposure to water-damaged buildings, mold, and mycotoxins. *Sci World J* 2013;2013:6–10.
25. De Santis B, Brera C, Mezzelani A, Soricelli S, Ciceri F, Moretti G, et al. Nutritional Neuroscience An International Journal on Nutrition, Diet and Nervous System Role of mycotoxins in the pathobiology of autism: A first evidence Role of mycotoxins in the pathobiology of autism: A first evidence. *Nutr Neurosci*. 2017; Disponible de: <http://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ynns20>

Hormesis: lo que no mata, fortalece

María Cristina Sánchez Melchor

Resumen

La hormesis, un patrón de respuesta bifásico ante diferentes elementos físicos y químicos, aparece como un mecanismo adaptativo altamente conservado en la evolución y que permitiría a los organismos activar las respuestas frente al daño biológico, permitiendo una reducción significativa del mismo. La presencia de respuesta hormética tiene especial interés en el estudio de la respuesta anticancerígena y frente al envejecimiento, la neurodegeneración, así como frente al daño oxidativo que se encuentra en el origen de estos padecimientos.

Como apunte de la conservación evolutiva de la respuesta hormética, ésta parece estar presente en la respuesta al estrés cruzada entre especies, conocida como xenohormesis, en la que la respuesta al estrés ambiental de las plantas y otros organismos autótrofos permitiría activar la respuesta temprana frente a estresores ambientales antes de que su efecto sea irreparable.

Abreviaturas

LNT (Linear No –Threshold model) modelo lineal sin umbral

HSP (Heat Shock Proteins): proteínas de choque térmico

ROS (Radical Oxygen Species): especies reactivas de oxígeno

EGCG (Epigallocatechin gallate): epigallocatequina galato

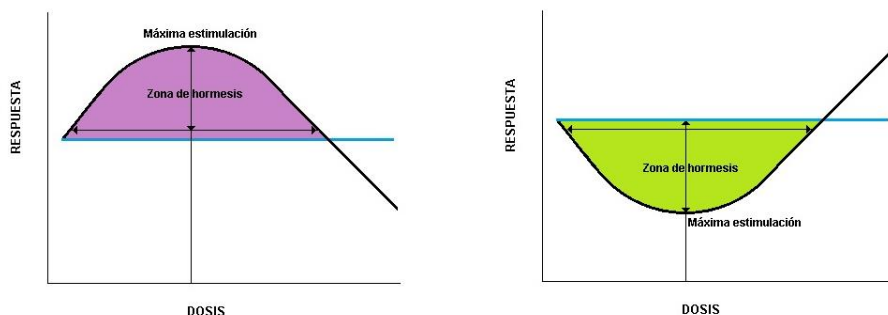
Introducción

Desde la aparición de las primeras formas de vida en la Tierra, los seres vivos han desarrollado mecanismos que les permitieran hacer frente a las condiciones de un ambiente hostil, así como a optimizar los sistemas de captación y absorción de nutrientes y de metabolización de los desechos en ambientes de gran toxicidad química y ambiental. Pese a que las condiciones ambientales han variado mucho en los últimos 4000 millones de años, los seres vivos actuales deben hacer frente a potenciales elementos tóxicos y dañinos como la radiación, los compuestos químicos y el estrés oxidativo, por lo que los mecanismos de defensa que

permitieron sobrevivir a las primeras formas de vida, siguen siendo necesarios.

En este contexto de mecanismos de defensa frente a los daños ambientales, la hormesis ocupa un lugar destacado.

Figura 1: Curvas horméticas en forma de U invertida y de J



La hormesis fue definida por primera vez en 1943 por Southam y Erlich, como un patrón de respuesta bifásica frente a ciertos agentes físicos, químicos y biológicos que afectan a los seres vivos. No obstante, se habían observado patrones de respuesta hormética mucho antes, incluyendo los estudios de Paracelso en 1564 sobre la importancia de la dosis en el estudio de los agentes tóxicos ("*dosis sola facit venenum*"). Sin embargo, debido a las características de la respuesta hormética, que veremos más adelante, en muchos estudios, incluso los realizados en la actualidad, se ha pasado por alto o se ha desechado como un artefacto de la experimentación, por lo que pese a ser un fenómeno ampliamente generalizable, ha permanecido en la sombra durante mucho tiempo y su estudio es relativamente reciente.

Características de la respuesta hormética

La hormesis se caracteriza por presentar un patrón general de activación a dosis bajas e inhibición a dosis altas, dando como resultado curvas de dosis respuesta con forma de U invertida o J. En otras palabras, la hormesis puede definirse como una respuesta beneficiosa o adaptativa

obtenida por la exposición a bajas dosis de un agente químico, físico o ambiental que es tóxico o dañino a dosis altas.

En términos generales, la presencia de una curva en forma de U invertida se asocia con una función biológica normal (crecimiento) mientras que la respuesta en forma de J se asocia con una respuesta disfuncional (carcinogénesis, daño tóxico o disfunción biológica). Así mismo, los agentes químicos, físicos o ambientales que desencadenan una respuesta de hormesis se conocen como hormetinas.

La respuesta hormética se ha observado en múltiples modelos biológicos y a todos los niveles organizativos (molecular, celular, órgano, sistema, individuo). En todos los casos, independientemente del agente inductor (hormetina) y el mecanismo estimulado, la curva de respuesta hormética es muy similar, presentando equivalencia desde los extremos al punto de efecto 0, con un punto final medible y con efecto observado (la protección o mejora, el efecto beneficioso observado en el individuo) de entre el 30% al 60% en la mayoría de los casos. No obstante, la dosis de la hormetina a la que se desencadena el efecto hormético, puede variar dependiendo del individuo y de sus características.

La respuesta hormética puede ser inducida mediante una estimulación directa de la hormetina, que produce una respuesta adaptativa beneficiosa al poner en marcha los mecanismos de reparación del daño (como por ejemplo frente a una sustancia tóxica ingerida en una dosis baja), o de forma indirecta, mediante una sobrecompensación debida a una disrupción de la homeostasis del individuo que pone en marcha mecanismos secundarios de respuesta (como en el caso de la respuesta beneficiosa frente al envejecimiento que genera el ejercicio, al poner en marcha los sistemas antioxidantes).

Todas estas características, especialmente el hecho de que la hormesis se produzca en rangos muy cercanos al punto de efecto 0 y de que el efecto observado sea relativamente leve, explican el lapso de tiempo transcurrido en el estudio de la hormesis desde su definición en los años 40, dado que el diseño experimental en los estudios toxicológicos, por lo general, no está orientado a los efectos en estos rangos y se requieren diseños específicos para detectar y medir la respuesta hormética.

Hormesis y radiación

En los años 50 con el auge de la energía nuclear y la aparición de la bomba atómica, comenzaron los primeros estudios del efecto de la radiación sobre la salud. En 1950 Hermann Muller llevó a cabo un experimento con *Drosophila melanogaster* para medir los daños producidos por la radiación [1]. La conclusión que obtuvo es que la

radiación causa daños genéticos y que no había un umbral de seguridad para estos daños. En la misma época, comenzó a desarrollarse la teoría radiológica de los daños por radiación, cuya conclusión fue que los daños observados eran producidos por el “bombardeo” de la radiación sobre las células, que producían múltiples impactos en las estructuras celulares, y que por este motivo no era posible admitir un umbral de seguridad sin daños.

El resultado de estos estudios es la aplicación hasta nuestros días de un modelo de dosis respuesta lineal sin umbral (LNT) para el cálculo de los daños producidos por la exposición a la radiación. Este modelo asume que cualquier dosis de radiación es perjudicial y causa daños biológicos, a nivel genético y de las estructuras celulares, cuyo efecto es acumulativo. Esta idea ha calado profundamente en la población y las instituciones, con la consecuencia de que la normativa del sector, la regulación de los procedimientos médicos que implican exposición a radiación y los métodos de evaluación de la exposición laboral a la radiación son enormemente restrictivos en cuanto a las dosis de radiación que una persona recibe tanto por motivos médicos como en su puesto de trabajo.

Sin embargo, las evidencias experimentales en los últimos años indican que este modelo no se ajusta bien a los resultados empíricos en el área de dosis bajas de radiación, por lo que muchos autores piden que se revisen los protocolos actuales.

Ya en los años 80, se determinó que la radiación ambiental era necesaria para el crecimiento de las poblaciones de amebas, protozoos y bacterias. Y que en condiciones de ausencia de radiación ambiental, el crecimiento y proliferación de las colonias se reducía significativamente (alrededor de un 40%) [2]. Así mismo, se ha comprobado que en los fondos abisales, donde la luz del sol no llega, la radiación de fondo es una fuente fundamental de energía para todos los seres vivos que habitan allí [3].

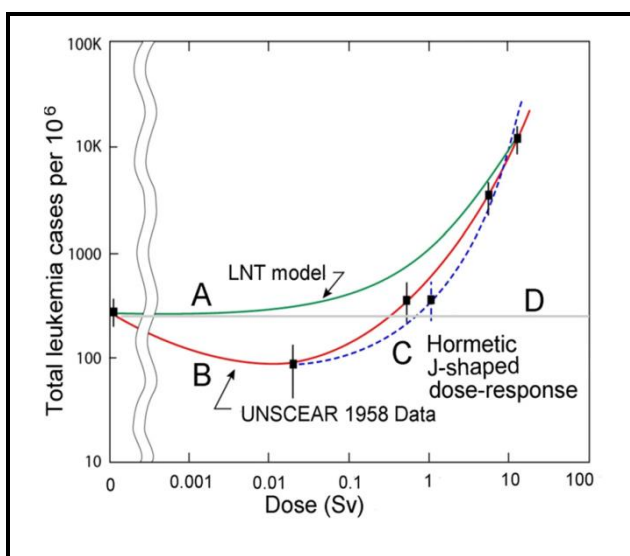
En estudios más recientes, se ha podido comprobar que en aquellas zonas pobladas con una radiación ambiental mayor de la media la incidencia de cáncer es menor de la esperada en la población general [4,5].

Así mismo, algunos estudios apuntan a que la incidencia de cáncer en trabajadores de los servicios de radiología y medicina nuclear es menor respecto a la media de la población general [6,7]. En 1991 la NSWs (US Nuclear Shipyard Worker Study) de la Universidad de Baltimore analizaba la mortalidad por cáncer comparada entre trabajadores de centrales nucleares y trabajadores que no realizaban este trabajo y obtuvieron que la mortalidad por cáncer era de 1,12 para el grupo control y 0,95 para el de trabajadores nucleares [8]. Así mismo, en 2001, un equipo británico

publicó los resultados del seguimiento a un grupo de radiólogos que ejercieron a partir de 1954, obteniendo una disminución significativa de la mortalidad de los radiólogos frente a la de otros médicos (RR:064) [9].

Del mismo modo, se han realizado numerosos estudios en los supervivientes de la explosión nuclear causada por la bomba de Hiroshima. Cuttler [10] comparó la incidencia de leucemia entre los supervivientes de la explosión en función de las diferentes dosis de radiación que recibieron, de acuerdo a la proximidad a la zona 0. En el caso de aquellas personas que recibieron dosis de radiación de 0,002Sv, comprobó que la incidencia de leucemia era menor de la esperada de acuerdo a la incidencia en la población general. En este caso, la predicción realizada por el modelo LNT (modelo lineal sin umbral) no puede explicar los datos observados, que sin embargo se ajustan perfectamente a un modelo de predicción hormético (fig. 2)

Figura 2: Casos de leucemia frente a dosis recibida por los supervivientes de Hiroshima [10]



Este valor de predicción del modelo hormético de los datos observados frente al LNT se ha podido comprobar en la misma población de supervivientes a la explosión nuclear frente a la incidencia de cáncer de pulmón, leucemia y cáncer por tumores sólidos, que en la población

expuesta a bajas dosis de radiación es inferior a la esperada en la población general [11,12].

El efecto hormético de la radiación residual, se ha podido comprobar así mismo en la fauna que habita en la zona de exclusión de Chernóbil. En estudios sucesivos se han capturado pequeños mamíferos (ratas y ratones) y diferentes especies de pájaros y se ha estudiado sus niveles bioquímicos y su estado genético. En todos los casos, los animales no presentaban mutaciones genéticas o malformaciones, y lo que se observó es que presentaban niveles de glutatión y otros neutralizadores de radicales libres más elevados en los tejidos de lo esperado. La conclusión de los autores es que la exposición a la radiación ha desencadenado la activación de las defensas frente al daño oxidativo, de forma que las células han podido evitar el daño en el ADN debido a la radiación [13].

Otros autores han contrastado el efecto de la radiación recibida por los pacientes oncológicos sometidos a terapia radiológica. Lehrer et al, en un estudio reciente [14], compararon la incidencia de cáncer de ovario en mujeres que recibieron un tratamiento anterior de radioterapia frente a cáncer de mama (194.000) y a cáncer de recto (13.000) frente a mujeres con cáncer de mama y recto que habían sido tratadas por quimioterapia. El resultado que obtuvieron es que las mujeres que recibieron radioterapia como tratamiento frente al cáncer de mama tuvieron una incidencia de cáncer de ovario hasta un 24% menor que las que sólo recibieron quimioterapia, y en el caso de las que recibieron irradiación en la zona abdominal por tratamiento radiológico del cáncer de recto, la incidencia de cáncer de ovario fue de hasta un 44% inferior.

En otro estudio publicado en 1989 [15], se relacionó la incidencia de cáncer de mama en mujeres que habían sido sometidas a estudios por fluoroscopia para el seguimiento de la tuberculosis entre 1930 y 1952, obteniéndose que la incidencia de cáncer de mama era un 34% inferior frente a la población no expuesta para las que habían recibido dosis de entre 10-19cGy, y un 15% inferior para las pacientes con dosis de entre 20-29cGy. Sin embargo no se obtuvieron diferencias significativas en las pacientes que recibieron entre 30-69cGy.

En este sentido, algunos equipos de trabajo han valorado el efecto que podría tener el uso de las bajas dosis de radiación en el tratamiento frente al cáncer. En un estudio publicado en marzo de 2017, Kojima et al. [16] reportaron tres casos clínicos de pacientes tratados en una sala de terapia hormética de su construcción. La sala, proporcionaba radiación a los pacientes directamente a través de las paredes y de forma indirecta a través de la inhalación de radón. La dosis de radiación suministrada a los pacientes fue de 11 μ Gy/h y de 9800 Bq/m³ en el caso del radón aspirado.

Los autores refieren el tratamiento de dos pacientes oncológicos mediante esta cámara de hormesis. El primero de ellos, un paciente diagnosticado con cáncer de próstata que tras la extirpación quirúrgica de la próstata había experimentado un aumento de los niveles de PSA por encima de 5 ng/ml. El paciente se sometió a una dosis de 150 mGy una vez a la semana durante 30 sesiones y el valor de PSA cayó a 0,085 ng/ml a partir de la sexta sesión. El segundo paciente, había sido diagnosticado de un cáncer de próstata inoperable en fase terminal con metástasis ósea. El paciente fue sometido a tres sesiones de 150 mSv a la semana (10 sesiones) y expuesto durante 6 horas diarias a la inhalación de radón durante 10 meses. Al finalizar el tratamiento, los valores de PSA cayeron a 0,008 ng/ml y se mostró la regresión completa de la metástasis ósea.

Debido a estos descubrimientos, numerosos expertos comienzan a cuestionar las decisiones tomadas por los gobiernos respecto a la evacuación de la población en las áreas próximas a puntos de catástrofe nuclear, como es el caso de la central de Fukushima, así como los modelos de predicción basados en el LNT, que se han utilizado en estos casos y que siguen vigentes también en el área de prevención de riesgos laborales y gestión del riesgo por exposición laboral para los trabajadores expuestos a radiación (centrales nucleares, servicios radiológicos, medicina nuclear..). Los autores apuntan la posibilidad de que si los modelos de predicción tuvieran en cuenta el umbral hormético de exposición a bajas dosis, se podrían haber evitado numerosas pérdidas humanas y económicas en la gestión del accidente de Fukushima, dado que no se habría realizado la evacuación de las zonas en que la radiación alcanzó cotas tan bajas que no superaba los umbrales de radiación ambiental, con los subsiguientes riesgos para la población [17-19].

Envejecimiento y neurodegeneración

En 1956, Danham Hartman publicó la teoría del envejecimiento por acumulación de daño celular. Esta teoría propone que la causa del envejecimiento son los daños en las estructuras celulares provocados por las especies reactivas de oxígeno (radicales libres) que el metabolismo normal, como la respiración mitocondrial, produce a lo largo de la vida de la célula. Estos daños conducen a la pérdida de función en la célula, produciendo el envejecimiento y muerte de la misma.

Hoy sabemos que las especies reactivas de oxígeno, a las que se refería Hartman, forman una parte esencial del sistema de señalización celular, y que el equilibrio redox entre las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno y los sistemas antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos, es un sistema dinámico que cambia de acuerdo a las necesidades metabólicas de las

células. No obstante, la pérdida de este equilibrio provoca en las células la aparición de estrés oxidante, que en el caso de que no pueda ser reparado, conduce a la aparición de daños en las biomoléculas.

Así mismo, se ha comprobado que el suministro de suplementos antioxidantes y la detoxificación de las especies reactivas de oxígeno por enzimas antioxidantes como las superóxido dismutasa, no aumentan la esperanza de vida ni ralentiza el envejecimiento en personas sanas, e incluso tendría el efecto contrario, lo que podría interpretarse como consecuencia de la inhibición de la respuesta hormética [20].

Una de las hormetinas que ha demostrado una mayor actividad frente al envejecimiento y la neurodegeneración es la restricción calórica. La reducción en el consumo calórico de entre un 20% a un 40%, sin llegar a la desnutrición, ha conseguido aumentar la vida media en numerosos modelos animales (ratas, ratones, drosophila, peces, gusanos, levaduras...) aunque no en primates. Sin embargo, en el caso de los primates, sí se han comprobado mejoras en la salud: cáncer, derrames cerebrales, enfermedad coronaria, enfermedades autoinmunes, alergias e incluso en enfermedad de Alzheimer y Parkinson. En un primer momento, se llegó a la conclusión, en línea con la teoría de Hartman, de que la restricción calórica ralentizaba el metabolismo de los seres vivos, y con ello la formación de especies reactivas de oxígeno y los daños producidos a la célula. No obstante, se ha comprobado que el efecto parece ser el contrario, dado que frente a la restricción calórica se produce un aumento en el consumo de O_2 y el gasto energético total, compensando el déficit de energía con un aumento del metabolismo y promoviendo la biogénesis mitocondrial y el establecimiento de un estado citoprotector. A este modelo se le conoce como mitohormesis [20].

