

Medicina evolucionista en terapia intensiva: un nuevo paradigma

(Evolutionary medicine in critical care: a new paradigm)

Juan Ignacio Padilla-Cuadra

Resumen

Los avances tecnológicos han permitido la supervivencia de pacientes críticamente enfermos que hubieran fallecido de manera inevitable. No obstante, muchas de las medidas de este tratamiento intensivo son riesgosas y con un alto costo material y de esfuerzo humano. La medicina evolucionista es una tendencia mundial que propone que un alto número de alteraciones del paciente corresponden a respuestas de adaptación con el objetivo de la supervivencia y no requieren obligatoriamente de su normalización. En el caso del paciente críticamente enfermo, este enfoque es innovador y podría conducir a una medicina crítica orientada al reconocimiento de estas respuestas adaptativas y su modulación. Esta nueva forma de interpretar las manifestaciones de la enfermedad puede tener importantes repercusiones en su tratamiento y una utilización más racional de los recursos. La aplicación de este paradigma puede mejorar los resultados hasta ahora no óptimos, en condiciones como *shock séptico*, en las que medidas consideradas como lógicas o racionales han sido inefectivas. Se presenta una revisión sobre los principios de esta tendencia, evidencia que la apoya, algunas hipótesis sobre su aplicación en casos concretos y sus limitaciones.

Descriptor: medicina evolucionista, terapia intensiva, enfermedad, adaptación.

Abstract

Technological advances have allowed the survival of critically ill patients who otherwise would have inevitably died. However, many of the measures of this intensive treatment are risky and with a high material cost and human effort. Evolutionary medicine is a worldwide trend that proposes that a high number of patient alterations correspond to adaptation responses with the aim of survival and do not necessarily require their normalization. In the case of the critically ill patient, this approach is innovative and could lead to a critical medicine aimed at the recognition of these adaptive responses and their modulation. This new way of interpreting the manifestations of the disease can have important repercussions in its treatment and a more rational use of resources. The application of this paradigm can improve the results so far not optimal, in conditions such as septic shock, in which measures considered logical or rational have been ineffective. This review presents the principles of this trend, the supporting evidence, some hypotheses about its application in specific cases as well as its limitations.

Keywords: evolutionary medicine, critical care, disease, adaptation.

Fecha recibido: 26 de setiembre 2016

Fecha aprobado: 16 de diciembre 2017

Los avances tecnológicos han permitido la supervivencia de pacientes críticamente enfermos, quienes, en condiciones pasadas, hubieran fallecido de manera inevitable. No obstante, muchas de las medidas de este tratamiento intensivo son riesgosas e implican una inversión considerable en recurso material y esfuerzo de recurso humano. Por tanto, su aplicación debe ser escogida con cuidado, basándose en principio en la evidencia disponible que justifique su uso y muy en especial, tomando en cuenta las posibilidades de supervivencia del enfermo. A pesar de estas recomendaciones, debe reconocerse que muchas de las intervenciones de medicina crítica, aún basadas en la evidencia disponible, no siempre conducen a algún beneficio o la supervivencia del paciente. En principio, la terapia intensiva basa su atención en el reconocimiento oportuno y preciso de desviaciones de variables fisiológicas y bioquímicas en el paciente enfermo de gravedad. Partiendo de lo anterior, se procede a normalizar dichas variables con el fin de recuperar al enfermo. Sin embargo, surge la interrogante: ¿es lo correcto en todos los casos aplicar esta estrategia de normalización o corrección de lo que se encuentra fuera de la normalidad, o podría ser contraproducente? Esta nueva forma de interpretar las manifestaciones de la enfermedad puede tener repercusiones en su tratamiento y una utilización más racional de los recursos.

Se revisaron las publicaciones disponibles, principalmente en la base de datos PubMed de la US National Library of Medicine y el National Institute of Medicine (disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), utilizando para la búsqueda las palabras *evolutionary medicine* y combinaciones con *critical care* o *intensive care*.

Economía de la medicina crítica

De acuerdo con Coopersmith *et al.*, en los Estados Unidos, se estima que el total invertido anualmente en cuidado intensivo oscila entre \$121 y \$263 billones. Esto corresponde entre un 17,4% y un 39,0% de los costos totales hospitalarios y a su vez, entre un 5,2% y un 11,2%, de los gastos totales en salud de ese país.¹ Al analizar este mismo aspecto, Milbrandt *et al.* demostraron que estos elevados costos tienden a aumentar.²

Aunque no se cuenta con cifras nacionales, es probable que exista en nuestro medio un fenómeno similar. Esto es producto del aumento en la complejidad de los pacientes atendidos, incluyendo politraumatismo y procedimientos quirúrgicos complejos, como trasplantes de órganos. Todo lo anterior obliga a los encargados de proveer terapia intensiva y a los administradores de los recursos, a tomar decisiones sensatas sobre estas medidas. Es decir, debe someterse cada intervención a un análisis de la evidencia disponible y ponderar el costo con los beneficios reales. De esto depende la sostenibilidad de cualquier sistema de salud en donde todas las acciones se basen en el costo-beneficio de los tratamientos.

Una propuesta para abordar este tópico es reconsiderar algunas estrategias establecidas dogmáticamente sobre lo que terapia intensiva significa. Es una práctica lógica y generalizada que brindar cuidado intensivo se fundamenta en la “normalización” de parámetros fisiológicos y bioquímicos,

lo cual, supuestamente, asegurará la supervivencia del paciente. No obstante, este razonamiento, generalizado, puede tener inconvenientes. Aberegg y O’Brien proponen algunas situaciones en la que esta heurística de normalización es incorrecta.³ Por ejemplo, “normalizar” los niveles de glicemia en un paciente diabético crónico demostró no ser benéfico. O, por otra parte, en un paciente gravemente enfermo, parámetros bioquímicos con desviaciones de la normalidad podrían ser en realidad un epifenómeno que no requiere especial tratamiento. Peor aún, será posible que corregir una “anormalidad” resulte incluso contraproducente.

