

# La Evolución de la Virulencia

Libia Herrero Uribe\*

El impacto que han tenido las enfermedades infecciosas en la historia de la humanidad ha sido indiscutible, pues han sido responsables de la eliminación de familias y generaciones enteras, así como de triunfos y fracasos bélicos y contribuyeron a la caída de las grandes culturas americanas. Aún hoy en día, a pesar de todos los avances en la medicina, los agentes infecciosos siguen azotando a la humanidad.<sup>1</sup>

La lucha por controlar y erradicar los microorganismos ha sido ardua. Se conocen los mecanismos fisiológicos y bioquímicos de muchos de ellos y a partir de estos conocimientos se han desarrollado antibióticos, drogas antivirales y diferentes fármacos, y aún así, los microorganismos mutan y seleccionan el mejor conjunto de genes para seguir perpetuándose en la naturaleza. Paradójicamente muchos de estos cambios se producen por los mismos avances de la ciencia, o como reflejo de cambios en los patrones sociológicos debido a la evolución constante de factores económicos y sociales.<sup>2</sup>

Smith<sup>3</sup> formuló la teoría del parasitismo y se basó en que este es "un proceso biológico universal que evolucionó de la lucha predatoria por alimento y por lo tanto, representa una interdependencia normal entre todos los seres vivos". Los microorganismos netamente humanos necesitan del ser humano para perpetuarse en la naturaleza, por ejemplo, los virus como el sarampión, la rubéola y las paperas dependen enteramente de poblaciones de más de 300.000 habitantes, donde constantemente estén apareciendo nuevos individuos susceptibles para poder mantenerse viables y en circulación. Otros parásitos no dependen solamente de los seres humanos, sino de ciertas características del medio ambiente o de vectores y reservorios. Así, cualquier cambio en el equilibrio del medio ambiente traerá concomitantemente consecuencias.<sup>4</sup>

El poco éxito logrado para controlar los microbios y sus efectos negativos sobre la humanidad ha llevado a los

científicos a revisar muchos conceptos. Un ejemplo de esto es el concepto de enfermedad, a la cual, desde las primeras décadas del siglo XIX, se le atribuía una sola causa, además de creerse que la función estaba ligada a la estructura.<sup>5</sup>

René Dubos<sup>6-8</sup> en los años cincuentas, analiza la interdependencia de los organismos con el medio ambiente e ilustra el proceso evolutivo de la vida de un individuo, una cultura y hasta una época, presentando una visión más amplia que toma en cuenta el medio ambiente y los factores sociales y culturales como contribuyentes fundamentales en la aparición y resultado final del proceso de la enfermedad. Aún más, en los últimos años se han incluido los factores sociológicos y emocionales del individuo como determinantes en el resultado final de muchas enfermedades.<sup>5</sup>

Otro concepto que en los últimos años ha cambiado es el de la evolución de la virulencia.<sup>9-13</sup> El dogma central sobre la relación hospedero-parásito ha sido que "la evolución tiende hacia la virulencia". Es decir, que la evolución de la relación hospedero - parásito indiscutiblemente lleva al final a la coexistencia pacífica o sea al comensalismo.<sup>3,7,14</sup> Esta teoría se ha basado en la idea de que los parásitos que no le hacen daño a sus hospederos, son los que tienen más posibilidad de sobrevivir. En otras palabras, que el éxito de la evolución es la coexistencia pacífica entre los dos. En los esquemas presentados por Dubos<sup>7</sup> y Burnet y White<sup>15</sup> se tomaba en cuenta la co-evolución desde una visión unilateral o sea desde el punto de vista del hospedero, asumiendo invariablemente que la población de hospederos se mantiene constante.

Durante los años 1981 al 1983, biólogos como Anderson, May, Levin y otros<sup>16-18</sup> desarrollaron un esquema teórico con el cual se podía estudiar la evolución de la virulencia. Utilizaron modelos matemáticos para poder explicar y predecir la coevolución entre hospedero y parásito. Por

\*Facultad de Microbiología,  
Universidad de Costa Rica

primera vez, incluyeron en sus modelos la dinámica de poblaciones de las asociaciones hospederos-parásitos, con énfasis en cómo los parásitos pueden deprimir la tasa natural de crecimiento en la población hospedera.

