

Hacia el nuevo paradigma de la medida de la supervivencia humana

La esperanza de vida del ser humano es cada vez mayor y crecerá aún más en las próximas décadas. Ante esta realidad, los expertos revisan la vigencia de los modelos tradicionales que miden la supervivencia humana e introducen nuevos biomarcadores para determinarla con mayor exactitud. La industria del seguro sigue el cambio de paradigma con gran interés.

JOSÉ MIGUEL RODRÍGUEZ-PARDO
UNIVERSIDAD CARLOS III DE MADRID

En octubre del año 2012, *sir* Tim Hunt y otros 49 ganadores del premio Nobel escribieron una carta al diario *Financial Times* que decía: «Estamos apenas en el comienzo de una nueva comprensión revolucionaria de cómo nuestros cuerpos trabajan, con consecuencias incalculables para nuestra salud y longevidad».

Esta cita no puede reflejar mejor el propósito del trabajo: los cambios que veremos en los próximos años y décadas acerca de la vida saludable y la extensión de la longevidad humana serán, si no lo son ya, de tal relevancia que se hace urgente repensar si los modelos

tradicionales para medir la supervivencia humana deben ser reformulados.

El hombre que se conoce ya como el hombre transparente, sus datos de salud, incluido el mapa genético individual, sus hábitos personales, algunos de ellos volcados voluntariamente en las redes sociales, hace que sea posible evaluar, con técnicas estadísticas complejas, el riesgo de padecer enfermedades en un plazo determinado y, en definitiva, evaluar la esperanza de vida con una precisión inimaginable hasta la fecha.

El comentario de Manuel Patarroyo, premio Príncipe de Asturias y desarrollador de la vacuna sintética contra la malaria, ilustra a la perfección el futuro que nos espera. Este investigador cree que en el año 2050 el médico dispondrá en su ordenador de la secuencia del genoma de cada paciente y podrá conocer las enfermedades que vamos a tener con una determinada probabilidad; de esta manera realizará tratamientos preventivos personalizados.

El derecho a la privacidad y a la no discriminación deberán ser respetados antes de implantar estos modelos de los que la ciencia está ya contrastando su fiabilidad y relevancia predictiva, y que de hecho servirán como guía para los protocolos, tanto de la nueva medicina preventiva como de la clínica, que a su vez se extenderá a los tratamientos farmacológicos de acuerdo al perfil genético del individuo. El conflicto entre la actitud ética, que debe velar por la dignidad humana, y el rigor actuarial se va a hacer presente. Al final del

