

TRANSICIÓN DEMOGRÁFICA, ENVEJECIMIENTO Y MEDICINA PREDICTIVA

Por el Académico de Número
Excmo. Sr. D. José María Segovia de Arana*

INTRODUCCIÓN

La evolución de la medicina y de la asistencia médica es uno de los fenómenos más interesantes de nuestro tiempo. Los grandes avances de la medicina científica, acelerados en las últimas décadas, continúa su marcha arrolladora atráida por dos grandes horizontes: la medicina genómica y las neurociencias centradas en el estudio del cerebro.

Lo conseguido hasta ahora ha dado lugar a dos fenómenos extraordinarios: uno constituido por la llamada transición demográfica y el otro por la transición epidemiológica.

La transición demográfica es un término relativamente nuevo, introducido en 1953 por el demógrafo norteamericano Frank Notestein para indicar los cambios de natalidad y mortalidad que se producen en una determinada sociedad. En los países desarrollados se observa un aumento del número de personas adultas y ancianas en comparación con la infancia y adolescencia, de tal forma que el histograma de frecuencia que hace unos años era de tipo piramidal va adoptando ahora una forma cilíndrica. Al mismo tiempo las expectativas de vida se duplican prácticamente al ser ahora de 82 años para las mujeres y de 78 años para los hombres cuando a principios del pasado siglo el promedio era de 40 años para la mujer y 37 para el hombre. Las personas viven más tiempo y pueden por tanto desarrollar los hechos y situaciones que se han previsto para ellas, tanto en su salud, como en su enfermedad.

* Sesión del día 24 de enero de 2009.

Hasta hace poco tiempo se consideraba que la medicina era fundamentalmente curativa. Más tarde comenzaron a introducirse otros conceptos de la medicina como la preventiva, la rehabilitadora, la del deseo de sentirse mejor y recientemente, la medicina predictiva basada en la Genómica.

Otra forma de predicción esta relacionada con el estudio de las enfermedades y procesos que se padecen en la infancia y adolescencia y que también, de algún modo, pueden indicar los procesos posibles que acaso aparezcan años más tarde. Igualmente, cuando se estudiaban los tipos constitucionales se adscribían a cada uno de ellos preferentemente posibles enfermedades, por ejemplo hipertensión arterial en el tipo atlético, úlcera gastroduodenal en los individuos pícnicos, etcétera.

Por su parte la transición epidemiológica ha cambiado la prevalencia de enfermedades agudas de carácter infeccioso (cólera, fiebre tifoidea, sepsis meningocócica, tuberculosis, sífilis, etc.) por procesos crónico-degenerativos (cáncer, arterioesclerosis, demencias, diabetes tipo II)

El gasto sanitario financiado públicamente con carácter de universalidad para todos los ciudadanos, como ocurre en España con el sistema nacional de salud, va creciendo continuamente. Es paradójico considerar que cuanto más sana está la población hay mayor demanda de asistencia médica. Los procesos crónico-degenerativos consumen mucha asistencia, ya que, en general, no puede hacerse una medicina curativa, sino más bien de tipo paliativo o a lo sumo rehabilitadora. Por otra parte es frecuente la somatización de problemas familiares, laborales, etc. que terminan convirtiéndose en demanda de asistencia médica. El cambio a un mayor protagonismo de la medicina preventiva podría ser un comienzo de solución del gran problema actual del gasto sanitario a través de una educación sanitaria de la población que se acostumbra a evitar los riesgos que posiblemente conducen a la aparición de enfermedad.

Un paso más avanzado de este gran problema lo constituye la medicina predictiva que, tras los avances de la investigación científica médica, la denominada Biomedicina, puede predecir en un determinado individuo la enfermedad que posiblemente puede padecer pasados unos años y en la que podría en muchos casos evitarse su desarrollo con medidas adecuadas indicadas por el médico y el sistema asistencial. La medicina predictiva, además de salvar vidas, ahorraría gastos aunque al principio estos aumentarían por necesitarse más recursos, que se reducirían cuando esta modalidad de medicina se introdujese con pleno vigor y aceptación.