En 1991, Bull y colaboradores<sup>19</sup> utilizando *Escherichia coli* y un fago logran demostrar por primera vez experimentalmente que la virulencia puede evolucionar en respuesta a diferentes modos de transmisión. En 1993, Herre<sup>20</sup> publica otra demostración experimental de este fenómeno, esta vez trabajando con avispa y un nemátodo que las parasita. La teoría evolucionista de la virulencia es una consecuencia de la selección que ocurre o gana un patógeno a través de la transmisión.<sup>9,11,16,21</sup> Por lo tanto, el parásito puede evolucionar hacia la virulencia o hacia el comensalismo.

Ewald<sup>9,22</sup> trató de demostrar en sus primeras publicaciones la teoría de la evolución de la virulencia por medio de la comparación y análisis de información previamente publicada y observada, debido a que no es posible experimentar en humanos. Esta revisión se concentrará fundamentalmente en los trabajos de Ewald por tratarse de enfermedades de interés para los humanos.

Empezaré con el ejemplo de la competencia entre dos grupos de parásitos (A y B) de la misma especie pero que difieren genéticamente. El grupo A tiene la información en su genoma de multiplicarse a niveles bajos causando un efecto leve en el hospedero, mientras que el grupo B tiene la información de multiplicarse a niveles altos causando un efecto más severo. Los parásitos que se multiplican en grandes cantidades (grupo B) tienen más posibilidad de llegar más rápidamente a nuevos hospederos que aquellos que se multiplican en cantidades más bajas. Y también puede ocurrir competencia a nivel del hospedero recién infectado, de manera que los rápidos, al llegar y multiplicarse primero, estimulan una respuesta inmune reduciendo el chance de multiplicación en el nuevo hospedero a los más lentos, o bloqueando del todo la posibilidad de llegar a ese hospedero si los primeros le causan la muerte.<sup>22</sup> Alternativamente existe la otra posibilidad, que en ciertas condiciones sean los que tienen la información de multiplicación lenta y benignidad en el hospedero los que se favorecen. La pregunta es, ¿de qué depende? o ¿qué factores del medio ambiente seleccionan o favorecen alguno de los dos casos citados? Para esto se debe analizar cuál es el costo-beneficio para el parásito. El beneficio sería que el parásito se multiplique en grandes cantidades alcanzando nuevos hospederos de una forma más rápida. El costo por haberse multiplicado rápidamente, sería que el hospedero se inmovilice, de manera que le sería

más difícil alcanzar nuevos hospederos, o si le ocasiona la muerte, la transmisión se vería bloqueada. Estas dos alternativas llevan a preguntarse en qué circunstancias le conviene o no al parásito inmovilizar al hospedero. Ewald<sup>22</sup> utilizando estudios comparativos de experimentos bien controlados ofrece una respuesta. El utiliza la mortalidad como indicador de severidad de una enfermedad ya que la mortalidad es cuantificable y de una forma no ambigua correlaciona con la severidad. En contraste, una respuesta del hospedero a la infección no es necesariamente un indicador confiable de severidad pues muchas manifestaciones de la enfermedad pueden ser debido a la respuesta de defensa del hospedero. Ewald<sup>22</sup> demostró que en general los patógenos transmitidos por vectores son más severos con el hospedero vertebrado y producen infecciones sistémicas que facilitan la infección del vector en una sola picada. En este caso es beneficioso para el patógeno reproducirse en grandes cantidades, diseminarse sistemáticamente e inmovilizar al hospedero, ya que el vector es el encargado de transmitirlo. Comparando la mortalidad de infecciones transmitidas por vectores como malaria, fiebre amarilla, rickettsiosis, tripanosomiasis, leishmaniasis y otras, con aquellas que no son transmitidas por vectores, se demostró que las primeras tienen una mortalidad más alta. Las excepciones a esta observación fueron el Kuru, variola, difteria, tuberculosis y sífilis.<sup>22</sup>

El mismo beneficio puede tener un patógeno que se transmite por aguas contaminadas. No importa cuanto inmovilice al hospedero, el agente siempre llegará al medio, ya que las heces contaminadas pueden ser descargadas a la ropa de cama, la cual será lavada y alcanzará la fuente de agua no tratada para consumo. De esta manera, un parásito en un hospedero inmovilizado puede alcanzar grandes cantidades de personas y asegurarse así su transmisión.<sup>23</sup> Por el contrario, el virus del resfrío común necesita de la movilidad del hospedero para poder transmitirse. Por lo tanto, en este caso no hay beneficio para el virus respiratorio ni en inmovilizar al hospedero, ni en producir una infección sistémica ya que éste lo que necesita es que el hospedero infectado se acerque a otros hospederos para transmitirse de un individuo a otro por medio de estornudos y secreciones nasales. Esta perspectiva sugiere que la virulencia de un parásito puede reflejar su manera de transmisión.<sup>16-18,22</sup> Si la enfermedad del hospedero va a evitar la transmisión del parásito, entonces su virulencia va a disminuir y producirá efectos más leves. En cambio, si la incapacidad del hospedero, no evita la transmisión del agente, entonces éste ganará la ventaja de reproducirse más rápidamente. Además de la transmisión, existen otras razones evolutivas