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo que afecta aproximadamente a 15 millones de personas en todo el mundo, y cuya prevalencia aumenta con la edad, especialmente a partir de los 65 años. Uno de los factores fisiopatológicos más relevantes de esta enfermedad es la formación en las estructuras neuronales de las llamadas placas seniles, constituidas por la proteína β amiloide (o amiloide $\alpha\beta$), derivada de la proteína precursora amiloidea (APP), y la aparición de los ovillos neurofibrilares formados por la fosforilación múltiple de la proteína Tau, asociada a los microtúbulos intracelulares. Estas desviaciones provocan la pérdida de la función sináptica y la muerte de las neuronas del lóbulo temporal y otras regiones de la corteza cerebral, lo que desencadena el deterioro progresivo de las funciones cognitivas y la pérdida de memoria característica del cuadro clínico de esta enfermedad. Si bien el conocimiento de la patofisiología de la enfermedad es cada vez mayor, el origen último de la misma, parece ser multifactorial. Sin embargo algunos de los recientes estudios realizados

al respecto apuntan a que la causa de la enfermedad estaría vinculada a un aumento del estrés oxidativo en el tejido cerebral que desembocaría en la pérdida de actividad del proteasoma y del proceso de autofagia, permitiendo la acumulación de proteínas mal plegadas y no funcionales (proteína β amiloide). El fallo de este proceso implicaría así mismo un aumento de los radicales libres de oxígeno, incluso por los propios péptidos amiloides, en una realimentación del proceso por daño oxidativo [20,21].

En este contexto de investigación sobre el daño celular que provoca la neurodegeneración y el envejecimiento, cobra especial importancia el estudio de los llamados vitagenes. Estos genes están implicados en la respuesta celular al estrés oxidativo y la citoprotección. Los vitagenes codifican proteínas de choque térmico (HSP), entre las que se incluyen las chaperonas y están implicadas en la producción de moléculas antioxidantes y la actividad del proteasoma y el plegamiento de proteínas. Se ha podido comprobar que algunas hormetinas, como la restricción calórica, el ejercicio, algunos fármacos y sustancias como los polifenoles (curcumina, resveratrol, epigallocatequina galato (EGCG),... participan en la activación de la transcripción de los vitagenes, y en algunas otras vías de activación de la respuesta antioxidante y regulación de la autofagia y la actividad del proteasoma, sin causar efectos secundarios tóxicos. Esta regulación resultaría de gran importancia en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas, o al menos en su prevención mediante la activación de la respuesta hormética previa al desarrollo de la enfermedad o en la ralentización de la progresión de los síntomas una vez iniciada.

La enfermedad de Alzheimer no es la única enfermedad neurodegenerativa cuyo origen puede estar en la aparición de daño oxidativo en las células. Algunos autores apuntan a que las enfermedades de Parkinson [22], corea de Huntington [23] e incluso las enfermedades del espectro autista, la esquizofrenia y el glaucoma [24], podrían tener orígenes similares.

En el caso de las enfermedades del espectro autista, se ha comprobado que los niños afectados por esta enfermedad, muestran mejoras cognitivas y comportamentales tras sufrir episodios de fiebre. Esta mejora se asocia a cambios en las vías metabólicas que inducen patrones de respuesta al estrés oxidativo y la expresión de proteínas de choque térmico (HSP). Algunos metabolitos de origen vegetal como los sulforafanos (vegetales crucíferos) y el hidroxítirisol (aceite de oliva virgen) inducen respuestas celulares protectoras frente al estrés, similares a los efectos de la fiebre, por lo que algunos autores proponen su valoración como posibles vías terapéuticas [25].

Recientes descubrimientos en el caso de los desórdenes neuropsiquiátricos, como la esquizofrenia, apuntan a que su origen, o al menos la progresión de los síntomas clínicos, podría estar ligado al daño oxidativo sufrido en el tejido cerebral. El glutatión (GSH) es un agente reductor antioxidante que participa en la inactivación de varias enzimas que catalizan procesos de oxidación y producen un aumento de las especies reactivas de oxígeno (ROS). En los estudios realizados en los tejidos de pacientes esquizofrénicos, se ha identificado un contenido en GSH inferior a la población sana (un 40% inferior en el tejido del núcleo caudal, 40% en el córtex prefrontal, 35% en plasma y 14% en eritrocitos). Así mismo, se ha relacionado la neuroinflamación en el estado prenatal y perinatal, así como las infecciones sufridas por la madre gestante, que aumentan las citoquinas proinflamatorias, con el desarrollo de la esquizofrenia, dado que la inflamación y neuroinflamación aumenta el estrés oxidativo. Por último, cabe destacar el papel del plegamiento erróneo de proteínas y la baja actividad del proteasoma con el desarrollo de los síntomas clínicos, así como el hecho de que varios medicamentos antipsicóticos son inductores de la autofagia (eliminación de proteínas mal plegadas o erróneas) (Sertindol, Primozide, Trifluromazine, Chlorpromazine..) [26].

Xenohormesis

Desde tiempos ancestrales los humanos han utilizado las plantas no sólo como alimento sino también por sus propiedades beneficiosas y curativas. La industria médica y farmacéutica actual ha descrito miles de sustancias bioactivas de origen vegetal que tienen diferentes propiedades, tanto beneficiosas como tóxicas.

El término Xenohormesis fue acuñado por Howitz y colaboradores en 2003 [27], y hace referencia a un tipo especial de hormesis que describe el proceso por el cual la respuesta al estrés de una especie, beneficia a otra distinta. En el caso más habitual, moléculas o sustancias bioactivas que las plantas (y otros seres vivos como algas, protozoos y bacterias fotosintéticas) producen como respuesta a algún tipo de estrés ambiental (calor, estrés hídrico, falta de nutrientes, parasitación...) activa las respuestas biológicas al estrés de otras especies distintas, preparándolas para hacer frente a las privaciones ambientales. El efecto de activación de la respuesta al estrés por xenohormesis se ha visto en animales, hongos, bacterias, algas protistas e incluso en plantas parásitas.

Hay muchos ejemplos de respuestas de los animales frente a sustancias bioactivas producidas por las plantas. Los más significativos son la colaboración de los insectos en la polinización mediante la secreción de sustancias alimenticias, y la dispersión de semillas contenidas en los

frutos. Otro ejemplo importante es la carrera armamentística entre los herbívoros y las plantas que les sirven de alimento, como el caso de las acacias, que producen señales de alerta que aumentan la producción de taninos venenosos ante el ataque de un herbívoro y las de aquellas plantas que producen sustancias que atraen a los depredadores de algunos insectos que les atacan, como las plantas umbelíferas y asteráceas que atraen a las avispas parásitas y a las moscas depredadoras, que se alimentan de las orugas u otros insectos que dañan a las plantas, o la planta del tabaco para evitar ser parasitada por los huevos de mariposa.

Las sustancias tóxicas producidas por las plantas son capaces de desencadenar reacciones horméticas en los animales que las consumen, dado que a bajas dosis inducen una respuesta de protección frente al estrés tóxico, mientras que pueden resultar mortales a dosis altas. No obstante, la xenohormesis se desarrolla de manera distinta, dado que algunos de los principales compuestos xenohorméticos identificados (quercetina, resveratrol, ...) no presentan actividad tóxica, incluso a dosis muy elevadas. Aunque los dos tipos de respuesta hormética son diferentes, pueden darse en paralelo [28].

Frente a un estresor ambiental, las plantas ponen en marcha una serie de vías de respuesta bioquímica, que producen metabolitos secundarios cuyas funciones son muy diversas: filtros UV, antibióticos, antifúngicos, factores de transcripción, moléculas de transporte de auxinas, antioxidantes... y una variedad de reguladores fisiológicos y mensajeros químicos. No obstante, la actividad como xenohormetinas no viene dada por su función principal, ni siquiera en el caso de los antioxidantes como los polifenoles, si no que activan vías celulares de respuesta al estrés.

Entre estas vías, se ha comprobado la activación de Nrf2 y hemoxigenasa 1, como en el caso de la curcumina y la activación de proteínas de shock térmico (HSP) como el resveratrol, el salicinato y el EGCG [29].

El origen de la respuesta xenohormética no está del todo claro, si bien se apuntan dos posibles explicaciones.

Algunos autores apuntan a que la activación de respuestas de estrés en animales inducidas por compuestos bioactivos vegetales producidos en condiciones ambientales estresantes se debe a que las vías de respuesta a estrés proceden de un antecesor común a plantas y animales y se han conservado en la evolución. La similitud en las secuencias de algunas HSP y kinasas, apuntan esta teoría.

La otra explicación apuntada por los expertos, es que el reconocimiento de las señales de estrés ambiental de otras especies y la activación de la respuesta temprana ante una situación potencialmente nefasta (reducción de los recursos alimenticios) antes de que ésta se produzca, ha sido un

factor beneficioso que ha perdurado en las especies por la presión selectiva. Diversos autores apuntan como prueba de esta explicación el hecho de que la respuesta activada por muchas xenohormetinas es muy similar a la respuesta obtenida por restricción calórica, una preparación de los organismos a condiciones de déficit alimentario [30].

Conclusión

La hormesis se presenta como un mecanismo de respuesta frente a factores químicos y ambientales adversos muy conservado en los seres vivos. Este mecanismo, que pudo desarrollarse en épocas remotas como respuesta ante el ambiente hostil en que surgió la vida, sigue formando parte de la respuesta de los seres vivos en nuestros días y demuestra su utilidad en la lucha frente al envejecimiento y la neurodegeneración, el cáncer y la respuesta frente a factores externos dañinos como los tóxicos y la radiación. Así mismo, está presente en la relación entre especies y los sistemas combinados de alerta ante los elementos ambientales adversos. No obstante, si bien parece tener un futuro prometedor por su posible aplicación práctica en el tratamiento de las enfermedades y trastornos neurodegenerativos, e incluso en otros campos como la gestión del riesgo por exposición a radiación, la multitud de vías bioquímicas y celulares implicadas en la respuesta hormética y la variabilidad de la respuesta observada según las características del individuo expuesto, requieren un estudio más exhaustivo de este fenómeno con el fin de comprender sus mecanismos de actuación.

Referencias

1. Muller HJ. Artificial transmutation of the gene. *Science* 1927;66:84–7.
2. Planel G, et al. Demonstration of a stimulating effect of natural ionizing radiation and of very low radiation doses on cell multiplication. *IAEA-SM-202/205*: 127-140.1967.
3. Gold T. The deep, hot biosphere (geochemistry/planetology). *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:6045-9.
4. Ghiassi-Nejad M, Zakeri F, Gh.Assaei M, Kariminia A. Longterm immune cytogenetic effects of high level natural radiation on Ramsar inhabitants in Iran. *J Environ Radioact* 2014;74:107-16.

5. Hendry JH, Simon SL, Wojcik A, et al. Human exposure to high natural background radiation: what can it teach us about radiation risks? *J Radiol Prot* 2009;29(2A):A29-A42.
6. Sponsler R, Cameron JR. Nuclear shipyard worker study (1980-1988): a large cohort exposed to low-dose-rate gamma radiation. *Int Low Radiat* 2005;1:463-78.
7. Luckey TD. The health effects of low-dose ionizing radiation. *J Am Phys Surg* 2008;13:39-42.
8. Matanoski, G M. Health Effects of Low-Level Radiation in Shipyard Workers. United States: N. p., 1991.
9. Berrington A, Darby SC, Weiss HA, Doll R. 100 years of observation on British radiologists: mortality from cancer and other causes 1897–1997. *The British Journal of Radiology* 2001;74:882:507-19.
10. Cuttler JM. Nuclear energy and the LNT hypothesis of radiation carcinogenesis. In: Sutou S, Tanooka H, Doss M, editors. *Fukushima Nuclear Accident: Global Implications, Long-Term Health Effects and Ecological Consequences*. New York: Nova Sciences Publishers Inc; 2015. p. 27–60.
11. Cohen BL. Test of the linear-no threshold theory of radiation carcinogenesis for inhaled radon decay products. *Health Phys* 1995;68:157–74.
12. Luckey TD. Atomic Bomb Health Benefits. *Dose Response* 2008;6:369–82.
13. Galvan I, Bonisoli-Alquati A, Jenkinson S, Ghanem G, Wakamatsu K, Mousseau TA, et al. Chronic exposure to low-dose radiation at Chernobyl favours adaptation to oxidative stress in birds. *Funct Ecol* 2014;28:1387–403.
14. Lehrer S, Green S, Rosenzweig KE. Reduced Ovarian Cancer Incidence in Women Exposed to Low Dose Ionizing Background Radiation or Radiation to the Ovaries after Treatment for Breast Cancer or Rectosigmoid Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016;17:2979-82.
15. Anthony BM, Howe GR, Sherman GJ, Lindsay JP, Yaffe MJ, Dinner PJ, Harvey AR, Preston DL. Mortality from breast cancer after irradiation during fluoroscopic examinations in patients being treated for tuberculosis. *N Engl J Med* 1989;321:1285-9.
16. Kojima S, Tsukimoto M, Shimura N, Koga N, Murata A, Takara T. Treatment of Cancer and Inflammation With Low-Dose Ionizing Radiation: Three Case Reports. *Dose-Response: An International Journal*. January-March 2017:1-7.
17. Sutou S. A message to Fukushima: nothing to fear but fear itself. *Genes Environ* 2016 38:12
18. Marcus CS. Destroying the Linear No-threshold Basis for Radiation Regulation: A Commentary. *Dose-Response: An International Journal*. October-December 2016:1–3.
19. Cook R, Calabrese JE. The Importance of Hormesis to Public Health. *Environ Health Perspect* 2006;114:1631–35.

20. Mao L, Franke J. Hormesis in Aging and Neurodegeneration—A Prodigy Awaiting Dissection. *Int J Mol Sci* 2013;14:13109-28.
21. Cornelius C et al. Osteoporosis and Alzheimer pathology: role of cellular stress response and hormetic redox signaling in aging and bone remodelling. *Frontiers Pharmacology* 2014;5:120.
22. Matus S, Castillo K, Hetz C. Hormesis protecting neurons against cellular stress in Parkinson disease. *Autophagy* 2012;8:997–1001.
23. López-Diazguerrero NE, et al. Hormesis: lo que no mata, fortalece. *Gaceta Médica de México* 2013;149.
24. Trovato Salinaro A et al. Cellular stress response, redox status and vitagenes in glaucoma: a systemic oxidant disorder linked to Alzheimer's disease. *Frontiers Pharmacology* 2014;5:129.
25. Calabrese V et al. Hormesis, cellular stress response, and redox homeostasis in autism spectrum disorders. *J Neurosci Res* 2016;94:1488-98.
26. Calabrese V et al. Hormesis, cellular stress response and neuroinflammation in schizophrenia: early onset versus late onset state. *J Neuroscience Res* 2017;95:1182-93.
27. Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY, Lamming DW, Lavu S, Wood JG, Zipkin RE, Chung P, Kisielewski A, Zhang LL et al. Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature* 425:191–196.
28. Philip L, Hooper PL, Tytell M, Vigh L. Xenohormesis: health benefits from an eon of plant stress response evolution. *Cell Stress and Chaperones* 2010; 15:761–70.
29. Howitz KT, Sinclair DA. Xenohormesis: Sensing the Chemical Cues of Other Species. *Cell* 2008;;133:387–91.
30. Baur JA, Sinclair DA. What is Xenohormesis?. *Am J Pharmacol Toxicol* 2008;31:152–159.

Plausibilidad evolutiva de la inmunoterapia específica en Alergia

Alvaro Daschner

Resumen

La inmunoterapia específica ha sido instaurada en sus diferentes formas de administración desde hace décadas para el abordaje terapéutico de las enfermedades alérgicas. En este trabajo se ofrece una visión evolucionista de la respuesta inmunitaria frente a antígenos con los que tenemos contacto habitualmente. Se describe como la tolerancia a agentes ubicuitarios como los alimentos no es simplemente una ausencia de reactividad, sino más bien una respuesta activa reguladora, en la que las fuerzas de carácter anti-inflamatorio inhiben la respuesta específica efectora también presente. La teoría de la discontinuidad propone que una respuesta inmune efectora tiene más sentido biológico cuando existe una diferencia antigénica en un contexto temporal determinado, lo que explicaría su utilidad biológica en caso de infecciones agudas, en las que el contacto con antígenos es rápidamente creciente. Del mismo modo explicaría la tolerancia de antígenos con los que tenemos contacto en un contexto de temporalidad más alargada o si en el tiempo se mantiene continuamente la exposición a los antígenos, tal como en las infecciones crónicas. Aplicando estas ideas para el tratamiento de las alergias se pueden postular dinámicas diferenciadas de exposición controlada a alérgenos con dosificaciones determinadas. En este sentido los estudios inmunológicos han demostrado la inducción de una respuesta anti-inflamatoria específica cuando se administra la inmunoterapia en escenarios de administración muy rápida de dosis altas o de dosis crecientes de alérgeno de forma progresiva. Por lo tanto, en un gradiente, que incluye una función de velocidad e intensidad de la exposición al antígeno, las características anti-inflamatorias parecen aparecer tanto al comienzo como al final, mientras que las respuestas efectoras se esperan en un escenario intermedio.

Introducción: Fight or flight, estrés y respuesta inmune hacia posibles peligros

El concepto de "*fight or flight*" (Reacción de lucha o huida) fue acuñado por Walter Bradford Cannon a principios del siglo pasado y describe una reacción, en la que tienen un importante papel las catecolaminas como la

adrenalina que prepara al individuo para luchar o huir. Se trata de una emergencia que también se denomina respuesta de estrés agudo y se pone en marcha ante la percepción de un daño o ataque [1].

Previamente Claude Bernard había introducido la idea del "*milieu interieur*" (medio interno) y propuesto la idea que las funciones fisiológicas o procesos vitales tuvieran como objetivo mantener el *milieu interieur* mediante reacciones compensatorias ante cualquier cambio inducido por fuerzas externas [2], lo que posteriormente fue llamado por W.B. Cannon la homeostasia o homeóstasis.

