

ASPECTOS ÉTICOS Y SOCIALES DE LA MEDICINA PREDICTIVA

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

INTRODUCCIÓN

El fin de la medicina ha sido siempre curar las enfermedades, restablecer la salud, aliviar los sufrimientos y consolar al enfermo. Estos son los postulados de la medicina curativa o sanadora. Estas tres actividades han tenido diferente representación a lo largo de la historia. Para ser realmente efectiva en la tarea de curar, la medicina tenía que conocer las causas, los mecanismos de la enfermedad, es decir, su etiología y patogenia y su repercusión en el organismo, para conseguir un diagnóstico y si era posible establecer un tratamiento que combatiera la enfermedad y la hiciera desaparecer. Todo esto ha sido el cometido de la medicina científica que comienza a finales del siglo xx. En estos momentos la medicina científica está sustituyendo a la medicina empírica, dogmática, encubridora de ignorancia. La medicina aliviadora fue también progresando a medida que lo hacía la medicina científica que descubría y ponía en manos de los médicos procedimientos y armas terapéuticas que aunque no se conocieran con precisión las causas o los mecanismos de la enfermedad podían aliviar la condición del enfermo mediante un tratamiento sintomático. La medicina paliativa actual es una expresión extrema de la medicina aliviadora. La medicina consoladoras se ha ejercido siempre. La tarea de consolar tiene muchas facetas, procedimientos y variantes. El enfermo, desconsolado, con ansiedad y preocupación añadidas a su enfermedad, siempre está predisuesto éste sobre la enfermedad de su paciente. También ahora, en pleno ejerci-

* Sesión del día 16 de marzo de 2004.

cio de la medicina científica, el consuelo que el médico puede dar con sus explicaciones objetivas pero teñidas de afecto, sigue siendo necesario incluso para el enfermo transformado actualmente en un usuario del servicio médico público. También ese paciente necesita ser consolado incluso cuando se convierte en demandante injustamente crítico con la asistencia recibida. Esto es así, porque la desnuda información objetiva sobre el diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico puede por sí misma ser también fuente de ansiedad, preocupación y desconsuelo.

Otro tipo de medicina es la preventiva cuya evolución ha sido paralela en muchos aspectos al de la medicina científica al conocerse los factores de riesgo ambientales que se procuraba eliminar mediante la higiene pública y la posibilidad de prevenirlos, en el caso de las enfermedades infecciosas, mediante las correspondiente vacunas (viruela, poliomielitis, sarampión, etc.). Durante mucho tiempo la medicina preventiva se orientaba en líneas generales para toda la población como si ésta fuese uniforme. No se reparaba en el hecho de que había personas que incluso en medio de grandes epidemias no enfermaban aunque estaban expuestas a las mismas circunstancias patógenas que el resto de la población. La medicina preventiva se concebía de forma colectiva y aunque el individuo se beneficiaba de las medidas generales era preciso reforzarlas con actuaciones de tipo personal. El paso siguiente ha sido el de la medicina preventiva individual, expresada muchas veces en la denominada medicina clínica preventiva en la que el médico aprovechaba la entrevista clínica con su paciente y sus familiares para señalar las medidas convenientes para su salud.

CONCEPTO DE SALUD

La salud no es simplemente la ausencia de enfermedad. La adquisición de la idea de salud es un proceso de evolución cultural que empieza a perfilarse cuando se pasó de la vida nómada a la vida agrícola y empieza a distinguirse el dolor del no dolor y se percibe la diferencia entre tener y no tener enfermedad. Es preciso distinguir entre la salud personal en cuyo concepto intervienen muchos factores y la salud colectiva que se asienta principalmente en bases estadísticas y en indicadores significativos que pueden ser medidos y contados. La salud es un valor fundamentalmente personal que puede ser construido, lo mismo que la personalidad del individuo, a partir de los valores sociales, culturales e históricos imperantes en la sociedad en que se vive. Schaefer dice que «las definiciones de salud y enfermedad están profundamente condicionadas por las sociedades, las culturas y las épocas». Diego Gracia afirma que la salud no es primariamente un «hecho» sino un «valor» y carece de sentido desligarlo del sistema de valoración propio de cada

sociedad. Y añade «salud no es bienestar sino capacidad de posesión y apropiación del propio cuerpo». La conocida definición de la Organización Mundial de la Salud establece que «la salud no es sólo ausencias de enfermedad sino un estado de completo bienestar físico, mental y social». Esta definición, aunque utópica, ya que nadie estaría sano si tiene que alcanzar un completo estado de bienestar, ha tenido la virtud de producir una mentalidad que coloca a la medicina en un mundo mucho más amplio, con mayor responsabilidad social, obligándola a que su actividad se manifieste en grandes programas que tienen por objeto combatir la enfermedad y promover la salud de forma conjunta.