para explicar los niveles tan diferentes de virulencia de los patógenos, como el tiempo de sobrevivencia fuera del hospedero y el comportamiento humano. Este último ha sido reconocido hasta hace poco. Su función en la evolución de la virulencia es importante, ya que puede determinar en unos casos la ruta y el momento de la transmisión<sup>21</sup>.

Los agentes que resisten más largos períodos fuera de su hospedero, son también, en general, más patogénicos que aquellos agentes lábiles a condiciones ambientales. Esto se podría explicar por la hipótesis de "sentarse y esperar".<sup>21</sup> Los primeros simplemente esperan que pase el hospedero y cuando éste pasa, lo infectan e inician la multiplicación. Un ejemplo es el virus de la viruela, el cual puede mantenerse viable por años fuera del hospedero, y cuando infecta produce una mortalidad de uno en 10 personas infectadas. Otros agentes que sobreviven por semanas fuera del hospedero son el bacilo de la tuberculosis y la difteria, los cuales también son bastante severos con sus hospederos. Por el contrario, los agentes que sobreviven por períodos cortos fuera, tienden a ser menos destructivos, causando la muerte a menos de una persona por 10.000 infectadas.<sup>9,21</sup>

El comportamiento humano es otro factor que afecta la virulencia de los microorganismos. La aparición de los antibióticos y su uso indiscriminado ha llevado a la aparición de cepas resistentes en respuesta rápida a esta interferencia.<sup>24</sup> Así como la utilización de vacunas también ha modificado clínica y epidemiológicamente algunas enfermedades, como por ejemplo, el sarampión.<sup>25</sup> El tratamiento de las aguas ha sido otra modificación introducida por el ser humano que ha afectado la virulencia de los microorganismos que se transmiten por esa vía. Anteriormente se comentaba que los microorganismos transmitidos por aguas contaminadas, inmovilizan a sus hospederos ya que las heces infectadas alcanzarán las aguas logrando así infectar otras personas. Pero en el caso, en que esas heces llegaran a aguas que han sido tratadas, entonces dejaría de ser beneficioso inmovilizar al hospedero. Se esperaría por lo tanto que la virulencia cambiara, favoreciendo la aparición de cepas menos virulentas, que inmovilizan menos a los hospederos y con tasas de mortalidad reducidas. Edwal<sup>23</sup> ha documentado esta transformación para tres agentes que causan disentería. Durante los años cincuenta, la cepa del cólera que prevelece en las zonas endémicas como en la India y Bangladesh era el *V. cholerae* El Clásico, el cual fue sustituido por la cepa menos virulenta El Tor, después que se iniciaran las primeras plantas de descontaminación de agua en la India. En cambio, en Bangladesh permaneció

circulando la cepa El Clásico debido a que en ese lugar no se introdujeron esos cambios. La *Shigella dysenteriae* tipo 1 fue sustituida por la *S. flexneri* y ésta a su vez por la *S. sonnei*. En el caso de la salmonelosis algo parecido ocurrió, la *S. typhi* fue sustituida por las salmonelas no tíficas. La transición a cepas menos virulentas obedecería entonces a que los microorganismos no ganan ningún beneficio en multiplicarse en más cantidad en sus hospederos si la descarga de las heces que los transporta van a llegar a aguas que han sido tratadas y que contienen cloro. Ahora necesitan de la movilidad de sus hospederos para poder transmitirse eficientemente.