Para abordar estas interrogantes, se propone como opción la llamada medicina evolucionista. Este concepto, que no debe confundirse con alguna modalidad de medicina alternativa, es una forma de razonar el comportamiento de diferentes variables fisiológicas y bioquímicas del enfermo en situaciones de enfermedad. En este enfoque no se visualiza cada desviación de estas variables como una anomalía por corregir, sino como una potencial respuesta adaptativa, la cual no requiere corrección, o incluso, se debe propiciar. Es más, todo intento de “normalización” estricta puede antagonizar una adaptación natural desarrollada durante millones de años y que esté orientada a la supervivencia. No se pretende de manera alguna negar los beneficios de la medicina moderna, sino orientar mejor el uso de ciertas herramientas que ésta provee, dado que su mal uso o abuso puede ser dañino para el enfermo y pone en riesgo la capacidad financiera del sistema.

Se revisará en este artículo generalidades sobre la medicina evolucionista, ventajas y limitaciones, y cómo este enfoque distinto puede variar la manera en que se practica la terapia intensiva, sin ir en detrimento de su calidad y resultados.

¿Qué es medicina evolucionista?

Al indagar en los orígenes de la medicina evolucionista, también conocida como darwiniana, se debe reconocer el papel de dos grandes pensadores de la propuesta inicial del evolucionismo. El primero fue Thomas Malthus (1766-1834), un economista, con interés en el crecimiento demográfico desmedido, como fuente de deterioro de la calidad de vida. Malthus propuso que el crecimiento poblacional supera el crecimiento de los recursos de alimentos. Esto obliga a la idea irrefutable de que de mantenerse esta desproporción, es obligatoria una “lucha por la supervivencia”. Estas ideas, publicadas en 1798 en su libro, *An Essay on the Principle of Population*, causan profunda influencia en la economía y la demografía social de entonces. Pero, especialmente, influyen al segundo actor fundamental: Charles Darwin (1809-1882). Este naturalista, quien había abandonado sus estudios de medicina, fue recomendado por su mentor, John Stevens Henslow, para embarcarse en un viaje de exploración con fines científicos, a bordo del HMS Beagle.

En los Estados Unidos, se estima que el total invertido anualmente en cuidado intensivo oscila entre \$121 y \$263 billones.

En 1831, da inicio un viaje de 5 años, en el que Darwin realiza una masiva recolección de variados especímenes. Probablemente, en concreto, el resultado más relevante de este histórico viaje fue haber llevado a Darwin a reconocer que, aunque hay similitudes entre las diferentes especies, hay variaciones determinadas por el ambiente donde habitan. Plantea el concepto de una selección natural y del origen común de las especies y su variación a través de la evolución. A su regreso, muestra sus ideas en el libro *On the Origin of Species by Means of Natural Selection*.

En un inicio, las aplicaciones médicas de esta tendencia no eran claras. Luego, de manera lamentable, movimientos radicales distorsionaron la idea sobre las ventajas de determinados rasgos, lo cual condujo a extremos como la eugenesia y el nazismo. El radicalismo de estos movimientos afectó de forma negativa la aceptación de algunos conceptos evolucionistas en el campo de la medicina. A esto se agregaron los antagonistas de la evolución, por razones de índole religiosa. Todo lo anterior retardó el avance de estas ideas en campos de ciencia aplicada, como la Medicina.

En 1991, Neese y Williams plantean por primera vez el concepto de medicina evolucionista. Esto marca un nuevo auge en este campo. Tales autores recalcan la importancia de reconocer que algunos desórdenes médicos pueden ser abordados desde la perspectiva evolucionista. Por ejemplo, existen adaptaciones, como la fiebre, que no son precisamente patológicas. Lo mismo aplica para síntomas como la náusea durante el embarazo, que podría ser un simple mecanismo para protegerse de toxinas teratogénicas. Este artículo es fundamental, ya que a partir de su publicación renace el evolucionismo como otra opción para atender determinadas enfermedades.⁴

Por tanto, esta nueva perspectiva de la Medicina implica un cambio en la manera en que abordamos la enfermedad. Primero, ciertas manifestaciones de la enfermedad son adaptaciones, orientadas a sobrevivir, y por ende, no necesariamente deben ser tratadas. Además, algunas enfermedades son producto de un entorno no compatible con los mecanismos internos de adaptación. Tal podría ser el caso de la obesidad, en donde el exceso de disponibilidad de nutrientes en la época moderna, lleva a la acumulación de grasa, dado que el metabolismo estaba preparado para un aporte más moderado durante el periodo paleolítico. Finalmente, algunos mecanismos de adaptación son subóptimos o sobrepasan el nivel fisiológicamente tolerable y ser tornan contraproducente o maladaptativos. El ejemplo clásico es la drepanocitosis, como una adaptación como resistencia al parasitismo en áreas endémicas de malaria. No obstante, esta enfermedad puede ser muy incapacitante e incluso mortal.

Evolucionismo en medicina crítica

El desarrollo histórico de la medicina crítica se remonta a la época de Florence Nightingale, quien fue la primera en concentrar los pacientes más gravemente enfermos para brindarles atención especial o prioritaria. Después, la necesidad de brindar cuidados intensivos se hizo más evidente durante la epidemia de polio de los años 50, problema epidemiológico que derivó en la necesidad de sustituir la función respiratoria

de pacientes que de otra forma fallecerían. De forma más reciente, el desarrollo de fármacos vasopresores, soporte renal y otras innovaciones tecnológicas capaces de sustituir la función de diferentes órganos en falla, condujeron a la aparición de la medicina intensiva como una especialidad médica.

A pesar de los avances, debe reconocerse que todos estos recursos para mantener la vida de pacientes gravemente enfermos tienen consecuencias en diferentes niveles. Primero, muchas de estas intervenciones son intrínsecamente invasivas y por ende propensas a complicaciones letales. Segundo, los cuidados intensivos constituyen una especialidad tecnológicamente dependiente, esto no solo en sus acciones intervencionistas y de monitoreo, sino también en los métodos diagnósticos que utiliza. Así, los resultados que un tratamiento intensivo obtenga deben ponderarse con su costo, no solo en complicaciones sino también en términos financieros.

