

EL CONCEPTO DE SALUD Y ENFERMEDAD: UNA NUEVA PERSPECTIVA

Manuel Varela Entrecanales

Jefe de Sección del Servicio de Medicina Interna. Hospital de Móstoles

RESUMEN

Se revisan brevemente, en primer lugar, los axiomas enterrados en el concepto convencional de enfermedad (la enfermedad como cambio cualitativo, la lesión y la mentalidad anatomoclínica, el espejismo etiológico, la obsesión dicotomizadora, la idea de enfermedad como desorden), para, posteriormente, discutir otros posibles abordajes (la mentalidad fisiopatológica, la enfermedad como pérdida de complejidad). Finalmente, se comentan algunos ejemplos de sistemas caóticos y estructuras fractales en Medicina, analizando sus posibles ventajas evolutivas y su comportamiento al enfermar.

1. INTRODUCCIÓN

La idea de enfermedad es consustancial a la práctica médica, y a primera vista parece poco polémica. Sin embargo, bajo esta idea subyacen algunos axiomas altamente polémicos.

- *Ontologismo.* Tendemos a considerar la enfermedad como algo con entidad propia, que afecta a una persona previamente sana. La función de la medicina es luchar contra este insulto, intentando devolver al paciente a la situación basal (curación). A veces, esto no es posible, y el paciente queda permanentemente afecto (enfermedad crónica). En cualquier caso, es una situación cualitativamente distinta de la basal. Un concepto central en este pensamiento es el de lesión, como causa última de la enfermedad. Sin embargo, este abordaje "natural" choca violentamente con la práctica diaria: los límites de la enfermedad (en el tiempo y en sus características diagnósticas) son completamente borrosos, y el propio sistema de categorías es con frecuencia artificioso.
- *Mentalidad dicotómica.* Tenemos una tendencia irrefrenable a dicotomizar, frecuentemente incluso con variables esencialmente continuas (y hablamos de fiebre, hiperglucemia o hipertensión), fijando una "línea roja" completamente arbitraria. Probablemente, esto no es una particularidad del pensamiento clínico, sino que refleja una estructura profunda de la psique humana (1), pero en la práctica médica resulta especialmente llamativo (y disfuncional).
- *Concepción causal ingenua.* Implícita en el concepto de enfermedad va la idea de causa, entendida como una agresión, generalmente exterior, que perturba la situación de equilibrio (salud) basal. El ejemplo más claro son las enfermedades infecciosas. La crisis del pensamiento causal mecanicista que ha sacudido las Ciencias Naturales no ha rozado a la Medicina, pero incluso desde el punto de vista más "clásico" esta concepción es gravemente defectuosa, y cada vez más tenemos que recurrir a una explicación mediante mecanismos multicausales probabilístico/estadísticos. Esta es una explicación muy útil desde el punto de vista pragmático, pero muy poco satisfactoria desde el punto de vista conceptual.

- *La enfermedad como desorden.* La concepción convencional concibe la salud como una situación de orden y equilibrio, en tanto que la enfermedad se caracterizaría por una disrupción del funcionamiento ordenado de los sistemas fisiológicos. Por ejemplo, el término inglés *disorder* es uno de los sinónimos de enfermedad, y esto mismo ocurre en otras lenguas. Nuevamente, esto es un prejuicio. Una de las características de los sistemas vivos es que operan lejos del equilibrio termodinámico. Además, los sistemas complejos tienen un comportamiento irregular, imprevisible: pseudoaleatorio. De hecho, la desaparición de esta pseudoaleatoriedad -y la consecuente aparición de ritmos- constituye frecuentemente un dato diagnóstico clave (temblor parkinsoniano, crisis epilépticas, respiración de Cheynes-Stockes, trastornos ciclotímicos, etc.).
- *Homeostasis.* Otra idea profundamente enraizada en nuestro pensamiento médico es la de homeostasis. Pensamos que el organismo tiene unos sistemas de control que detectan la desviación de ciertos parámetros lejos de los valores "adecuados" y consecuentemente pone en marcha unos mecanismos protectores que devuelven los parámetros a los niveles "correctos". Una vez más, estas explicaciones no responden a la realidad: no se encuentran sistemas "cibernéticos" tan sencillos, y el comportamiento de los sistemas complejos (p. ej. la aparición de fenómenos de hipotermia en el seno de la infección) demuestra que los mecanismos de reacción no son tan simples (2).