Conviene señalar que en la medicina predictiva no siempre se realizan las predicciones. Son más firmes las que tienen una base monogénica y más débiles

en su realización las que dependen de predicciones poligénicas. En todas hay posibilidades de evitarlas, retrasarlas o modificarlas de alguna manera por la persona que conoce su predicción, por sus familiares y sobre todo por el médico que dispone de la mejor información.

Como se ha indicado, la transición demográfica se refiere a los cambios que se producían en la natalidad y mortalidad en una determinada sociedad y que conducen al envejecimiento.

Notestein señalaba, en su libro *Economic Problems of Population Changes*, que las sociedades agrícolas tradicionales necesitaban altas tasas de fecundidad para compensar las altas tasas de mortalidad que tenían. En las sociedades primitivas, y como se ha señalado en las agrícolas, las tasas de fecundidad y de mortalidad son muy altas, pero las diferencias entre ellas es estrecha por lo que la población se mantiene estable a largo plazo. Esta fue la situación de todo el mundo hasta hace unos 300 años. Notestein señala que la urbanización, la educación y los cambios económicos y sociales concomitantes causaron una disminución de las tasas de defunción, en particular la mortalidad de menores de un año. Esta mortalidad era de 300 por 1.000, que ha descendido a 4 x 1.000 en la actualidad. Las tasas de fecundidad y de natalidad comenzaron a declinar a medida que los hijos pasaron a ser más costosos (en su educación, alimentación, socialización, etcétera).

El resultado global es que la población mundial que se había mantenido con pocos cambios, o con un cambio muy lento en el número de habitantes (desde unos 10.000 años antes de Cristo) se mantiene en cifras relativamente bajas hasta los comienzos del siglo XVIII, en que empieza a crecer hasta alcanzar los 6.500 millones de habitantes en la actualidad.

La transición demográfica no es la misma en todas las sociedades. La velocidad de los cambios difieren de un país a otro, provocando grandes disparidades con importantes repercusiones en la distribución de las rentas. En los países europeos, los avances de la medicina se han estado produciendo paulatinamente durante los últimos 250 años. Los cambios culturales y de mentalidad evolucionaron paralelamente, permitiendo un descenso acompasado de las tasas de natalidad. Por tanto, aunque la tasa de crecimiento de la población ha sido alta en Europa durante mucho tiempo, nunca habían alcanzado las características explosivas típicas de los actuales países subdesarrollados, en los que las tasas de mortalidad descienden mucho más rápidamente que las tasas de natalidad y de fecundidad, ya que los avances en la medicina occidental se extienden y se aplican con facilidad, mientras que los cambios culturales requieren mucho más tiempo.

Las sociedades maduras se caracterizan por tasas demográficas de fecundidad y natalidad más bajas con población estable. Esto constituye el fin de la tran-

sición demográfica que da lugar al envejecimiento de la población, lo que constituye un problema para todos los países desarrollados ya que no se garantizan las medidas asistenciales (sanidad, educación, pensiones, etc.) ni con el crecimiento económico (y más con la crisis actual) ni con el previsto según el crecimiento vegetativo (es decir el crecimiento lento de la población).

Durante la transición demográfica, el histograma de frecuencias (número de niños, jóvenes, adultos y viejos) tiene una clara forma de pirámide con generaciones jóvenes muy abundantes, generaciones adultas de tamaño medio y generaciones de viejos reducidas.

La transición demográfica ha terminado para los países desarrollados en los pasados años 60 y 70. Esto ha dado lugar a que las generaciones más abundantes no sean las más jóvenes sino las adultas, o incluso las viejas. El histograma de frecuencia adopta una forma en campana.

Una vez terminada la transición demográfica, que como se ha señalado acaeció en los países desarrollados en los años 60-70 del pasado siglo, el histograma de frecuencia adopta el aspecto de columna o de cilindro, que era el que tenía en el régimen antiguo de población antes de que se iniciara la transición demográfica. Es decir, la natalidad disminuye, las generaciones de jóvenes y adultos son iguales a las generaciones de viejos. Esto refleja el envejecimiento de la población.