Es razonable afirmar que todas estas medidas están justificadas en tanto haya garantía de resultados positivos. Y si estas medidas van dirigidas a normalizar parámetros fisiológicos o bioquímicas en un paciente grave, se supone que conducen a la supervivencia del enfermo. No obstante, recientemente se ha incorporado a esta manera clásica de practicar medicina intensiva, algunos enfoques de tipo evolucionista. Por ejemplo, Singer propone que el síndrome de disfunción orgánica múltiple, causa común de muerte en el paciente crítico, puede ser una respuesta adaptativa a una condición grave, como es la sepsis severa o el shock séptico, en donde las manifestaciones del síndrome pueden no ser la falla secuencial de órganos, como aparenta, sino un proceso protector que en algún punto se vuelve maladaptativo.⁵ Por tanto, una reducción en la función de algunos órganos, como el riñón, no indica que estructuralmente se encuentre comprometido, sino que ha reducido su actividad para enfrentar el compromiso sistémico y una vez resuelto esto retornará a su normalidad. De ser así, intervenciones agresivas y demasiado tempranas, como diálisis, podrían ser perjudiciales y retardar el proceso reparativo normal.

La fallida estrategia de la normalización

Se parte de la premisa de que en medicina intensiva se concentran los esfuerzos en medir y cuantificar continuamente variables fisiológicas y bioquímica del enfermo, y proceder a normalizarlas, en espera de favorecer su supervivencia. Aunque la lógica de este argumento parece infalible, se puede ilustrar su falsedad con evidencia demostrada. En 2001, Van den Berghe *et al.* encuentran que el control estricto de la glicemia con insulino terapia intensiva a niveles normales de 80-110 mg/dl, conduce a una reducción de mortalidad del 8,0% al 4,6% en pacientes críticos.⁶ Con esta evidencia se diseminó globalmente una tendencia a mantener el nivel de glicemia normal mediante infusión de insulina estricta. Sin embargo, el estudio NICE-SUGAR (The Normoglycemia in Intensive Care Evaluation-

Esta nueva forma de interpretar las manifestaciones de la enfermedad puede tener importantes repercusiones en su tratamiento y una utilización más racional de los recursos.

Survival Using Glucose Algorithm Regulation Study) demostró que esta tendencia aumenta la mortalidad de los pacientes críticamente enfermos.⁷ Por tanto, tal como afirma Preiser, fue el “fin de un dulce sueño” que no se explica solo por la mayor incidencia de hipoglicemia en el grupo en insulinoterapia.⁸ Es probable que si la respuesta al estrés implica una liberación de catecolaminas y cortisol, y esto conduce a hiperglicemia, esta es parte de una respuesta adaptativa y por tanto, hasta cierto nivel, necesaria e indispensable para sobrevivir.⁹

Similares resultados se han encontrado en otros intentos por “normalizar” ciertas variables en el críticamente enfermo. Acker *et al.* intentaron mejorar el pronóstico de pacientes con falla renal mediante la administración de tiroxina. El resultado fue funesto con un aumento de mortalidad del 13% al 43%.¹⁰ Concluyeron los autores que el llamado síndrome de eutiroideo enfermo, que se caracteriza por niveles disminuidos de T3 en pacientes críticos, no debe tratarse con suplemento hormonal. Una posible explicación evolucionista indica que este síndrome es una adaptación, ya que en estados de suma gravedad, una hormona que estimula el catabolismo, como la T3, no es deseable. Revertir esta adaptación se demostró contraproducente.

Tampoco intervenciones en la otra dirección fueron benéficas. Takala *et al.*, pretendiendo inducir efectos anabólicos mediante la administración de hormona de crecimiento en pacientes críticamente enfermos, llegaron a resultados negativos, pasando la mortalidad del 20% al 39%.¹¹ No hay explicación clara para estos hallazgos, pero desde la perspectiva evolucionista puede deducirse que ni el exceso de catabolismo ni de anabolismo son benéficos en el críticamente enfermo.

Sobre otro aspecto, pero con el mismo fin de normalizar una variable, fue sometido a estudio el uso de diuréticos en insuficiencia renal. Ante un paciente con falla renal aguda y oliguria, instintivamente lo que parece proceder es el uso de diuréticos para normalizar el gasto urinario. Mehta *et al.* evaluaron el impacto del uso de diuréticos en paciente en insuficiencia renal aguda. El resultado fue un aumento en la mortalidad y una disminución en la recuperación de la función renal.¹² Podría explicarse esto desde una perspectiva evolucionista. Es probable que muchos enfermos que presentan aumento de creatinina y disminución del gasto urinario no tengan daño estructural. Kosaka *et al.* revisaron este tópico demostrando que solo el 17,4% de los animales de experimentación en modelos de falla renal por sepsis, mostraron necrosis tubular aguda.¹³

En un análisis sistemático similar, que incluyó humanos, la presencia de necrosis tubular aguda fue de solo el 22%.¹⁴ Estos hallazgos tienen implicaciones fundamentales. Si el daño estructural es infrecuente, pero aun así hay retención nitrogenada y oligoanuria, se deduce que estas son producto de un evento funcional y por ende reversible. Para su abordaje, es útil reconocer un fenómeno similar que ocurre en la naturaleza: la hibernación. Durante la hibernación, los osos pardos pueden presentar oliguria y aumento de la creatinina, lo cuales revierten rápidamente al terminar este lapso, sin dejar secuela alguna.^{15,16} Al respecto, Gómez *et al.* proponen una teoría unificada para

explicar la falla renal en sepsis, en donde los mecanismos adaptativos a nivel del túbulo renal explicarían manifestaciones como la oliguria sin evidencia de lesión estructural.¹⁷