En resumen, la concepción clásica tiene una fuerte herencia de la idea precientífica de enfermedad como cambio cualitativo o posesión, que aleja al organismo del Orden Natural. Asume igualmente la presencia de una Naturaleza que tiende a restaurar este orden. Este mismo discurso metafórico se ve en la épica de la Medicina, entendida como una lucha contra la Enfermedad (y hablamos de armamentario terapéutico o de estrategia antibiótica) o en nuestra idea del Sistema Inmune, entendido como una especie de Policía encargada de vigilar y combatir invasiones externas. No es difícil ver resonancias religiosas en toda esta percepción.

Sin embargo, esta no es la única concepción posible. Ya desde el siglo XIX existe una corriente fisiopatológica, que ha sido la predominante en todas las ciencias básicas, y que mantiene diferencias cruciales con la mentalidad anatomoclínica convencional. Esta corriente tiende a considerar la enfermedad como una modificación *cuantitativa* de los mismos procesos que operan en el sujeto sano, y considera la lesión más como la consecuencia que como la causa de estas alteraciones. Estima que la Medicina, en vez de buscar lesiones específicas y bautizar cuadros clínicos, debería *medir* las alteraciones de los mecanismos fisiopatológicos e intentar analizarlos como parte del proceso biológico convencional. Sin embargo, a los clínicos convencionales (por no hablar de los enfermos) nos cuesta mucho adaptarnos a esta concepción, y no es claro cómo se plantearía una Medicina Basada en la Evidencia

La mentalidad fisiopatológica es absolutamente hegemónica dentro de la ciencia básica -los principales "productores" de ciencia-, y los médicos vivimos sumidos en esta contradicción, teniendo que "traducir" todo el avance fisiopatológico a las clásicas enfermedades de la mentalidad anatomoclínica.

El cuerpo de doctrina de la Dinámica no Lineal (DNL) ha tenido importantes repercusiones en el pensamiento fisiopatológico. Muchos sistemas fisiológicos son altamente complejos, con mecanismos recursivos de control y retroalimentación, y como tal son un terreno especialmente favorable para el desarrollo de dinámicas caóticas y estructuras fractales.

Hay tres aspectos en que esta influencia ha sido especialmente importante:

2. LA ENFERMEDAD COMO PÉRDIDA DE COMPLEJIDAD

Habitualmente se tiende a pensar que la salud es una situación de orden y predictibilidad, mientras que la enfermedad se relaciona con una distorsión del orden y aparición de irregularidades. Naturalmente, esto es un prejuicio: el comportamiento saludable de un sistema complejo es altamente variable y (pseudo)aleatorio. La pérdida de esta variabilidad y la aparición de ritmos o conductas estereotipadas es casi siempre un dato de enfermedad. En múltiples aparatos y sistemas se ha visto que su lesión se caracteriza por una pérdida de complejidad en el output, y además se ha observado que este es uno de los signos más sensibles y precoces de disfunción.

Probablemente, parte del problema es semántico. El concepto de complejidad es intuitivamente claro, pero no es fácil de formalizar. Recientemente, la dinámica no lineal ha ofrecido instrumentos para medir objetivamente estas variables, y aunque a la medicina clínica le cuesta modificar este paradigma, cada vez hay más campos en los que es evidente que los sistemas jóvenes y sanos tienen un comportamiento altamente complejo, y que al envejecer o enfermar, su output se simplifica ("descomplejiza"). Naturalmente, esto no es sorprendente. Parece razonable que un sistema que pierde aferencias o capacidad de procesamiento de lugar a una respuesta más estereotipada, menos "rica".

El campo en que este fenómeno ha sido estudiado de una forma más exhaustiva es probablemente en Cardiología, y más concretamente en la variabilidad de la distancia entre latidos (distancia R-R). Se ha observado que la pérdida de complejidad de esta variable es uno de los mejores variables pronósticas en pacientes con insuficiencia cardíaca (3), muerte por arritmia (4), predicción de aparición de fibrilación auricular (5) o mortalidad en el paciente anciano (6), por citar sólo algunos.