Mientras que C. Bernard tuvo su mérito al introducir la idea del porqué de las reacciones de compensación, W.B. Cannon fue quien buscó y explicó los mecanismos.

Hans Selye es quien más adelante popularizó el concepto de *stress* (estrés) y describió el síndrome de adaptación general, en el que la reacción de *fight or flight* correspondería a la primera de las etapas descritas como "Reacción de alarma".

La segunda etapa de adaptación se corresponde a la resistencia al estresor, el agente que inicialmente ha supuesto una percepción de peligro y puesto en marcha una reacción de alarma. Si esta fase finalmente se prolonga demasiado, claudican los sistemas de adaptación y da lugar a la tercera etapa correspondiente al agotamiento [3].

Para ir buscando el papel de los mecanismos de tolerancia es necesario intentar comprender la relación entre la reacción de estrés y el sistema inmunitario.

La definición general de sistema inmunitario de Wikipedia dice: *el sistema inmunitario es aquel conjunto de estructuras y procesos biológicos en el interior de un organismo que le permiten mantener la homeostasis o equilibrio interno frente a agresiones externas, ya sean de naturaleza biológica (agentes patógenos) o físico-química (como contaminantes o radiaciones), e internas (por ejemplo, células cancerosas)*. Así se observa que en la reacción de *fight or flight* se estudian y describen primordialmente los sistema neurológico y endocrinológico frente a posibles agentes peligrosos externos, mientras que el sistema inmunitario debe proteger de posibles patógenos o agentes nocivos de menor tamaño, pone en marcha mecanismos de reparación o cicatrización de heridas y también tiene un cierto papel en la vigilancia sobre tumores [4].

La relación entre el estrés y la respuesta inmune ha sido estudiada en diferentes contextos. En la idea popular el estrés en una mala prensa estaría relacionado sobre todo con la aparición de alergias, infecciones o cáncer. Sin embargo es importante diferenciar el estrés agudo y el estrés crónico. Hoy en día se consideran dos tipos de estrés: eustrés y distrés,

siendo el primero el que evolutivamente es beneficioso y de corta duración y el segundo el que es pernicioso por su prolongación en el tiempo o por que se produce ante un estímulo no peligroso realmente. F.S. Dhabhar argumenta que no tiene sentido que ante un estrés agudo, desencadenado por un agente externo potencialmente peligroso, la historia evolutiva haya permitido que se mantenga una disminución de la capacidad inmunitaria. Como ejemplo, una posible agresión por un animal o un traumatismo por accidente se asociarían a una alta probabilidad de heridas y riesgo de infecciones. Ya que el cometido del sistema inmunitario no es solo la protección frente a patógenos, sino también la puesta en marcha de reconstrucción de los tejidos, se esperaría más bien un aumento de la capacidad de defensa inmunitaria [5].

Por el contrario existe evidencia que ante una reacción alérgica ya en curso o un fenómeno de autoinmunidad, éstos podrían verse aumentados en intensidad o prolongarse [6, 7]. En este contexto hay que destacar que ya hay una respuesta inflamatoria basal que lleva a los fenómenos de alergia o autoinmunidad.

Los retos del sistema inmunitario

La defensa

El conocimiento sobre los mecanismos de defensa inmunitaria frente a agentes nocivos ha aumentado con rapidez en las últimas décadas, sin embargo se ha ido manteniendo por más tiempo el enigma sobre cuál sería el mecanismo mediante el que el sistema inmunitario sería capaz de simultanear la defensa de agentes peligrosos y una tarea de tolerancia de antígenos inocuos de toda índole, incluido los alimentos o la microbiota. Recientemente se ha postulado incluso el posible papel activo del sistema inmunitario adaptativo en la promoción de los micro-organismos beneficiosos en el organismo hospedador [8, 9].

Las hipótesis sobre el método usado para tal fin han ido cambiando durante el último medio siglo. Habíamos aprendido inicialmente que el sistema inmune va diferenciando lo propio y lo no-propio [10]. El conjunto de superficie de piel, mucosas gastro-intestinal, genitourinaria y respiratoria nos separa del mundo externo con grandes superficies. Esta idea parecía inicialmente intuitiva, cuando a los microbios y parásitos se les consideraba generalmente como "peligro" y a los que había que atacar. Sin embargo, antígenos como los alimentos o la microbiota hay que tolerarlos o ignorarlos y no se consideraba inicialmente como "propio".

En un segundo intento de modelo se propuso que el sistema inmunitario debería diferenciar lo "no-propio infeccioso", equivalentes a los patógenos y lo "propio no-infeccioso", de tal forma que la microbiota se debería considerar como propio con el fin de tolerar, ignorar o promover [11].

Este esquema sin embargo no explicaría los fenómenos autoinmunes, en los que el sistema inmunitario ataca a sus propias células o proteínas propias no-infecciosas. De esta forma surgió un nuevo concepto denominado **el modelo del peligro**, según el cual se desencadenaría una respuesta inmune efectora cuando los receptores del sistema inmune innato son estimulados por ligandos de peligro, bien en respuesta a infecciones o a traumatismos [12]. Ello se traduce en que el reconocimiento prioritario no es una molécula concreta del patógeno o el agente nocivo, si no el daño que produce y que estaría asociado con la producción de patrones moleculares asociados a daño.

Una propuesta más avanzada que se deriva de esta idea se describe como la inmunidad desencadenada por los efectos (Effector-Triggered Immunity). Como insinúa el nombre, la vigilancia inmunitaria incluiría sensores que se activarían ante el reconocimiento más bien de perturbaciones de las células inducidas por toxinas bacterianas u otros efectores, pero no de la presencia directa de estas toxinas [13].

Inflamación y regulación

Otro reto del sistema inmunitario es conseguir una buena coordinación temporal de la respuesta inflamatoria activa y su terminación en el momento adecuado. Es relativamente nueva la noción que ante la terminación de la respuesta inmune no observamos simplemente un cese de su actividad pro-inflamatoria. Más bien se observa un mecanismo activo [6]. Ante un peligro como la presencia de patógenos o una herida, que a su vez se asocia frecuentemente a la presencia de microorganismos o señales de peligro internas, el sistema inmunitario se pone en marcha. Mediante el mecanismo de inflamación, resultante de la acumulación y activación de una serie de células efectoras y mediadores, no solo consigue en el mejor caso la eliminación de los peligros, sino que debe de poner en marcha la restauración del sistema al estadio previo, equivalente a la homeostasis y ello incluye el cese de la actividad inflamatoria.

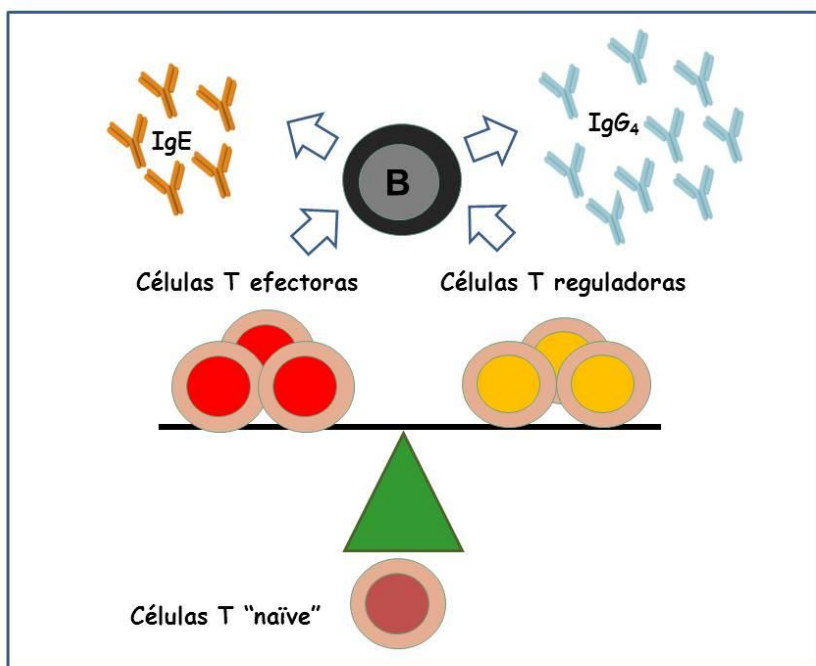
Si la inflamación se prolonga demasiado o es demasiado intensa en el afán de combatir el peligro, provocará que sea el propio sistema inmunitario quién perpetúe y cause la enfermedad, que puede desarrollarse de forma alérgica, autoinmune, etc. Con esta información queda patente que debe existir no solo un equilibrio, sino también una

coordinación temporal entre las fuerzas pro-y anti-inflamatorias, o a nivel celular entre las células efectoras y células reguladoras.

Tolerancia inmunitaria

La tolerancia inmunitaria se define como la ausencia de respuesta efectora (específica) del sistema inmunitario frente a un antígeno. Es necesaria, ya que no podemos permitir que antígenos beneficiosos en los alimentos o la propia microbiota sean atacados por el sistema inmune, pero una segunda función es precisamente la evitación de daño tisular cuando la inflamación es prolongada y el mecanismo regulador ayuda en la terminación de la misma.

Figura 1: Equilibrio entre respuesta efectora y reguladora



Las células T "naïve" pueden diferenciarse de forma general en células efectoras (eliminación de agentes nocivos, patógenos, inflamación, etc.) o células reguladoras (inhibición de la respuesta efectora, efecto anti-inflamatorio, etc.). En alergia las células T efectoras inducen a las células B a producir la inmunoglobulina E (efectora), mientras que las células T reguladoras inducen a la producción de la inmunoglobulina IgG₄.

Existen tres formas básicas de tolerancia frente a antígenos. Si se ha producido una célula efectora que reconoce a un antígeno, ésta puede sufrir la delección por apoptosis y entonces no existiría célula efectora. Otro mecanismo, sobre todo de las células B productoras de inmunoglobulinas, es la edición de receptores, entonces cambiaría el receptor de forma que ya no reconoce al antígeno que se debe tolerar. También las células T pueden sufrir edición de receptores de los epítomos T.

La tercera forma de tolerancia es la anergia y se corresponde con una inactivación funcional de las células efectoras. Este conocimiento se ha estudiado sobre todo a nivel de reconocimiento de auto-antígenos, en el contexto de la tolerancia central. En ésta muy tempranamente los linfocitos son sometidos en el timo a mecanismos de tolerancia central, mediante estos tres mecanismos.

Sin embargo, las células T efectoras que finalmente llegan a la circulación pueden sufrir mecanismos de regulación o inhibición posteriormente en la periferia. Entonces los mecanismos periféricos son los encargados de compensar la regulación central previa para evitar la autoinmunidad y en otro escenario promover la tolerancia de nuevos antígenos como indicado arriba. Dado que se encuentran células específicas en la circulación, interesa sobre todo la supresión activa de estos linfocitos, que se pone en marcha cuando un subconjunto de células T específicas que se producen y se denominan células T_{reg} van a ejercer varias funciones inhibitoras/supresoras sobre la activación de una respuesta inmune específica efectora.

Debido al contacto continuado con los alimentos y la microbiota que deben ser tolerados en el intestino se ha postulado este órgano como tolerogénico, de forma que será más fácil de tolerar un antígeno con el que tengamos contacto a través del intestino. Esto se traducirá en el concepto denominado tolerancia oral [14, 15]. Según estudios experimentales, parece que la dosis de antígeno será determinante para conseguir esa tolerancia oral: únicas y altas dosis de antígeno producen con más frecuencia *anergia* o delección clonal. Por el contrario, unas dosis bajas y repetidas producen con mayor probabilidad una supresión mediada por células T. Como en otros escenarios científicos queda sin embargo por determinar la relevancia de cada uno de estos mecanismos en la vida real o situaciones diferentes (ver figura 1).

Las células T reguladoras y el equilibrio pro-y anti-inflamatorio

Observamos que en el contexto de un sujeto no alérgico en caso de exposición a posibles aeroalérgenos, y también a alimentos, la tolerancia se produce por una dinámica activa de respuesta inmunitaria frente a

antígenos externos. Entre los mecanismos de regulación o supresión de respuestas inmunitarias efectoras cabe destacar las células Treg, cuyo efecto ha sido estudiado y reconocido a distintos niveles de la respuesta inmune o inflamatoria.

Con estudios experimentales se han podido diferenciar varios tipos de células clasificadas como T reguladoras (T_{reg}), que incluyen las nT_{reg} (natural T_{reg}) producidas a nivel central, las células FOX p 3 negativas, pero que secretan la citoquina anti-inflamatoria IL-10, así como las que más interesan en el contexto de este capítulo, las T_{reg} FOX p 3 positivas.

Aquellas que se producen a nivel central (nT_{reg} del timo), son más estables en el tiempo, mientras que las que pueden ser inducidas en la periferia (iT_{reg}) se pueden re-diferenciar en un entorno inflamatorio a células efectoras.

De lo expuesto se concluye que para un buen funcionamiento del organismo y su sistema inmunitario debe prevalecer un equilibrio entre las fuerzas pro- y anti-inflamatorias, que a nivel de las células T se corresponde a un equilibrio entre células efectoras por un lado y las células T_{reg} , con el fin que no se produzca una inmunopatología, pero se mantenga una línea de defensa frente a posibles agentes nocivos [16]. Cuando no es así, existe riesgo para la aparición de enfermedad autoinmune. En un ejemplo como la enfermedad inflamatoria intestinal, se produce además un ciclo vicioso, en el que bajo un entorno local inflamatorio se hace muy difícil el establecimiento de tolerancia. Otro ejemplo importante derivado de un desequilibrio entre las fuerzas pro-y anti-inflamatorias con predominio de células efectoras sobre las células T_{reg} , son las enfermedades alérgicas.

Caja 1: Acciones reguladoras de las células T reguladoras en orden temporal de su actividad

Suprimen las células dendríticas estimuladoras Suprimen células efectoras Th1 o Th2 Suprimen producción de IgE Inducen la producción de otros isotipos de inmunoglobulinas Suprimen mastocitos, basófilos o eosinófilos Papel en el remodelado (cicatrización)
--

Cabe destacar las dos conclusiones fundamentales y poco intuitivas de los hallazgos: el proceso de tolerancia a antígenos con los que tenemos contacto, tal como los alimentos, es un proceso activo, no simplemente

una ausencia de reactividad. De forma similar el cese de un proceso de inflamación no se produce simplemente por un cese pasivo, sino por un mecanismo activo de regulación de la inflamación.

Ahora bien, la tolerancia a antígenos de nuestro entorno puede dejar de funcionar si fallan los mecanismos de regulación. Para comprender las enfermedades inflamatorias, en las que fallan estos mecanismos, debemos investigar cuáles son los mecanismos de la pérdida de tolerancia para posteriormente diseñar estrategias de tratamiento.

Tolerancia o reacción alérgica

Los mecanismos de la reacción alérgica tienen paralelismos con otras respuestas inmunológicas. Se diferencia una primera fase de sensibilización, que corresponde a la respuesta primaria, en la que el alérgeno ocasiona por primera vez un reconocimiento inmunitario con producción de IgE específica frente al alérgeno, y la fase efectora (correspondiente a la respuesta secundaria), en la que en sucesivos contactos con los alérgenos las moléculas de IgE, circulantes y presentes sobre las células efectoras como el mastocito o el basófilo reconocen de nuevo al alérgeno y se pone en marcha la cascada de eventos moleculares que conllevan a la reacción alérgica clínica.

Existen algunos modelos que ayudan a esclarecer y comprender cómo en sujetos sanos se establecen los mecanismos de tolerancia a antígenos que no son tolerados en aquellos otros alérgicos.

Los himenópteros como las abejas y las avispas son capaces de producir en sujetos con predisposición una reacción alérgica aguda, en ocasiones severa como la anafilaxia o el choque anafiláctico. Más interesante es el hecho largamente conocido que los apicultores que son picados frecuentemente están generalmente protegidos de las reacciones alérgicas. Estos sujetos producen cantidades más elevadas de IgG4 específica frente a alérgenos de abejas, mientras que los alérgicos producen cantidades relevantes de IgE. Un estudio ha sido capaz de desvelar algunos de los mecanismos inmunológicos asociados a la tolerancia de los apicultores a la picadura. Se ha podido asociar la terminación de la estación anual con más picaduras a un aumento de la proliferación de células T tras estimulación con un alérgeno. En paralelo se disminuyó la reactividad cutánea al someter a los pacientes a la prueba cutánea con alérgeno [17]. De esta forma se ha podido demostrar que la tolerancia clínica está asociada a un estado de anergia de células T periféricas efectoras tras altas dosis de alérgeno. Es interesante apuntar que los apicultores también producen en muchos casos IgE, pero que los valores de IgG, sobre todo a expensas de IgG4, son hasta 100

veces más altos. En esta patología se había inaugurado hace décadas empíricamente una de las inmunoterapias más antiguas y eficaces, para la que ahora existe plausibilidad inmunológica, ya que mediante la administración controlada de extracto de himenóptero se intenta imitar el modelo de los apicultores en pacientes alérgicos.

Los datos epidemiológicos en relación a la tenencia de animales no están tan claros. Mientras que vivir en una granja y tener contacto con ganado parece tener un efecto protector frente a la aparición de alergias [18], hay algunos datos que apuntan que el contacto temprano (sobre todo primer año de vida) podría prevenir la alergia a los animales de compañía [19, 20]. En un estudio transversal de niños con asma se ha medido la exposición doméstica a un alérgeno mayor de gato y por otro lado la presencia de anticuerpos IgE y de otros isotipos de inmunoglobulinas. Se ha encontrado una correlación entre la exposición al alérgeno y los niveles de IgG en suero [21]. En otros escenarios se asocia frecuentemente la presencia de IgG así como sus niveles a exposición al antígeno. Sin embargo, en el caso de la IgE del subgrupo de pacientes alérgicos, la curva de correlación no fue lineal, aumentando inicialmente en correlación con la exposición al alérgeno, mientras que a exposición muy alta los niveles de IgE volvían a bajar (curva en U invertida).