Entonces, cabe la interrogante de si es siempre preciso dar soporte renal temprano al paciente críticamente enfermo con retención nitrogenada, o se podría esperar mientras se revierten los causantes de este trastorno funcional. Los resultados son contradictorios. Zabock *et al.* demostraron una reducción de mortalidad del 54,7% al 39,3%, cuando se iniciaba tempranamente el soporte renal.¹⁸ Sin embargo, en el estudio AKIKI (Artificial Kidney Initiation in Kidney Injury), Gaudry *et al.* no encontraron ninguna diferencia significativa entre ambos grupos.¹⁹ Es muy probable que los resultados distintos se deban a diferencias metodológicas, pero es controversial aún una intervención temprana de soporte renal. Se espera que el estudio IDEAL-ICU aclare estas divergencias.²⁰

Este tipo de respuestas adaptativas no se limitan al sistema renal. Singer propone, de manera revolucionaria, que el síndrome de disfunción orgánica múltiple, común en pacientes con *shock* séptico, podría ser una forma de adaptación,⁵ pues ante un insulto abrumador, hay una serie de respuestas adaptativas que buscan la supervivencia, y los cambios son en principio funcionales y no estructurales.

Otro ejemplo similar corresponde al uso rutinario de inotrópicos en el postoperatorio de cirugía cardíaca. Mediante monitoreo invasivo es posible cuantificar de manera continua el gasto cardíaco en estos pacientes. Cuando hay desviaciones de los rangos normales, se puede instaurar la medida que se considere pertinente. Por ejemplo, en el caso de un estado de bajo cardíaco, la medida lógica es la instauración de un fármaco inotrópico. Sin embargo, algunos estudios han mostrado resultados que hacen dudar sobre la eficacia de este razonamiento. Fellahi y colaboradores encontraron que tras cirugía cardíaca, en pacientes en quienes se utilizaron catecolaminas, especialmente dobutamina, se demostró un peor pronóstico.²¹

Posteriormente, Shabin *et al.* analizaron un total de 1314 pacientes de cirugía cardíaca y demostraron en el grupo que usó dobutamina, una mayor mortalidad e incidencia de insuficiencia renal (2,3 veces y 2,7 veces más que el control, respectivamente).²² Estos hallazgos son confirmados por Nielssen *et al.* quienes, en un estudio de cohorte de 6005 pacientes sometidos a cirugía cardíaca, asociaron el uso de inotrópicos a mayor mortalidad y propensión a morbilidad postoperatoria.²³ Debe aclararse que, en esos estudios, para interpretar los resultados se toman en consideración otros factores de confusión que podrían haber influido en la mortalidad, y aun así, el uso del inotrópico mantiene su efecto adverso. Es decir, se descarta que la mayor mortalidad en el grupo con inotrópicos no se pueda atribuir a que eran pacientes más graves y que por eso lo requirieron.

Aunque paradójica, una explicación darwiniana es posible. Si en estos casos, la normalización del gasto e índice cardíaco obedece únicamente a corregir un parámetro hemodinámico desviado de la normalidad, aún en ausencia de francos datos

de hipoperfusión, el uso de dobutamina puede conducir a un desbalance entre oferta y demanda de oxígeno en el miocardio sin un beneficio real o incluso, un deterioro posterior del pronóstico.²⁴

Menos es más

Como se ha demostrado, son numerosos los estudios que señalan que muchas intervenciones en medicina crítica que inicialmente parecen lógicas y racionales, no resultan. Además, aunque no explica por completo estos hallazgos, el enfoque evolucionista podría reorientar estos esfuerzos y promover una medicina intensiva más moderada, pero también más eficaz. Esto conduce a una tendencia resumida en la expresión “menos es más”. El origen de dicha expresión no se encuentra en la medicina, sino en la arquitectura, cuando el arquitecto alemán Ludwig Mies van der Rohe la promovió como una salida a una construcción que se adaptara a los recursos limitados en un periodo de posguerra. Knox, en una revisión sobre el tema, expone como en medicina crítica, esta propuesta puede reducir la exposición de los pacientes a medidas extremas, costosas, riesgosas y no siempre efectivas.²⁵

Esta tendencia ha mostrado no solo ser útil en intervenciones terapéuticas, sino también en cuanto a monitoreo, estudios de imágenes y de laboratorio. Por ejemplo, Graat *et al.* determinaron que no hay un aporte clínico relevante con la realización diaria y rutinaria de radiografía de tórax a todos los pacientes en una unidad de cuidado intensivo médico-quirúrgica. Lo anterior fue reafirmado por Ganapathy *et al.*²⁶ Algo similar fue evidenciado por Sandham *et al.*, al estudiar el monitoreo intensivo con catéter de arteria pulmonar; catéter de Swan Ganz no se asoció con ningún beneficio adicional.²⁷ Igualmente, se ha demostrado que la práctica generalizada de someter al paciente crítico a sedación profunda es innecesaria y contraproducente.²⁸

Anomalía o adaptación

Según todo lo anterior, muchas de las medidas utilizadas tempranamente y manera agresiva en este tipo de pacientes, podrían ser deletéreas para la recuperación del críticamente enfermo. Y tal como el mismo Singer afirma, el secreto radica en determinar hasta dónde llega la adaptación e inicia la enfermedad.²⁹

Para ilustrar este punto, se puede utilizar una nueva perspectiva que está tomando auge sobre el soporte nutricional del paciente crítico. Una afirmación lógica e instintivamente correcta es que todo paciente crítico debe recibir un aporte calórico suficiente o incluso mayor a lo que se estima que son sus requerimientos calóricos. No obstante, hay evidencia que se opone a esta afirmación. Borum *et al.* demostraron menor mortalidad en pacientes en coma que recibieron soporte nutricional. No obstante, la mortalidad fue mayor en pacientes con falla renal o falla orgánica múltiple por sepsis.³⁰ Por su parte, Krishnan y colaboradores encontraron que aquellos pacientes que recibieron entre el 33% y el 65% de lo recomendado (alrededor de 9 – 18 kcal/kg/día), mostraron mayor supervivencia que los que recibieron mayor aporte calórico.³¹ Estos hallazgos contradicen lo que se proponía en

cuanto a que el hipercatabolismo del críticamente enfermo obligaba a mayor aporte.³²

Arabi y el PermiT Trial Group, al evaluar la evolución de pacientes críticos sometidos a un esquema de subnutrición permisiva, demostraron una mortalidad a 90 días (27,2%) en comparación al grupo que recibió esquema nutricional estándar (28,9%).³³ Más recientemente, también Arabi *et al.* demuestran, en un análisis *post hoc* del estudio previo, que la subnutrición permisiva con un aporte proteico completo se asocia a los mismos resultados que si se brinda soporte estándar³⁴.

