

La epidemiología molecular en la transición epidemiológica

Roberto Tapia-Conyer*

Resumen

Los cambios en el perfil de morbi-mortalidad sugieren el desplazamiento de las enfermedades infecciosas como causas importantes de muerte, por las enfermedades crónicas y degenerativas. Sin embargo, en los países industrializados y en desarrollo, las enfermedades infecciosas emergen y persisten como importantes problemas de salud pública. El estudio de la transición epidemiológica se ha visto beneficiado por el explosivo avance de la epidemiología molecular, gracias a la cual se ha logrado la identificación de nuevos agentes infecciosos, las características moleculares de las cepas, su virulencia, las estructuras responsables de la resistencia a los medicamentos o inclusive permite la identificación de las rutas de transmisión y diseminación. En las enfermedades crónicas y degenerativas, la epidemiología molecular incursiona en la identificación de aspectos de susceptibilidad genética, el diagnóstico temprano de la exposición, la respuesta biológica a los diferentes agentes cancerígenos y los mecanismos reparadores del daño a nivel molecular. En este trabajo se describe el impacto de la epidemiología molecular como un catalizador en el campo de las enfermedades infecciosas, crónicas, degenerativas y en algunos estilos de vida.

Palabras clave: Epidemiología molecular, riesgos, transición epidemiológica.

Summary

The epidemiological transition describes the changes in the health profile of populations where infectious diseases are substituted by chronic noncommunicable diseases. Even in industrialized countries, infectious diseases emerge as important public health problems and with a very important association with several type of neoplasm. Molecular epidemiology brings in new tools for the study of the epidemiological transition by discovering infectious agents as etiology of diseases, neither of both new. Much has been advanced in the understanding of the virulence and resistance mechanism of different strains, or improving the knowledge on transmission dynamics and dissemination pathways of infectious diseases. As to the non-communicable diseases, molecular epidemiology has enhanced the identification of endogenous risk factors link to alterations, molecular changes in genetic material, that will allow a more detail definition of risk and the identification of individual and groups at risk of several diseases. The potential impact of molecular epidemiology in other areas as environmental, lifestyles and nutritional areas are illustrated with several examples.

Key words: Molecular epidemiology, risk, health transition.

*Académico numerario Subsecretario de Seguridad y Control de Enfermedades, Secretaría de Salud

Correspondencia y solicitud de sobrescritos: Lijja ho. 7 Piso I, Col. Juárez, 06690 México, D.F. Tel. 553-71-45 69-13. Fax 286-53-55

La transición epidemiológica: el ritmo de los cambios

La forma en que enferman y mueren los integrantes de una sociedad, describe patrones que se distinguen de un modo histórico a otro. En la medida en que las sociedades evolucionan y se vuelven más complejas, la organización social, la estructura económica, el intercambio comercial y su dinámica cultural van moldeando el perfil de morbi-mortalidad con características muy propias que se **enmarcan** dentro del proceso denominado transición epidemiológica. Este proceso describe el desplazamiento de las causas infecciosas como las principales causas de muerte -sobre todo de tipo prematuro- por las enfermedades propias de la población en edad avanzada: las enfermedades crónicas y degenerativas. Como un componente adicional, el peso de la morbilidad y la mortalidad deja de afectar a los grupos más jóvenes -en especial preescolares- y se desplaza hacia la población adulta y de la tercera edad. Este cambio en la forma de enfermar y morir se acompaña de otro cambio en la percepción del estado de salud, es decir, se deja de estar enfermo de hepatitis, diarrea, salmonelosis, etcétera, y se pasa a **ser** un diabético, hipertenso, obeso o cardíaco. La transición como un fenómeno de salud se manifiesta de manera diferencial en las causas de muerte, en los grupos de edad y en la percepción del estado de salud-enfermedad.

El reflejo de estos cambios puede visualizarse en cuatro grandes áreas de la salud: la transición en la mortalidad, en la morbilidad, en los riesgos y en la forma en que la sociedad y los servicios de salud responden para atender las nuevas demandas de atención y enfrentar el cambiante perfil epidemiológico. En el caso de la mortalidad la transición se ilustra con la comparación de las causas de muerte en 1950 con las de 1994. Hace cerca de 50 años las primeras cinco causas eran: 1) las gastroenteritis, 2) la influenza y neumonías, 3) las enfermedades propias de la infancia, 4) los accidentes y violencias y 5) el paludismo. En 1994, las enfermedades del corazón, los tumores malignos, la diabetes **mellitus** y la enfermedad cerebrovascular desplazaron a las causas infecciosas prevalentes en el período anterior y sólo los accidentes se mantuvieron en la lista de las cinco