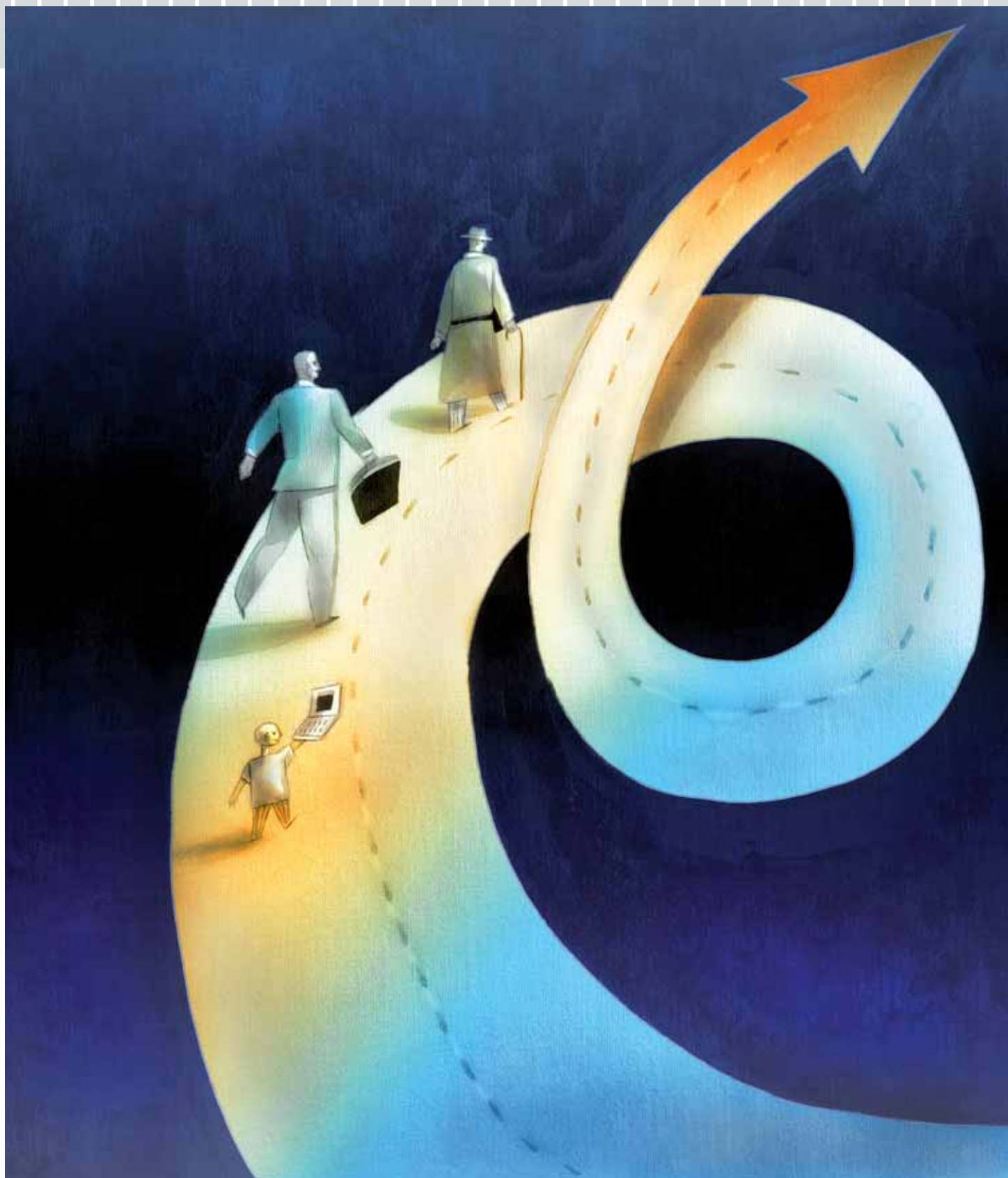


ILLUSTRATION STOCK

trabajo trataremos de proponer las pautas de entendimiento de acuerdo a un nuevo concepto como es el de la justicia o equidad actuarial.

Y no olvidemos que en este nuevo escenario el seguro de vida verá cómo disminuye de manera muy considerable el nivel de incertidumbre del riesgo de mortalidad o morbilidad del ser humano.

LAS BASES TRADICIONALES DE LA MEDIDA DE LA SUPERVIVENCIA HUMANA

Los principios sobre los que se asienta la medida de la supervivencia humana para la construcción de los modelos actuariales deben ser cuestionados. Este pro-

ceso de redefinición y aplicación práctica de las bases técnicas será gradual en el tiempo; de hecho, algunas de las hipótesis ya están siendo corregidas por la industria, otras se encuentran en proceso de materialización práctica desde la investigación académica actuarial referida a los procesos de evaluación de reservas de las entidades de seguro de vida, y por último, otros principios se están reformulando desde la investigación biomédica y desde esta área de conocimiento se transferirán a la medicina clínica y predictiva, así como a la propia técnica actuarial.

Si queremos evitar el riesgo de petrificación actuarial, debemos cuestionarnos los principios clásicos de la biometría. Trataremos de aportar las soluciones que los mercados internacionales del seguro de vida están adoptando y, si todavía no lo han hecho, determinar cuáles pueden ser las consecuencias del nuevo paradigma. Asimismo, trataremos de manera prospectiva cómo será la métrica de la supervivencia humana aplicada al seguro en un escenario donde la edad biológica será considerada como la piedra angular de este nuevo paradigma propuesto.