No obstante, no es conveniente generalizar este enfoque, ya que no aplica para todos los casos. Wischmeyer considera que la subnutrición permisiva no es segura, en particular en pacientes críticamente enfermos de alto riesgo.³⁵ Por su parte, Heyland propone identificar ciertos grupos de pacientes en los que se justifica un aporte calórico mayor.³⁶

La respuesta a esta paradoja podría encontrarse en un enfoque darwiniano. La pérdida de apetito, anorexia, asociada a enfermedades agudas es una respuesta generalizada en numerosas especies. El fenómeno ha sido descrito tanto en vertebrados como en invertebrados.³⁷⁻⁴¹ Por ejemplo, una anemona infectada retrae sus tentáculos para evitar alimentarse.⁴² Si esta es una reacción tan común en seres vivos, se deduce que tiene alguna función. Entre las posibles opciones se propone que la respuesta anoréxica en el agudamente enfermo es el estímulo para un mecanismo descrito hace poco y conocido como autofagia. Durante el ayuno este mecanismo activa el proceso para desechar, a nivel intracelular, organelas deterioradas y permitir a la célula proseguir con su funcionamiento normal. También se ha demostrado que la activación de la autofagia podría cumplir un papel primordial en el aclaramiento de lipopolisacárido en modelos de sepsis.⁴³ Es decir, esta respuesta adaptativa resultante de anorexia es benéfica para el paciente agudamente enfermo. Interesantemente, la insulina inhibe la autofagia mediante mTOR, y esto explicaría los resultados contradictorios con el uso de insulino terapia intensiva.⁴⁴

De igual manera, Derde y colaboradores demostraron cómo la administración temprana de nutrición parenteral en un modelo animal, inhibe la autofagia a nivel hepático y muscular. Esto explicaría, en parte, por qué no se ha demostrado que el soporte parenteral completo sea universalmente benéfico para todos los pacientes.⁴⁵

En fin, podría ser que un aporte calórico bajo o moderado sea benéfico en condiciones agudas y esto ha sido formalmente recomendado como parte del manejo de paciente en sepsis.⁴⁶ Pero como nada en exceso es sano, la estimulación sostenida de la autofagia en estados crónicos como la anorexia nerviosa, puede conducir a la muerte celular a nivel hepático.⁴⁷ Por ende, como en otras intervenciones médicas, la respuesta correcta parecer ser, en muchos casos, un punto intermedio.

Hipócrates indicó: “La terapéutica debe ayudar a la fuerza regeneratriz de la naturaleza”.

Competencia o coexistencia

También en relación con el aspecto nutricional del paciente crítico, pero orientado hacia el aparato gastrointestinal y su flora, hay otro enfoque relevante desde el punto de vista darwiniano. Uno de los principios de la teoría evolucionista es la lucha por la supervivencia (en inglés, *struggle for survival*). Este fenómeno, a primera vista, no pareciera preocupar a la especie humana, en tanto la civilización evita, en parte, una lucha abierta por sobrevivir entre sus miembros. Sin embargo, el ser humano cohabita, sin percibirlo, con millones de microorganismos, con los que en determinadas situaciones entra en una relación de competencia o coexistencia. Se estima que el aparato gastrointestinal humano alberga alrededor de 10^{14} microorganismos.^{48,49,50} Esta población de microorganismos se denomina microbiota. Cada uno de ellos cuenta con material genético, que en conjunto supera en genes a los propios del hospedero humano y es conocido como microbioma. En el concepto clásico de esta coexistencia humano-bacteriana, esta última población es simplemente un comensal que no afecta a su huésped. No obstante, esta relación podría ser más bien una forma de mutualismo frecuentemente benéfica para ambos y, por ende, se denomina simbiosis, participando las bacterias y su material genético en procesos normales que aseguran una coexistencia armoniosa. Sin embargo, la relación se distorsiona en determinadas condiciones y se transforma en una disbiosis, la cual ha sido vinculada con diversas enfermedades.^{51,52,53,54} En el caso particular del paciente crítico esto es fundamental para comprender el deterioro del paciente séptico. Shimizu *et al.* evaluaron cuantitativamente los cambios de la microbiota intestinal y el ambiente en pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS).⁵⁵ Estos autores encontraron que en los pacientes con SRIS había entre 100–10,000 veces menos anaerobios en total, incluyendo *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, y más de 100 veces más *Staphylococcus* en comparación con los sujetos voluntarios.

Por tanto, se ha afirmado que la comunidad microbiana compleja o microbioma que habita en el intestino es probablemente tan importante para mantener su integridad como las mismas células entéricas.^{56,57} Pocas horas después de un insulto, este microbioma se modifica hacia una población en la que predominan gérmenes más agresivos y con alto potencial invasor.^{58,59} Esto condiciona una mayor mortalidad en el paciente séptico.⁵⁵

Aunque se asume frecuentemente que esta variación en la población microbioma intestinal es producto del uso indiscriminado de antibióticos en el paciente crítico, hay evidencia reciente de un mecanismo complejo de carácter evolutivo. Mediante modelos experimentales se ha demostrado que las bacterias poseen la capacidad de sensar cambios en la disponibilidad de sustratos energéticos (fosfatos), niveles de opioides, catecolaminas y citoquinas de su huésped.

