

Ingrés d'Acadèmics corresponents

L'EPIDEMIOLOGIA: ESTUDIANT POBLACIONS PER A MILLORAR LA SALUT INDIVIDUAL

Roberto ELOSUA

Excel·lentíssim senyor President, molt Il·lustres Acadèmics, distingits col·legues, apreciats familiars i amics. Abans de començar, voldria expressar que és per a mi un honor haver estat convidat a ser membre corresponent d'aquesta Reial Acadèmia de Medicina, i poder participar per primera vegada amb aquest discurs d'incorporació davant de tots vostès, i manifestar el meu compromís de contribuir en les seves tasques en el futur. Moltes gràcies.

Voldria començar assenyalant que els dos professionals que hem estat convidats a ser membres corresponents de l'Acadèmia aquest any, el Dr Trilla i jo mateix, ho farem en la secció quarta d'Higiene i Medicina Social. Els dos treballarem en l'àrea d'Epidemiologia estudiant poblacions, i no pacients concrets. Aquest estudi no només té per objectiu millorar la salut de les poblacions, sinó també millorar la salut dels individus. Per aquest motiu el tema triat per a aquest discurs d'ingrés a la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya és "L'epidemiologia: Estudiant Poblacions per a Millorar la Salut Individual".

L'epidemiologia

L'epidemiologia és una disciplina científica que té com a objectius fonamentals (1): i) primer, determinar la magnitud dels diferents problemes de salut a nivell poblacional. Per exemple, conèixer la prevalença o la incidència d'una malaltia, per així conèixer quantes persones presenten una malaltia en un moment donat, o quantes l'han de presentar en un determinat període de temps; i, ii) segon, conèixer els determinants o els factors que s'associen amb el risc de presentar una malaltia, i poder així determinar-ne les causes.

El naixement de l'epidemiologia moderna

Es considera al Dr John Snow (1813-1858) com el pare de l'epidemiologia contemporània, per l'estudi dels brots de còlera de la ciutat de Londres de l'any 1854 (2). En aquell moment, es creia que el còlera es transmetia per l'aire, seguint la teoria dels miasmes. El Dr Snow

va formular la hipòtesi de la transmissió del còlera per l'aigua. Durant el brot de còlera, va confeccionar un mapa en el qual va assenyalat la localització de les llars on s'havia presentat algun cas mortal de la malaltia, i va observar que la majoria de les morts havien ocorregut en el districte del Soho, concretament en els voltants d'el carrer Broad, en aquest carrer hi havia una bomba per al subministrament d'aigua potable a la població. Aquesta bomba estava gestionada per la companyia Southwark & Vauxhall, que recollia l'aigua del riu Tàmesi a l'altura del centre de Londres. El Dr Snow va convèncer als administradors de Londres de tancar aquesta font, perquè estava convençut que era el focus de la infecció. Es va tancar la bomba del carrer Broad i es va controlar l'epidèmia. Posteriorment, la companyia va passar a extreure l'aigua d'una zona riu amunt del Tàmesi, sense que es reproduïssin els brots epidèmics al reobrir el subministrament d'aigua a la conca. Aquest exemple il·lustra com un estudi epidemiològic, a la població de Londres, va contribuir a identificar la font de la infecció, encara que no l'agent bacteriològic causal, i com una mesura de salut pública, com tancar la font i posteriorment moure el punt d'extracció de l'aigua, va tenir com a efecte el control de l'epidèmia de còlera, i així va millorar la salut dels habitants de Londres.

John Snow va presentar un ictus als 45 anys, mentre treballava al seu despatx com a metge quatre anys després del control de brot, i va morir 6 dies després. Aquesta mort posa també de manifest la rellevància que estaven començant a tenir un altre grup de malalties: les cardiovasculars.

El meu treball es centra en l'estudi de l'epidemiologia i la genètica d'aquestes malalties i es fonamenta en el treball de moltes persones relacionades amb l'estudi REGICOR (Registre Gironí del Cor) que va començar la seva marxa en l'any 1978 (3). Per aquest motiu utilitzaré el model de les malalties cardiovasculars com a exemple de com l'epidemiologia ha permès conèixer les causes d'aquestes malalties, dissenyar estratègies preventives que van des de la població a l'individu, i

com en l'actualitat estem fent un pas més amb l'estudi de la genètica de les poblacions .