En sistemas fisiológicos metabólicamente cruciales, uno de los signos más robustos de enfermedad es la pérdida de complejidad de su output. Un buen ejemplo es el sistema termorregulador. Nuestro grupo ha observado que, en pacientes ingresados en UCI, existía una buena correlación entre la severidad de la afectación fisiológica (medida por un sistema de puntaje clásico, SOFA) y la complejidad del perfil térmico (7). Además, la complejidad del perfil térmico tenía implicaciones pronósticas importantes, de forma que los pacientes en el cuartil de menor complejidad tenían una mortalidad del 92%, mientras que todos los del cuartil de mayor complejidad sobrevivieron (8). Un fenómeno similar ocurre con el perfil glucémico.

Los pacientes críticos que fallecen en la UCI tienen un perfil glucémico significativamente menos complejo que los supervivientes (independientemente de las cifras de glucemia), y esta diferencia en la complejidad del perfil glucémico no se explica por su situación fisiológica ni por las cifras de glucemia (9). En otros campos del metabolismo hidrocarbonado se observan fenómenos similares. Así, los pacientes diabéticos tienen un perfil glucémico menos complejo que los sujetos sanos (10), y parece existir una progresiva pérdida de complejidad en el perfil glucémico a lo largo de la evolución desde la salud, a través del síndrome metabólico, hasta la diabetes tipo 2 establecida. Significativamente, esta pérdida de complejidad precede a la aparición de hiperglucemia (11).

Se han observado hallazgos similares en muchos otros campos (enfermedad de Alzheimer (12, 13), sufrimiento fetal (14), senescencia (15), epilepsia (15), código genético (16), etc.).

En resumen, contrariamente a la percepción clásica, parece que en muchos sistemas fisiológicos, la salud implica un estado altamente complejo y pseudo-aleatorio, y que uno de los datos más precoces de enfermedad es la "simplificación" del output de estos sistemas.

3. HACIA UNA REVISIÓN DEL CONCEPTO DE HOMEOSTASIS

Un elemento central en la concepción clásica es la idea de homeostasis: la existencia de una tendencia natural del organismo a mantener los parámetros biológicos en un rango adecuado. Un

ejemplo clásico sería el sistema termorregulador. Supuestamente existe un termostato, que sensa la temperatura corporal (o que integra en el hipotálamo una serie de medidas), compara el resultado con un "patrón" y consecuentemente desencadena una serie de mecanismos para disipar o conservar calor. Sin embargo, cada vez parece más claro que esto es, en el mejor de los casos, una sobresimplificación (2). La imagen que va dibujándose es más la de una serie de circuitos independientes (aunque interconectados), capaces de responder de forma diferencial a ciertos rangos de temperatura.

El resultado dista mucho de ser el clásico mecanismo "cibernético", y en cambio constituye un modelo típico de dinámica no lineal. Esto no es una característica aislada del sistema termorregulador. Casi todos los sistemas homeostáticos tienen un comportamiento altamente complejo, que comparte muchas características con los modelos propuestos por la dinámica no lineal. Concretamente, una de las características de ciertos modelos no lineales es la presencia de *atractores extraños*¹, que tienen una sorprendente similitud con ciertos sistemas fisiológicos:

- Tienen una tendencia a desarrollar ciclos cuasi-periódicos, siempre similares, nunca idénticos (piénsese en los ritmos circadianos, el ciclo cardiaco o el ciclo respiratorio).
- Son extremadamente robustos, con una gran estabilidad de respuesta: son capaces de mantener una output acotado frente a un rango muy amplio de estímulos (piénsese en la termorregulación o la glucorregulación).
- Son una forma muy eficaz de amortiguar dinámicas reverberantes o resonantes. A la vez, en la medida que no caen en patrones fijos, son capaces de distribuir más homogéneamente el desgaste.

La descripción de los sistemas fisiológicos mediante modelos de dinámica no lineal no desmonta la concepción homeostática clásica, pero la modifica radicalmente. Sobre todo, nos ofrece unos instrumentos de análisis nuevos, que están modificando profundamente nuestra forma de entender la Fisiopatología. Este campo aun está en sus primeros balbuceos en la Medicina Clínica, pero es posible que cambie sustancialmente nuestra forma de concebir la enfermedad.