De tal manera, al encontrarse este en una situación de estrés, las bacterias lo detectan, y varían a un fenotipo altamente virulento.⁶⁰⁻⁶² Este fenómeno se denomina teledetección (en inglés, *telesensing*) y aunque parece contraintuitivo, posee sentido desde la perspectiva evolucionista.⁶³ Al detectar las

bacterias que su huésped está en riesgo o próximo a morir, un mecanismo lógico es virar hacia una población más destructiva para obtener nutrientes lo más pronto posible, mientras hay acceso a otro huésped.^{64,65}

Lo anterior hace pensar que la administración exógena de antibióticos, analgésicos opioides^{66,67} y vasopresores como norepinefrina,^{68,69} podrían ser agentes que propicien el viraje del microbioma normal intestinal a su forma patológica, patobioma, con las consecuentes complicaciones propias del paciente crónicamente crítico como infecciones multirresistentes.

Limitaciones del enfoque evolucionista

Aunque el enfoque evolucionista ha tomado auge recientemente, no solo en medicina clínica, sino incluso en el campo de salud pública,⁷⁰ no puede dejar de advertirse que como otras tendencias científicas, posee ciertas limitaciones. En primer lugar, pretender que este enfoque es la solución para todos los problemas de la medicina intensiva es totalmente equivocado. Se pudo reconocer como en múltiples ocasiones, abordajes lógicos y del todo “racionales” en enfermedades severas, resultaron erróneos, y probablemente lo mismo suceda con muchas ideas evolucionistas aplicadas al paciente crítico. Además, aunque atractivo, este abordaje evolucionista se basa en hipótesis inspiradas en sus principios para explicar fenómenos fisiopatológicos y su confirmación está sujeta a estudios posteriores, los cuales puede que nunca sean llevados a cabo. Para finalizar, la atención de un paciente críticamente enfermo debe estar sujeta a la mayor objetividad y fundamentarse en la evidencia. Por ende, si bien es cierto, el enfoque evolucionista se perfila como la interesante alternativa a la forma tradicional de atención, no es una respuesta absolutamente correcta que sustituya a otras medidas demostradas.

Además, la capacidad de adaptación se ve comprometida durante la senescencia y por tanto, es de esperar que no se manifiesten muchas de estas respuestas en pacientes con edad avanzada, lo que limita su aplicación en este grupo de edad.

Conclusiones

En esta revisión se describieron las diferentes evidencias que sugieren que el enfoque evolucionista puede plantear algunos principios innovadores para abordar críticamente al paciente. En primer lugar, debe considerarse que las desviaciones de la normalidad en parámetros fisiológicos y bioquímicos, podrían, en muchos casos, ser una respuesta adaptativa, por tanto, no deben necesariamente corregirse o antagonizarse. En segundo lugar, en vista de lo anterior, el exceso de intervenciones para detectar y corregir estas variantes puede ser contraproducente y de alto costo. Si se considera que el paciente más que un individuo es un ecosistema en donde habitan bacterias que cumplen funciones benéficas para su huésped, la premisa de administrar de forma indiscriminada antibióticos, vasopresores o incluso opioides como parte del manejo convencional del paciente agudamente enfermo, puede ser nociva.

La integración de este enfoque apoyado con nuevos hallazgos, tanto a nivel de ciencia básica como de estudios

clínicos, conduce a un cambio de paradigma en la manera de practicar medicina intensiva. Este cambio puede explicar cómo propuestas lógicas en muchos ensayos clínicos, han resultado en hallazgos negativos. En conclusión, este tratamiento del gravemente enfermo podría ser una respuesta adicional en la que se debe reconocer las reacciones de adaptación normal en situaciones agudas, no interferir con éstas, y de ser posible, apoyarlas y modularlas cuando sean maladaptativas. Y reconocer, tal como Hipócrates indicó, que *“La terapéutica debe ayudar a la fuerza regeneratriz de la naturaleza”*. El impacto del enfoque evolucionista en la medicina crítica y en los costos que genera, quedará sujeto a estudios clínicos que, al adoptar esta orientación, demuestren mejores resultados en donde las medidas convencionales hayan fallado.