La salud colectiva es la expresión de la suma de los estados de salud y enfermedad de los individuos que forman una sociedad. Los factores que estructuran una sociedad y que influyen en la vida de cada uno de sus miembros son también expresión de la salud de esa sociedad en función de su valor intrínseco y de la influencia que ejerce sobre cada persona. La salud de la sociedad es el núcleo de la Sanidad moderna que se ha convertido en el gran escenario público de la vida en los países desarrollados.

PREDISPOSICIÓN PATOLÓGICA

Siempre se ha querido relacionar la constitución de un individuo con la presentación de ciertas enfermedades. La medicina antigua estuvo dominada por la teoría filosófica de los cuatro humores: la sangre, la flema o pituita, la cólera o bilis y la melancolía o atrabilis. Estos humores estaban relacionados con los cuatro elementos que constituían la cosmogonía primitiva que eran: la tierra, el fuego, el agua y el aire. La enfermedad estaba producida por el desequilibrio de los elementos fundamentales, de los humores que componen el cuerpo y según fuera el desequilibrio se producían temperamentos diferentes: sanguíneo, flemático, colérico o melancólico, cada uno de los cuales desembocaba en enfermedades propias. El tratamiento en todo caso consistía en restablecer el equilibrio evacuando los humores sobrantes o malos humores, mediante sangrías, purgas, vomitivos o sustancias diaforéticas. Más adelante, con el desarrollo de la medicina clínica empezaron a definirse los tipos constitucionales, caracterizados por ciertos rasgos somáticos, fisiológicos y psicológicos, que muestran una mayor frecuencia de ciertas enfermedades y por consiguiente una predisposición a las mismas. En 1921, Krestchmer introdujo una clasificación tipológica que tuvo una amplia difusión señalando para los sujetos adultos los siguientes cuatro tipos fundamentales: el leptosomático con su variedad de asténico, el atlético, el pícnico y el displásico. El tipo leptosomático corresponde a sujetos delgados con cabeza ovoide o alargada, cara de perfil angu-

lar, mandíbula inferior poco desarrollada, cuello largo y delgado, tórax estrecho y largo y abdomen aplanado. Los individuos pertenecientes a ese tipo solían presentar hipertensión, astenia, ptosis visceral y padecían jaquecas, úlcera gastroduodenal, hipertiroidismo y tuberculosis pulmonar. Psíquicamente podía presentarse en ellos esquizofrenia o temperamento esquizoide o esquizotímico. Los pertenecientes al tipo atlético presentaban un esqueleto fuerte, con amplio desarrollo muscular, mandíbula inferior robusta, contorno ovoide de la cabeza, clavículas prominentes, cuello musculoso, hombros anchos, pelvis estrecha y vientre plano. Eran propensos a la hipertensión arterial y a la epilepsia. En ellos predominaba el temperamento esquizoide. El tipo clínico denominado también pletórico o digestivo está constituido por individuos de estatura mediana, rechonchos, de peso superior al de su talla con cabeza ancha y aplanada, tendencia a la calvicie, cuello corto y brazos y piernas más bien cortos, tórax cilíndrico y vientre ancho y prominente. Las enfermedades más frecuentes dentro de este tipo son la arterioesclerosis, la hipertensión arterial, accidentes cerebrovasculares, infarto de miocardio, obesidad, diabetes tipo II, litiasis biliar, artrosis, gota y desde el punto de vista psíquico, temperamento bipolar o tendencias maníaco depresiva. Los tipos displásicos son más bien patológicos y están constituidos por gigantismos, enanismos, infantilismos, etc.