Es conveniente señalar que actualmente, en los países desarrollados, hay un predominio de mujeres sobre los hombres. Las expectativas de vida son mayores en las mujeres (alrededor de 82 años) que en los hombres (unos 78 años). Los hombres se mueren antes.

CUADRO 1
Población
(Millones de habitantes)

Paleolítico superior 10.000 años a. C.	5 millones
Imperio Romano	150 millones
Comienzo siglo XVI	500 millones
Comienzo siglo XVIII	1.000 millones
Comienzo siglo XX	1.600 millones
Año 1960	3.000 millones
Año 2000	6.000 millones
Año 2009	6.500 millones

Dentro de los grandes cambios que están experimentando los países desarrollados destaca por su importancia, personal y social el tema de el "Envejecimiento humano" que sin duda esta haciendo cambiar los conceptos, hasta ahora admitidos, sobre las distintas edades del ser humano. Podría decirse, ante la gran prolongación de las expectativas de vida que "no estábamos preparados para vivir tanto".

La transición demográfica nos muestra que en los comienzos del siglo XX las expectativas de vida para el hombre eran de unos 38 años y para la mujer de 40 años. En la actualidad se estima que las expectativas del hombre son de 78 años y en la mujer de 82. En España, y en muchos países desarrollados, la proporción de personas mayores de 65 años, en el total de la población, es de un 14% y se estima que en el año 2026 será del 22%, alcanzándose en el 2050 la proporción de un 44%.

Las causas de este extraordinario cambio son numerosas y entre ellas naturalmente hay que contar con los grandes avances de la Medicina, pero también cambios por modificaciones en en la alimentación, menor sedentarismo y fundamentalmente la asombrosa disminución de la mortalidad infantil que en el siglo XIX era de un 300 por 1.000 y en la actualidad, en España, es del 3,8 por 1.000.

Se discute mucho cuál es la naturaleza del envejecimiento humano pero lo que es cierto es que no se trata de un proceso patológico, sino de una diferenciación terminal de algunos órganos, aparatos y sistemas del organismo cuyo final es la muerte. Con la edad hay una disminución de las reservas funcionales del organismo, que sólo se ponen de manifiesto cuando hay sobrecargas funcionales o situaciones de estrés. En efecto, muchas personas de edad avanzada, consideradas sanas, muestran funciones fisiológicas normales cuando están en reposo pero muestran insuficiencia de los sistemas orgánicos y de los mecanismos homeostáticos con los esfuerzos. Esta situación no puede considerarse enfermedad, pero facilita la aparición de enfermedades. La involución se manifiesta principalmente en la disminución funcional del sistema inmunitario, en el sistema nervioso central, en el sistema endocrino y en el aparato cardiovascular.

El envejecimiento afecta a todos los seres vivos del reino animal pero con caracteres distintos. En el ser humano el envejecimiento muestra características diferentes de unos sujetos a otros. En el aspecto corporal aparece canicie, la piel es seca y arrugada, se produce en ocasiones encorvamiento del tronco, hay menor rendimiento físico con fácil fatigabilidad, etc. Los cambios psicológicos son también evidentes y afectan al carácter, al temperamento, a la conducta, a la personalidad y cambios mentales como pérdida de memoria, siendo frecuente no recordar el nombre de las personas o de las cosas (anomia). Se dice que con el tiempo "nos parecemos cada vez más a nosotros mismos", es decir, nos parecemos cada vez más a nuestra caricatura.

Los cambios más notables del proceso de envejecimiento se producen en el cerebro, en el que hay una disminución de su peso con aumento del tamaño de los surcos. Se ha señalado por algunos autores que existiría atrofia de neuronas y que éstas no podrían regenerarse. Esto no parece ser cierto de una forma global, ya que efectivamente hay algunas zonas del hipocampo y de algunas partes de la corteza prefrontal en las que se han descrito atrofiaciones neuronales, aunque se está de acuerdo en admitir que lo importante de las alteraciones cerebrales del envejecimiento es el empobrecimiento de las dendritas con alteración de los diferentes neurotransmisores de las sinapsas principalmente la dopamina, el ácido glutámico y el GABA.