4. LOS FRACTALES EN FISIOLOGÍA Y MEDICINA

La característica principal de las estructuras fractales es la presencia de un patrón típico, que se repite a distintas escalas:

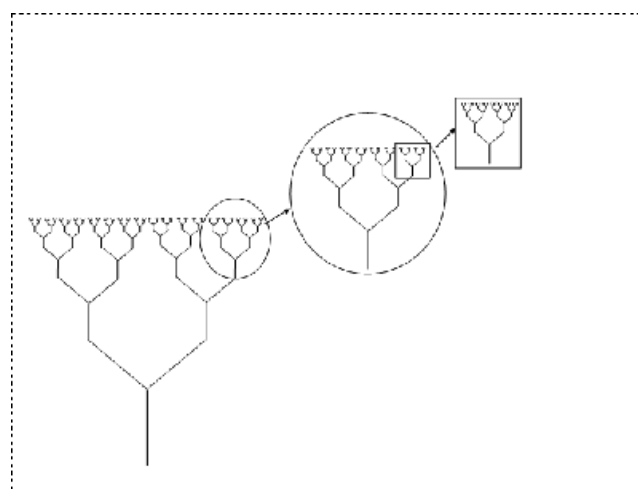


Figura 1. Estructura fractal: No existe una "escala típica": el aspecto es similar a cualquier aumento

¹ Un *atractor* es el conjunto al que el sistema evoluciona después de un tiempo suficientemente largo. Para que el conjunto sea un atractor, las trayectorias que le sean suficientemente próximas han de permanecer próximas incluso si son ligeramente perturbadas. Geométricamente, un atractor puede ser un punto, una curva, una variedad o incluso un conjunto complicado de estructura fractal conocido como atractor extraño. La descripción de atractores de sistemas dinámicos caóticos ha sido uno de los grandes logros de la teoría del caos.

En los fractales matemáticos, esto condiciona una serie de propiedades especiales (p. ej. un perímetro que $\rightarrow \infty$, una dimensión que no es un número natural). Este fenómeno, llamado escalamiento, es el equivalente espacial del escalamiento de frecuencias característico de las dinámicas caóticas. Esto establece importantes relaciones entre caos y fractales: es frecuente que las dinámicas caóticas dejen huellas fractales (como las costas o el relieve orográfico), y los atractores extraños típicos de las dinámicas caóticas tienen característicamente una estructura fractal.

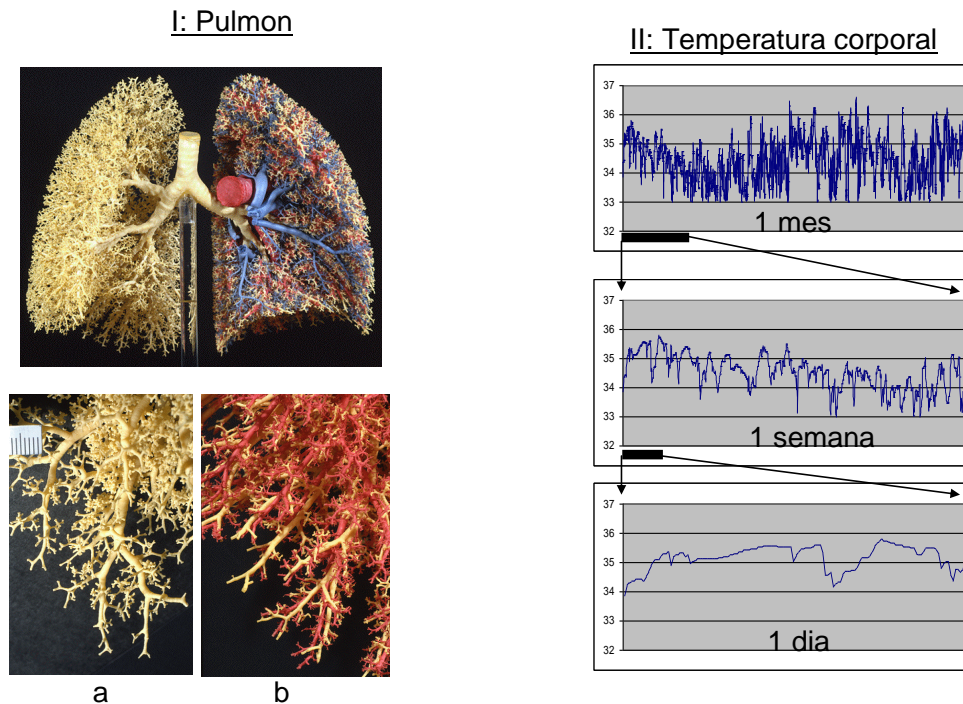


Figura 2. Ejemplos de autosimilitud en el espacio (estructura fractal) y en el tiempo (serie temporal)

I: Molde de un pulmón humano. (a) detalle del árbol bronquial; b) detalle de los árboles bronquial + arterial). Cortesía del Prof. Ewald R. Weiber, del Instituto de Anatomía de la Universidad de Berna.

