



UNIVERSITAT DE VIC
UNIVERSITAT CENTRAL
DE CATALUNYA

LLIÇÓ INAUGURAL **2019-2020**

SALUT I POBLACIÓ:
DE L'ESTUDI DE POBLACIONS
A LA MEDICINA DE PRECISIÓ

Dr. Roberto Elosua

Catedràtic de Salut i població de la Facultat de Medicina



SCIENTIAE PATRIAEQUE
IMPENDERE VITAM

Universitat de Vic - Universitat Central de Catalunya

Lliçó inaugural

2019-2020

**SALUT I POBLACIÓ:
DE L'ESTUDI DE POBLACIONS
A LA MEDICINA DE PRECISIÓ**

Dr. Roberto Elosua

Abans de començar, voldria expressar que és per a mi un honor haver estat convidat a participar en aquest acte d'inauguració del Curs Acadèmic 2019-2020 de la Universitat de Vic - Universitat Central de Catalunya. A més a més, en aquesta ocasió tinc la responsabilitat de representar per primera vegada a tot el personal de la Facultat de Medicina de la nostra Universitat. Moltes gràcies.

Com a metge, durant molts anys de la meva trajectòria professional he realitzat tasques assistencials, visitant malalts amb la noble intenció de millorar el seu estat de salut i la seva qualitat de vida. En els darrers anys, la meva tasca s'ha centrat en la recerca, en l'àrea de les malalties cardiovasculars, estudiant des de la magnitud del problema d'aquestes malalties a la nostra població fins als seus determinants genètics. Des de fa tres anys, coincidint amb l'inici del grau de Medicina, a la UVic-UCC, també soc docent universitari. En la meva trajectòria professional hi conflueixen, doncs, l'assistència, la recerca i la docència mèdiques, des d'una perspectiva que va de l'estudi de poblacions a l'estudi de la genètica.

Per aquest motiu, el tema triat per aquesta lliçó d'inauguració del curs acadèmic és "Salut i població: de l'estudi de poblacions a la medicina de precisió" incorporant les vessants de recerca, assistència i les seves implicacions en la formació dels futurs metges.

I. La recerca en salut

La recerca en salut té dos objectius fonamentals¹: primer, determinar la magnitud dels diferents problemes de salut a nivell poblacional. Per exemple, conèixer la prevalença o la incidència d'una malaltia, per conèixer quantes persones presenten una malaltia en un moment donat, o quantes l'han de presentar en un determinat període de temps; i, segon, conèixer els determinants o els factors que s'associen amb el risc de presentar una malaltia i poder-ne determinar les causes i, finalment, poder modificar la història natural de les malalties des de la prevenció, la curació o la millora del seu pronòstic o la qualitat de vida.

a. Un exemple històric

Un exemple històric d'aquesta recerca i del seu impacte a la salut és l'estudi dels brots de còlera de la ciutat de Londres de l'any 1854². En aquell moment es creia que el còlera es transmetia per l'aire. El Dr. John Snow (1813-1858) 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 assenyalar 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 al districte del Soho, concretament als voltants del 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 en 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 s'identifiqués 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 va millorar la salut dels habitants de Londres.

El Dr. Snow va presentar un ictus, quatre anys més tard, quan tenia 45 anys, i va morir sis dies després. Aquesta mort posa també de manifest la rellevància que estaven començant a tenir un altre grup de malalties: les cardiovasculars.

b. 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 a la utilització dels antibiòtics, augmenta la rellevància de 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.

En aquell moment no es coneixien les causes d'aquestes malalties i es creia que eren la conseqüència d'un procés biològic irreversible i de la fatalitat del destí³. 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. Una altra vegada, un estudi poblacional per esbrinar les causes de les malalties cardiovasculars. 5.209 homes i dones de 30 a 60 anys van participar de forma voluntària a l'estudi, i set 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 factors, com el consum de tabac, la falta d'activitat física, la diabetis, etc. Aquests resultats també es van observar i confirmar en altres estudis poblacionals.