Contra el determinismo de la patología constitucional se manifestaron los autores que pusieron en marcha la patología psicosomática que preconizaba una patología personal fundada en la propia vida del enfermo. Para Siebeck, el curso que adopta una enfermedad depende fundamentalmente del enfermo, de su actitud hacia la vida y de su situación en ella. Todo enfermo no sólo tiene su «enfermedad», sino que él mismo y su destino «hacen su enfermedad», la historia morbo-sa es siempre una biografía.

LA MEDICINA PREDICTIVA

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 dife-

rentes 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. Esta fue la base de la medicina predictiva.

El sistema HLA (complejo de Antígenos Leucocitarios Humanos) está compuesto por cinco genes principales (A, B, C, DR, DQ) agrupados en el cromosoma 6. Cada uno de sus genes tiene variantes denominadas alelos que en algunos casos son numerosos como por ejemplo en el gen B donde son varios centenares. Cada persona recibe un conjunto de genes variantes, uno de su padre y el otro de su madre. La combinación de esas variantes puede alcanzar cifras astronómicas. La combinación particular de esas variantes es el sello de la individualidad de cada persona. Los productos de estos genes o antígenos, se encuentran en forma de moléculas de HLA en la superficie de todas las células nucleadas del cuerpo y son muy polimorfos en la población. Así, por ejemplo, se encuentran más de cien alelos en el antígeno HLA-A, más de 200 en el HLA-B y 50 en el HLA-C. La función de todas estas moléculas es hacer reaccionar las defensas del organismo contra el ataque externo, distinguiendo lo que es ajeno de lo propio.

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 incluso puede 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.

En las últimas décadas se han descubierto las asociaciones entre muchas enfermedades y el sistema HLA. Así, por ejemplo, se ha descrito una asociación fre-

cuenta de tuberculosis con la presencia de antígenos HLA-DR2; una correlación de la progresión lenta de la infección por VIH con varios haplotipos de HLA; protección frente al paludismo en individuos que presentan los antígenos HLA-B y DRB1. De estas asociaciones la más destacada es la de la espondilitis anquilopoyética que está asociada con la variante B 27 del gen HLA-B. Los hombres que presentan ese marcador tienen un riesgo 600 veces mayor en desarrollar esta enfermedad que quienes no lo tienen. En reumatología se ha utilizado esta prueba en el diagnóstico y tratamiento de la espondilitis y también para identificar a niños con riesgo en familias afectadas. La molécula B27 participaría por sí misma en la patogenia de la enfermedad. Muchas asociaciones se producen en relación con enfermedades autoinmunes y afectan a varios órganos de la economía como el páncreas en el caso de la diabetes juvenil, las suprarrenales en la miastenia, el sistema nervioso en la esclerosis múltiple o bien en las articulaciones en el caso de la artritis reumatoide.

MEDICINA GENÓMICA

El gran desarrollo experimentado por la medicina genómica está permitiendo ampliar brillantemente el concepto de medicina predictiva al identificarse alteraciones genéticas que tras el estudio epidemiológico pueden señalar predisposiciones más o menos precisas para el padecimiento de algunas enfermedades.

Todos los grandes avances de la genética molecular están conduciendo a nuevos soportes de la medicina clínica en los más variados aspectos. La práctica de la medicina se va a transformar profundamente al tener que intervenir en el estudio de la predisposición para ciertas enfermedades muy frecuentes identificando los factores de riesgo tanto los existentes en el individuo como en el ambiente externo y que en conjunción con otros factores puedan dar lugar a la aparición de la enfermedad.

Existen procesos patológicos que son debidos exclusivamente a la alteración de un solo gen y que constituyen las enfermedades monogénicas en las que las influencias del medio externo son escasas ante la fuerte penetración que tiene el gen incriminado. Como enfermedades monogénicas pueden señalarse las siguientes: neurofibromatosis, síndrome de Marfan, hipercolesterolemia familiar, enfermedad de Huntington, riñón poliquístico del adulto, retinoblastoma, etc. En todos estos procesos el estudio genotípico confirma el diagnóstico clínico y determina el estado de los familiares con riesgo de padecer la enfermedad suministrando las bases para un consejo genético. Igualmente permite detectar a las personas

susceptibles a un determinado medicamento que puede tener efectos catastróficos para el individuo. Esto ocurre en sujetos con un déficit de un fermento, la glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa en los que se produce un trastorno hemolítico al tomar analgésicos, sulfamidas o antipalúdicos.