Referencias

- Coopersmith CM, Wunsch H, Fink MP, Linde-Zwirble WT, Olsen KM, *et al.* A comparison of critical care research funding and the financial burden of critical illness in the United States. *Crit Care Med.* 2012;40:1072-1079.
- Milbrandt EB, Kersten A, Rahim MT, Dremsizov TT, Clermont G. *et al.* Growth of intensive care unit resource use and its estimated cost in Medicare. *Crit Care Med.* 2008;36:2504-2510.
- Aberegg SK, O'Brien JM Jr. The normalization heuristic: an untested hypothesis that may misguide medical decisions. *Med Hypotheses.* 2009;72:745-748.
- Williams GC, Nesse RM. The dawn of Darwinian medicine. *Q Rev Biol.* 1991;66:1-22.
- Singer M, De Santis V, Vitale D, Jeffcoate W. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. *Lancet.* 2004;364:545-548.
- van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, *et al.* Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001;345:1359-1367.
- NICE-SUGAR Study Investigators., Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, *et al.* Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009;360:1283-1297.
- Preiser JC. NICE-SUGAR: the end of a sweet dream? *Crit Care.* 2009;13:143.
- Marik PE, Bellomo R. Stress hyperglycemia: an essential survival response! *Crit Care Med.* 2013;41:e93-4.
- Acker CG, Singh AR, Flick RP, Bernardini J, Greenberg A, *et al.* A trial of thyroxine in acute renal failure. *Kidney Int.* 2000;57:293-298.
- Takala J, Ruokonen E, Webster NR, Nielsen MS, Zandstra DF, *et al.* Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. *N Engl J Med.* 1999;341:785-792.
- Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Chertow GM; PICARD Study Group. Diuretics, mortality, and nonrecovery of renal function in acute renal failure. *JAMA.* 2002;288:2547-2553.
- Kosaka J, Lankadeva YR, May CN, Bellomo R. Histopathology of Septic Acute Kidney Injury: A Systematic Review of Experimental Data. *Crit Care Med.* 2016;44:e897-903.
- Langenberg C, Bagshaw SM, May CN, Bellomo R. The histopathology of septic acute kidney injury: a systematic review. *Crit Care.* 2008;12:R38.
- Stenvinkel P, Fröbert O, Anderstam B, Palm F, Eriksson M, *et al.* Metabolic changes in summer active and anuric hibernating free-ranging brown bears (*Ursus arctos*). *PLoS One.* 2013;8:e72934.
- Stenvinkel P, Jani AH, Johnson RJ. Hibernating bears (Ursidae): metabolic magicians of definite interest for the nephrologist. *Kidney Int.* 2013;83:207-212.
- Gomez H, Ince C, De Backer D, Pickkers P, Payen D, *et al.* A unified theory of sepsis-induced acute kidney injury: inflammation, microcirculatory dysfunction, bioenergetics, and the tubular cell adaptation to injury. *Shock.* 2014;41:3-11.
- Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, Van Aken H, Wempe C, *et al.* Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;315:2190-2199
- Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefevre L, Pons B, *et al.* AKIKI Study Group. Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med.* 2016;375:122-133.
- Barbar SD, Binquet C, Monchi M, Bruyère R, Quenot JP. Impact on mortality of the timing of renal replacement therapy in patients with severe acute kidney injury in septic shock: the IDEAL-ICU study (initiation of dialysis early versus delayed in the intensive care unit): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014;15:270.
- Fellahi JL, Parienti JJ, Hanouz JL, Plaud B, Riou B, *et al.* Perioperative use of dobutamine in cardiac surgery and adverse cardiac outcome: propensity-adjusted analyses. *Anesthesiology* 2008;108:979-987.
- Shahin J, deVarennes B, Wing Tse C, Amarica DA, Dial S. The relationship between inotrope exposure, six-hour physiological variables, and hospital mortality and renal dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. *Crit Care* 2011;15:R162.
- Nielsen DV, Hansen MK, Johnsen SP, Hansen M, Hindsholm K, *et al.* Health outcomes with and without use of inotropic therapy in cardiac surgery: results of a propensity score-matched analysis. *Anesthesiology.* 2014;120:1098-1108
- Kheterpal S, Fellahi JL. Less is more: a superior clinical strategy? *Anesthesiology.* 2014;120:1067-8.
- Kox M, Pickkers P. “Less is more” in critically ill patients: not too intensive. *JAMA Intern Med.* 2013;173:1369-1372.
- Ganapathy A, Adhikari NK, Spiegelman J, Scales DC. Routine chest x-rays in intensive care units: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2012;16:R68.
- Sandham JD, Hull RD, Brant RF, Knox L, Pineo GF, *et al.*; Canadian Critical Care Clinical Trials Group. A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *N Engl J Med.* 2003 Jan 2;348:5-14.
- Kress JP, Gehlbach B, Lacy M, Pliskin N, Pohlman AS, *et al.* The long-term psychological effects of daily sedative interruption on critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:1457-1461.
- Singer M. Advancing critical care: time to kiss the right frog. *Crit Care.* 2013;17 Suppl 1:S3.
- Borum ML, Lynn J, Zhong Z, Roth K, Connors AF Jr, *et al.* The effect of nutritional supplementation on survival in seriously ill hospitalized adults: an evaluation of the SUPPORT data. Study to Understand Prognosis and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments. *J Am Geriatr Soc.* 2000;48(5 Suppl):S33-8.
- Krishnan JA, Parce PB, Martinez A, Diette GB, Brower RG. Caloric intake in medical ICU patients: consistency of care with guidelines and relationship to clinical outcomes. *Chest.* 2003;124:297-305
- Barton R. Nutritional support in critical illness. *Nutr Clin Pract* 1994; 9:127-139
- Arabi YM, Aldawood AS, Haddad SH, Al-Dorzi HM, Tamim HM, *et al.*; PermiT Trial Group. Permissive Underfeeding or Standard Enteral Feeding in Critically Ill Adults. *N Engl J Med.* 2015;372:2398-2408.
- Arabi YM, Aldawood AS, Al-Dorzi HM, Tamim HM, Haddad SH, *et al.*; PermiT trial group. Permissive Underfeeding or Standard Enteral Feeding in High- and Low-Nutritional-Risk Critically Ill Adults. Post Hoc Analysis of the PermiT Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195:652-662.
- Wischmeyer PE. Ensuring Optimal Survival and Post-ICU Quality of Life in High-Risk ICU Patients: Permissive Underfeeding Is Not Safe! *Crit Care Med.* 2015;43:1769-1772
- Heyland DK, Dhaliwal R, Jiang X, Day AG. Identifying critically ill patients who benefit the most from nutrition therapy: the development and initial validation of a novel risk assessment tool. *Crit Care* 2011;15:R268-R268
- Islam A, Woo T. Anorexia in goldfish *Carassius auratus* infected with *Trypanosoma danilewskyi*. *Dis Aquat Org* 1991;11:45-48.