Otro vector cultural que menciona Ewald,<sup>9,21</sup> es el hospital. En este caso, son las enfermeras o asistentes quienes transportan los microorganismos de un paciente a otro, promoviendo así la modificación de la virulencia. Se puede comparar este tipo de transmisión con la transmisión por medio de vectores. El personal de asistencia de un hospital está compuesto de personas adultas relativamente resistente a las infecciones gastrointestinales por tener un sistema inmunológico desarrollado, una acidez gástrica mayor y una flora intestinal establecida. En cambio, los atendidos, por ejemplo, los neonatos no cuentan con esas características y son muy susceptibles a las infecciones gastrointestinales. Se ha demostrado que las bacterias de las diarreas se multiplican en las manos del personal de asistencia a pesar de varias lavadas y aplicación de desinfectantes.<sup>26,27</sup> Las bacterias aisladas de las heces de los neonatos con diarrea y de las manos del personal son las mismas y generalmente no se aíslan de las heces del personal.<sup>27,28</sup> En este caso, el personal actúa como el vector, las enfermeras (os) pueden hacer contacto con los neonatos de 20 a 25 veces al día y es beneficioso para el microorganismo multiplicarse en grandes cantidades para asegurarse nuevos hospederos aunque cause enfermedad severa e inmovilice. Los informes acerca de brotes epidémicos ocurridos en diferentes hospitales han demostrado que aquellos que han durado menos de una semana venían acompañados por una mortalidad muy baja, en cambio los brotes que duraban dos semanas a meses, se caracterizaban por una mortalidad muy alta. A simple vista se podría pensar que se debía a un problema de falta de higiene en vez de un aumento en la virulencia, pero análisis más detallados de estos informes demostraron que en todas las oportunidades se siguieron procedimientos de higiene adecuados. El problema de las infecciones nosocomiales transmitidas por personal causan millones de infectados y miles de muertes por año en los Estados Unidos. Aún así solo en el caso de la *Escherichia coli* toxigénica se ha podido demostrar que la transmisión de esas bacterias por el personal, aumenta la virulencia.

Si esta teoría es válida se podrían hacer predicciones cuando se presentan cambios en el comportamiento en una población de hospederos dada. En el caso de una infección transmitida por vía sexual como en el caso del SIDA, se podría esperar que en una población monógama el virus deberá buscar la forma de esperarse hasta que su hospedero busque otra pareja para poder asegurarse su transmisión. Esto lo hará por medio de la integración al genoma celular o por medio de variantes de multiplicación muy lenta. En cambio en una población en la cual las personas tengan muchos contactos sexuales diferentes, se seleccionarían las variantes de multiplicación más rápida. Se debe recordar que el virus de la inmunodeficiencia humana tiene una tasa alta de mutación, lo cual hace que se produzcan constantemente variantes de diferente patogenicidad.<sup>20</sup>

Ewald<sup>21</sup> recogió información sobre diferentes ciudades en el continente africano y encontró lo siguiente. Existen dos tipos de virus de la inmunodeficiencia humana, el tipo 1 que está asociado a la forma de SIDA más letal y el HIV tipo 2 que se ha asociado con un período de incubación más largo y con cuadros clínicos mucho menos severos. Durante la última década, el tipo 1 ha circulado en Africa Central y del Este, mientras que el tipo 2 lo ha hecho en Africa Occidental. Estas dos zonas geográficas también difieren en patrones sociales. Durante las décadas de los 60 y los 70, en Africa Central y del Este hubo una crisis económica que resultó en una migración masiva de personas de las zonas rurales a las ciudades. La mayoría de estas personas fueron hombres solos que llegaron a las ciudades a probar suerte. Esta migración estimuló la prostitución en las áreas urbanas y el tipo de virus que ha circulado en esa región ha sido el tipo 1. En cambio en el Africa Occidental no hubo una migración masiva y por lo tanto no hubo un aumento tan desmedido en los contactos sexuales, en esa zona el tipo de virus que circuló fue el tipo 2.

Las actividades humanas también van a influenciar la evolución de la virulencia. En el caso del SIDA, durante la mitad de los años ochentas, se demostró un alargamiento en el período de incubación en el grupo de homosexuales varones. Rosenberg y colaboradores, demostraron que este alargamiento se debió a la introducción del AZT. Después de 1988, se observó otro alargamiento del período de incubación, independiente de la droga. Este podría ser, según Ewald,<sup>21</sup> el primer signo de una declinación en la virulencia del virus, debido a los cambios en las prácticas sexuales y la aplicación del sexo seguro. En cambio en el grupo de los drogadictos intravenosos, donde no se han cambiado las prácticas de alto riesgo de contagio, este segundo alargamiento del período de incubación no se experimentó.<sup>21</sup>

Los conceptos discutidos aquí forman parte de una nueva disciplina que se ha llamado la epidemiología evolutiva,<sup>22</sup> la cual amplía el enfoque sobre los cambios evolutivos del patógeno y las características del hospedero. Este punto de vista evolucionario permite hacer varios tipos de valoraciones como por ejemplo: ¿por qué la virulencia evolucionó en el pasado?, ¿qué es lo que la mantiene en el presente? y ¿cómo evolucionará en el futuro? Lo más importante es cómo las actividades de los seres humanos pueden modificar esta evolución. Con este conocimiento podrán desarrollarse estrategias más inteligentes para poder llegar a controlar las enfermedades infecciosas desde un punto de vista más racional.