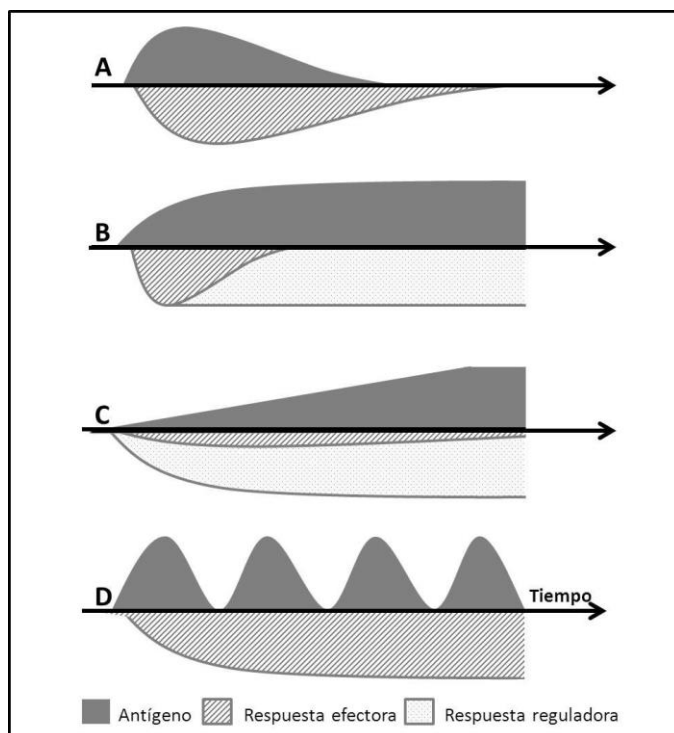
En otro tercer escenario se analizaron aquellos niños que tras una etapa más o menos larga de padecer **alergia alimentaria** llegaron a tolerar los alimentos implicados. En cuanto a la alergia a proteínas de leche de vaca se compararon niños que han superado la alergia con los que mantuvieron síntomas en una prueba de provocación con la leche.

Mediante estudio de citometría de flujo se separaron las células T CD25 correspondientes a las células T reguladoras, siendo el porcentaje de las mismas más alto en niños tolerantes que en los alérgicos antes de la provocación [22]. Después de la provocación aumentó aún más este porcentaje, mientras que disminuyó levemente en los alérgicos a costa de otras células T CD4 efectoras. De ello se pudo concluir que en niños tolerantes se suprime el número relativo de células T efectoras y además que la propia provocación, es decir, el estímulo antigénico produjo una proliferación de las células T_{reg}.

La **alergia respiratoria** es la manifestación más frecuente de las enfermedades alérgicas y es interesante comparar la respuesta inmunitaria específica en alérgicos y en sanos. Mientras que intuitivamente podríamos pensar que los sujetos sanos simplemente ignoran los antígenos o alérgenos cuando tienen contacto con él, la realidad es otra: Estudiando las células T específicas frente a dos alérgenos mayores Der p 1 del ácaro y Bet v 1 de polen de abedul se identificaron las células T específicas implicadas mediante medición de la producción de citoquinas, pudiendo observar que la respuesta específica

frente a ambos alérgenos fue activa y de tipo anti-inflamatoria (IL-10) en sanos y de tipo Th2 pro-inflamatoria (IL-4) en alérgicos [23].

Figura 2: Teoría inmunológica de la discontinuidad. Modificado según Pradeu T et al. [29].



Se exponen varios escenarios de dinámica de exposición a un antígeno, definido como una molécula no previamente reconocida. A: La aparición repentina y aguda de un antígeno en suficiente cantidad como en una infección aguda produce una respuesta efectora aguda y temporal. B: La aparición repentina, pero persistente de un antígeno en suficiente cantidad induce igualmente una respuesta aguda efectora que disminuye al cabo de un tiempo, dando paso a una respuesta reguladora como en una infección crónica. C: La aparición lenta y gradual de un antígeno produce una repuesta efectora, pero una respuesta reguladora persistente mayor, mientras que la cantidad de antígenos sea constante. D: La aparición intermitente de antígeno produce una respuesta efectora vigorosa persistente. Como ejemplo se cita la infección aguda recurrente o la polinosis estacional.

Fight or flight en la reacción alérgica

Teniendo en cuenta la definición de alergia como *una reacción de hipersensibilidad mediada por IgE frente a agentes generalmente inocuos en sujetos con predisposición* observamos que ante el contacto con cualquier antígeno, el sistema inmunitario del organismo debería de tener la cautela de considerar potencialmente peligroso cualquiera de ellos hasta no comprobar su inocuidad.

La teoría de la selección clonal de Burnet predice que tras una maduración central inicial del sistema inmunitario se han delecionado aquellos linfocitos con auto-reactividad, dejando un pool de linfocitos periféricos con un amplio espectro de especificidades frente a posibles antígenos con los que el organismo podría tener contacto a lo largo de su vida. Ante ese contacto existen entonces dos posibilidades generales: atacar o tolerar, o respuesta efectora *versus* respuesta reguladora.

Existen múltiples factores conocidos que facilitan la sensibilización, es decir la producción de IgE específica clínicamente relevante, como puede ser la predisposición genética o ambiental, pero también la propia estructura bioquímica del alérgeno, la ruta de administración (hay que recordar que el contacto a través del tubo digestivo facilita generalmente la tolerancia oral), la dosis, factores concomitantes como el estrés, así como, probablemente la dinámica de contacto. Estas observaciones tienen relevancia en cuanto a que la producción de IgE y las reacciones alérgicas se pueden considerar como *fight* (lucha) y la tolerancia como *flight* (huida). Esta comparativa inusual pretende describir como en ambos casos se pone en marcha un mecanismo *activo*, tal y como ocurre en la respuesta de *fight or flight*.

Fight or flight en el tratamiento

Cuando un paciente produce IgE que se manifiesta clínicamente con alergia, podemos concluir que el sistema inmunitario del paciente reconoce como nocivo un antígeno. Uno de los pilares del abordaje alergológico es la identificación de los alérgenos responsables con objeto de ofrecer posteriormente consejos útiles, frecuentemente de evitación. Ante una alergia a un determinado alimento, evitaremos su ingesta y ante una alergia a un animal u hongos ambientales, ofreceremos los oportunos consejos de desalergenización.

Sin embargo nos encontramos con unos problemas. Hay antígenos que no se pueden evitar del todo, como son el polen ambiental o los ácaros del polvo, en determinados climas y geografías. ¿Qué va a ocurrir si tenemos un contacto esporádico frente a un contacto regular? ¿Nos va a

aumentar o a reducir la reactividad? Esto es especialmente visible en la alergia al polen, pero también a epitelios de mascotas, cuyos alérgenos aerotransportados se pueden encontrar incluso en casas o colegios, donde no viven estos animales. Buscando un abordaje terapéutico opuesto a la evitación incompleta se puede plantear la opción de inducir de algún modo la tolerancia, lo que se está implantando más recientemente en la alergia alimentaria [24], pero que se viene aplicando desde hace décadas mediante la inmunoterapia en la mencionada alergia a himenópteros, así como en la alergia respiratoria [Ver también: Ojeda Fernández I. Inducción oral a la tolerancia alimentaria como nuevo paradigma alergológico. En Medicina Evolucionista. Aportaciones pluridisciplinares, Volumen III, pp. 127-135].

Inmunoterapia

Sin entrar en los detalles de las diferentes formas de inmunoterapia, inyectada, sublingual, con antígenos modificados o no, con pautas rápidas o lentas, se puede resumir que en general, bajo indicación correcta y tras un estudio adecuado, la inmunoterapia específica ha demostrado un efecto clínico altamente favorable no solo en cuanto a la reducción significativa de los síntomas, sino también sobre la prevención de la aparición de alergias a nuevos alérgenos [25-27].

En cuanto a los mecanismos inmunológicos que se han podido demostrar se encuentra en primer lugar el descenso muy temprano de la reactividad del mastocito y basófilo, que es clínicamente relevante. Tras unos días ya se estimula la activación de células T_{reg} y B_{reg}, así como la producción de citoquinas anti-inflamatorias, después de unas semanas comienza a producirse IgA e IgG₄ específica, mientras que la producción de IgE específica se reduce solo después de varios meses o años [28] (ver también Caja 1).

Los mecanismos inmunitarios demuestran que la tolerancia a un antígeno o su reconocimiento como nocivo dependen de la respuesta anti- o pro-inflamatoria específica que se produce ante diferentes escenarios de estímulo antigénico. La inmunoterapia es capaz de revertir el balance anti- y pro-inflamatorio educando al sistema inmunitario hacia la tolerancia. El organismo debe aprender que el antígeno no causa daño y para ello es necesario inundar al organismo con su presencia de forma continuada y a determinadas dosis. Sin embargo, mientras que este modelo es capaz de explicar la tolerancia a agentes generalmente inocuos, no explica suficientemente la propia aparición de las enfermedades alérgicas (o fenómenos de autoinmunidad). El modelo se basaría en que por alguna razón el organismo identifica como “peligro” al antígeno causante de enfermedad.

La investigación en inmunología se ha volcado en todo un campo de patrones de reconocimiento que son señales cualitativas, que se asocian con un “peligro”, pero ha dejado en desventaja el estudio de la dinámica de los antígenos para explicar un modelo de peligro.

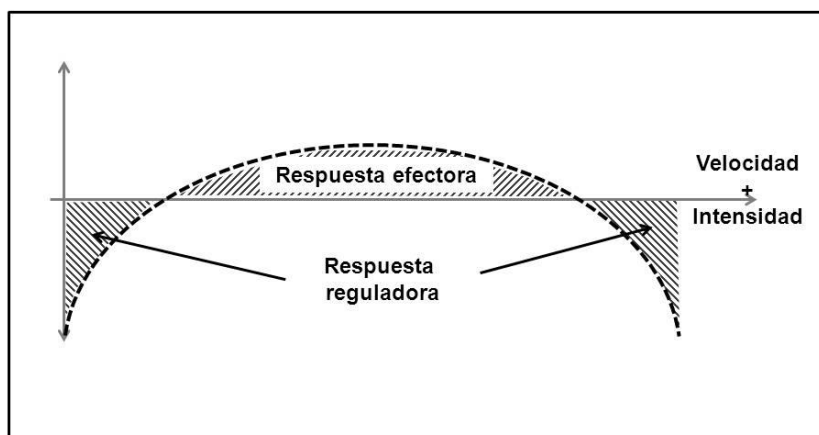


Figura 3: Los escenarios descritos de la figura 2 no definen qué dosis de antígenos es *alta* y cual es la velocidad *rápida* de aparición del antígeno. La experiencia en inmunoterapia con extractos antigénicos ha demostrado eficacia con pautas lentamente crecientes, pero también con pautas cluster, probablemente implicando diferentes mecanismos de inducción de tolerancia inmunológica. Esta imagen demuestra como ambos escenarios se encuentran al principio y al final de una curva que incluye una función de *velocidad* e *intensidad*, predominando la respuesta reguladora, mientras que el sistema inmunitario induciría a una respuesta efectora en un escenario intermedio.

Teoría inmunológica de la discontinuidad

Una hipótesis muy interesante planteada por T. Pradeu y colaboradores (en una colaboración aún más interesante entre las disciplinas de Filosofía e Inmunología) puede ayudar a dar luz a esta última incógnita [29]. La clave para la inducción a una respuesta inmune (efectora, no tolerogénica) sería la *diferencia antigénica* en un *contexto temporal*. Para introducir la hipótesis describen los siguientes ejemplos:

Las células NK (Natural Killer) tienen la capacidad para producir citoquinas y citolisis cuando detectan células propias transformadas. Mediante una serie de interacciones de receptores y ligandos ignoran o toleran células sanas, mientras que si aparecen células transformadas por virus o por alteración tumoral y además aparecen repentinamente, se activan las células NK y las células diana son eliminadas.

Sin embargo, la clave en esta observación es que si estas células transformadas se presentan de forma crónica, las células NK se vuelven hipo-reactivas y no se activan, lo que conduce a la tolerancia.

En otros ejemplos describen a los macrófagos, que también se adaptan a motivos presentes crónicamente o los fenómenos correspondientes a anergia de los linfocitos B y T en determinados supuestos de continuidad antigénica.

Un objetivo de estos fenómenos de hipo-respuesta es la evitación de los efectos nocivos en un estado pro-inflamatorio. Existe un mayor potencial de peligro en el caso de cambios antigénicos que progresan rápidamente, por ejemplo, en una infección aguda. La hipótesis gana plausibilidad por el hecho de ser un principio biológico el responder a variaciones en el entorno.

Bajo este prisma se derivan postulados para enfocar la inmunoterapia, la inducción a la tolerancia u otras posibilidades de tratamiento con idea de revertir un estado de reconocimiento antigénico efector hacia una hipo-respuesta. Tal vez la dinámica más adecuada para la administración de extractos a los que el paciente es alérgico sería un escenario con una fase de inicio de aumento gradual de dosis y un mantenimiento prolongado, como también correspondería al caso de la desensibilización o la inducción a la tolerancia. Esto es lo que se ha venido practicando desde hace décadas, aunque más bien para la evitación de efectos secundarios específicos con la administración de alérgenos a los que el paciente es alérgico. No obstante más recientemente se han instaurado pautas de inmunoterapia más rápidas, más seguras y con similar eficacia.

En la figura 2 se describen varios escenarios de continuidad antigénica y la respuesta pro- y/o anti-inflamatoria resultante. La hipótesis deja abierto lo que se consideraría como “gradual”, es decir si hablamos de espacios temporales de horas, días meses, etc. o lo que en cada caso correspondería a dosis altas o bajas.

Aplicando la creciente experiencia acumulada en el campo de la inmunoterapia, conjuntamente con la visión evolutiva del reconocimiento y la respuesta efectora o tolerogénica de antígenos, se puede plantear una guía investigadora, en la que se defina cuál es el escenario de administración antigénica rápida, intermedia y lenta que pueda conllevar a efectos diferentes de reconocimiento en forma de U invertida (Figura 3).

Igualmente sería interesante comparar el efecto a largo plazo de estos distintos escenarios. Sin duda son los estudios clínicos los que deben dar respuestas definitivas para el especialista, pero un enfoque evolutivo con plausibilidad biológica debería guiar al diseño de los estudios clínicos.

Referencias

1. Cannon WB, Bodily changes in pain, hunger, fear and rage; an account of recent researches into the function of emotional excitement. 2d Edn. New York and London,: D. Appleton and company, 1929.
2. Bernard C, Leçons de physiologie expérimentale appliquée à la médecine, faites au Collège de France. Paris,: Baillière, 1855.
3. Selye H, The stress of life. Rev. Edn. New York: McGraw-Hill, 1976.
4. Swiatczak B, Immune balance: the development of the idea and its applications. J Hist Biol 2014;47:411-42.
5. Dhabhar FS, Effects of stress on immune function: the good, the bad, and the beautiful. Immunol Res 2014;58:193-210.
6. Serhan CN, Brain SD, Buckley CD, Gilroy DW, Haslett C, O'Neill LA, Perretti M, Rossi AG, Wallace JL, Resolution of inflammation: state of the art, definitions and terms. FASEB J 2007;21:325-32.
7. Bosma-den Boer MM, van Wetten ML, Pruimboom L, Chronic inflammatory diseases are stimulated by current lifestyle: how diet, stress levels and medication prevent our body from recovering. Nutr Metab (Lond) 2012;9:32.
8. McFall-Ngai M, Adaptive immunity: care for the community. Nature 2007;445:153.
9. Lee YK, Mazmanian SK, Has the microbiota played a critical role in the evolution of the adaptive immune system? Science 2010;330:1768-73.
10. Burnet FM, Fenner F, The production of antibodies. 2d Edn. Melbourne,: Macmillan, 1949.
11. Janeway CA, Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology. Cold Spring Harb Symp Quant Biol 1989;54:1-13.
12. Matzinger P, Tolerance, danger, and the extended family. Annu Rev Immunol 1994;12:991-1045.
13. Stuart LM, Paquette N, Boyer L, Effector-triggered versus pattern-triggered immunity: how animals sense pathogens. Nat Rev Immunol 2013;13:199-206.

14. Swiatczak B, Rescigno M, How the interplay between antigen presenting cells and microbiota tunes host immune responses in the gut. *Semin Immunol* 2012;24:43-9.
15. Abreu MT, Toll-like receptor signalling in the intestinal epithelium: how bacterial recognition shapes intestinal function. *Nat Rev Immunol* 2010;10: 131-44.
16. Nathan C, Ding A, Nonresolving inflammation. *Cell* 2010;140:871-82.
17. Meiler F, Zumkehr J, Klunker S, Rückert B, Akdis CA, Akdis M, In vivo switch to IL-10-secreting T regulatory cells in high dose allergen exposure. *J Exp Med* 2008;205:2887-98.
18. von Mutius E, Radon K, Living on a farm: impact on asthma induction and clinical course. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;28:631-47.
19. Gern JE, Reardon CL, Hoffjan S, Nicolae D, Li Z, Roberg KA, Neaville WA, Carlson-Dakes K, Adler K, Hamilton R, Anderson E, Gilbertson-White S, Tisler C, Dasilva D, Anklam K, Mikus LD, Rosenthal LA, Ober C, Gangnon R, Lemanske RF, Effects of dog ownership and genotype on immune development and atopy in infancy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:307-14.
20. Platts-Mills TA, Vaughan JW, Blumenthal K, Woodfolk JA, Sporik RB, Decreased prevalence of asthma among children with high exposure to cat allergen: relevance of the modified Th2 response. *Mediators Inflamm* 2001;10:288-91.
21. Platts-Mills T, Vaughan J, Squillace S, Woodfolk J, Sporik R, Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet* 2001;357:752-6.
22. Karlsson MR, Rugtveit J, Brandtzaeg P, Allergen-responsive CD4+CD25+ regulatory T cells in children who have outgrown cow's milk allergy. *J Exp Med* 2004;199:1679-88.
23. Akdis M, Verhagen J, Taylor A, Karamloo F, Karagiannidis C, Cramer R, Thunberg S, Deniz G, Valenta R, Fiebig H, Kegel C, Disch R, Schmidt-Weber CB, Blaser K, Akdis CA, Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells. *J Exp Med* 2004;199:1567-75.
24. Pérezábad L, Reche M, Valbuena T, López-Fandiño R, Molina E, López-Expósito I, Oral Food Desensitization in Children With IgE-Mediated Cow's Milk Allergy: Immunological Changes Underlying Desensitization. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017;9:35-42.
25. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, et al., EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2017;
26. Des Roches A, Paradis L, Menardo JL, Bouges S, Daurés JP, Bousquet J, Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:450-3.