L'estudi de les malalties cròniques: la recerca de les causes de la malaltia cardiovascular

A principis del segle XX, amb el control de les malalties infeccioses, gràcies a les mesures d'higiene i la utilització dels antibiòtics, sorgeix l'interès d'estudiar les malalties cròniques, i entre elles les malalties cardiovasculars, que es van convertir en la principal causa de mort a la primera meitat del segle XX. L'epidemiologia s'interessa per aquest grup de malalties i va començar a estudiar la patologia cardiovascular als anys trenta del segle XX, com a conseqüència d'aquests canvis observats en les causes de mortalitat.

En aquell moment, no es coneixien les causes d'aquestes malalties i es creia que eren la conseqüència d'un procés biològic irreversible i del destí (4). Un grup de professionals de la medicina va creure que, si s'identificaven les causes, es podrien dissenyar estratègies de prevenció d'aquest grup de malalties. Van aconseguir el suport de l'Institut de Salut Nord-americà i el 1948 es va posar en marxa l'estudi Framingham. Les hipòtesis dels investigadors eren que l'edat, el sexe masculí, la hipertensió, hipercolesterolèmia, consum de tabac, consum d'alcohol, el sedentarisme, l'hipotiroïdisme, l'hematòcrit, el pes, la diabetis mellitus i la gota s'associaven amb un major risc de malaltia cardiovascular. L'any 1948, 5209 homes i dones de 30 a 60 anys van participar de forma voluntària en l'estudi. 7 anys després, 37 persones havien presentat un infart de miocardi. Aquestes persones tenien majors nivells de colesterol i de pressió arterial. En seguiments posteriors es va confirmar la rellevància d'aquests factors en l'aparició de malalties cardiovasculars i també van aparèixer altres com el consum de tabac, la falta d'activitat física, la diabetis, etc. Aquests resultats també es van observar en altres estudis poblacionals.

Els investigadors de l'estudi Framingham van encunyar el terme "factor de risc" (5), que posteriorment s'ha definit com un element o una característica mesurable, que té una relació causal amb la malaltia, i que constitueix un factor predictiu independent i significatiu del risc de presentar la malaltia d'interès. Aquest estudi continua actiu avui en dia, amb el seguiment de la segona i la tercera generació dels participants originals, i tant els investigadors de l'estudi, tot el personal de

l'estudi i, sobretot, els participants mereixen el nostre homenatge, per la gran quantitat de coneixements generats i per la seva rellevància en la prevenció cardiovascular.

La prevenció: des de la població a l'individu.

El descobriment d'aquests "factors de risc" associats amb l'aparició de la malaltia va suposar un canvi dramàtic en l'exercici de la medicina, que va passar de la fatalitat del destí al coneixement de les causes, la identificació dels individus amb major risc i finalment, la prevenció de la malaltia.

La prevenció pot utilitzar dues estratègies ben diferenciades: poblacional o individual.

i.- l'estratègia poblacional, basada en la idea de Geoffrey Rose que l'aproximació preventiva més efectiva és desplaçar la distribució dels factors de risc cap a l'esquerra (6), ja que les diferències en la distribució dels factors de risc entre poblacions són més importants que les diferències existents entre individus d'una mateixa població. Si coneixem les causes de la malaltia, i aquestes causes es poden eradicar totalment o parcialment, aquesta eradicació té un gran impacte en la salut de la població. Un exemple d'una estratègia a nivell poblacional és la legislació sobre el consum de tabac als llocs públics de l'any 2006. Analitzant dades de l'estudi REGICOR (Registre Gironí del Cor), hem pogut quantificar que aquesta llei va tenir com a conseqüència una reducció en la incidència d'infart agut de miocardi del 11% en la nostra població (7). I demostra com una mesura que afecta tota la població té un gran impacte sobre la magnitud de la malaltia a nivell poblacional.

ii.- l'estratègia d'alt risc, es fonamenta en la identificació d'individus d'alt risc, i en l'establiment de mesures preventives intensives per controlar els factors que augmenten el risc en aquesta persona, mitjançant la modificació d'estils de vida o la utilització de fàrmacs si fos necessari. Els investigadors de Framingham van ser també pioners en el desenvolupament de models predictius per intentar identificar els individus amb major probabilitat de presentar la malaltia cardiovascular en el futur, van desenvolupar les funcions de risc (8). Aquestes funcions es poden adaptar a diferents poblacions, com hem fet amb la funció REGICOR (9), i són les que utilitzem avui en dia a les nostres consultes per decidir la intensitat de les mesures preventives a nivell individual.