II: Serie temporal de temperatura axilar, tomada cada 10' en un paciente ingresado en una Unidad de Cuidados Intensivos.

Naturalmente, a diferencia de los fractales matemáticos, en los fractales naturales el fenómeno de escalamiento solo se cumple en un rango limitado de escalas. Aun así, las estructuras fractales son ubicuas en el organismo: piénsese en el árbol bronquial, el sistema vascular, el sistema de conducción cardíaco, o el árbol dendrítico de las neuronas, por citar solo unos ejemplos. Esta geometría tiene ventajas obvias:

- Es un sistema muy eficiente de "cambio topológico": cuando un sistema de transporte (volumen) se transforma en un sistema de intercambio o difusión (plano), generalmente existe una estructura fractal mediando el proceso.
- Es una estructura codificable con un algoritmo extremadamente compacto.
- Es escalable, lo que la hace espacialmente muy adaptable.
- Como los sistemas caóticos, es muy robusta, y mantiene su funcionalidad aun tras daños importantes.

También en este terreno con frecuencia la enfermedad se caracteriza por una pérdida de la complejidad de la estructura fractal (por ejemplo, en el enfisema pulmonar, en la osteoporosis, en la

vasculatura pulmonar de la hipertensión pulmonar, en la retinopatía diabética). Y también aquí, la introducción de nuevos instrumentos de análisis promete cambiar sustancialmente nuestra forma de comprender la lesión.

La Anatomía Patológica se mueve habitualmente en dos entornos bien diferenciados: un contexto macroscópico, tridimensional (y diagnóstica infartos cerebrales o disecciones aórticas) y un contexto microscópico, bidimensional (vasculitis, carcinoma microcítico). Sin embargo, algunos órganos poseen una estructura fractal delicadamente entretejida, que generalmente implica a más de un sistema (por ejemplo, sistemas capilar y broncoalveolar en el pulmón, sistemas portal, hepatocitario y biliar en el hígado). La Anatomía Patológica (al menos la utilizada convencionalmente en la clínica) no tiene ningún instrumento para visualizar ni analizar estas estructuras. Y sin embargo, es justamente a este nivel medio entre el plano micro bidimensional y el plano macro tridimensional, donde se desarrollan algunos de los fenómenos cruciales en ciertas patologías funcionales. La hipertensión portal es probablemente consecuencia de una distorsión de esta arquitectura fractal (17-19). Igualmente, uno de los trastornos esenciales en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica es el mal acoplamiento ventilación/perfusión (20), y sobre ninguno de estos aspectos puede decirnos nada la Anatomía Patológica convencional. Quizás la geometría fractal, en la medida que puede dar una visión "matematizada" de esta "meso-estructura" quizás ofrezca instrumentos para abordar estas patologías funcionales (17-20).

En la pugna entre el pensamiento anatomoclínico y el fisiopatológico, las corrientes derivadas de la teoría del caos y la geometría fractal serán probablemente un puntal del segundo. En la medida en que intentan medir una variable continua, presente tanto en sanos como en enfermos, desdibuja la línea (hipotética) que separa la salud de la enfermedad y por lo tanto sintoniza mejor con la concepción fisiopatológica que con los síndromes anatomoclínicos clásicos. Sin embargo, probablemente nos ofrecerá a los clínicos herramientas de las que no deberíamos prescindir, y en ese sentido será una razón más para cambiar de paradigma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rubia, F.: "El cerebro nos engaña". Temas de Hoy; 2007.
2. Romanovsky, AA.: "Thermoregulation: some concepts have changed. Functional architecture of the thermoregulatory system". Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2007;292(1):R37-46.
3. Makikallio, T.H.; Hoiber, S.; Kober, L.; Torp-Pedersen, C.; Peng, C.K.; Goldberger, A.L., et al.: "Fractal analysis of heart rate dynamics as a predictor of mortality in patients with depressed left ventricular function after acute myocardial infarction". TRACE Investigators. TRAndolapril Cardiac Evaluation. Am J Cardiol 1999;83(6):836-9.
4. Bigger, J.T., Jr.; Steinman, R.C.; Rolnitzky, L.M.; Fleiss, J.L.; Albrecht, P.; Cohen, R.J.: "Power law behavior of RR-interval variability in healthy middle-aged persons, patients with recent acute myocardial infarction, and patients with heart transplants". Circulation 1996;93(12):2142-51.
5. Vikman, S.; Makikallio, T.H.; Yli-Mayry, S.; Pikkujamsa, S.; Koivisto, A.M.; Reinikainen, P., et al.: "Altered complexity and correlation properties of R-R interval dynamics before the spontaneous onset of paroxysmal atrial fibrillation". Circulation 1999;100(20):2079-84.
6. Huikuri, H.V.; Makikallio, T.H.; Airaksinen, K.E.; Seppanen, T.; Puukka, P.; Raiha, I.J., et al.: "Power-law relationship of heart rate variability as a predictor of mortality in the elderly". Circulation 1998;97(20):2031-6.
7. Varela, M.; Calvo, M.; Chana, M.; Gomez-Mestre, I.; Asensio, R.; Galdos, P.: "Clinical implications of temperature curve complexity in critically ill patients". Crit Care Med 2005;33(12):2764-71.
8. Varela, M.; Churrua, J.; Gonzalez, A.; Martin, A.; Ode, J.; Galdos, P.: "Temperature curve complexity predicts survival in critically ill patients". Am J Respir Crit Care Med 2006;174(3):290-8.