Las enfermedades multifactoriales con bases poligénicas son extraordinariamente frecuentes y en ellas se produce una interacción entre múltiples genes y factores ambientales que conducen a la realización de la enfermedad en un determinado individuo. Al fin y al cabo lo que ocurre en estos procesos patológicos multifactoriales, es un proceso semejante al del desarrollo del ser humano sometido su genoma a las múltiples influencias de su entorno social que van formando y modulando su persona, su inteligencia, sus hábitos, estilos de vida, etc. Un ejemplo de rasgo patológico complejo es el de la diabetes mellitus tipo I, insulín-dependiente, en la que el agrupamiento familiar parece implicar al menos a diez genes además del gen de la insulina. Ninguno de estos genes parece tener papel predominante en este tipo de diabetes. En otras ocasiones, hay un gen que predomina pero que puede ser diferente de una familia a otra en cuyo caso se habla de heterogeneidad genética. En el cáncer de mama hereditario puede producirse una mutación en el gen BRCA1 en el cromosoma 17 o bien en el gen BRCA2 del cromosoma 13. El cáncer de colon puede estar originado por mutaciones en el gen de la poliposis hereditaria colónica del cromosoma 5 o bien estar producido por mutaciones en otros genes que dan lugar al cáncer colónico hereditario no polipoideo.

Otra enfermedad multifactorial es la arterioesclerosis que puede ser debida a un único gen como ocurre en la hipercolesterolemia familiar o alteraciones de la apolipoproteína E o por variaciones en la apolipoproteína B, o en receptores de lipoproteínas, etc. También en la génesis de este proceso pueden influir alteraciones de los genes del sistema de la coagulación, genes de adherencia de leucocitos, células endoteliales y otros muchos más.

Cuanto más se ha ido avanzando en el conocimiento del genoma, más han ido desvelándose sus laberintos y su complejidad. La mayor parte de los genes reaccionan con otros genes y lo mismo que ocurre en la sociedad humana, hay genes más o menos dominantes y otros más o menos subordinados. Por otra parte, su expresión puede quedar modificada por muchos acontecimientos moleculares provocados por la interacción con el mundo exterior. Dejando aparte las enfermedades monogénicas, muy raras, la historia del individuo adulto puede compararse a un saco sin fondo donde convergen infinidad de factores diversos y complejos de cuya interacción surge el individuo sano o enfermo.

ASPECTOS ÉTICOS Y SOCIALES DE LA MEDICINA PREDICTIVA

Aunque los avances científicos de la medicina son considerables, aún nos encontramos en las primeras etapas de la medicina predictiva la cual debe alcanzar en los próximos años un desarrollo más efectivo. La medicina predictiva basada en probabilidades suscita muchas cuestiones delicadas que Dausset agrupa en tres niveles: 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 es necesario obtener el consentimiento de los miembros de la familia, los cuales pueden reaccionar de forma diferente, especialmente cuando se conocen los resultados que pueden provocar reacciones personales o familiares diversas (divorcios, problemas de herencia, etc.).

Cuando los genes nocivos han sido clonados el estudio de la familia no es preciso, ya que entonces los genes se pueden estudiar directamente en el individuo afectado mediante una prueba directa.

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

En todo caso el médico debe estar bien informado sobre los avances de la medicina genómica que le permitan dar adecuados consejos genéticos a sus pacientes en un terreno con frecuencia complejo en el que existen numerosos componentes éticos, personales y sociales junto a los estrictamente médicos.

BIBLIOGRAFÍA

FUNDACIÓN BBV DOCUMENTA, *Proyecto Genoma Humano: Ética*, Fundación BBV, Bilbao.

LACADENA, J. R., *Genética General. Conceptos fundamentales*, Ed. Síntesis, Madrid, 1999.

WATSON, J. D., *The Human Genomic Project*, Science, 248, 44, 1990.

DAUSSET J., *Progress of Clinical Immunology*, Ed. Grune Stratton, 1972, I, 183.

— *El genoma humano*, Ed. Complutense, S.A., Madrid, 2002.