Se indica que cuando comienza el envejecimiento hay genes específicos que codifican proteínas inhibitorias de la replicación celular.

En conclusión puede admitirse que el envejecimiento primario, es decir la senescencia, parece ser la mejor opción, ya que ayuda a mantener la estabilidad y la identidad de la comunidad de células y de personas.

¿CÓMO SE HACEN VIEJOS LOS HUMANOS?

Los viejos interesan menos a la evolución, por lo que son más vulnerables que los adultos y que los jóvenes. La evolución los cuida menos, porque a la evolución le interesa la continuidad, la transmisión de la especie y el viejo ya no es tan fecundo como el adulto o el joven. La mujer que ya no es fértil cuando sobreviene la menopausia deja también de interesar a la evolución que ya no se preocupa de recomponer, de arreglar los desperfectos de las células, que antes, cuando el hombre y la mujer son fértiles, se corrigen bien y rápidamente por mecanismos de recomposición en la propia célula. En el viejo, por el desinterés de la evolución, los telómeros del cromosoma se agotan poco a poco y no se reponen porque la telomerasa, el fermento que repone el telomero, se cansa y no restablece el telomero gastado en los cromosomas. Incluso las células madre, células troncales que cuando están en forma son capaces de regenerar las células que hagan falta, no son tan eficaces, y tienen los telómeros gastados, como demuestran los trabajos de investigación de la doctora María Blasco del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa.

También en el viejo, los radicales libres, productos de oxidación metabólica, contribuyen al deterioro de sus células. Las células madre no funcionan como es debido porque sufren mutaciones en su DNA que cuando los individuos son jóvenes se corrigen, pero cuando envejecen también sus telómeros se acortan, se agotan lo que hace que dichas células madre no pueden ponerse en forma para

acudir a regenerar las células dañadas en el viejo. Estos aspectos de la cantidad del telomero que se encuentra en las células madre han sido descritos por los trabajos de la doctora María Blasco antes referidos.

El moderno concepto de medicina predictiva empezó a desarrollarse a partir del conocimiento del sistema de histocompatibilidad, adquiriendo más fuerza con los hallazgos de la medicina genómica.

Las ideas mantenidas por la patología constitucional se completaron en cierto modo con el análisis de los grupos sanguíneos en cada uno de cuyos tipos predominarían selectivamente ciertos procesos patológicos, indicando de esta forma una predisposición constitucional, aunque fuera difícil explicar los mecanismos íntimos implicados. Posteriormente, cuando se descubrió el sistema de histocompatibilidad, es decir, la estructura inmunológica de los seres vivos que los hace diferentes a unos de otros, pero que cuando hay cierto grado de identidad de sus componentes permiten la realización de trasplantes de órganos y de médula ósea de un individuo a otro, se vio que algunos antígenos de este sistema se presentaban con más frecuencia en algunas enfermedades, indicando la existencia de una predisposición constitucional condicionada genéticamente para padecer determinados procesos patológicos. Esa fue la base de la medicina predictiva.

Dausset define la medicina predictiva como la "identificación de individuos sanos que tienen predisposición a desarrollar una determinada enfermedad". La medicina predictiva también hace posible la identificación de individuos que no tienen tal predisposición o que incluso se encuentran protegidos por una especial resistencia genética. Por lo tanto, el objetivo de la medicina predictiva es identificar la susceptibilidad o la resistencia a determinadas enfermedades en el individuo sano.

La medicina predictiva es, por tanto, anterior a la preventiva, ya que la predicción permitirá conocer a los individuos que deben ser observados preventivamente dentro del círculo familiar o en el conjunto de la sociedad. El riesgo para estas personas puede incluso ser cuantificado si se compara en cada población estudiada el número de individuos enfermos que tienen uno o más de estos marcadores genéticos de riesgo con el número de sujetos que también están enfermos pero que no presentan ninguno de estos marcadores. Esto se conoce como "riesgo relativo". De esta forma, la medicina predictiva es principalmente probabilística

La medicina predictiva empezó a estudiarse e introducirse con los avances del proyecto "Genoma Humano", ya que al conocerse la estructura y funciones de los genes, podría saberse lo que éstos hacían y las posibilidades que representaban en el desarrollo de los seres vivos.