### Referencias

1. Diamond, J. The Arrow of Disease. Discover, 1992; Oct. 64-73.
2. Weller, T. H. Science, Society, and Changing Viral-Host Relationships. Hosp. Pract. 1988; Marzo 30. 113-20.
3. Smith, T. Parasitism and Disease. Princeton: Princeton University Press. 1934; 196 pp.
4. Nathanson, N. Epidemiology T. En: Virology. Fields, N.B., Knipe, D.M. et al. (editores). Raven Press, N.Y. 1996; pp 267-292.
5. Cassell, E.J. Ideas in Conflict: The Rise and Fall (and Rise and Fall) of New Views of Disease. Daedalus, 1986; 115: 19-41.
6. Dubos, R. y Dubos J. The White Plague: Tuberculosis, Man and Society. Boston, Little, 1952; pp 277.
7. Dubos, R. Man Adapting. New Haven: Yale University Press. 1965: 227-253, 392-418.
8. Dubos, R. The Evolution of Microbial Diseases. En: Bacterial and Mycotic Infections of Man. Dubos, R. y Hirsh, J.G. (ed), 4de. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1965; pp. 20-35.
9. Ewald, P.W. Cultural Vectors, Virulence, and the Emergence of Evolutionary Epidemiology. Oxford Surv. Evol. Biol. 1988; 5: 215-245.
10. Read, A.F. & Harvey, P.H. The Evolution of Virulence. Nature 1993; 362, 500-501.
11. May, R.M. & Anderson, R.M. Parasite-host Coevolution. Parasitology 1990; 100: S89-S101.
12. Howard, J.C. Disease and Evolution. Nature 1991; 352: 565-568.
13. Levin, B.R. & Svanborg Eden, C. Selection and evolution of virulence in bacteria: an ecumenical excursion and modest suggestion. Parasitology 1990; 100: S103-S115.
14. Simon H.J. Attenuated Infection. Philadelphia: Lippincott 1960; 349 pp.
15. Burnet, M & White, D.O. Evolution and survival of host and parasite. En: The natural history of infectious diseases. Cambridge: Cambridge University Press. 1972; pp82.
16. May, R.M. & Anderson, R.M. Epidemiology and genetics in the coevolution of parasites and hosts. Proc R Soc, 1983; B219, 281-313.
17. Anderson, R.M. & May, R.M. Coevolution of hosts and parasites. Parasitology, 1982; 85: 411-426.
18. Levin, S. Some approaches to modelling of coevolutionary interactions in Coevolution. Ed. M, Nitecki. University of Chicago Press, Chicago, 1983; pp. 21-65.
19. Bull, J.J. Molineux, I.J. & Rice, W. R. Evolution, 1991; 45, 875-882.
20. Herre, E.A. Science, 1993; 259, 1442-1445.
21. Ewald, P.W. The Evolution of Virulence. Sci. Am., 1993; Abril, 56-62.
22. Ewald, P.W. Host-Parasite Relations, Vectors and the Evolution of Disease Severity. Ann. Rev. Ecol. Syst., 1983; 14: 465-485.
23. Ewald, P.W. Waterborne transmission and the evolution of

- virulence among gastrointestinal bacteria. *Epidemiol. Infect.*, 1991; 106: 83-119.
24. Isenberg, H.D. Pathogenicity and Virulence: Another View. *Clin Microbiol Rev*, 1988; 1: 40-53.
  25. Cherry, J.D. Contemporary Infectious Exanthems. *Clin Infect Dis*, 1993; 16, 199-205.
  26. Boyer, K.M., Peterson, N.J. Pattison, C.P., Hart, M.C. & Maynard, J.E. An outbreak of gastroenteritis due to *E. coli* 0142 in a neonatal nursery. *J. Pediat*, 1975; 86: 919-927.
  27. Knittle, M.A., Eitzman, D.V. & Baer, H. Role of hand contamination of personnel in the epidemiology of gram-negative nosocomial infections. *J. Pediat*, 1975; 86: 433-437.
  28. Love, W.C., Gordon A.M. Gross, R.J. & Rowe, B. Infantile gastroenteritis due to *Escherichia coli* 0142. *Lancet*, 1982; ii: 355-357.
  29. Levy, J.A. Pathogenesis of Human Immunodeficiency Virus Infection. *Microbiol Rev*, 1993; 57, 183-289.