La técnica actuarial ha demostrado su eficacia durante el siglo pasado, quizá con alguna debilidad en el manejo del riesgo de supervivencia a largo plazo. Decía George Bernard Shaw que «todas las verdades empiezan como una blasfemia». A las nuevas propuestas sobre las que sustentan los modelos de supervivencia, que se formulan desde principio de este siglo podrían serle aplicada la máxima del escritor irlandés.

Revisitamos los principios clásicos de la biometría actuarial.

■ **Estacionariedad en el tiempo.** Por este principio, la tasa de mortalidad de un individuo de una

edad determinada es independiente del tiempo calendario. Este principio se ha visto superado en la elaboración de las tablas dinámicas de supervivencia al incorporar los factores de mejora por edad y/o generacional; de hecho, en la construcción de los modelos de supervivencia desde finales de los años 90 del siglo pasado se puede decir que se ha generalizado en la industria del seguro. De esta manera, las mejoras de la supervivencia en el tiempo se encuentran contempladas en el proceso de fijación del precio de los seguros de rentas vitalicias.

Si nos referimos al seguro de riesgo de fallecimiento, también este principio ya está superado. Si bien las tablas de mortalidad no contemplan mejoras en el tiempo, la industria del seguro ha desarrollado una gama de productos denominados *forward pricing* que consideran en el eje tiempo las mejoras de la mortalidad de la población base sobre la que se elabora el cálculo de la prima.

■ **Independencia.** Las bases técnicas no consideran en el precio el riesgo de contagio entre individuos del colectivo asegurado, es decir, se consideran riesgos independientes. Es cierto que la nueva normativa de Solvencia II contempla este subriesgo de catástrofe de origen pandémico y que ciertas entidades de seguro de vida contemplan en sus programas de reaseguro el riesgo de pandemia, pero en los modelos de *pricing* no está incluido el riesgo de contagio y, por tanto, los costes asociados a este subriesgo deben ser abonados por los recursos propios.

Tradicionalmente, el actuario que determina el precio del seguro ha ignorado el riesgo de contagio por enfermedad infecciosa en sus bases técnicas. La dificultad de medir las consecuencias de una pandemia puede estar detrás de esta forma de actuar.

Pero debemos advertir que el riesgo pandémico es la verdadera amenaza al resultado del seguro de



SE CREE QUE EN EL AÑO 2050 EL MÉDICO DISPONDRÁ EN SU ORDENADOR LA SECUENCIA DEL GENOMA DE CADA PACIENTE Y PODRÁ CONOCER LAS ENFERMEDADES QUE VAMOS A TENER CON UNA DETERMINADA PROBABILIDAD; DE ESTA MANERA REALIZARÁ TRATAMIENTOS PREVENTIVOS PERSONALIZADOS.



vida riesgo de fallecimiento a largo plazo. Veamos algunos casos recientes de amenazas de las enfermedades infecciosas globales.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) advirtió que en 2004 hubo 9 millones de casos de tuberculosis, con 2 millones de fallecidos, y aunque la incidencia de esta enfermedad se produce mayoritariamente en países de renta baja (en un 80 por ciento de los casos), en los países desarrollados la incidencia está aumentando. Una de las causas de este incremento es el crecimiento y el movimiento demográfico (inmigrantes, refugiados y desplazados) asociado a la pobreza y exclusión. En Europa se estima, según datos de la OMS de 2011, que hay unas 500.000 personas con tuberculosis, de las que unas 44.000 fallecen. Ya constituye la segunda enfermedad infecciosa más mortal después del sida y tiene un coste para la Unión Europea de 6.000 millones de euros al año.

Otras enfermedades que pueden derivar en pandemias son la gripe, la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob o *mal de las vacas locas*, la gripe A, las fiebres hemorrágicas o la gripe aviar. La gripe H7N9 ha causado casi 100 fallecidos en China, mientras que la cepa H9N2 de momento ha afectado en muy pocas ocasiones a personas.

Por último, haremos referencia a la enfermedad del dengue, que afecta a entre 50 y 100 millones de casos al año, y puede llegar a afectar al 40 por ciento de la población mundial. Esta enfermedad de origen tropical y subtropical ya ha llegado a Europa; de hecho, los primeros casos se detectaron en el año 2010 en Francia y Croacia.