principales causas de muerte. En ese período, la tasa de mortalidad general disminuyó de 16.2 por mil habitantes a 4.6; la tasa de mortalidad infantil descendió de 96.2 por mil nacidos vivos registrados a 24.7 y el porcentaje de muerte infantil con respecto al total de las defunciones nacionales se redujo de 27% a un 12%. Estos logros se manifestaron además en una mejoría considerable en la esperanza de vida que aumentó de 29.5 años en 1950 a 72.6 años para 1994. Las diez principales causas de morbilidad a mediados del siglo eran todas ellas de tipo infeccioso, siendo el paludismo, la tos ferina, la sífilis y el sarampión las que **sobresalen** como las principales causas de consulta. A finales del siglo XX, la hipertensión arterial y la diabetes **mellitus** incursionan dentro de las primeras 10 causas de consulta, lo que sugiere el silencioso, pero progresivo desplazamiento de las causas infecciosas como razones de peso en la demanda de atención.

Este fenómeno de sustitución de las enfermedades infecciosas tanto en la demanda de consultas como causas de muerte se encuentra definido por la transición en los riesgos. En el pasado, la sociedad era predominantemente rural y ello determinaba condiciones de vida ligadas a una vivienda sin servicios públicos, higiene deficiente, una mala disposición de excretas, agua para el consumo de pobre calidad, hacinamiento, una deficiente recolección de los desechos sólidos y el contacto frecuente con faunaviva y vectores. Frente a estas condiciones de vida se suman problemas de desnutrición, una baja cobertura de los servicios de salud y un déficit importante en el alcance de los programas de índole preventivo. A finales de los noventa, nos encontramos en un escenario completamente distinto. La dinámica demográfica motivó el traslado de la población hacia los centros urbanos en búsqueda de mejores niveles de vida, empleo, educación y acceso a los servicios médicos. En paralelo a esos cambios en los estándares de vida se moldearon estilos de vida que influyeron de manera determinante en el perfil de morbi-mortalidad. El sedentarismo, el estrés, la dieta, el tabaquismo, el abuso en el consumo de alcohol y drogas, y los efectos de la industrialización, han creado nuevos riesgos y un incremento notable en problemas de tipo crónico y degenerativo. Además, la vida en las ciudades

ha propiciado un acelerado incremento en las lesiones y violencias muy ligado a la polarización de las condiciones socioeconómicas propias de las grandes metrópolis. Estas a su vez, van moldeando el escenario para que problemas infecciosos que fueron controlados en el pasado, ahora emerjan como nuevas epidemias de las cuales el cólera y el SIDA con sólo una pequeña muestra del empuje y la resistencia de los problemas infecciosos a desaparecer del escenario sanitario inclusive en los países industrializados.

La epidemiología hoy: del riesgo poblacional al molecular

La transición epidemiológica señala ritmos de cambio que deben tomarse en cuenta en la planificación de los servicios y las estrategias de corte preventivo y de atención. El giro de un momento epidemiológico a otro ha sido muy vertiginoso aunque en la actualidad predominan patologías de larga evolución y con una historia natural más lenta. La transición demanda intervenciones y acciones inmediatas para atender los problemas infecciosos y detener la evolución de las enfermedades crónicas y degenerativas en el largo plazo.

Cuando predominan las causas de muerte de tipo infeccioso agudo, nos enfrentamos a patologías de corta duración, con claros mecanismos de transmisión y a los que el cuerpo responde de manera inmediata con una compleja cadena de fenómenos fisiológicos diseñados específicamente para la defensa del organismo, que por otro lado, demandan respuestas rápidas en el diagnóstico, la atención, el tratamiento y el control. Las medidas preventivas instrumentadas para hacerles frente son, por lo general, acciones que llevan a la inmediata interrupción de la transmisión del agente causal. Tal es el caso de la vacunación, la cloración del agua, el tratamiento médico con antibióticos o la administración de las sales de hidratación oral. En términos generales, el resultado conduce a la remisión espontánea, la inmunidad, la curación o la muerte. El suceso se gesta, se presenta y se soluciona en un espacio de tiempo reducido. El acceso a los servicios públicos como el agua potable y drenaje, y las mejores

condiciones de la vivienda, aunque son soluciones a largo plazo, también han acelerado el control de las patologías infecciosas.

