





RAFAEL TABARÉS

Catedrático de Psiquiatría de la Universitat de València

«NO SE PUEDEN VER LAS ENFERMEDADES DE UNA FORMA REDUCCIONISTA»

Lucía Sapiña

De una de las puertas grises que se alinean en el departamento de Medicina emergen unas notas musicales. Proviene del despacho de Rafael Tabarés, catedrático de Psiquiatría en la Universitat de València e investigador principal de uno de los grupos del Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental - CIBERSAM, que nos recibe con la música de Bach imponiendo su particular ritmo a la mañana. «Son las *Variaciones Goldberg*, interpretadas por Glenn Gould», nos explicará después, partitura en mano.

Además de melómano, es aficionado a la literatura y, como muestra, cita a Pessoa para hablar del conocimiento basado en paradojas. «Las cosas son paradojas en la medida en que no las entendemos. Cuando las entendemos, dejan de serlo. Pessoa decía algo así como que las cosas al principio nos extrañan pero luego, nos *entrañan*». Precisamente una de sus líneas de investigación, desarrollada junto al profesor John Rubenstein de la Universidad de California, es el estudio de la comorbilidad inversa entre enfermedades que, aparentemente, no tienen nada que ver, como es el caso de determinados trastornos neuropsiquiátricos y el cáncer. Sobre este tema, la comorbilidad inversa en el cáncer, acaba de aparecer un artículo suyo y de Rubenstein en *Nature Reviews Neuroscience*, una de las revistas con mayor factor de impacto en su campo.

Díganos primero qué es la comorbilidad inversa. ¿En qué consiste?

Antes, sería interesante explicar qué es la morbilidad o el modelo de la multimorbilidad. Los pacientes habitualmente no tienen una sola enfermedad. Lo habitual es que tengan varios problemas médicos a la vez o uno detrás de otro y esto, además, se agrava con la edad. Por ejemplo, alguien que tenga Alzheimer es frecuente que a lo largo de su enfermedad desarrolle diabetes, osteoporosis, desnutrición... pero su enfermedad principal, digamos, es la demencia. Esto es el modelo de la comorbilidad. En los últimos tiempos preferimos hablar de multimorbilidad.

Es decir, la presencia en un mismo individuo de dos o más problemas o condiciones médicas sin que ninguno de ellos prevalezca o sea superior al otro.

Sabemos que la multimorbilidad o la comorbilidad es lo más frecuente. Por tanto, si existen asociaciones directas entre enfermedades ¿por qué no pensar también que puede haber asociaciones inversas? Es decir, que por el hecho de tener una enfermedad compleja como pueda ser una demencia, podrías ser menos vulnerable a padecer otras enfermedades como, por ejemplo, un cáncer. Esto es lo que hemos denominado comorbilidad inversa.

«HEMOS TENIDO LA AUDACIA DE JUNTAR TODAS ESTAS ASOCIACIONES INVERSAS RESPECTO A UN MODELO QUE ES LA RELACIÓN ENTRE EL CÁNCER Y EL SISTEMA NERVIOSO»

En la comorbilidad es inevitable fijarse porque hay unos síntomas de la enfermedad, pero ¿cómo se estudia la tendencia en unas enfermedades que, en definitiva, no se dan?

Inicialmente a través de estudios observacionales. Es decir, los médicos observan a sus pacientes y hacen anotaciones de «estos pacientes se mueren de esto, pero no de lo otro». Con el paso del tiempo, ha habido gente que ha intentado ver si

eso era así, haciendo estudios epidemiológicos *ad hoc*, concretos, utilizando los registros que hay en los distintos países de enfermedades, de morbilidad y de muertes. Es decir, ¿de qué se mueren los pacientes esquizofrénicos? Eso es lo que hace que se publiquen estudios epidemiológicos muy potentes para valorar los riesgos de padecer estas enfermedades cruzadas. Y ahí es cuando empiezan a aparecer las primeras publicaciones a principios del año 2000 señalando, de forma absolutamente desintegrada, que los pacientes con demencia no se mueren de cáncer. ¿Por qué será? Y así es como la evidencia va creciendo al respecto. Nosotros hemos tenido la audacia de juntar todas estas asociaciones inversas respecto a un modelo, que es la relación entre el cáncer y el sistema nervioso. Toda esta historia empezó a finales de 2007 en EEUU.

¿Y es ahí donde se inician estas investigaciones?