■ **Homogeneidad.** Por este principio, los riesgos de igual naturaleza derivan en el mismo precio de seguro. Ahora bien, es complejo llegar a definir en el seguro de vida la homogeneidad en el riesgo que por el principio de equidad actuarial determina la prima. Y no nos referimos a las consecuencias de las directivas de no discriminación que están propiciando mayor mutualización de riesgos que no son necesariamente homogéneos.

La industria ha apostado, gracias a los nuevos modelos predictivos de tarificación, por una nueva gama de productos preferentes o superpreferentes, en los que el perfil individual del riesgo hace que los riesgos se tarifiquen hipersegmentando la tarifa, llegando incluso a la personalización absoluta de la esperanza de vida sin homogeneidad posible. Este sería el caso de los productos Life Settlement, también conocidos como *bonos de la muerte*.

La incorporación de biomarcadores predictivos capaces de medir el perfil individual del riesgo cuestionará o incluso dejará sin aplicación práctica este principio de homogeneidad.

Otros principios de la teoría general de la medida de la supervivencia:

● El riesgo de fallecimiento crece exponencialmente con la edad. Gompertz elaboró este principio hace ya casi 200 años. Las observaciones de la dinámica de la longevidad en poblaciones avanzadas, en términos de esperanza de vida al nacer, han constatado que en la rectangularización de la curva de supervivencia hasta edades maduras y en edades extremas desde los 95-100 años de edad no sea de aplicación este principio de mortalidad. Este fenómeno de rectangularización también se observa, aunque con menor intensidad, en relación con la salud. Es de esperar que en un futuro

tanto la mortalidad como la morbilidad se independicen de la edad de manera cada vez más acusada.

Tan solo desde los primeros años de este siglo la ciencia actuarial empieza a considerar este nuevo fenómeno al elaborar las nuevas tablas de supervivencia o los modelos internos de longevidad.

El fenómeno de comprensión de la mortalidad, que Väino Kanisto definió como aquel por el que una proporción de los fallecidos tiene lugar en intervalos de edades cada vez menores y en torno a la edad modal, nos lleva a comprender las tres dimensiones de la supervivencia humana, según se desprende de las observaciones de la evolución de las poblaciones. Estas dimensiones son la horizontalización, la verticalización y la extensión. El proyecto M-Project de 2005, en el que trabajaron demógrafos y matemáticos de prestigio de Cheung y Robine, ha tratado de evaluar estas dimensiones y nos revela una nueva manera de entender el riesgo de supervivencia.

- La vida humana es finita; de hecho, el límite superior de las tablas de supervivencia se sitúa a una edad alrededor de los 120-130 años. Es cierto que el ser humano es finito, pero circunstancia distinta es que la supervivencia máxima alcance hasta los 120 años. Reflexionemos sobre este punto. En primer lugar, anali-



zando los registros de longevidad máximos de la humanidad sí podríamos estar confortables con este límite establecido en las tablas estándar de longevidad.

Pero se plantean varios interrogantes. En primer lugar, volviendo a los resultados de las observaciones de la dinámica de longevidad, los demógrafos y actuarios están encontrando dificultades para dar con un patrón que modele estadísticamente los límites de la vida, o lo que técnicamente se llama riesgo de extensión de la supervivencia. En la medida en que un mayor número de personas alcancen edades extremas se podrá medir con mayor precisión este subriesgo y estimar el extremo superior de la tabla de supervivencia.

El segundo interrogante se refiere a las conclusiones de la llamada teoría de la fragilidad, basada en observaciones desde la biología de diferentes especies de animales y en poblaciones humanas con elevados registros de longevidad. Esta teoría llevó al profesor Leonid Gavrilov, del Centro del Envejecimiento de la Universidad de Chicago, a acuñar el término de cinética actuarial, que trata de explicar la evolución de la mortalidad de edades extremas, que al ser constante no implica desgaste biológico; esto significaría que no hay límite superior teórico donde la tasa de mortalidad sea igual a uno. Debemos tener muy presente esta teoría para modelizaciones futuras, máxime si se produce un salto disruptivo en la longevidad humana originado por el desarrollo de las terapias celulares y genéticas.