Els investigadors de l'estudi Framingham van encunyar el terme “factor de risc”⁴, però aquest estudi 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 cardiovascular.

c. Les dades òmiques i la recerca cardiovascular

En el darrers 10 anys hem assistit i participat en un canvi en el paradigma de la recerca biomèdica. L'avanç en el coneixement del genoma humà i la disponibilitat de noves tecnologies ha permès la generació de gran quantitat de dades òmiques (genoma, epigenoma, transcriptoma, proteoma, metaboloma, microbioma) que ens han permès avançar en el coneixement de les bases genòmiques de malalties rares i freqüents⁵.

Hem fet passos fermes en el coneixement de les bases genètiques de la cardiopatia isquèmica i les malalties cerebrovasculars. Per arribar fins aquí els investigadors hem format consorcis col·laboratius internacionals, estudiant centenars de milers de persones de poblacions diferents. A més a més hem hagut de canviar el paradigma de la recerca basada en hipòtesis prèvia a la recerca basada en dades (*big data*). Actualment ja coneixem aproximadament uns 170 gens en què hi ha variants genètiques que determinen la susceptibilitat individual a presentar un infart de miocardi⁶.

Però, ¿per a què serveix aquest coneixement? I, ¿com pot millorar la salut de l'individu i de la població?

II. De la recerca a la millora de la salut de les persones

a. Translació de la recerca a l'assistència

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 procés⁶.

També està sent útil per identificar noves dianes terapèutiques. L'any 2003 es va identificar que unes mutacions en el gen *PCSK9* causaven hipercolesterolèmia familiar⁷. En els anys següents es va descobrir el mecanisme molecular d'aquesta relació i que mutacions amb pèrdua de funció d'aquest gen s'associaven a un menor risc d'infart agut de miocardi⁸. Avui ja tenim uns fàrmacs, els anticossos monoclonals contra la proteïna PCSK9, que han demostrat reduccions molt importants dels nivells de colesterol LDL circulant i una reducció del risc de presentar

esdeveniments cardiovasculars clínics i mortalitat en pacients amb malaltia cardiovascular⁹.

Mitjançant la genètica també podem avaluar si la relació entre un biomarcador i una malaltia és causal o no. Això és important per determinar si aquest biomarcador és una bona diana terapèutica. Un exemple paradigmàtic a l'àrea cardiovascular és el colesterol HDL, el colesterol bo. S'han desenvolupat fàrmacs que augmenten els nivells de colesterol HDL, els inhibidors de la proteïna CETP, però aquets fàrmacs no disminueixen el risc de presentar malaltia coronària¹⁰. Els estudis genètics també han confirmat que les mutacions que s'associen a nivells més alts de colesterol HDL no s'associen a una reducció del risc de malaltia coronària¹¹. Tota aquesta evidència qüestiona la relació causal entre el colesterol HDL i la malaltia coronària.

Finalment, aquest coneixement també pot ser útil en alguns subgrups de la població per millorar l'estimació del risc cardiovascular i així identificar millor els individus que es podrien beneficiar d'una estratègia de prevenció més intensiva, un avanç cap a la medicina de precisió^{5,12}.

b. Reptes del futur a l'àmbit de la salut cardiovascular

Avui en dia la mortalitat i la morbiditat de les malalties cardiovasculars ha disminuït, però moltes persones viuen de forma crònica amb aquestes malalties. A més a més, malgrat tot, el nombre de persones que presenten aquestes malalties està augmentant degut a l'envelliment de la població. Deixeu-me destacar alguns dels reptes del futur de la salut cardiovascular:

- **Cronicitat:** la letalitat de les malalties cardiovasculars ha disminuït gracies als nous tractaments apareguts als darrers 30 anys. Això fa que moltes persones visquin molts anys amb aquesta malaltia, algunes amb una greu limitació de la qualitat de vida.
- **Envelliment saludable - Medicina preventiva^{13,14}:** per viure molts anys, però sobretot per donar molta vida als nostres anys, hem de potenciar l'envelliment saludable. Hem d'aconseguir retardar l'aparició de les malalties cròniques (cardiovasculars, càncer) mitjançant estratègies preventives que millorin la salut de les persones i garanteixin la sostenibilitat del nostre sistema sanitari i la seva equitat.
- **Determinants socials i ambientals:** per últim hem de mencionar els determinants socials i ambientals, el nostre entorn també determina la nostra salut! La contaminació ambiental i l'escalfament global¹⁵ també són aspectes molt importants que ja no solament ens han de preocupar, sinó que ens han d'ocupar. Avui tenim evidències que els dies de més contaminació augmenten els

ingressos per infart agut de miocardi o insuficiència cardíaca, i que la contaminació ambiental accelera la progressió de la arteriosclerosi. Per altra banda, les previsions de l'impacte sobre la salut de l'escalfament i el canvi climàtic son alarmants, amb un impacte important sobre la mortalitat, sobretot als països més desfavorits.