Ahí empiezo yo a darle vueltas al asunto a partir de una investigación que hago con John Rubenstein sobre el cro-



mosoma 8 y entonces encuentro que en ese cromosoma es muy frecuente, de los 484 genes que están anotados, que muchos estén relacionados con el desarrollo del sistema nervioso desde la embriogénesis, con las enfermedades mentales como la esquizofrenia y con enfermedades del sistema nervioso como el Parkinson o como la demencia Alzheimer, pero también con el cáncer. Y me llamó mucho la atención cómo era posible que grupos distintos hubiesen encontrado variaciones de genes, de los mismos genes implicados en procesos mórbidos tan distintos. A partir de ahí empiezo a investigar y encuentro que ha habido grupos de investigación a lo largo de los últimos veinte años que han publicado cosas aisladas al respecto. Lo que hacemos nosotros es darnos cuenta de la asociación y juntar todo eso y hacer no solo un análisis cualitativo, sino además un estudio metaanalítico de todas las publicaciones al respecto y toda una reflexión sobre qué bases moleculares pueden estar detrás, qué razones explican estas asociaciones positivas o negativas.

¿Cómo saber si esa comorbilidad inversa se debe a conexiones biológicas entre desórdenes o a otros factores como la medicación que toman estos pacientes o sus formas de vida?

Son asociaciones complejas donde seguramente intervengan varios factores, no solamente los genéticos o los biológicos puros y duros. Por ejemplo, hemos encontrado que los pacientes esquizofrénicos tienen un menor riesgo de sufrir melanomas, cáncer de piel. Es inevitable pensar que es así porque estos pacientes están menos expuestos al sol, porque por su propia enfermedad apenas tienen relaciones interpersonales y se pasan mucho tiempo metidos en casa. Sin duda, debe haber factores no solo biológicos, pero lo interesante es que esta manera de abordar los problemas de enfermedades complejas nos puede permitir, en las asociaciones positivas, tomar conciencia para que haya programas específicos de prevención. Nosotros nos encontramos con que los pacientes con esclerosis múltiple tienen mayor riesgo de tumores cerebrales, los pacientes con esquizofrenia tienen mayor frecuencia de cáncer de mama, los pacientes con Parkinson tienen mayor frecuencia de melanomas... y, sin embargo, encontramos asociaciones inversas. En las asociaciones directas o positivas habría que poner programas específicos de prevención. Las asociaciones inversas son ventanas abiertas a intentar investigar el porqué estas personas están protegidas y si eso es así, nos pueden ayudar a encontrar rutas metabólicas y genes que, en teoría, podrían abrir líneas de investigación para nuevos fármacos.

Hemos conseguido que investigadores de primer nivel del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas,



©Adela Talavera



«SI EXISTEN ASOCIACIONES DIRECTAS ENTRE ENFERMEDADES, ¿POR QUÉ NO PENSAR TAMBIÉN QUE PUEDE HABER ASOCIACIONES INVERSAS?»

CNIO, se interesen por el modelo y estamos trabajando y hemos intentado fijarnos en los aspectos más moleculares. Ver cómo se expresan los genes y también las rutas metabólicas en los tejidos de pacientes con tres enfermedades mentales como son Alzheimer, Parkinson y esquizofrenia, y cómo se expresan los genes y qué funcionamiento hay a nivel de rutas metabólicas en tres tipos de tu-

more: cáncer de colon y de recto, pulmonar, y de próstata, utilizando las bases de datos, las anotaciones de genes que hay publicadas y que se van actualizando a escala internacional, mediante un trabajo de biocomputación con el CNIO, en concreto con el profesor Alfonso Valencia, que tiene una de las líneas más potentes del mundo sobre este aspecto.

Esas bases de datos a las que hace referencia tal vez escondan más relaciones que nos permitan avanzar en el conocimiento de esas enfermedades. ¿Son un recurso poco explorado todavía?

Claro, efectivamente. Una de las cosas que estoy intentando poner en marcha es validar el modelo de la comorbilidad inversa porque estoy recogiendo muchas más cosas respecto a las asociaciones inversas. Tú decías antes, igual no son solo los genes... Evidentemente, podría estar explicando esto otras cosas, no solo razones puramente biológicas, neurobiológicas o relacionadas con los estilos de vida.

Según tengo entendido entre los pacientes con esquizofrenia suele haber un elevado porcentaje de fumadores, un factor de riesgo para el cáncer de pulmón.

Sí, pero a pesar de fumar tanto, el riesgo de tener cáncer es más bajo. No es que sea más, es que es más bajo. Y cuando



© Adela Talavera

ves los pocos estudios que han valorado el efecto de la asociación entre cáncer de pulmón y enfermedad en los familiares de los esquizofrénicos de primer grado, pues también es más bajo. Por lo tanto, habla a favor de un factor genético.