En el nuevo escenario epidemiológico, las causas de muerte de tipo crónico y degenerativo nos enfrentan a entidades clínicas cuyo inicio es insidioso, de latencia prolongada y su aparición una vez expuestos al agente o los agentes causales- es tardía, además de que tiende a permanecer por periodos prolongados, limitando y mermando lentamente las capacidades de nuestro cuerpo. Un espectro tan diferente en la historia natural de las enfermedades crónicas requiere de medidas de prevalencia e incidencia adecuadas que nos permitan identificar la magnitud de dichos padecimientos correctamente. Por otro lado, tenemos una compleja red de factores que influyen en la causalidad de las patologías crónicas y degenerativas en las cuales sobresalen los aspectos biológicos y genéticos. Es un requisito conocer cómo actúan los procesos biológicos a nivel celular y molecular, definir si existen características particulares en los cromosomas de los individuos en riesgo y en descifrar cómo actúan los oncogenes, las lipoproteínas y algunos otros mediadores biológicos. Para lograr una mejor comprensión de la influencia de dichos factores es necesario conocer la duración e intensidad de la exposición, el periodo de latencia, la influencia e interacción de otros factores concomitantes y con ello lograr una adecuada identificación de los grupos en riesgo. También es imperativo descifrar la influencia de los aspectos sociales tóxicos ambientales, que se vuelven cada vez más manifiestos en la cadena multicausal.

Las herramientas disponibles para identificar los principales problemas de salud, describir su magnitud, su tendencia en el tiempo y la forma en que unos desplazan a los otros, van variando con el tiempo. Si antes la magnitud de un problema lo daba la mortalidad, en la actualidad los indicadores de discapacidad y calidad de vida cobran mayor relevancia. A su vez, los procesos diagnósticos, la identificación de características de riesgo, los marcadores de susceptibilidad o indicadores para definir las poblaciones con necesidades específicas de atención -curativa o preventiva- se han ido afinando. Uno de los campos más beneficiados de los avances de las disciplinas biomédicas y el

advenimiento del uso extensivo de biomarcadores bioquímicos, moleculares, genéticos o inmunológicos, es la investigación epidemiológica. Es aquí y de manera muy reciente donde la epidemiología encuentra un fértil campo de aplicación y donde se gesta el futuro de la Salud Pública como una de las disciplinas médicas de vanguardia al recurrir a herramientas y avances tecnológicos que pueden anticipar las acciones diagnósticas y de atención.

El término de epidemiología molecular se popularizó en la década del ochenta a raíz de la utilización de mediciones biológicas a nivel molecular, en particular, a partir de su uso extensivo en la investigación sobre cáncer para medir los daños a nivel del material genético, aislar los productos y moléculas que indicaran exposición a un agente carcinógeno, detectar una respuesta biológica precoz o inclusive señalar las características de susceptibilidad del huésped condicionada por los polimorfismos genéticos heredables.

La cuantificación de partículas a nivel bioquímico no es nueva y de ellos dan cuenta la medición de lípidos, colesterol, hormonas, anticuerpos y otros componentes sanguíneos o corporales como el plomo en la sangre o la alfa-fetoproteína. Sin embargo, existe un debate que trata de clasificar a la epidemiología. Lo cierto es que la emergencia de esta nueva categoría de biomarcadores nos permiten tener una mayor resolución sobre la medición interna de la exposición, la detección temprana de las respuestas biológicas a ciertas exposiciones y las características de susceptibilidad individual. Su espectro es tan amplio que se puede tratar de un marcador directo del evento como el nivel de plomo en sangre; de un sustituto de la expresión del daño como lo es la medición de la creatinina como reflejo de la función renal; ser un correlativo que describa la exposición específica a un agente como lo son los aductos; o ser un predictor del riesgo como los antígenos de histocompatibilidad. Su aportación es la reducción de la brecha en la definición causal de la exposición a la enfermedad. Esto nos permite avanzar en la identificación de mecanismos biológicos en la inducción de la enfermedad, el refinamiento en la cuantificación de factores e individuos en riesgo y la diferenciación de los estadios de la enfermedad.