La medicina predictiva es la posibilidad de tratar en un sujeto enfermedades potenciales, que aún no se han producido, pero que llegarían a realizarse con el tiempo si se dieran las condiciones adecuadas en los individuos estudiados.

La medicina predictiva tendrá una enorme importancia en el futuro, cuando las técnicas actuales para detectar los genes alterados que van a producir la enfermedad, hagan que éstos sean bien conocidos y se pueda actuar sobre ellos, bien con la terapia génica, sustituyendo los genes alterados por otros normales, o bien introduciendo medicamentos "a la carta", es decir, específicos que actúen sobre el gen o los genes alterados que en su momento darían lugar a la enfermedad.

La medicina predictiva puede actuar también, aunque no pueda evitarlas, sobre el curso de las enfermedades, haciéndolas más asequibles a las terapéuticas actuales. En definitiva, la medicina predictiva podría aumentar la calidad de vida de muchos enfermos crónicos, afectados de diferentes patologías, haciéndolas más llevaderas.

Se estima que hay unas 6.000 enfermedades genéticas de posible diagnóstico por la medicina predictiva. Pero en la actualidad son sólo unas 1.000 las que tienen sus genes localizados. Hay test disponibles para unas 800 pero tratamientos efectivos sólo disponemos para algunas.

Aunque los avances científicos de la medicina son considerables, aún nos encontramos en las primeras etapas de la misma que debe alcanzar en los próximos años un desarrollo más efectivo.

La medicina predictiva tiene también sus peligros. Estos consisten en discriminar a un individuo; por ejemplo, en contratos laborales de los que podría ser apartado si se supiera su predisposición genética a determinadas enfermedades.

No conocemos aún las bases o condicionamientos genéticos de todas las enfermedades ni el papel preciso de las influencias ambientales sobre su aparición y desarrollo. Vamos sabiendo que incluso determinados genes pueden modificarse por influencias ambientales dando lugar a la llamada epigenética, capaz de modificar el gen o los genes de un individuo que pueden ser transmitidos modificados a sus descendientes.

Estas consideraciones son las que van en contra del llamado reduccionismo, que cree que los genes estudiados por la medicina predictiva lo pueden todo, como oráculos infalibles que se expresan y funcionan siempre sin influencias del ambiente y de las circunstancias de cada individuo. Este determinismo genético (es decir, considerar infalible el papel de los genes en la producción de la enferme-

dad), llevado hasta sus extremos, da lugar a numerosos problemas de carácter ético y legal como por ejemplo la negativa de compañías de seguros a asegurar a portadores de posibles genes defectuosos.

El determinismo, y su acompañante el reduccionismo, no tienen en cuenta que tener uno de los genes que pueden provocar cáncer no significa necesariamente que se va a producir esta enfermedad. Existe un amplio espectro de causas, además de las génicas, que pueden dar lugar a una enfermedad. El llamado globalmente cáncer puede ser producido por más de 250 causas diferentes. También existe un amplio espectro de virulencia en la mayoría de las enfermedades poligénicas. Los médicos saben que el ambiente y las condiciones de vida, incluidos los aspectos psicológicos de cada persona, pueden influir en el desarrollo de una enfermedad.

La medicina predictiva va a influir también en la terapia farmacológica con el empleo preciso de uno o varios medicamentos dirigidos contra la alteración génica descubierta. Todo esto es diferente de lo que ha venido ocurriendo con el empleo de medicamentos globales, muchas veces sintomáticos, que afectan simultáneamente a células o tejidos tanto normales como patológicos. En el futuro la identificación de alteraciones fisiológicas básicas producidas por genes determinados permitirán el empleo de medicamentos "específicos", incluso con dosificaciones adaptadas a cada enfermo, todo lo cual eliminará los efectos secundarios de los muchos medicamentos actuales que afectan por igual a células o tejidos sanos y enfermos. Para que esto pueda producirse en su día, el médico debe contar entonces con un perfil genético de su paciente, es decir con su DNA

En el desarrollo de la medicina predictiva. Hay dos protagonistas importantes: el médico y el ciudadano afectado por la predicción.