Hi ha un debat obert sobre quin tipus d'estratègia de prevenció és més eficaç i efectiva a nivell poblacional per aconseguir reduir la càrrega de malaltia. Probablement, el debat es degui al fet que les dues estratègies són vàlides i s'han de combinar per aconseguir aquest objectiu comú de la prevenció.

Un pas més enllà: de la població al gen.

En els últims anys hem continuat avançant i aprofundint en el coneixement de les causes i mecanismes que expliquen les malalties cardiovasculars. Un exemple paradigmàtic d'aquest camí ha estat la cruïlla de camins i les sinergies entre l'epidemiologia i la genètica, dues disciplines molt allunyades però que han sabut complementar-se per continuar avançant en el coneixement.

Els últims 8 anys hem fet passos fermes en el coneixement de les bases genètiques de les malalties cardiovasculars més importants: la cardiopatia isquèmica i les malalties cerebrovasculars. Actualment ja coneixem aproximadament uns 50 gens en els que hi ha variants genètiques que determinen la susceptibilitat individual a presentar un infart de miocardi (10). Però per a què serveix aquest coneixement? I, ¿com pot millorar la salut de l'individu i de la població?

El descobriment de les bases genètiques de les malalties cardiovasculars ens està servint per conèixer millor els mecanismes relacionats amb el seu desenvolupament. La genètica ha ressaltat el paper que els lípids, la inflamació i la immunitat tenen en aquest procés (10).

També està sent útil per identificar noves dianes terapèutiques. L'any 2003 es va identificar que unes mutacions en el gen PCSK9 causaven hipercolesterolèmia familiar (11). En els anys següents es va descobrir que la proteïna PCSK9, que s'expressa sobretot en el fetge, s'unia al receptor de les LDL i el destruïa, de manera que les cèl·lules hepàtiques no podien captar l'LDL circulant per eliminar-ho i els nivells en sang augmentaven. Avui ja tenim uns fàrmacs, que estan en fase de desenvolupament en assaigs clínics en fase III, que han demostrat reduccions molt importants dels nivells de colesterol LDL circulant (12) i s'està avaluant si també redueixen el risc de presentar esdeveniments cardiovasculars clínics.

Finalment, aquest coneixement també pot ser útil en alguns subgrups de la població per millorar l'estimació

del risc cardiovascular i així identificar millor als individus que es podrien beneficiar d'una estratègia de prevenció més intensiva. Diferents estudis han demostrat que la informació genètica pot millorar la classificació en categories de risc especialment als individus amb risc moderat (13). Nosaltres pensem que la utilització d'aquest tipus de proves han de ser realitzades sota la sol·licitud d'un professional sanitari amb formació en genètica, i sent conscients que en malalties complexes com la cardiopatia isquèmica aquestes proves no són diagnòstiques, sinó que la seva utilitat és millorar la predicció del risc d'emmalaltir en el futur.

Retorn als orígens

Les malalties cardiovasculars continuen sent avui, com ho eren en la meitat del segle passat, la principal causa de mort, i són responsables d'una gran morbiditat en la nostra població. El coneixement generat pels estudis epidemiològics ha permès dissenyar estratègies de prevenció que estan demostrant ser efectives. Però encara queda camí per recórrer en la prevenció cardiovascular:

I)- La potenciació d'estratègies poblacionals com podrien ser la reducció del contingut de sal i greixos mono insaturats dels aliments preparats; l'educació, sobre tot en els nens, en estils de vida saludables. En aquestes campanyes a nivell poblacional hauríem de ser capaços d'utilitzar les mateixes estratègies que ja utilitzen les grans companyies per augmentar les seves vendes, com són la publicitat, el màrqueting i les xarxes socials.