27. Purello-D'Ambrosio F, Gangemi S, Merendino RA, Isola S, Puccinelli P, Parmiani S, Ricciardi L, Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1295-302.
28. Akdis CA, Akdis M, Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:18-27.
29. Pradeu T, Jaeger S, Vivier E, The speed of change: towards a discontinuity theory of immunity? *Nat Rev Immunol* 2013;13:764-9.

¿Es la hiperactividad una enfermedad moderna?

Clara I. Gómez-Sánchez

Resumen

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es uno de los desórdenes más frecuentes en la infancia con una prevalencia a nivel mundial del 7% en niños, persistiendo en al menos el 50% de los casos hasta la edad adulta. Esta enfermedad está caracterizada por una falta de atención, excesiva actividad motora e impulsividad. Como consecuencia de dichos síntomas, los pacientes tienen mayor riesgo de fracaso escolar, problemas sociales y desempleo. Se considera que el TDAH es un trastorno complejo causado por la acción combinada de variantes polimórficas de varios genes con efecto menor, así como a la acción de efectos ambientales, todo ello confiriendo una susceptibilidad a padecer el trastorno. Existen evidencias científicas de que el TDAH tiene un origen evolutivo y una de ellas se ve reflejada en una variante polimórfica del gen *DRD4* asociada con comportamientos hiperactivos que buscan la novedad y el riesgo. Estos rasgos podrían haber sido seleccionados en épocas pasadas de escasez de recursos o ambientes cambiantes lo que explicaría su alta prevalencia en la población. Se ha demostrado que en la sociedad actual los comportamientos hiperactivos también pueden conferir una ventaja en ambientes creativos o que requieren respuestas rápidas. Por lo tanto, el contexto ecológico y social en el que nos encontramos juega un papel fundamental en la determinación de los rasgos que se consideran beneficiosos o perjudiciales a nivel poblacional.

Introducción

Las primeras evidencias científicas de los que hoy conocemos por “trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)” se remontan a finales del siglo IX. Desde entonces, su terminología ha estado sujeta a numerosas modificaciones a lo largo de la historia. De esta manera, se han acuñado términos como defecto de control moral, síndrome del daño cerebral infantil, disfunción cerebral mínima o trastorno hiperkinético, no siendo hasta el año 1987 cuando el término fue sustituido por “Déficit de atención con hiperactividad” recogido en la tercera edición del manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-III) [1]. Estas diferencias en cuanto a su definición pone de manifiesto la heterogeneidad clínica de la patología y la ausencia de consenso en las

características fenotípicas propias de la enfermedad a lo largo de los años, lo que supone una dificultad para el estudio de esta patología. Así mismo, el diagnóstico en la mayoría de los casos está basado en información subjetiva procedente de familiares o profesores generando un problema añadido a la hora de obtener un diagnóstico claro y preciso de la patología.

Los síntomas nucleares que caracterizan al TDAH son los siguientes: inatención, hiperactividad e impulsividad. La inatención se define como la dificultad para completar una tarea de trabajo o estudio durante un tiempo delimitado, la hiperactividad se caracteriza por un exceso de actividad motora, y la impulsividad como falta de control inhibitorio de la conducta. Los síntomas se expresan en mayor o menor grado y determinan los 3 subtipos en los que se subdivide el trastorno: inatento, hiperactivo/impulsivo y el subtipo combinado. El TDAH es catalogado por muchos autores como un extremo del espectro comportamental normal presente en la población general, con la diferencia de que dicho estado conlleva a un deterioro significativo en el funcionamiento, tal y como se describe en los criterios diagnósticos del DSM [2]. En la actual versión del DSM (DSM-V) publicada en el 2013 se detallan los supuestos que deben cumplir los pacientes para ser diagnosticados con TDAH. En primer lugar, los síntomas deben de haber persistido durante al menos los últimos 6 meses y tener un efecto negativo, por lo menos, en dos ambientes diferentes del entorno del niño. Además, se incluyen criterios diagnósticos específicos para adultos y se retrasa la edad de aparición de los síntomas, con respecto a la versión anterior (DSM-IV), de los 6 años hasta los 12 años [3]. La heterogeneidad de las manifestaciones clínicas se ve incrementada por la presencia de trastornos comórbidos en el 70% de los casos, por lo que se puede considerar que la forma menos frecuente del TDAH es la que se ve limitada únicamente a las características propias del trastorno. Los trastornos comórbidos más frecuentes asociados con el TDAH son los siguientes: trastorno del aprendizaje, trastorno negativista desafiante, trastorno de la conducta, ansiedad, depresión y trastorno del espectro autista [4]. La presencia de comorbilidades dificulta el diagnóstico y se asocia con una peor evolución.

Los síntomas del TDAH tienen repercusiones negativas en diferentes ámbitos de la persona que lo padece como el social, escolar o laboral. De esta manera el trastorno se vincula con problemas para mantener relaciones sociales y familiares, abuso de sustancias, mayores tasas de desempleo y fracaso escolar [5]. No existe un tratamiento curativo para el TDAH. Las aproximaciones terapéuticas van encaminadas a mitigar los síntomas. Se ha comprobado que un tratamiento multimodal en el que se combine apoyo cognitivo-conductual, psicoeducativo y farmacológico es el que genera mejores resultados [6].

El TDAH es uno de los trastornos del neurodesarrollo más frecuentes en niños y adolescentes afectando al 7% de la población. Aunque tradicionalmente se ha relacionado como una afección infantil, en al menos el 50% de los casos se mantiene hasta la edad adulta [7]. La creciente percepción social del incremento de la frecuencia de aparición en los últimos años es debida en parte a la relajación de los criterios diagnósticos en las sucesivas revisiones del DSM. De esta manera, se ha demostrado que utilizando criterios diagnósticos estandarizados, la frecuencia de aparición se ha mantenido estable en los últimos 30 años. Además de mantenerse estable a lo largo de los años, se mantiene estable en diferentes áreas geográficas, por lo que aspectos sociales no parecen estar directamente implicados en la etiología del trastorno [8].

Existen diferencias en cuanto a la frecuencia de la enfermedad entre los dos sexos, siendo más prevalente en hombres que en mujeres con una proporción que varía desde 3:1 hasta 16:1 dependiendo del estudio [9]. Esta diferencia podría ser explicada mediante diferentes hipótesis. La primera hace referencia a la diferente sintomatología entre ellos, tendiendo hacia comportamientos más hiperactivos en hombres y a comportamientos más inatentos en mujeres por lo que estas últimas podrían pasar más desapercibidas y estar infradiagnosticadas. Además, estudios que analizan el componente genético de la enfermedad determinan que las mujeres están menos frecuentemente afectadas porque requieren una mayor carga genética para desarrollar el trastorno. Por último, desde un punto de vista evolutivo, se propone que el TDAH es más frecuente en el sexo con una menor inversión parental, en nuestra especie sería el caso de los varones. Las mujeres dedican más esfuerzo y tiempo a la crianza de los hijos que los varones por lo que estos últimos contarían con una menor presión selectiva a la hora de desarrollar comportamientos de hiperactividad e impulsividad que les conduzca adquirir conductas de riesgo [10].

La causa exacta por la que se produce la patología se desconoce, no existiendo una sola prueba que por sí sola asegure el diagnóstico. Existen numerosos estudios que apuntan a un origen multifactorial de la enfermedad donde es la acción combinada de factores de índole biológico, ambiental y genético lo que determina la susceptibilidad a padecer el trastorno.

Gracias a los estudios de neuroimagen funcional y estructural se han identificado las regiones cerebrales implicadas. Éstas se corresponden con la corteza prefrontal superior que interviene en la reducción de las distracciones y en el mantenimiento de la atención a través de sus conexiones con la corteza sensorial; y la corteza prefrontal inferior que ejerce su función regulatoria sobre el control inhibitorio y motor al establecer conexiones con el cerebelo y los ganglios basales [11]. Los

circuitos neuronales mencionados están controlados principalmente por los sistemas de neurotransmisión monoaminérgicos como son la dopamina, la noradrenalina y la serotonina.

Se estima que los factores ambientales que contribuyen a la etiopatogenia del trastorno explican entre 4% y un 20 % de la variabilidad fenotípica. Éstos se dividen en tres categorías: factores de riesgo prenatales, factores de riesgo sociales y factores de riesgo ambientales. Dentro de los factores prenatales destacan el nacimiento prematuro, bajo peso al nacer, y estrés psicológico de la madre. Los factores de índole social están relacionados con la depresión materna, presencia de trastornos psiquiátricos y bajo nivel educativo de los padres, ser hijo adoptivo o pertenecer a un hogar monoparental. En cuanto a los contaminantes ambientales, algunos estudios ponen de manifiesto que la exposición al tabaco y al alcohol en etapas tempranas del desarrollo aumenta la probabilidad de padecer el trastorno [12].

Por último, los estudios de familiares, gemelos y adopción han permitido estimar la heredabilidad de la enfermedad en torno al 76%, considerando el TDAH como una de las enfermedades psiquiátricas con un mayor componente genético [13]. La mayoría de los marcadores genéticos asociados con la patología se corresponden con variantes que están presentes en la población en una alta frecuencia. Además, estas variantes genéticas están localizadas en genes implicados en cada uno de los sistemas de neurotransmisión descritos anteriormente como son: transportadores (*SLC6A2*, *SLC6A3*, *SLC6A4*) y receptores (*DRD2*, *DRD4*, *ADRA2A*, *HTR2A* y *HTR2C*). Además, destacan la intervención de otros genes como el gen que codifica para la enzima catecol-metil transferasa (*COMT*), la proteína 25 del sinaptosoma (*SNAP25*), la enzima dopa descarboxilasa (*DDC*) y la latrofilina 3 (*LPHN3*) entre otros [14]. A pesar del alto componente genético, y de que existen más de 1000 variantes polimórficas localizadas en más de 300 genes que han sido asociadas al trastorno según la base de datos "ADHD Database" en su última actualización de febrero de 2014, a día de hoy no se han descubierto marcadores genéticos que en conjunto confieran un alto riesgo de padecer TDAH. La diferencia entre el componente genético descrito por los estudios familiares y el componente genético encontrado en los estudios de asociación es lo que se denomina "heredabilidad perdida". Los esfuerzos futuros van encaminados hacia la búsqueda de otras variantes genéticas raras o poco frecuentes, el estudio de variantes de número de copias o CNVs, y el estudio de interacciones gen-gen o gen-ambiente.

Teoría evolutiva del TDAH

Los problemas para el individuo que subyace de esta enfermedad son ampliamente conocidos, pero, ¿determinadas características del TDAH podrían ser consideradas como rasgos ventajosos en condiciones ambientales distintas?. En este apartado se analizará la respuesta a la pregunta desde un punto de vista evolutivo.

La evolución se manifiesta como cambios en las frecuencias alélicas en la población de generación en generación. Las condiciones ambientales actúan sobre los distintos rasgos o comportamientos generados, seleccionando aquellas variantes genéticas que confieran una característica ventajosa. Un ejemplo que ilustra este hecho hace referencia al gen que codifica para el receptor de dopamina D4 (DRD4). El gen *DRD4* se encuentra localizado en el cromosoma 11 y es altamente polimórfico. Una de las variantes polimórficas más estudiadas se encuentra localizada en el exón 3 y se corresponde con una variante de número de repeticiones o VNTR. El número de repeticiones (R) en la población oscila entre 2 y 11, siendo la variante más frecuente la que se corresponde con 4R. Se ha determinado que la variante de 7R en la actualidad está presente en la población con una frecuencia mucho mayor que la que se esperaría por azar a pesar de haberse originado como un evento mutacional raro hace aproximadamente 40.000 años, por lo que diversos autores postulan que esta variante ha debido seleccionarse de manera positiva a lo largo de la evolución [15]. El alelo de 7R se asocia con el TDAH incrementando el riesgo de padecer el trastorno en torno a un 30% [16]. Gracias a estudios funcionales, se ha demostrado que genera niveles disminuidos de AMPc en la corteza prefrontal en comparación con la variante común de 4R [17]. Este hecho se relaciona con una menor descarga neuronal que se vincula a su vez con rápidas respuestas y adquisición de conductas de riesgo [18], una mayor descendencia [19] y con comportamientos que buscan la novedad [20]. Por lo tanto, la presencia de alelo de 7R podría suponer una ventaja adaptativa en ambientes cambiantes, épocas de escasez de recursos o circunstancias críticas que requieren una rápida respuesta a depredadores, mayor rendimiento para la caza o colonización de nuevos ambientes. Una evidencia clara de este aspecto lo veríamos en el trabajo llevado a cabo por Chuansheng y colaboradores, en el que analizaron las frecuencias del alelo de 7R en diferentes áreas geográficas y las vincularon con patrones migratorios. Encontraron que la frecuencia es baja en poblaciones estables desde el punto de vista migratorio como Asia, y alta en poblaciones como América con una alta influencia migratoria. Adicionalmente, determinaron que poblaciones que actualmente eran nómadas tendían a tener unas frecuencias del alelo de

7R más altas que las que practicaban un estilo de vida sedentario [21]. Siguiendo esta línea de trabajo, un segundo grupo de investigadores estudiaron a una tribu procedente de Kenia llamada "Ariaal" que se dividía en dos subpoblaciones: una de pastores nómadas y otra con costumbres más asentadas que practicaba la agricultura. El objetivo del estudio fue evaluar la correlación entre la frecuencia del alelo de 7R con el estado de salud (medido como número de personas con bajo peso) dentro de cada subpoblación. Los resultados observados revelaron que las personas nómadas portadoras del alelo 7R estaban mejor nutridas que aquellas que no lo tenían. Sin embargo, en la población sedentaria ocurría exactamente lo contrario, los que portaban el alelo 7R tenían un estado de salud peor. Se concluía que el alelo de 7R asociado a conductas de riesgo y comportamientos hiperactivos confería una ventaja en unos determinados ambientes y no en otros [22].

Un hecho importante a tener en cuenta es que la teoría de la evolución apoya el concepto de selección positiva sobre poblaciones y no sobre el individuo. Es decir, un comportamiento, como adquirir conductas de riesgo físico, que conlleve a enfrentarse a depredadores o colonizar nuevos ambientes puede ser considerado perjudicial para un individuo, pero también puede generar beneficios concretos para la sociedad al aportar nuevo conocimiento al grupo. Es el equilibrio entre beneficios y desventajas tanto a nivel individual como a nivel grupal lo que determina la prevalencia de la enfermedad.

Los rasgos del TDAH que confieren un beneficio a lo largo de la evolución hacen referencia únicamente a los comportamientos hiperactivos/impulsivos y no a los rasgos de inatención [23]. El hecho de que se haya estimado una mayor heredabilidad o componente genético para los síntomas de hiperactividad/impulsividad (88%) que para los síntomas de inatención (79%) apoya dicha hipótesis [24]. En general, los síntomas de hiperactividad/impulsividad disminuyen con la edad convirtiendo a dicho subtipo de TDAH extremadamente raro en adultos [25]. La evolución en la reducción de dichos síntomas con la edad puede haber sido debido a la disminución de la probabilidad de que tales comportamientos produzcan información novedosa, además de un mayor coste derivado de la pérdida del individuo al adquirir conductas de riesgo [26]. Otro rasgo que se deriva de comportamientos hiperactivos o impulsivos y que podría conferir una ventaja adaptativa es la asociación con una mayor tasa reproductiva a edades más tempranas por adquirir mayores conductas sexuales de riesgo [27].

Los argumentos adicionales que apoyarían la teoría del TDAH como fenómeno adaptativo son los siguientes: es un trastorno con una alta prevalencia, su distribución es uniforme por toda la geografía, tiene un alto componente hereditario y es más común en los hombres

Lo comentado hasta el momento defiende la hiperactividad como un comportamiento adaptativo que da respuestas a funcionalidades del pasado. Sin embargo, hoy en día, con la aparición de nuevas necesidades, estos comportamientos no se adecuan a las expectativas de la sociedad actual que cuenta con códigos de conducta estructurados y rígidos, convirtiéndose en un fenómeno patológico. Aun así, la población continúa conservando la variación genética de estos rasgos originales debido en parte a que la “carga” adicional de los niños con TDAH es relativamente pequeña en la sociedad actual [28].

Existen evidencias de que los rasgos de hiperactividad e impulsividad puede suponer una ventaja adaptativa en determinados ámbitos de la sociedad a día de hoy. Los pacientes con TDAH se pueden beneficiar de los rasgos de impulsividad y la adquisición de conductas de riesgos al proporcionarles conductas más creativas [29]. De hecho, los estudios demuestran que los adultos con TDAH al poseer una mayor creatividad tienen más facilidad para conseguir determinados logros en la vida diaria como obtener una patente o la publicación de un libro [30]. Además, las características propias del TDAH pueden hacer que estas personas sean más adecuadas para trabajos que se benefician de la flexibilidad e impaciencia. Por ejemplo, los trabajos que requieren viajes frecuentes, o cambios recurrentes de tareas podrían ser especialmente favorables para las personas con TDAH. En este sentido, se ha descrito una asociación positiva entre los síntomas de hiperactividad con una mayor tasa de autoempleo. El autoempleo es beneficioso para las sociedades modernas ya que permite la creación de nuevos puestos de trabajo, la innovación y por consiguiente del crecimiento económico [31].

La conclusión que se deriva del presente capítulo es que el contexto ecológico y social en el que nos encontremos juega un papel fundamental en la determinación del beneficio o perjuicio que se deriva de determinados rasgos, viéndose reflejado en cambios en las frecuencias de determinados marcadores genéticos en función de la aparición de nuevas necesidades.

Referencias

1. Lange KW, Reichl S, Lange KM, Tucha L, Tucha O. The history of attention deficit hyperactivity disorder. *Atten Defic Hyperact Disord* 2010;2:241-255.