Al médico se le plantean dos situaciones: si la predicción no tiene remedio, ¿qué debe hacer? Acaso callarse, aunque no mentir. Hablar crudamente ante una predicción nefasta sería cruel para la persona afectada. Si, por el contrario, el médico conoce que la predicción puede evitarse, es decir, no realizarse si se adoptan medidas adecuadas, entonces el médico debe hablar con claridad, decir lo que conoce y convencer al paciente o a sus familiares para que adopten conductas y estilos de vida que impidan la realización de la predicción.

A nivel del individuo, se debe respetar la autonomía de cada sujeto, es decir, su capacidad de elección para que se realice o no el estudio de su ADN. En caso afirmativo hay que pedir por escrito la conformidad del estudio, e incluso especificar la amplitud del mismo (completo o restrictivo). En todo caso, las explicaciones y los resultados de las pruebas han de ser realizadas con absoluta claridad. Hay que respetar el derecho del paciente a saber o no saber.

A nivel familiar, cuando se trata de una enfermedad hereditaria recesiva (transmitida por ambos padres), es necesario realizar un estudio de la familia cuando el gen no clonado se aísla y tiene una secuencia conocida. En todo caso, hay que obtener el consentimiento de los miembros de la familia, los cuales pueden reaccionar de forma diferente, especialmente cuando se conocen los resultados capaces de provocar reacciones personales o familiares diversas (divorcios, problemas de herencia, etcétera).

En la persona que consulta pueden producirse varias situaciones ante resultados:

1. No querer saber nada, esgrimiendo su derecho a no saber a pesar de lo que le quieran informar.
2. Conocer pero no hacer caso de lo que le aconsejan por no creérselo o no querer creérselo.
3. Enterarse y hacer lo que le dicen, tranquilo, preocupado o deprimido

Desde el punto de vista social, el estudio genético reviste también mucha importancia por las implicaciones que pueda tener a nivel laboral o, como se ha dicho, en la solicitud de seguros de distinto tipo.

El médico tiene que estar siempre bien informado de los avances de la medicina genómica para que pueda dar adecuados consejos genéticos a sus pacientes en un terreno frecuentemente complejo, en el que existen numerosos componentes éticos, personales y sociales junto a los estrictamente médicos.

En todos los casos hay que introducir la duda, la posibilidad de que, a pesar de todo, la predicción no pueda realizarse, cualquiera que sea la conducta del médico, del paciente o de sus familiares. La razón es que no conocemos del todo las interrelaciones de unos genes con otros y de la Epigenética, es decir, de la modificación que los genes pueden experimentar con la influencia del ambiente o de la circunstancia, no sólo en la herencia de ese gen mutado, alterado, sino incluso por la propia acción del sujeto cuándo llegara el tiempo de realizarse la predicción. Todo ello es improbable pero existe el deber moral para el médico de manifestarlo.

Otras formas de medicina predictiva están basadas en el conocimiento de los procesos patológicos o afecciones que un individuo manifiesta al nacer o en los primeros años de su vida. Estos conocimientos, que son paralelos a los de la predisposición génica, se están estudiando cada vez más. Los problemas éticos o de conducta que plantean al médico o a las personas que le consultan son similares a los de la medicina predictiva basada en la Genómica.

La medicina predictiva es un gran avance de la medicina científica de nuestros días, un aspecto de la medicina que se suma a otros muchos factores del gran cambio de nuestra vida actual.

A pesar de su importancia, hay que tener en cuenta que los genes aún no se han terminado de estudiar en su extensión, correlaciones y funcionamiento en los seres vivos. Tampoco se conocen en toda su amplitud las numerosas circunstancias y factores que concurren con la predisposición genética a la aparición de una enfermedad

Los genes no lo son todo en la vida. El hecho de que aparezca uno o varios alterados no determina que en un futuro más o menos próximo se produzca la enfermedad señalada. Todo fenómeno, a pesar de los resultados de los estudios genéticos, es multifactorial, La enfermedad también lo es.