Es una paradoja que, a pesar de tener un factor mayor de riesgo, padezcan menos la enfermedad.

Claro. Sin embargo, el efecto protector interno es tan alto que te protege de esa exposición a un factor de riesgo tan conocido. Y como el factor de protección se mantiene en familiares, habla a favor de un factor de origen genético. También hemos puesto sobre la mesa un concepto muy interesante, de mucha actualidad, que es el de *reposition drug*; es decir, fármacos que inicialmente se han dado para una cosa, darles nuevos usos. Por ejemplo, la aspirina. Está más que demostrado, con estudios de primerísimo nivel publicados en revistas como *The Lancet*, que las personas que han estado tomando aspirina, porque formaban parte de estudios clínicos a largo plazo de protección sobre problemas cardiovasculares, se morían menos de cáncer. Toda esa evidencia se ha acumulado, se ha procesado metaanalíticamente y los autores apuntan que sería protector el uso de 100 mg diarios de aspirina para, sobre todo, protegerte de adenocarcinomas. Yo, de hecho, estoy tomando aspirina desde hace ya un año y pico...

¿Por ese motivo?

Claro. Tengo un componente familiar, la muerte de mi padre y de otros familiares por tumores. En concreto, mi padre por un glioblastoma. Es la razón que subyace a este interés. Resolví mi duelo y mi drama personal intentando hacer alguna aportación también personal. A veces, la ciencia se construye así. Me acuerdo de que me levantaba a trabajar a las cuatro de la mañana, a investigar este tipo de cosas, aparte de mi trabajo clínico, docente... era extenuante y lo que me daba este aguante y lo que tenía en la cabe-

za era hacer este tipo de aportación. Y estamos abriendo una línea muy interesante. La aspirina es un fármaco que puede tener un efecto quimioprotector, pero hay otros. Los inhibidores de la recaptación de la serotonina, antidepressivos típicos como el Prozac parece ser que tienen un efecto anticanceroso sobre todo en cánceres del tubo digestivo en mujeres principalmente... Es decir, que podría ser también que personas que están tomando medicación, sobre todo de forma continuada por otros asuntos, se estén protegiendo para determinados tipos de cáncer. Eso es superinteresante porque permitiría abordar nuevas líneas de investigación. ¿Por qué algunos fármacos que se dan en la esquizofrenia te están protegiendo del cáncer? Ahí debe haber un nexo común. En todo caso, nuestra gran aportación es esa idea de que no se pueden ver las enfermedades de una forma reduccionista, aislada. Durante mucho tiempo hemos estado obsesionados con la investigación traslacional, esto que se decía, desde la probeta hasta la cama... Eso se tiene que ampliar con una visión transversal.

Trastornos mentales y cáncer ¿son dos enfermedades temidas pero poco entendidas socialmente?

En las enfermedades mentales, los profesionales, los pacientes y los familiares hemos tenido que aguantar durante mucho tiempo el estigma de la incompreensión. En los últimos tiempos, eso ha cambiado, el ver a los pacientes como personas que sufren las consecuencias de enfermedades muy complejas, como pueden ser la esquizofrenia, el trastorno bipolar o la depresión. Hablamos de enfermedades muy graves, discapacitantes, que afectan a gente muy joven y que muchas veces no han sido entendidas. Eso ha cambiado con los años. Y en el cáncer sí que ha habido más comprensión, pero desde una visión melancólica, de «pobrecito»... Tienen cosas en común, la sociedad no acaba de entender lo que hay detrás de cada una de esas enfermedades. Y lo que hay son personas que sufren y que necesitan apoyo, acompañamiento; y los que podemos trabajar, debemos emplear nuestras energías en ellas.

La comorbilidad inversa ¿es una forma de equilibrar la balanza? ¿De encontrarle algo positivo a la enfermedad?

Últimamente le estoy dando vueltas a intentar entender de una manera evolucionista el tema de la comorbilidad inversa y el de las asociaciones directas. Corremos el riesgo de que rápidamente aparezcan elementos como el que señalas: ¿no se estará compensando algo con esto? Y que, por lo tanto, haya una argumentación teleológica, que intenta poner sobre la mesa la idea de que la naturaleza funciona porque hay un sentido final compensatorio, por ejemplo. Yo creo que tenemos muchas pruebas de que la naturaleza no funciona de esa manera. Ⓢ

Lucía Sapiña. Observatorio de las Dos Culturas. Revista MÈTODE, Universitat de València.