2. McLennan JD. Understanding attention deficit hyperactivity disorder as a continuum. *Canadian Family Physician* 2016;62:979–98.
3. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fifth Edition. 2013.
4. Larson K, Russ SA, Kahn RS, Halfon N. Patterns of comorbidity, functioning, and service use for US children with ADHD, 2007. *Pediatrics* 2011;127:462-470.
5. Caci H, Asherson P, Donfrancesco R, et al. Daily life impairments associated with childhood/adolescent attention-deficit/hyperactivity disorder as recalled by adults: results from the European Lifetime Impairment Survey. *CNS Spectr* 2014;20:112-121.
6. The MTA Cooperative Group. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/ hyperactivity disorder. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:1073-1086.
7. Catala-Lopez F, Peiro S, Ridao M et al. Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder among children and adolescents in Spain: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *BMC Psychiatry* 2012;12:168.
8. Polanczyk GV, Willcutt EG, Salum GA, Kieling C, Rohde LA. ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. *Int J Epidemiol* 2014;43:434-442.
9. Novik TS, Hervas A, Ralston SJ et al. Influence of gender on attention-deficit/hyperactivity disorder in Europe ADORE. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2006;15 Suppl 1:115-24.
10. MacDonald K. Evolution and development. In: Campbell A, Muncer S, editors. *Social development*. UCL Press; London:1998. pp. 21–49.
11. Arnsten AF, Rubia K. Neurobiological circuits regulating attention, cognitive control, motivation, and emotion: disruptions in neurodevelopmental psychiatric disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012;51:356-367.
12. Banerjee TD, Middleton F, Faraone SV. Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Paediatr* 2007;96:1269-1274.
13. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005;57:1313-1323.

14. Hawi Z, Cummins TD, Tong J et al. The molecular genetic architecture of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 2015;20: 289-297.
15. Wang E, Ding YC, Flodman P et al. The Genetic Architecture of Selection at the Human Dopamine Receptor D4 (DRD4) Gene Locus. *The American Journal of Human Genetics* 2004;74:931–944.
16. Wu J, Xiao H, Sun H, Zou L, Zhu LQ. Role of dopamine receptors in ADHD: a systematic meta-analysis. *Mol Neurobiol* 2012;45:605– 620.
17. Asghari V, Sanyal S, Buchwaldt S et al. Modulation of intracellular cyclic AMP levels by different human dopamine D4 receptor variants. *J Neurochem* 1995;65:1157–1165.
18. Rubinstein M, Cepeda C, Hurst RS et al. Dopamine D4 receptor-deficient mice display cortical hyperexcitability. *J Neurosci* 2001;21: 3756–3763.
19. Garcia JR, MacKillop J, Aller EL et al. Associations between dopamine D4 receptor gene variation with both infidelity and sexual promiscuity. *PLoS ONE* 2010;5:e14162.
20. Benjamin J, Li L, Patterson C et al. Population and familial association between the D4 dopamine receptor gene and measures of novelty seeking. *NatGenet* 1996;12:81–84.
21. Chen, C, Burton M, Greenberger, E., & Dmitrieva, J. Population migration and the variation of dopamine D4 receptor (DRD4) allele frequencies around the globe. *Evolution and Human Behavior* 1999; 20:309–324.
22. Eisenberg D, Campbell B. *The Evolution of ADHD: Social Context Matters*. San Francisco Medicine. 2011;84(8):21-22.
23. Matejcek Z. Is ADHD adaptive or non-adaptive behavior? *Neuroendocrinol Lett* 2003;24:148–150.
24. McLoughlin G, Ronald A, Kuntsi J, Asherson P, Plomin, R. Genetic support for the dual nature of attention deficit hyperactivity disorder: substantial genetic overlap between the inattentive and hyperactive-impulsive components. *J Abnorm Child Psychol* 2007;35:999-1008.
25. Mick E, Faraone SV, Biederman J. Age-dependent expression of attention- deficit/hyperactivity disorder symptoms. *Psychiatr Clin North Am* 2004;27:215–24.
26. Williams J, Taylor E. The evolution of hyperactivity, impulsivity and cognitive diversity. *J R Soc Interface* 2006;3:399–413.

27. Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. Young adult outcome of hyperactive children: Adaptive functioning in major life activities. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2006;45:192–202.
28. Crawford Ch, Salmon C. Psychopathology or Adaptation? Genetic and Evolutionary Perspectives on Individual Differences and Psychopathology. *Neuroendocrinology Letters* 2002;23 (suppl. 4): 39-45.
29. Boot N, Nevicka B, Baas M. Creativity in ADHD: Goal-Directed Motivation and Domain Specificity. *J Atten Disord* 2017;1:1-10 [provisional].
30. White HA, Shah P. Creative style and achievement in adults with attention- deficit/hyperactivity disorder. *Pers Individ Differences* 2011;50:673–677.
31. Verheul I, Rietdijk W, Block J et al. The association between attention-deficit/hyperactivity (ADHD) symptoms and self-employment. *Eur J Epidemiol* 2016;31(8):793-801.

Jornadas y Seminarios en Medicina Evolucionista

En este apartado se muestran nuestras actividades relacionadas con la Medicina Evolucionista de los años 2009 a 2017.

2009: Jornada Inaugural: **Medicina Evolucionista y su aplicabilidad en Alergia e Inmunología** (2 de diciembre de 2009)

Coordinadores: Alvaro Daschner y Silvia Sánchez-Ramón

Moderadores: José-Luis Gómez Pérez y María-José Trujillo Tiebas

Bienvenida y presentación de la jornada

A. Daschner.: Servicio de Alergia, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid

Medicina Evolucionista: ¿Qué utilidad tiene?

J.E. Campillo Alvarez. Departamento de Fisiología. Universidad de Extremadura.

Mecanismos básicos en Evolución

JL Gómez Pérez. Facultad de Biología, Universidad Complutense, Madrid

Mecanismos genéticos en la Evolución y enfermedades

MJ. Trujillo Tiebas. Servicio de Genética, Fundación Jiménez Díaz, Madrid

Evolución del género *Homo*

L. Drak. Departamento de Zoología y Antropología Física, Facultad de Biología, Universidad Complutense, Madrid

El reconocimiento inmunológico desde una perspectiva evolucionista

S. Sánchez-Ramón. Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid

Las enfermedades alérgicas en la Medicina Evolucionista

A. Daschner.: Servicio de Alergia, Hospital Universitario La Princesa, Madrid

Co-evolución entre parásito y hospedador

C. Cuéllar del Hoyo. Departamento de Parasitología, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense, Madrid

Virus H1N1: perspectivas evolucionistas

T. Alarcón Cavero. Servicio de Microbiología, Hospital Universitario La Princesa, Madrid

2010: II. Jornada de Medicina Evolucionista:
De la paleopatología a los aspectos evolucionistas de la Medicina
(30 de noviembre de 2010)

Coordinadores: Alvaro Daschner, José-Luis Gómez Pérez y María-José Trujillo Tiebas

Las enfermedades infecciosas en la paleopatología

JL. Gómez Pérez. Facultad de Biología, Universidad Complutense, Madrid

La cadera humana y la evolución del cerebro

G. Tranco: Departamento de Zoología y Antropología Física, Facultad de Biología - Universidad Complutense de Madrid

La conducta humana desde el punto de vista evolucionista

J. Sanjuan. Facultad de Medicina, Universidad de Valencia

Genética y epigenética en el proceso evolutivo del ser humano

MJ. Trujillo Tiebas. Servicio de Genética, Fundación Jiménez Díaz, Madrid

La hipótesis de la higiene en alergia y autoinmunidad

A. Daschner. Servicio de Alergia, Hospital Universitario La Princesa, Madrid

De ratones y mujeres: Dimorfismo sexual inmunológico desde una visión evolucionista

S. Sánchez-Ramón. Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid

2011: III. Jornada de Medicina Evolucionista:
Infecciones como motor de evolución
(29 de noviembre de 2011)

Coordinadores: Alvaro Daschner, María-José Trujillo Tiebas y José-Luis Gómez Pérez

Introducción e hipótesis: Micro-organismos y parásitos: ¿patógenos o dependencia?

A. Daschner. Servicio de Alergia, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid

¿Qué patógenos han dejado huella en el sistema inmunológico?

S. Sánchez-Ramón. Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid

Co-adaptación patógeno-vector: lecciones desde veterinaria

S. Olmeda García. Departamento de Sanidad Animal, Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense, Madrid

Las parasitosis en la historia de la humanidad

C. Cuéllar del Hoyo. Departamento de Parasitología, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense, Madrid

La historia evolutiva de *Helicobacter pylori*

T. Alarcon Caveró. Servicio de Microbiología, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid

Papel del HLA en los tratamientos antirretrovirales en los pacientes VIH+

R. García Delgado. Servicio de Inmunología, Fundación Jiménez-Díaz-Capio, Madrid

De la quina a la vacuna de la Malaria: la lucha contra el paludismo

C. Giménez Pardo. Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Farmacia, Universidad de Alcalá de Henares

2012: IV. Jornada de Medicina Evolucionista:
Enfermedad y eficacia biológica
(4 de diciembre de 2012)

Coordinadores: Alvaro Daschner, José-Luis Gómez Pérez y María-José Trujillo Tiebas

Virus oncogénicos y evolución

C. Reis Vieira. Stem Cells and Cancer research Group. Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO)

Genoma y salud: la visión de la variación genética y la adaptación

J. Bertranpetit Busquets. IBE, Institut de Biologia Evolutiva (UPF-CSIC), Barcelona

De Freud a la epigenética

ML. Martínez Frías. Facultad de Medicina, Universidad Complutense. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas, Madrid

Sobre mitocondria y evolución: patología y adaptación

MJ. Trujillo Tiebas. Servicio de Genética, Instituto de Investigación Sanitaria- Fundación Jiménez Díaz, Madrid

La enfermedad como precio por la diversidad

M. Fernández Arquero. Sección de Inmunogenética, Servicio de Inmunología, Hospital Universitario San Carlos, Madrid

Inmunovigilancia o inmunoección

JR. Regueiro González-Barros. Departamento de Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid

2013: V. Jornada de Medicina Evolucionista:
Retando la Medicina Evolucionista. Niveles de adaptación y enfermedad
(3 de diciembre de 2013)

Coordinadores: Alvaro Daschner, José-Luis Gómez Pérez y María-José Trujillo Tiebas

Las diferentes caras de la Medicina Evolucionista

A. Daschner. Servicio de Alergia. Instituto de Investigación Sanitaria. Hospital Universitario de la Princesa, Madrid

Papel de la selección natural frente a otros mecanismos de evolución

J. Moreno Klemming. Departamento de Ecología Evolutiva, Museo Nacional de Ciencias Naturales-CSIC, Madrid

Epigenética y adaptación a corto plazo

G. Pérez de Nanclares. Laboratorio de (Epi)Genética Molecular. Hospital Universitario Araba-Txagorritxu, Vitoria-Gasteiz

Programación fetal: ¿enfermedad programada?

P. Montero López. Unidad de Antropología. Departamento de Biología, Universidad Autónoma de Madrid

Límites de la adaptación fisiológica y plasticidad fenotípica

JF. Romero Collazos. Grupo de Investigación EPINUT. DeporClinic, Clínica de Medicina Deportiva y Fisioterapia. Coslada Madrid

Adaptación cultural: el ejemplo de la intolerancia a la lactosa

MD. de Marrodán. Grupo de Investigación EPINUT. Dpto. de Zoología y Antropología Física. Facultad de Biología. Universidad Complutense de Madrid

2015: VI. Jornada de Medicina Evolucionista:
Personalidad y conducta. Los límites entre normalidad y enfermedad.
Un enfoque evolucionista.

(20 de enero de 2015)

Coordinadores: María-José Trujillo Tiebas, Alvaro Daschner y José-Luis Gómez Pérez

Las Enfermedades neurodegenerativas en el debate evolutivo

V. Volpini, Centro de diagnóstico Genético Molecular, Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), Hospital Durán i Reynals, Hospitalet de Llobregat, Barcelona

¿Es la hiperactividad una enfermedad moderna?

JJ. Carballo, Servicio de Pediatría, Fundación Jiménez Díaz (área Psiquiatría Infantil), Madrid.
C.I. Gómez Sánchez, Área de Genética y Genómica del IIS, Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

Obesidad: biología, nutrientes y emociones

JA. Cabranes, Instituto de Psiquiatría y Salud Mental. Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Cambios morfológicos evolutivos cerebrales y trastornos del movimiento. ¿Que hemos conseguido y a qué precio?

P. García Ruiz-Espiga, Servicio de Neurología, IIS, Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

Correlaciones clínico-genéticas en demencias degenerativas

E. Gómez Tortosa, Servicio de Neurología, IIS, Fundación Jiménez Díaz, Madrid

Trastornos del humor. Ventaja vs. desventaja evolutiva

E. Baca, Servicio de Psiquiatría, IIS, Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

2015: VII. Jornada de Medicina Evolucionista:
Compromisos y compensaciones en evolución y salud

(1 de diciembre de 2015)

Coordinadores: Alvaro Daschner, José-Luis Gómez Pérez y María-José Trujillo Tiebas

Logros de la medicina: ¿cambiamos unas enfermedades por otras?

A. Daschner. Servicio de Alergia, IIS- Hospital Universitario de la Princesa, Madrid.

El porqué de las compensaciones: la imposibilidad del diseño óptimo.

JC. Álvarez Ruiz. Colegio Fuentelarreyna, Madrid & Á. Pérez Menchero, Canal Isabel II Gestión, Madrid.

El envejecimiento como compromiso evolutivo

J. Moreno Klemming. Departamento de Ecología Evolutiva, Museo Nacional de Ciencias Naturales- CSIC, Madrid.

La ventaja del heterocigoto frente al enfermo homocigoto

MJ. Trujillo Tiebas. Servicio de Genética, IIS- Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

Pleiotropía antagónica: el ejemplo de la APOE4

A. Barabash Bustelo. Laboratorio de Endocrinología, IIS- Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Obesidad y ADHD: ¿contrapartida de ventajas heredadas?

E. Barbudo. Servicio de Psiquiatría, IIS- Hospital Universitario San Carlos, Madrid.

¿Son los ensayos clínicos la mejor herramienta para evaluarlos efectos de los medicamentos?

F. Abad. Servicio de Farmacología, IIS- Hospital Universitario de la Princesa, Madrid.

2017: VIII. Jornada de Medicina Evolucionista:
Comprensión desde una perspectiva evolucionista de la patología psiquiátrica.

Interacción herencia-ambiente

(28 de noviembre de 2017)

Coordinadores: María-José Trujillo Tiebas, Alvaro Daschner y José-Luis Gómez Pérez

Aspectos biológicos de la personalidad. ¿Qué nos dice la Genética?

MJ. Trujillo Tiebas. Servicio de Genética. IIS- Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

Introducción al Trastorno Límite de la Personalidad (TLP). Patología dual

E. Guerrero Madrid. Psicóloga Responsable Área Infanto - Juvenil AMAI TLP, Madrid.

Modelos teóricos de intervención psicológica en el TLP y el Trastorno Bipolar

A. Gil Mingoarranz. Psicólogo de AMAI TLP, Madrid.

Eventos traumáticos en la infancia y su relación con las conductas suicidas

S. Vallejo Oñate. Servicio de Psiquiatría. IIS- Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

Modelos psicológicos explicativos del TLP

F. Sánchez. Coordinador de Psicólogos de AMAI TLP, Madrid.

Trastornos de la conducta alimentaria y adaptación al medio

M. Faraco Favieres. Psiquiatra. Director Médico del Centro Adalmed, Madrid.

2010: Seminarios interdisciplinarios en Medicina Evolucionista. Primer ciclo:

1. Seminario: Patología alérgica respiratoria y su enfoque evolucionista

(Coordinador: Alvaro Daschner)

Descripción de conceptos básicos en Genética evolutiva: founder effect, genetic drift, linkage disequilibrium

María-José Trujillo Tiebas

Tratamientos actuales en alergia

Isabel Ojeda

Parásitos Tricúridos y Ancilostómidos

Carmen Cuéllar

Efecto de la infección por *Trichuris muris* en un modelo murino de colitis experimental

Mari Carmen Vegas Sánchez

Posibilidades de tratamientos que surgen de un enfoque evolucionista

Alvaro Daschner

2. Seminario: Análisis de los aspectos “adaptativos” de los procesos epigenéticos y su implicación en reproducción humana

(Coordinadora: María-José Trujillo Tiebas)

Breve introducción a la epigenética

María-José Trujillo Tiebas

Estrategias de reproducción y sociobiología en primates

José-Luis Gómez Pérez

Epigenética del periodo pre-implantación

María-Luisa Martínez-Frías

Aspectos éticos de la reproducción asistida

Isabel Lorda Sánchez

3. Seminario: Enfermedades infecciosas y parasitarias en la antigüedad: aportaciones de la paleopatología

(Coordinador: José-Luis Gómez Pérez)

Las enfermedades infecciosas en paleopatología

José Luis Gómez Pérez

La sífilis y su determinación en los restos esqueléticos

Jesús Herrero López

El diagnóstico paleopatológico de las enfermedades infecciosas: realidades, limitaciones y quimeras

Manuel Campo Martín

El papel del sistema inmunológico en la respuesta humana al bacilo de la tuberculosis

Silvia Sánchez-Ramón

2011: Seminarios interdisciplinarios en Medicina Evolucionista. Segundo ciclo:

1.Seminario: Alimentos y evolución

(Coordinadora: Isabel Ojeda)

Introducción a los aspectos evolucionistas de la alimentación

Isabel Ojeda

Enfermedad celíaca y Evolución

Juan-Ignacio Serrano Vela

Implicación clínica de las modificaciones en la expresión de los alérgenos alimentarios

Carlos Blanco Guerra

Inducción oral de tolerancia con alimentos en pacientes alérgicos en grado intenso

Isabel Ojeda

2. Seminario Suicidio y evolución: una relación ¿paradójica?

(Coordinador: Hilario Blasco Fontecilla)

Muerte celular programada: del cáncer a las neuronas

Conchi Vaquero Lorenzo

El Determinismo Biológico en el marco de la Medicina Evolucionista

Ingrid Grueso

La cultura de la muerte en las diversas sociedades humanas

José-Luis Gómez Pérez

Suicidio y evolución: una paradoja aparente

Hilario Blasco Fontecilla

3. Seminario: Una perspectiva evolutiva y poblacional de la obesidad

(Coordinador: José Luis Gómez Pérez)

Introducción a aspectos evolucionistas de la obesidad

José-Luis Gómez Pérez

Impacto de la Globalización sobre la condición nutricional de los grupos humanos: transición nutricional y epidemiología de la obesidad

María-Dolores de Marrodán Serrano

¿Por qué unos engordamos más que otros? Ambiente, heredabilidad y genes de predisposición a la obesidad

Marisa González Montero de Espinosa

Identificación de variantes SNP (Single Nucleotide Polymorphisms) asociadas a composición corporal: resultados en poblaciones latinoamericanas actuales

Maria-Soledad Mesa

4. Seminario: Alteraciones de la pubertad en el ser humano

(Coordinadora: María-José Trujillo Tiebas)

Introducción a los aspectos evolucionistas de la pubertad

María-José Trujillo Tiebas

Desarrollo sexual en primates

Ingrid Grueso

Trastornos de la pubertad desde un punto de vista endocrinológico: pubertad precoz y pubertad retrasada

Leandro Soriano Guillén

Síndromes genéticos que cursan con trastornos de la pubertad

Isabel Lorda Sánchez

5. Seminario: Dimorfismo sexual en sistemas no reproductivos: perspectiva evolucionista

(Coordinadora: Silvia Sánchez-Ramón)

Dimorfismo sexual en la percepción del dolor

Eduardo Sánchez Pérez

Dimorfismo sexual inmunológico

Marta Tejera-Alhambra

Tratamiento del Dimorfismo sexual en la Historia de la Ciencia

Carine Mournaud

6. Seminario: Infecciones como motor de evolución

(Coordinador: Alvaro Daschner)

¿Qué papel tienen los micro-organismos y parásitos en nuestra salud?