En aquest punt voldria destacar el paper dels organismes municipals en la prevenció i promoció de la salut de la població. Exemples clars d'aquest paper son el Pla de Salut de Manresa i el Pla d'Ordenació Urbanística de Vic, tots dos elaborats amb la participació de professionals de la UVic-UCC, que posen de manifest la simbiosi entre Universitat i Territori, UVic-UCC i Catalunya Central.

III. La formació universitària de la medicina avui: arrelada a la persona

En aquest context, la formació universitària dels futurs metges i metgesses s'ha d'adreçar a aquesta realitat canviant i ha d'estar arrelada en una sèrie de valors i principis¹⁶:

- La formació ha d'estar centrada en l'alumne per potenciar al màxim les seves capacitats individuals. L'alumne ha de ser el protagonista del seu aprenentatge.
- Hem de proporcionar una formació integral i col·laborativa, interdisciplinària i que inclogui els diferents actors que participen en l'atenció al malalt.
- Hem d'introduir la innovació en la metodologia, pedagogia i tecnologia de la docència.
- Hem de formar metges i metgesses que tinguin la persona/pacient al centre de la seva tasca. L'empatia i la comunicació han de ser habilitats bàsiques que s'han d'entrenar des de la facultat per apoderar els pacients i prendre decisions de forma compartida.
- Els futurs metges i metgesses han de ser grans professionals, amb coneixements sòlids, amb esperit crític i amb formació continuada per practicar la medicina basada en la millor evidència disponible.
- Han d'estar oberts a la recerca, participar-hi, i conèixer els últims avenços per al benefici del pacients.
- La informació i les noves tecnologies tindran un gran paper en el futur immediat, però no hem d'oblidar mai la persona.

A la UVic-UCC estem formant els nous metges i metgesses del futur per millorar la salut de la població i la salut de les persones.

Moltes gràcies i bon curs!

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. Dawber TR, Moore FE, Mann GV. Coronary heart disease in the Framingham Study. *Am J Public Health* 1957;47:4-24
4. A simposium: measuring the risk of coronary heart disease in adult population groups. *Am J Public Health* 1957; 47: 1-63.
5. Antman EM, Loscalzo J. Precision medicine in cardiology. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13:591-602.
6. Erdmann J, Kessler T, Munoz Venegas L, Schunkert H. A decade of genome-wide association studies for coronary artery disease: the challenges ahead. *Cardiovasc Res*. 2018;114:1241-57.
7. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*. 2003;34:154-6.
8. Kathiresan S; Myocardial Infarction Genetics Consortium. A PCSK9 missense variant associated with a reduced risk of early-onset myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008;358:2299-300.
9. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379:2097-107.
10. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med*. 2007;357:2109-22.
11. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet*. 2012;380:572-80.
12. Lluís-Ganella C, Subirana I, Lucas G, et al. Assessment of the value of a genetic risk score in improving the estimation of coronary risk. *Atherosclerosis*. 2012;222:456-63.
13. Chang AY, Skirbekk VF, Tyrovolas S, Kassebaum NJ, Dieleman JL. Measuring population ageing: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Public Health* 2019;4:e159-67
14. Rose G. Sick individuals and sick populations. *Int J Epidemiol*. 2001;30:427-32.
15. Watts N, Amann M, Ayeb-Karlsson S, et al. *The Lancet Countdown on health and climate change: from 25 years of inaction to a global transformation for public health* Published Online. October 30, 2017 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32464-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32464-9)
16. Universitat de Vic - Universitat Central de Catalunya. Grau en Medicina. www.uvic.cat/grau/medicina



Universitat de Vic
Universitat Central de Catalunya

Carrer de la Sagrada Família, 7
08500 Vic. Barcelona
Tel. 938 861 222
www.uvic.cat