Es gracias a la disponibilidad de estos biomarcadores que la epidemiología se movió de una dimensión macro o poblacional a otra donde la exploración de la misma estructura genética puede ahora predecir e identificar a los individuos en riesgo, susceptibles o con respuestas celulares incipientes, pero que pueden recibir atención. Las estadísticas de mortalidad, los registros de morbilidad, las encuestas, la vigilancia de padecimientos específicos se ven enriquecidas con herramientas que usadas adecuadamente pueden revolucionar la prevención y el control de las enfermedades, tanto infecciosas como crónicas y degenerativas. Es precisamente en el amplio espacio de acción donde se encuentra la fortaleza de esta nueva rama o actividad de la epidemiología al dilucidar los cambios moleculares en las células del huésped, descifrar la estructura del agente infeccioso o identificar la respuesta a la exposición de un agente externo. Con ella se está más cerca del proceso exposición-enfermedad y, por ello, más cerca de la prevención del problema.

La epidemiología molecular como catalizador de la transición

Los conocimientos derivados de las novedosas técnicas biomoleculares descubrieron todo un nuevo espectro de agentes infecciosos ligados a distintos tipos de enfermedades para las cuales no había causa reconocida. Muchas de estas nuevas etiologías pone de relieve la creciente presencia e importancia de las causas infecciosas en los países industrializados ya que algunas enfermedades crónicas y degenerativas tienen un sustrato causal infeccioso. Tal es el caso del cáncer cérvico-uterino y el papiloma virus humano, el *Helicobacter pylori* y su asociación al cáncer de estómago, etcétera. Entre los agentes infecciosos de más reciente aparición contamos con la identificación de algunos virus ligados a patologías tan severas y alarmantes como la identificación de algunos virus ligados a patologías tan severas y alarmantes como las fiebres hemorrágicas de Ebola en África, la de Guarani en Venezuela, la de Sabia en Brasil y la causada por los virus Hanta en China. También destaca la identificación de los virus de la

hepatitis C y E, el herpes virus y su vínculo con el sarcoma de Kaposi, el HTLV-1 asociado a la leucemia, y el más notable de todos, el VIH como el agente causal del SIDA. Para el caso de las bacterias destacan el agente causal de la enfermedad de los Legionarios (*Legionella pneumophila*), de la enfermedad de Lyme (*Borrelia burgdorferi*) y el vínculo del *Helicobacter pylori* con la génesis de la úlcera péptica y el cáncer de estómago. Otros tantos parásitos han sido identificados como agentes causales de las diarreas de tipo persistente entre los que destacan el *Cryptosporidium parvum*.

La epidemiología molecular en el área de las enfermedades infecciosas no puede reducirse a la identificación de nuevos agentes patógenos, es quizá donde menos impacto ha tenido. Su contribución a la salud pública se ubica en la diferenciación molecular de las cepas de los diferentes agentes infecciosos para distinguir su virulencia, la resistencia a medicamentos o la identificación de los componentes estructurales susceptibles de ser utilizados como inmunógenos.

Entre las incursiones más espectaculares de la epidemiología molecular en las enfermedades infecciosas, destacan los estudios sobre la dinámica y rutas de transmisión de cepas de agentes infecciosos en grupos de riesgos particulares como el caso de las cepas resistentes de *Mycobacterium tuberculosis* en drogadictos, en turistas en viajes transoceánicos, o la diferenciación de los virus salvajes del sarampión-nativos e importados en los brotes de sarampión ocurridos en Estados Unidos. Estos ejemplos ilustran el nivel de detalle que puede llegarse a tener en la investigación epidemiológica de problemas infecciosos que sin estas herramientas moleculares sería imposible. Su uso potencial en el control de futuras epidemias es un reto más para la práctica de la salud pública.

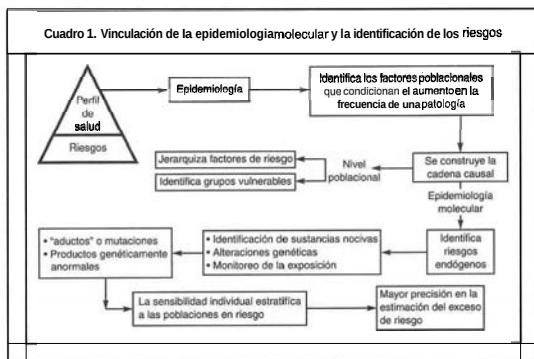
Dentro de la transición epidemiológica existe un desafío que la epidemiología molecular empieza a abordar con enormes perspectivas de éxito. La identificación de los individuos en riesgo de padecer ciertas afecciones crónicas o degenerativas, o la realización de su diagnóstico en las fases tempranas de la enfermedad son dos áreas donde existen herramientas muy valiosas. En el complejo proceso de carcinogénesis, la epide-

miología molecular ha promovido enormes avances para la medición e identificación de los riesgos a nivel de la exposición al agente, la susceptibilidad, la respuesta biológica inicial a dicha exposición y a los mecanismos reparadores del daño a nivel molecular.