Alvaro Daschner

Los parásitos del pasado

Carmen Cuéllar

¿Qué nos dice el sistema inmunológico sobre nuestra relación con micro-organismos en el pasado?

Silvia Sánchez-Ramón

Variabilidad de los genes HLA

Miguel Fernández Arquero

2012: Seminarios interdisciplinarios en Medicina Evolucionista. Tercer ciclo:

1.Seminario: Cáncer y evolución I

(**Coordinadores:** José-Luis Gómez Pérez y Eva Arranz Muñoz)

El cáncer en la paleopatología

José-Luis Gómez Pérez

Evolución clonal en el cáncer: Selección natural a nivel celular

Eva Arranz Muñoz

Domesticación y cáncer

Manuel de Pablo Martínez-Ubago

El papel del sistema inmunitario en el cáncer

José Ramón Regueiro González-Barros

2. Seminario Cáncer y evolución II

(**Coordinadores:** Eva Arranz Muñoz y José-Luis Gómez Pérez)

Los virus y el cáncer

Catarina Reis Vieira

Estudios farmacogenéticos para la personalización de tratamientos

Rosa Riveiro Álvaro

Las mutaciones frente a inhibidores de Tirosincinasa BCRABL1 en el tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica. Preexistencia, coexistencia y resistencia

Juan Luis Steegmann Olmedillas

3. Seminario: Alimentos vivos: una perspectiva evolucionista

(**Coordinador:** Alvaro Daschner)

Los parásitos en los alimentos

Carmen Cuéllar del Hoyo

Seguridad alimentaria: ¿De qué debemos protegernos?

M^o del Carmen de la Rosa Jorge

Alimentos fermentados: su relación con nuestro microbioma

Carmina Rodríguez

¿Pueden los alimentos susituir los pre-, pro-, y postbióticos?

Alvaro Daschner

4. Seminario: Talla baja idiopática. Análisis de la talla desde una perspectiva evolucionista

(Coordinadora: María-José Trujillo Tiebas)

Aspectos antropológicos de la talla en la especie humana

José-Luis Gómez Pérez

Aspectos genéticos de la talla baja patológica

María-José Trujillo Tiebas

Aspectos genéticos de la talla baja idiopática

María Fenollar Cortés

Utilidad de la serie ósea en el diagnóstico diferencial de talla baja

Ignacio Pastor

2013: Seminarios interdisciplinares en Medicina Evolucionista. Cuarto ciclo:

1.Seminario: La evolución de la dentición en el ser humano ¿Como ha influido en nuestra forma de vida? DIETA vs. ESTÉTICA

(Coordinadora: María-José Trujillo Tiebas)

Dientes en primates. Dientes en humanos. Semejanzas y diferencias.

José-Luis Gómez Pérez

Genes implicados en el crecimiento y desarrollo craneofacial.

María-José Trujillo Tiebas

La salud buco-dental hoy, perspectiva evolutiva.

José Ignacio Zalba

2. Seminario: La pigmentación de la piel. Variabilidad y patología. Adaptación al medio

(Coordinadora: María-José Trujillo Tiebas)

Aspectos adaptativos/ desadaptativos del color de la piel.

José-Luis Gómez Pérez

La implicación del gen *TYR* en el albinismo humano.

Mónica Martínez García

Tipos cutáneos solares. Urticaria solar

Carmen García García

3. Seminario: Mecanismos inmunitarios con potencial antitumoral: lo que podría funcionar

(Coordinador: José-Ramón Regueiro González-Barros)

Mecanismos inmunitarios con potencial antitumoral: lo que podría funcionar

José-Ramón Regueiro Gomzález-Barros

Inmunoprofilaxis e inmunoterapia del cáncer en seres humanos: lo que funciona

Luis Alvarez-Vallina

Mecanismos inmunitarios con potencial antitumoral: lo que podría funcionar

Pedro Roda-Navarro

4. Seminario: Cereales: domesticación, adaptación y enfermedad

(Coordinador: Alvaro Daschner)

Domesticación de los cereales y la historia del pan

Alvaro Daschner

Cereales, IgE y alergia

Isabel Ojeda

Patologías por sensibilidad al gluten ¿hay alguna relación con cambios en el manejo de los cereales?

Juan-Ignacio Serrano-Vela:

Elaboración de derivados de cereales y gluten

Esperanza Torija Isasa

**2014: Seminarios interdisciplinarios en Medicina Evolucionista.
Quinto ciclo:**

1. Seminario: La Alergia a *Anisakis simplex*: consideraciones evolutivas para su comprensión

(Coordinador: Alvaro Daschner)

El nematodo *Anisakis*: Biología, adaptación, co-evolución

Carmen Cuéllar

Estudios filogenéticos de los alérgenos de *Anisakis* y su interpretación evolutiva

Juan González Fernández

Comprender la alergia a *Anisakis* a través de nuestra historia evolutiva.

Alvaro Daschner

2. Seminario: Bases neurológicas y genéticas de la personalidad y la conducta

(Coordinadora: María-José Trujillo Tiebas)

Trastornos neurológicos de origen genético. Algunos ejemplos.

M^a José Trujillo Tiebas

Correlaciones clínico-genéticas en demencias

Estrella Gómez Tortosa

¿Es la hiperactividad una enfermedad moderna?

Clara Isabel Gomez Sanchez

3. Seminario: Ecología externa- ecología interna. Abordaje en salud y enfermedad

(Coordinadores: Alvaro Daschner & José-Luis Gómez Pérez)

Hipótesis introductiva

José-Luis Gómez Pérez

Ecología evolutiva: conceptos básicos

Juan Moreno Klemming

Alteraciones en la ecología de la microbiota humana y enfermedad

Alvaro Daschner

Efecto de pre- y probióticos sobre la ecología intestinal

Diego Domingo

4. Seminario: Embarazo y parto. Del proceso natural a la atención especializada.

(Coordinadora: María-José Trujillo Tiebas)

Evolución, gestación y malformaciones congénitas.

Carmen Ramos Corrales

Embarazo y parto: De los primates a la asistencia clínica actual.

Cristina Bernis Carro

Embarazo y parto: Experiencia profesional.

Joaquín Díaz Recasens

2015: Seminarios interdisciplinares en Medicina Evolucionista. Sexto ciclo:

1. Seminario: Alimentos e inflamación (I)

(Coordinador: Alvaro Daschner)

Introducción a la perspectiva evolutiva de los efectos inflamatorios de los alimentos

Alvaro Daschner

Bases inmunológicas de la inflamación

José-Ramón Regueiro González-Barros

Mecanismos inmunológicos de la intolerancia a los AINES

Gabriela Cantó

2. Seminario: Evolución y pérdida de memoria: Quejas de pérdida de memoria, Deterioro Cognitivo Leve y Enfermedad de Alzheimer

(Coordinadores: Ana Barabash Bustelo y José Antonio Cabranes Díaz)

Alteraciones cognitivas en el DCL y su utilidad como marcadores de evolución a EA

Alberto Marcos Dolado

Papel de la genética en la demencia de tipo degenerativo

Ana Barabash Bustelo

Neuroimagen y pérdida de memoria

José Antonio Cabranes Díaz

3. Seminario: Envejecimiento en una perspectiva evolutiva

(Coordinadores: María-José Trujillo Tiebas & José-Luis Gómez Pérez)

El proceso biológico del envejecimiento

José-Luis Gómez Pérez

El sistema inmunitario: un marcador y modulador del envejecimiento

Mónica de la Fuente del Rey

Envejecimiento y hueso: un malentendido biológico de posible solución

Pedro Esbrit Argüelles

4. Seminario: Alimentos e inflamación (II)

(Coordinadores: Alvaro Daschner y Manuela-Belén Silveira)

Carbohidratos, resistencia a la insulina e inflamación

Alfonso Arranz Martín

Ácidos grasos e inflamación

Mabuela- Belén Silveira

¿Existe una dieta anti-inflamatoria?

Alvaro Daschner

2016: Seminarios interdisciplinarios en Medicina Evolucionista. Séptimo ciclo:

1. Seminario: Lenguaje, sordera y comunicación

(Coordinadora: María-José Trujillo Tiebas)

Breve introducción

María-José Trujillo Tiebas

Genética de las Sorderas

Ignacio del Castillo

La Lengua de Signos

Sheila Díaz Marqués

Fisiología auditiva, audición, presbiacusia y lenguaje

Mª Visitación Bartolomé Pascual

2. Seminario: Vacunar o no vacunar..esa es la cuestión. Individuo frente especie vs. interés personal frente a interés público

(Coordinadora: María-José Trujillo Tiebas)

La vacunación desde el punto de vista del Pediatra

Nelmar Valentina Ortiz Cabrera

Vacunación infantil. Recomendaciones desde Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud

Aurora Limia Sánchez

La vacunación desde el punto de vista poblacional

Fernando González Romo

3. Seminario: “Fight or flight”. Aplicación práctica en alergia

(Coordinador: Alvaro Daschner)

Perspectiva evolutiva de la inmunoterapia específica

Alvaro Daschner

Inducción a la tolerancia alimentaria como nuevo paradigma alergológico

Isabel Ojeda

¿Influye la edad de introducción al gluten al pronóstico de su tolerancia posterior?

Juan-Ignacio Serrano Vela

4. Seminario: Luz, ritmos y evolución

(Coordinadores: Alvaro Daschner y Manuela-Belén Silveira)

Visión y evolución

Carmen Ayuso

Luz y civilización: consideraciones endocrino-metabólicas

Manuela-Belén Silveira

Enfermedades psiquiátricas, luz y ritmo

Eduardo Barbudo

2017: Seminarios interdisciplinarios en Medicina Evolucionista. Octavo ciclo:

1. Seminario: El hombre, el entorno y la medicina

(Coordinadores: Alvaro Daschner y Belén Silveira Rodríguez)

La idea del buen salvaje

Valerio Rocco Lozano

Factores antropogénicos

Belén Silveira Rodríguez

Estudios temprano y olvidados sobre la importancia de la flora intestinal (René Dubos)

Alvaro Daschner

2. Seminario: Contaminantes y adaptación

(Coordinadores: Cristina Sánchez Melchor y Alvaro Daschner)

Hormesis: Lo que no mata, fortalece

Cristina Sánchez Melchor

Contaminantes ambientales y evolución, perspectiva desde la salud pública

Patricia Cervigon

Contaminantes en alimentos: regulación, orígenes y evolución

Silvia Iñigo Nuñez

3. Seminario: Disruptores endocrinos:¿hacia donde nos llevan?

(Coordinadora: María-José Trujillo Tiebas)

Disruptores endocrinos:¿hacia donde nos llevan?

Nicolas Olea

Repercusiones metabólicas de la exposición a disruptores endocrinos

Belén Silveira Rodríguez

Pubertad Precoz Idiopática, ¿genética o ambiente?

N. Valentina Ortiz Cabrera

4. Seminario: Hongos y su potencial pro-inflamatorio

(Coordinador: Alvaro Daschner)

Introducción al reino de los hongos

María Teresa Telleria

Mictoxinas alimentarias y ambientales

Sari Arponen

¿Porqué somos vulnerables a reaccionar exageradamente a hongos y humedad?

Alvaro Daschner



MedEvo

Los futuros Seminarios y Jornadas se anunciarán en

www.medicinayevolucion.com

Índice analítico

A

Abejas.....	100
Abreu, MT	109, 116, 120, 121
Abuso de sustancias.....	125
Abusos en la infancia.....	140
Abusos sexuales	136, 137
Ácaros.....	20, 21, 105
Ácaros de depósito	20
Aceptación científica	23
Ácido glucurónico	76
Ácido N-acetilneuramínico	76
Ácido pseudamínico	80
Ácido siálico	74, 76, 79, 80, 85, 86, 87
Adaptación	17, 58-62, 69, 78, 82, 93, 141
ADN.....	47, 75, 140
<i>ADRA2a</i>	127
AECOSAN.....	26, 37
Aflatoxina	34
Aflatoxinas.....	33
Agency for research of cancer.....	35
Agentes nocivos	16, 94, 97, 99
Agentes peligrosos	93, 94
Agresividad	140
Alcaloides.....	29
Alcaloides ergotamínicos	33
Alcoholismo.....	142
Aldosas	76
Alelo.....	116, 117, 128
Alérgenos.....	21, 92, 100, 102, 104, 105, 108
Alérgenos mayores.....	102
Alergia.....	10-22, 28-30, 70, 87, 94-105
Alfa-1,3-galactosiltransferasa	87
Alfa-Gal.....	87
Algas.....	53
Alimentary toxic aleukia	29
<i>Alternaria alternata</i>	12, 21
Alzheimer.....	11, 23, 50, 51, 56
Ambientes creativos	123
Aminoazúcares acetilados	76
AMPc.....	128
Anergia	98, 101, 107

Anfibios.....	81, 82
Animales vertebrados.....	27, 79
Ansiedad.....	124, 135, 136, 140, 141
Antibióticos.....	27, 28, 53, 61, 65, 66
Anticuerpos.....	82, 83, 84, 85, 87, 101
Anticuerpos anti-gal.....	85
Antifúngicos	17, 27, 28, 53
Antígenos.....	78, 92-108
Anti-inflamatorio	92, 97, 98
Antineoplásicos	27, 28
Antioxidantes.....	38, 44, 49, 51, 53
Anti-tuberculostáticos	64
<i>Archaea</i>	79
Ariaal	129
ARN.....	75, 140
Arteriosclerosis.....	86
Artritis reumatoide	85
Asma	véase Asma bronquial
Asma bronquial	12
Asma bronquial intrínseco.....	12
<i>Aspergillus</i>	12, 22, 33, 34, 37, 40
Autofagia.....	51, 52
Autoinmunidad	85, 94, 98, 106
Auxinas	53
Aves	81, 83, 86
Avispas	53, 100
Avispas parásitas	53

B

β-amiloide	50
β-glucano	12, 13, 18
Bacilos gram-negativos.....	66
Bacterias fotosintéticas.....	53
Basófilo.....	100, 105
Bernard, C.....	93, 108
Bet v 1	102
Biblia.....	29
Bio-marcador.....	12

Biomarcadores	véase Biomarcador
Bio-partículas	16
Bipedestación	82
Bisphenol A	32, 118, 121
Blix	75, 79
Brujas de salem	29
Burnet, FM	104, 109

C

Cambio climático	26, 37, 38
Cambios en la vida adulta	143
Cambios epigenéticos	117, 140
Cambios evolutivos	18, 82, 118
Cáncer	30, 46-54, 85, 86, 94, 118, 138
Cannon, WB	93, 108
Caracteres sexuales secundarios	112, 114
Característica ventajosa	128
Carga genética	125
Carne roja	85, 86
Carrera armamentística	53
Causa específica de la enfermedad	60, 64
Causalidad	13, 22
Cazador - recolector	28
Cazadores recolectores	59
Cazadores-recolectores	112
Células B	97
Células efectoras	96, 97, 98, 99, 100
Células NK	107
Células T CD25	101
Células T efectoras	97, 98, 102
Células T específicas	98, 102
Células T reguladoras	97, 98, 99, 101
Cereales	20, 26, 29, 30, 32, 33, 35, 36, 37
Cetosas	76
Chernóbil	47
Chlorpromazine	52
Ciencia biomédica	8
Ciencias humanistas	8
Citidinamonofofato-n-acetilneuramínico hidroxilasa	80
Citometría de flujo	101
Citoquinas	12, 18, 34, 52, 102-107
Citotoxina subtilasa	86

<i>Cladosporium herbarum</i>	12
<i>Claviceps purpurea</i>	11
CMAH	80, 81, 82, 83, 89
CNVs	127
Codex alimentarius	36
Co-evolución	16, 58
Co-factores	13
Colonización de nuevos ambientes	128
Competición	17
Complemento	84
Comportamiento	129-140, 144
Compuestos orgánicos volátiles	20, 27
COMT	127
Comunidades microbianas intestinales	60
Concepto de mono-causalidad	13
Condiciones ambientales	37, 43, 54, 67, 118, 128
Conducta	14, 17, 20, 35, 124, 130, 135, 136, 141, 144
Conducta del enfermo	17
Conductas de riesgo	126, 128, 129
Conductas sexuales de riesgo	130
Conflictos internos de identidad	142
Consumo energético	119
Contaminación	20, 35, 37
Continuidad antigénica	107, 108
Cornezuelo	29
Corteza prefrontal	126, 128, 143
Corteza sensorial	126
Cosechas	26, 29, 36
Crustáceos	86
Curcumina	51, 54

D

Dampness and mold hypersensitivity syndrome	10, 11
Daño oxidativo	42, 47, 51, 52, 83
DDC	127
De número de copias	127
Dectina	18
Defecto	15, 123
Defensa	10, 14-20, 23, 43, 60, 79, 94, 99
Déficit alimentario	54