9. Lundelin, K.; Vigil, L.; Bua, S.; Gomez-Mestre, I.; Honrubia, T.; Varela, M.: "Differences in Complexity of Glycemic Profile In Survivors and Nonsurvivors in an Intensive Care Unit. A pilot study". *Crit Care Med* 2010;accepted in November 2009.
10. Ogata, H.; Tokuyama, K.; Nagasaka, S.; Ando, A.; Kusaka, I.; Sato, N. et al.: "Long-range negative correlation of glucose dynamics in humans and its breakdown in diabetes mellitus". *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006;291(6):R1638-43.
11. Churrua, J.; Vigil, L.; Luna, E.; Ruiz-Galiana, J.; Varela, M.: "The route to diabetes: Loss of complexity in the glycemic profile from health through the metabolic syndrome to type 2 diabetes". *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity* 2008;1:3-11.
12. Jeong, J.: "EEG dynamics in patients with Alzheimer's disease". *Clin Neurophysiol* 2004;115(7):1490-505.
13. Abasolo, D.; Hornero, R.; Gomez, C.; Garcia, M.; Lopez, M.: "Analysis of EEG background activity in Alzheimer's disease patients with Lempel-Ziv complexity and central tendency measure". *Med Eng Phys* 2006;28(4):315-22.
14. Li, X.; Zheng, D.; Zhou, S.; Tang, D.; Wang, C.; Wu, G.: "Approximate entropy of fetal heart rate variability as a predictor of fetal distress in women at term pregnancy". *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84(9):837-43.
15. Lipsitz, L.A.; Goldberger, A.L.: "Loss of 'complexity' and aging. Potential applications of fractals and chaos theory to senescence". *Jama* 1992;267(13):1806-9.
16. Havlin, S.; Buldyrev, S.V.; Goldberger, A.L.; Mantegna, R.N.; Ossadnik, S.M.; Peng, C.K., et al.: "Fractals in biology and medicine". *Chaos Solitons Fractals* 1995;6:171-201.
17. Dioguardi, N.; Franceschini, B.; Aletti, G.; Russo, C.; Grizzi, F.: "Fractal dimension rectified meter for quantification of liver fibrosis and other irregular microscopic objects". *Anal Quant Cytol Histol* 2003;25(6):312-20.
18. Dioguardi, N.; Grizzi, F.; Franceschini, B.; Bossi, P.; Russo, C.: "Liver fibrosis and tissue architectural change measurement using fractal-rectified metrics and Hurst's exponent". *World J Gastroenterol* 2006;12(14):2187-94.
19. Gaudio, E.; Chaberek, S.; Montella, A.; Pannarale, L.; Morini, S.; Novelli, G. et al.: "Fractal and Fourier analysis of the hepatic sinusoidal network in normal and cirrhotic rat liver". *J Anat* 2005;207(2):107-15.
20. Glenny, R.W.; Bernard, S.L.; Robertson, H.T.: "Pulmonary blood flow remains fractal down to the level of gas exchange". *J Appl Physiol* 2000;89(2):742-8.