38. Johnson R. W, Curtis S. E., Dantzer R., Bahr J. M, Kelley KW. Sickness behavior in birds caused by peripheral or central injection of endotoxin. *Physiology and Behavior* 1993;53:343–348.
39. Povey S, Cotter SC, Simpson SJ, Wilson K. Dynamics of macronutrient self-medication and illness-induced anorexia in virally infected insects. *Journal of Animal Ecology*, 2014;83:245-255.
40. Adamo SA, Fidler TL, Forestell CA. Illness-induced anorexia and its possible function in the caterpillar, *Manduca sexta*. *Brain, Behavior, and Immunity* 2007; 21:292-300.
41. Ayres JS, Schneider DS. The role of anorexia in resistance and tolerance to infections in *Drosophila*. *PLoS Biology* 2009; 7:e1000150.
42. Zaragoza WJ, Krediet CJ, Meyer JL, Canas G, Ritchie KB, *et al*. Outcomes of infections of sea anemone *Aiptasia pallida* with *Vibrio* spp. pathogenic to corals,” *Microbial Ecology*. 2014; 68:388–396.
43. Guo L, Zheng Z, Ai J, Huang B, Li XA. Hepatic scavenger receptor BI protects against polymicrobial-induced sepsis through promoting LPS clearance in mice. *J Biol Chem* 2014; 289:14666-14673.
44. Kanazawa T, Taneike I, Akaishi R, Yoshizawa F, Furuya N, *et al*. Amino acids and insulin control autophagic proteolysis through different signaling pathways in relation to mTOR in isolated rat hepatocytes. *J Biol Chem*. 2004;279:8452-8459.
45. Derde S, Vanhorebeek I, Güiza F, Derese I, Gunst J, *et al*. Early parenteral nutrition evokes a phenotype of autophagy deficiency in liver and skeletal muscle of critically ill rabbits. *Endocrinology*. 2012;153:2267-2276.
46. Dellinger R. P, Levy M. M., Rhodes A. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Medicine* 2012;39:165-228.
47. Rautou P, Cazals-Hatem D, Moreau R, Francoz C, Feldmann G, *et al*. Acute liver cell damage in patients with anorexia nervosa: A possible role of starvation-induced hepatocyte autophagy. *Gastroenterology* 2008;135:840-848.
48. Ley RE, Peterson DA, Gordon JL. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell*. 2006;124:837–848.
49. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, *et al*. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010;464:59–65.
50. Whitman WB, Coleman DC, Wiebe WJ. Prokaryotes: the unseen majority. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95:6578–6583.
51. Quigley EM. Gut bacteria in health and disease. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2013;9:560–569.
52. Kosiewicz MM, Zirnheld AL, Alard P. Gut microbiota, immunity, and disease: a complex relationship. *Front Microbiol*. 2011;2:180.
53. Compare D, Coccoli P, Rocco A, Nardone OM, De Maria S, *et al*. Gut–liver axis: the impact of gut microbiota on nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012;22:471–476.
54. Festi D, Schiumerini R, Birtolo C, Marzi L, Montrone L, *et al*. Gut microbiota and its pathophysiology in disease paradigms. *Dig Dis*. 2011;29:518–524.
55. Shimizu K, Ogura H, Hamasaki T, Goto M, Tasaki O *et al*. Altered gut flora are associated with septic complications and death in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Dig Dis Sci*. 2011;56:1171–1177.
56. Alverdy JC, Chang EB. The re-emerging role of the intestinal microflora in critical illness and inflammation: why the gut hypothesis of sepsis syndrome will not go away. *Journal of leukocyte biology*. 2008; 83:461–466.
57. Lawley TD, Bouley DM, Hoy YE, Gerke C, Relman DA, *et al*. Host transmission of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium is controlled by virulence factors and indigenous intestinal microbiota. *Infection and immunity*. 2008; 76:403–416.
58. Zaborin A, Smith D, Garfield K, Shakhsheer B, Kade M, *et al*. Membership and behavior of ultra-low-diversity pathogen communities present in the gut of humans during prolonged critical illness. *MBio*. 2014; 5:1–14.
59. Hayakawa M, Asahara T, Henzan N, Murakami H, Yamamoto H, *et al*. Dramatic changes of the gut flora immediately after severe and sudden insults. *Digestive diseases and sciences*. 2011; 56:2361–2365
60. Wu L, Estrada O, Zaborina O, Bains M, Shen L, *et al*. Recognition of host immune activation by *Pseudomonas aeruginosa*. *Science*. 2005; 29:774–777.
61. Zaborina O, Lepine F, Xiao G, Valuckaitė V, Chen Y, Li T, *et al*. Dynorphin Activates Quorum Sensing Quinolone Signaling in *Pseudomonas aeruginosa*. *PLoS Pathog*. 2007; 3:e35.
62. Kohler JE, Zaborina O, Wu L, Wang Y, Bethel C, *et al*. Components of intestinal epithelial hypoxia activate the virulence circuitry of *Pseudomonas*. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2005; 288:G1048–G105.
63. Roux A, Payne SM, Gilmore MS. Microbial telesensing: probing the environment for friends, foes, and food. *Cell Host Microbe*. 2009;6:115-1124.
64. Köhler T, Buckling A, van Delden C. Cooperation and virulence of clinical *Pseudomonas aeruginosa* populations. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106:6339–6344.
65. Wang M, Schaefer AL, Dandekar AA, Greenberg EP. Quorum sensing and policing of *Pseudomonas aeruginosa* social cheaters. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015; 112:2187–2191.
66. Meng J, Banerjee S, Li D, Sindberg GM, Wang F, *et al*. Opioid Exacerbation of Gram-positive sepsis, induced by Gut Microbial Modulation, is Rescued by IL-17A Neutralization. *Sci Rep*. 2015 3;5:10918.
67. Banerjee S, Sindberg G, Wang F, Meng J, Sharma U, *et al*. Opioid-induced gut microbial disruption and bile dysregulation leads to gut barrier compromise and sustained systemic inflammation. *Mucosal Immunol*. 2016;9:1418-1428.
68. Halang P, Toulouse C, Geißel B, Michel B, Flauger B, *et al*. Response of *Vibrio cholerae* to the Catecholamine Hormones Epinephrine and Norepinephrine. *J Bacteriol*. 2015;197:3769-3778.
69. Pande GS, Suong NT, Bossier P, Defoirdt T. The catecholamine stress hormones norepinephrine and dopamine increase the virulence of pathogenic *Vibrio anguillarum* and *Vibrio campbellii*. *FEMS Microbiol Ecol*. 2014;90:761-9.
70. Wells JCK, Nesse RM, Sear R, Johnstone RA, *et al*. Evolutionary public health: introducing the concept. *Lancet*. 2017;390:500-509.