Delitos.....	142
Depredadores.....	53, 128, 129
Depresión.....	125, 126, 141, 143
Der p 1.....	102
Derrames cerebrales.....	50
Desalergenización.....	105
Descripción mecánica.....	14, 22
Desempleo.....	123, 125
Desensibilización.....	108
Desoxialdosas.....	76
Desregulación metabólica.....	138
Dhabhar.....	94, 109
Diabetes.....	138
Dificultades atencionales.....	140
Dificultades en la toma de decisiones.....	140
Disfunción cerebral mínima..... véase TDAH	
Disruptores endocrinos.....	26, 32
<i>DLK1</i>	112, 117, 121
DMHS.....	10, 11, 24
DNA.....	34, 74, 75
Dolor.....	13
DON.....	32, 35
Dopamina.....	126, 128
<i>DRD2</i>	127
<i>DRD4</i>	123, 127, 128, 132
Drogadicción.....	142
<i>Drosophila melanogaster</i>	20, 45
DSM-III.....	124
DSM-V.....	124

E

<i>E. Coli</i>	86
Edificios.....	11, 12, 14, 27, 28
Efecto adverso.....	14
Efecto hormético.....	44, 47, 85
Efecto tóxico.....	16, 32, 66, 86
Efectos adversos.....	19, 22, 26
Effector-triggered immunity).....	95
EFSA.....	26, 37
EGCG.....	42, 51, 54
Eje hipotálamo hipófiso adrenal.....	140
Eje hipotálamo-hipófisis-gónadas.....	112
El factor nuclear kappa B.....	35

Embudo alimentario.....	36, 37
Enfermedad coronaria.....	50
Enfermedad de graves.....	85, 87
Enfermedad del suero.....	84
Enfermedades autoinmunes.....	50, 86
Enfermedades cardiovasculares.....	138
Enfermedades epidémicas.....	64
Enfermedades inflamatorias crónicas.....	60
Enfermedades neurodegenerativas.....	11, 51
Enfermedades reumatológicas.....	13
Enfoque multidisciplinar.....	8
Enterococos.....	66
Entorno.....	16-22, 27, 38-39, 58-69, 78, 99, 100, 107, 124, 139, 143
Entorno total.....	63
Envejecimiento.....	42, 44, 49, 50, 51, 54
Envejecimiento.....	49
Epidemiología.....	13
Epigallocatequina galato.....	42, 51
Epigenética.....	138, 139, 141
Epigenético.....	112
Epitopos.....	78
Ergotismo.....	11, 29
Esclerosis lateral amiotrófica.....	11
Esclerosis múltiple.....	11
Especies reactivas de oxígeno.....	49, 50, 52
Esporulación.....	26
Esquizofrenia.....	51, 52
Estafilococos.....	66
Estatinas.....	27
Estatus sociocultural.....	135
Ésteres de ácidos grasos.....	32
Estrés.....	42-43, 49-54, 65, 66, 92-94, 104, 126, 134-143
Estrés oxidante.....	49
Estrés oxidativo.....	43, 51, 52
Estresor.....	53, 93
Estudios clínicos.....	108
Estudios epidemiológicos.....	12, 13, 14
Etapas del desarrollo.....	139
Etiología.....	125, 134, 135
<i>Eubacterias</i>	79
Eventos estresantes.....	134
Eventos traumáticos.....	134, 139, 140
Evidencia científica.....	11, 15, 63

Evolución socio-cultural	8
Exacerbación.....	13
Experiencias de la infancia.....	143
Exposición... 11-23, 29-38, 44-49, 55, 83, 92, 98, 101, 103, 118, 126, 137	
Extinción	17
Extractos diagnósticos	21

F

Factores ambientales... 10, 34, 119, 126, 141	
Factores clínicos.....	134, 141
Factores externos.....	17, 54
Factores sociodemográficos.....	135
FAO	36, 41
Fatiga.....	13, 23
Fenotipos	68, 139, 140, 141
Fermentados	28, 38, 69, 72
Fertilidad	114, 117, 118
Fiebre tifoidea.....	83
<i>Fight or flight</i>	93, 104
Figuras de apego.....	136, 140
Fisiopatología.....	10, 64, 74, 88
Flexibilidad	130, 143
Flora intestinal.....	35, 38, 58, 66, 67
Fluencia verbal	140
Fracaso escolar	123, 125
Frecuencias alélicas	128
Frío	12, 21
FSH	113
Fucosa	76
Fuego de san antonio	29
Fukushima.....	49, 55, 56
Fumonisinás.....	33
Funciones cognitivas	50, 143
<i>Fusarium</i>	11, 32, 33, 35, 117
<i>Fusarium tricinctum</i>	11

G

GABA.....	113
Galactosa.....	76, 87
Gametogénesis	113

Gasto energético	50
Gen-ambiente	127
Genoma.....	74, 75, 82
Genotipo	83
Geosmina	20
Glicanos.....	74, 75, 77, 78, 79
Glicobiología	74, 88
Glicoma.....	74, 75, 76, 88
Glicosilación.....	75, 78, 85
Glucano	74
Glucosa.....	32, 74, 76
Glucósidos	32
Glucurónidos.....	32
Glutation	38, 47
Glutación	52
GNRH.....	112, 113, 116
Gonadotropinas.....	113
Gould, SJ.....	59, 69
GSH.....	52

H

Habilidades verbales	143
Hambruna de bengal	30
Hartman, D.....	49, 50
<i>Helicobacter pylori</i>	65
Hemoxigenasa 1	54
Hepatitis a.....	65
Hepatocarcinoma	30, 34
Hepatotoxicidad.....	30
Herbicida.....	27
Herbívoro	53
Heredabilidad	126, 129
Heredabilidad perdida.....	127
Herpes	65
Higiene	64, 70
Himenópteros.....	100, 105
Hipocampo.....	140, 143
Hipocortisolismo	143
Hipogonadismo	116
Hiroshima.....	46
Histonas.....	78, 140
Historia evolutiva	10, 74, 77, 87, 94
Homeostasia	93

Homeostasis.....	28, 44, 57, 93, 96
Homeotermia.....	17
Homininos.....	82
Homo sapiens.....	28
Hongos.....	10-30, 32-37, 53, 104, 117
Hormesis.....	42, 43, 44, 48, 53, 54
Howitz, KT.....	53, 57
HSP.....	42, 51, 52, 54
HTR2A.....	127
HTR2C.....	127
Humedad.....	10-29

I

IgE.....	10-21, 87, 100, 101, 104, 105, 110
IgG.....	101
IgG4.....	97, 100, 105
IL-10.....	99, 102, 109
IL-4.....	102
Impaciencia.....	130
Impulsividad.....	123, 124, 126, 129, 130, 140
Inducción a la tolerancia.....	108
Infección fúngica.....	17
Infección invasiva.....	18
Infecciones.....	11-18, 52, 58, 60, 66, 67, 83, 86, 92, 94, 95
Infecciones parasitarias.....	16
Inflamación.....	12, 16, 18, 22, 52, 83, 85, 86, 96, 97, 100, 138
Inmunodeficiencia.....	12, 17
Inmunoglobulinas.....	12, 85, 87, 97, 101
Inmunopatología.....	10, 19, 22, 99
Inmunosupresión.....	28, 34, 138
Inmunoterapia.....	3, 92, 105, 106, 107, 108
Insecticida.....	27
Insectos.....	28, 29, 53
Inteligencia humana.....	86
Intentos de suicidio.....	135
Interacciones gen-gen.....	127
Inversión parental.....	118, 125
Invertebrados.....	79
Investigación holística.....	63
Isotipos.....	12, 101

IUPAC.....	74
------------	----

K

Kempe, H.....	137
Kisspeptinas.....	113, 117
KISSR.....	112
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	66, 67
Klenk, E.....	75, 79
Koch, R.....	63, 64, 121

L

Lactobacilos.....	66, 67
Landsteiner.....	74
Lappé, M.....	20
<i>Legionella pneumophila</i>	80
Letalidad.....	17
Levaduras.....	26, 50
Levene.....	75
Levítico.....	11
LH.....	113
Linfocitos B y T.....	107
Lipopolisacárido.....	66, 80
LNT.....	42, 45, 46, 47, 49, 55
LPHN3.....	127
LPS.....	66

M

Malaria.....	11, 82
Malformaciones.....	7, 47
Maltrato infantil.....	136, 137
Maltrato psicológico.....	136
Mamífero.....	87
Mamíferos.....	17, 47, 81, 83, 85, 86, 116
Manosa.....	76
MAPK.....	35
Mastocito.....	100, 105
McKenna, T.....	28
Mecanismo biológico.....	138
Mecanismos de defensa.....	véase defensa

Mecanismos patofisiológicos.....	12	Neurodegeneración	42, 49, 50, 51, 54
Medicamentos antipsicóticos.....	52	Neuroinflamación	52
Membranas celulares.....	75, 82, 85	Neurología	13
Metabolismo.....	26, 49, 50, 60, 68, 83, 117	Nivel socioeconómico	135
Metabolitos.....	10, 11, 16, 17, 20, 26, 27, 32, 52, 53, 113	Noradrenalina.....	126
Metagenómica.....	60	Nrf2.....	54
Metástasis.....	48	NSWS.....	46
Metilación.....	77, 140		
Micotoxinas	11, 13, 14, 18, 20, 26-34, 35, 36, 37, 38, 39	O	
Microbio	17, 60, 68	Ocratoxina.....	33
Microbios.....	95	OMS	36, 135, 137
Microbiota.....	17, 21, 26, 28, 31, 32, 35, 40, 58, 59, 61, 67, 68, 69, 80, 95, 96, 98, 109	Organismos autóctonos.....	42
Microbiota intestinal	68, 84	Ovillos neurofibrilares	50
Micronutrientes.....	32		
Micro-organismos .	16, 20, 21, 60, 61, 67, 95, 96	P	
<i>Milieu interieur</i>	93	<i>P. Falciparum</i>	83
Mimetismo molecular.....	78	<i>P. Reichenowi</i>	82, 83
<i>MKRN3</i>	112, 116, 117, 120	Paleofantasia	59
Modelo de diátesis- estrés	136	Paracelso.....	43
Modelo de peligro	106	Paradigma microbiológico.....	60
Modelo del peligro	95	Parasitación	53
Modificación epigenética.....	78	Parásitos.....	16, 78, 95
Modificación genética	59	Parkinson.....	50, 51, 56
Modificaciones postraduccionales	75	Pasteur, L	63, 68
Moho.....	10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 19, 21, 22	Patogenia.....	15, 23
Moluscos.....	86	Patógeno	18, 64, 65, 87, 95
Monos del viejo mundo	87	Patrones migratorios.....	129
Monosacáridos	75, 76	Patulina.....	27
Mortalidad	46, 64, 134	Patulina.....	33
Muller, HJ.....	45, 55	Pautas cluster	106
Multidisciplinar.....	63	Peces.....	50, 81, 86
Mutaciones.....	34, 47	<i>Penicillium</i>	20, 22, 33
		Pérdida de memoria	13, 50
N		Permeabilidad intestinal.....	32
N-acetilgalactosamina.....	76	Pescado.....	38, 83
N-acetilglucosamina	76	Piedra Olduvayenses.....	82
N-acetilhexosaminidasa	12	Pienso.....	27, 30
N-acetilneuramínico.....	79, 80	Plagas.....	16, 29
Neu5Gc.....	3, 74, 79-89	<i>Plasmodium</i>	82
Neumococos	61	Plausibilidad biológica	108
		Plegamiento de proteínas.....	51

Polen.....	16, 21, 102, 105
Poli-causalidad	13
Polifenoles.....	51, 54
Polisacárido.....	12, 74
Postulados de Koch	63
PPCI	116, 117
Práctica clínica	88, 141
Pradeu, T	102, 107, 110
Predisposición.....	18, 100, 104, 136
Presión ambiental.....	22
Presión evolutiva	19
Presión selectiva	10, 20, 54, 126
Prevención de riesgos laborales.....	49
Primozone	52
Principio de detector de humos	16
Probióticos	61, 69, 72
Profet	20, 25
Proteasas.....	78
Proteasoma.....	51, 52
Proteína p53.....	35
Proteínas excretadas.....	20
Proteoma	74, 75
Protozoos.....	45, 53
Prueba de provocación	101
PSA	48
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	80
Psicología	8
Psicopatología.....	134, 135, 136, 137, 138
Psiquiatría	5, 7, 13
Pubertad	32, 112, 115, 116, 117, 118, 119
Pubertad precoz central.....	3, 112, 116

Q

Quimiocinas	12, 18
Quimioterapia.....	48

R

Radiación.....	29, 43, 45, 46, 47, 48, 49, 55
Radiación ambiental	45, 46, 49
Radioterapia.....	48
RASFF	36

Reacción de alarma.....	93
Receptores de glucocorticoides	140
Reconstrucción de los tejidos.....	94
Relación causal	12
Rendimiento para la caza	128
Dubos, R.....	3, 17, 58, 61, 62
Resfriado común	65
Resistencia	17, 66, 67, 93
Resistencia a la infección	17, 66, 67
Resistencia a la insulina	83
Resolución de problemas.....	140
Respuesta al estrés.....	véase Estrés
Respuesta anticancerígeno	42
Resveratrol.....	51, 53, 54
Reumatología.....	13
Revolución agrícola	28
RFRP.....	113
Rinitis.....	12
ROS.....	42, 52

S

Schatz, A	61
Secuencia de nucleótidos	138
Secuenciación metagenómica	58, 59, 68
Selección de rasgos	11
Selección positiva.....	129
Selye, H	93, 108
Sensibilidad química múltiple	23
Señalización intercelular	78
Serotonina.....	35, 126
Sertindol.....	52
SHMH	11, 13, 14, 15, 16
Sialoma.....	80
Siglec.....	75, 85
Síndrome de adaptación general	93
Síndrome de fatiga crónica	22
Síndrome de hipersensibilidad frente a la humedad y el moho	10
Síndrome del daño cerebral infantil	véase TDAH
Síndrome del niño golpeado	137
Síndrome hemolítico.....	86
Síntomas... 10-16, 20-33, 29, 30, 51, 52, 101,	

.....	105, 123, 124, 125, 129, 130, 140
Sistema inmune	12, 14, 17, 30, 35, 85, 95, 96
Sistema inmunitario	17, 18, 93, 94, 95, 96, 99, 104, 106, 107
Sistema innato	17
Sistema neuronal	20
Sistema redox	86
SLC6A2	127
SLC6A3	127
SLC6A4	127
SNAP25	127
<i>Stachybotrys chartarum</i>	22
<i>Staphylococcus aureus</i>	67
Suicidio	134, 135, 138, 139, 141, 142
Susceptibilidad	10, 14, 17, 60, 61, 66, 68, 83, 123, 126
Susceptibilidad individual	10

T

Tardieu, A	137
TDAH	123, 124, 125, 126, 128, 129, 130
Tenencia de animales	101
Teoría de la discontinuidad	92
Teoría de la evolución	129
Teoría de la selección clonal	104
Teoría de la sensibilización	137
Teoría microbiana de la enfermedad	58, 60, 63
Termoestables	27
TGF β	113
Th2	102, 110
Tiroiditis de hashimoto	85
TLR2	18
TLR4	18
Tolerancia	15, 92-101, 104, 105, 107
Tolerancia central	98
Toxicidad	14, 18, 43
Tóxicos	16, 19, 20, 26, 32, 38, 43, 51, 54, 66, 143
Toxinas	20, 27, 95
Traducción	75
Transcripción	51, 53, 75
Trastorno de la conducta	124

Trastorno del aprendizaje	124
Trastorno del espectro autista	125
Trastorno hiperactivo	véase TDAH
Trastorno mental	136
Trastorno negativista desafiante	124
Trastorno por déficit de atención e hiperactividad	123
Trastorno psiquiátrico	140
Trastornos neurodegenerativos	55
Trastornos psicóticos	135
Trastornos relacionados con el uso de sustancias	136
T _{reg}	98, 99, 102, 105
T _{reg} FOX p 3	99
Tricoteceno	véase tricotecenos
Tricotecenos	11
Trifluromazine	52
Tuberculosis	11, 48, 56, 61, 63, 64, 65

V

Variaciones genéticas	141
Variantes genéticas	126, 128
Variantes polimórficas	123, 127, 128
Varki, A	75, 88, 89, 90
Vertiente del efecto	14
Vigilancia sobre tumores	94
Violencia doméstica	142
Virus de la gripe humana	83
Visión ecológica	58
Visión reduccionista	58
VNTR	128
Vulnerabilidad	16, 59, 136

W

Waksman, SA	62
-------------	----

X

Xenoantígeno	83, 85
Xenohormesis	52, 53, 57

Xenosialitis.....	83, 85
Xenotrasplantes.....	85
Xilosa.....	76

Z

Zearalenona	32,33
ZEN	32
Zona de exclusión.....	47
Zuk, M.....	59, 69

Sobre esta monografía

Estamos en nuestro noveno año de actividades en Medicina Evolucionista y como en ocasiones previas, hemos podido publicar algunas de las últimas contribuciones en este cuarto volumen. Con ello se está consolidando la Medicina Evolucionista como un área de estudio y difusión sin que ninguna temática en los campos entre la biomedicina, la antropología y otras disciplinas cercanas, se resista a ser tratada con un enfoque multidisciplinar.

Cuanto más avanza la especialización en el mundo médico y en los campos de asistencia sanitaria, más se justifica no dejar de lado la visión de todos los otros campos que influyen sobre el bienestar o la aparición de enfermedad.

Los autores ofrecen, en versión escrita, el contenido y trabajo de los seminarios y jornadas para ofrecer al lector interesado un acceso a la temática, así como el rigor necesario de estudio bibliográfico. También hemos observado como la propia planificación de los seminarios y la posterior elaboración de los capítulos estimulan a una búsqueda incesante de nuevo contenido o la oportunidad de profundizar, en futuros seminarios, en aspectos que se han quedado fuera de los debates tan enriquecedores.

En el afán de no dejar fuera del debate de la perspectiva evolutiva de la enfermedad a disciplinas aparentemente ajenas al campo biomédico, seguiremos sin duda en este camino de integrar la ciencia biomédica con otras ciencias humanistas que puedan aportar conocimiento.