II)- Potenciar també les estratègies a nivell individual, des del sistema sanitari garantint l'equitat i l'accés a tota la població, i millorant el control dels factors de risc cardiovascular dels nostres pacients. I des del propi individu, donant suport també la seva capacitat per gestionar i millorar la seva salut.

III)- I finalment, no podem oblidar-nos de promocionar i donar suport a la investigació. Sense investigació no hi ha progrés i ens queda encara molt camí per recórrer i moltes sendes per descobrir.

Agraïments

No voldria acabar sense reconèixer i agrair el mèrit de moltes persones i Institucions. En primer lloc, voldria agrair a tots els membres de l'estudi REGICOR, investigadors, estadístics, personal d'infermeria, tècnics de laboratori, personal de suport administratiu i logístic per tota la feina feta durant aquests 36 anys

de camí, iniciada el 1978. Una menció especial al Dr Marrugat, que ha estat el meu mentor, i té tot el meu reconeixement i el meu més profund agraïment per incorporar-me a aquesta aventura de la recerca biomèdica. En segon lloc, a la nostra institució l'IMIM, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques pel seu suport al llarg d'aquests anys. Voldria també agrair a la meua família, pel seu suport incondicional durant tots aquests anys: a la meua família política per tota la seva empena i energia, als meus pares per haver-me transmès la cultura de l'esforç, als meus fills Marc, Iker i Nerea, i a la meua dona Miriam, per la seva companyia, tan lluny però tan a prop.

Moltes gràcies a tots de tot cor.

Referències

- 1.- A dictionary of epidemiology. Miquel Porta (Ed). Oxford 2014.
- 2.- Snow J. On the mode of communication of cholera. In: Snow J, ed. Snow on Cholera. New York: Hafner Publishing Co; 1965:ii-139.
- 3.- Bardají A. REGICOR: 35 years of excellence in cardiovascular research. *Rev Esp Cardiol* 2013;66:923-5.
- 4.- Dawber TR, Moore FE, Mann GV. Coronary heart disease in the Framingham Study. *Am J Public Health* 1957;47:4-24
- 5.- A simposium: measuring the risk of coronary heart disease in adult population groups. *Am J Public Health* 1957; 47: 1-63.
- 6.- Rose G. Sick individuals and sick populations. *Int J Epidemiol*. 2001;30:427-32.
- 7.- Agüero F, Dégano IR, Subirana I, Grau M, Zamora A, Sala J, Ramos R, Treserras R, Marrugat J, Elosua R. Impact of a partial smoke-free legislation on myocardial infarction incidence, mortality and case-fatality in a population-based registry: the REGICOR Study. *PLoS One*. 2013;8:e53722.
- 8.- D'Agostino RB Sr, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P; CHD Risk Prediction Group. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA*. 2001;286:180-7.
- 9.- Marrugat J, Vila J, Baena-Díez JM, Grau M, Sala J, Ramos R, Subirana I, Fitó M, Elosua R. [Relative validity of the 10-year cardiovascular risk estimate in a population cohort of the REGICOR study]. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:385-94.
- 10.- The CARDIoGRAMplusC4D Consortium. Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease. *Nature Genetics* 2011;45:25-33.
- 11.- Abifadel M, Varret M, Rabès JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, Cruaud C, Benjannet S, Wickham L, Erlich D, Derré A, Villéger L, Farnier M, Beucler I, Bruckert E, Chambaz J, Chanu B, Lecerc JM, Luc G, Moulin P, Weissenbach J, Prat A, Krempf M, Junien C, Seidah NG, Boileau C. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*. 2003;34:154-6.
- 12.- Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GD, Stahl N, Logan D, Smith WB, Lisbon E, Gutierrez M, Webb C, Wu R, Du Y, Kranz T, Gasparino E, Swergold GD. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2012;366:1108-18.
- 13.- Lluís-Ganella C, Subirana I, Lucas G, Tomás M, Muñoz D, Sentí M, Salas E, Sala J, Ramos R, Ordovas JM, Marrugat J, Elosua R. Assessment of the value of a genetic risk score in improving the estimation of coronary risk. *Atherosclerosis*. 2012;222:456-63.