La identificación de proto-oncogenes (ras) y las mutaciones detectadas en genes supresores (p53) asociados a diferentes etapas de la carcinogénesis, son elementos que pueden definir los mecanismos bioquímicos responsables de las lesiones genéticas a nivel del DNA que derivan en la aparición del cáncer. En este campo, la epidemiología molecular aborda dos grandes áreas: primero, la dosificación molecular que incursiona en la determinación interna de la exposición al agente, y segundo, la determinación de la susceptibilidad del huésped que explora la predisposición genética hacia el cáncer. En la primera, se investiga la asociación etiológica de los aductos con ciertas neoplasias, el espectro y frecuencia de mutaciones a niveles del p53 y los mecanismos citogenéticos derivados de la exposición. En cuanto a la susceptibilidad se investigan el polimorfismo genético, las condiciones involucradas en la reparación del DNA y las mutaciones en los genes supresores. Ambas áreas confluyen en la identificación del agente agresor, la determinación de la dosis-respuesta por niveles de exposición y finalmente permiten la caracterización del riesgo a nivel individual o poblacional. (Cuadro I). Entre los ejemplos más ilustrativos de la epidemiología molecular en el estudio del cáncer destacan los trabajos sobre los niveles de nitrosamínicos y el cáncer de esófago e hígado; la ingesta de aflatoxina B y el cáncer hepatocelular; el efecto del tabaco sobre el epitelio cervical y su vínculo con el cáncer cérvico-uterino. Los mecanismos en la génesis de cada tipo de neoplasia están siendo analizados a diferentes niveles y la epidemiología molecular demanda abordajes metodológicos más refinados que permitan en un futuro cercano identificar a los individuos por diversos grados de susceptibilidad y riesgo.

Así como las enfermedades infecciosas, las crónicas y degenerativas se han visto beneficiadas con el desarrollo y el vertiginoso avance de la epidemiología molecular, hay otros campos de la transición epidemiológica que han sido abordados con igual nivel de éxito. En el caso de algunas

Cuadro 1. Vinculación de la epidemiologiamolecular y la identificación de los riesgos



enfermedades degenerativas, se cuenta ahora con la identificación de priones asociados a las encefalopatías espongiformes del tipo de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y la relación del genotipo de la apolipoproteína E y el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. El uso de biomarcadores e extiende ahora a campos como el ambiental para detectar los cambios a nivel de las células del árbol respiratorio ligados a la exposición a diferentes contaminantes ambientales o en los estilos de vida y las prácticas de riesgo explorar el proceso de adicción a la cocaína por medio de la modulación de los receptores agonistas de la dopamina.

Conclusiones

La transición epidemiológica marca el ritmo de los cambios en el perfil de salud de las poblaciones. En algunas sociedades los cambios se dan de manera más rápida, en otras más lenta; en unos países las etapas transicionales se diferencian claramente mientras que en otras se mezclan o inclusive se entrelazan. La epidemiología recurre a diferentes herramientas para descubrir los patrones del perfil de morbi-mortalidad y una de

esas herramientas ahora se encuentran en las técnicas moleculares que le permiten rebasar el esquema tradicional de análisis y enriquecer la cadena causal y los factores de riesgo determinantes de las principales causas de muerte en las poblaciones. Es gracias a la epidemiología molecular que se identifican los factores de riesgo endógenos, la dosis de la exposición, las respuestas biológicas iniciales, se detectan las alteraciones genómicas para estratificar de manera más fina a los individuos susceptibles y a los grupos en riesgo. Esta precisión se verá reflejada en una estimación más clara del riesgo y se podrán evidenciar muchas asociaciones ahora no tan evidentes. El mayor beneficio de la epidemiología molecular es su enorme potencial para identificar de manera temprana a las personas susceptibles o en riesgo para que sean tratadas oportunamente. La transición epidemiológica acelera su ritmo y la epidemiología molecular se ubica como el motor del cambio. Hoy, la epidemiología es la esencia de la prevención al ampliar el espectro y profundidad de las teorías causales y su relación directa con la morbilidad poblacional y por ende individual. De aquí se desprende, una vez más, la importancia de la vinculación de los investigadores básicos, los clínicos y los epidemiólogos.