El médico y biofísico francés Roland Moreau, autor de *La inmortalidad para mañana*, concluye que «la práctica totalidad de los nacidos en 2027 alcanzarán los 100 años de edad, y que de ser así algunos alcanzarán los 130 años, superando por tanto el límite biológico de 120 años alcanzable por un ser humano». Agrega que «si las terapias biogenéticas llegan a materializarse alterando las causas del envejecimiento, el límite de máxima vida probable podría ser superado».

- Las tasas de mortalidad deben ser positivas y las hipótesis deben ser biológicamente razonables a largo plazo. Estos dos principios corresponden al decálogo propuesto por Plat en 2009 en su definición de las características que debe cumplir un modelo de supervi-

venia. Estas premisas significan que el proceso de longevidad no es reversible en el tiempo a medida que aumenta la edad. Sólo desde el conocimiento que nos revelan los mecanismos biológicos del envejecimiento podemos valorar si las tasas de supervivencia deben ser, al menos, positivas. Pues bien, desde la biomedicina se ha podido constatar muy recientemente que es posible recuperar cierto nivel del envejecimiento personal. En efecto, tomando como referencia la edad biológica, cuando un individuo modifica sus hábitos de vida hacia parámetros saludables se retrasa el reloj biológico. Así se ha podido demostrar mediante el principal biomarcador de la longevidad, la longitud telomérica de los cromosomas.

Por citar tan solo una evidencia, un estudio publicado en septiembre de 2013 en la prestigiosa revista científica *Lancet* concluyó que en el grupo de estudio con vida saludable, el tamaño de los telómeros se incrementó de media un 10 por ciento, cuanto mayor era el cambio de estilo de vida la variación fue mayor; y por el contrario, en el grupo que no cambió sus hábitos la longitud de los telómeros disminuyó un 3 por ciento.

Además de la variación del estilo de vida, las terapias de regeneración celular permitirán en un futuro próximo rejuvenecer y/o reparar tejidos u órganos del cuerpo, como corroboran experiencias ya realizadas en laboratorio con animales. De esta manera se podrá retrasar el reloj biológico. El profesor de genética de Harvard e ingeniero molecular George Church se refiere a las potencialidades de las terapias celulares y piensa que seremos jóvenes hasta la muerte, pues si ya somos capaces de revertir una célula en el laboratorio, pronto lo podremos hacer dentro del organismo.

LOS NUEVOS PARÁMETROS DE MEDIDA DE LA SUPERVIVENCIA HUMANA: BIOPARÁMETROS

La supervivencia a nivel individual se podrá medir antes de que se produzca una enfermedad. Esta es la verdadera novedad y reto para la ciencia actuarial y la biomedicina, pues de hecho la predictividad presintomática no existe en la medicina clínica tradicional. Para entender mejor el proceso que la medida del riesgo de morbilidad o mortalidad conforme a las distintas fases que puede encontrarse un individuo desde que es asintomático hasta el fallecimiento, los modelos bioactuariales dispondrán de diferentes parámetros y algoritmos de cálculo.

En el estudio de la procesualidad, la supervivencia humana la representaremos a través de la pirámide bio-faro (Figura 1) que he desarrollado conjuntamente con el profesor e investigador genetista Antonio López Farré y Ana Villanueva, médico especialista en medicina del seguro.

La pirámide bio-faro permite para cada estadio de la salud humana un conjunto de biomarcadores genéticos o moleculares que hacen posible estratificar el riesgo a nivel individual. La base de la pirámide hace referencia a la historia familiar personal que para determinadas enfermedades de origen monogénico tienen cierta capacidad predictiva del desarrollo de un padecimiento según el linaje familiar.

Conforme escalamos en la pirámide, la capacidad predictiva es mayor y por tanto más precisa a los efectos de la métrica de la supervivencia. La ciencia actuarial en combinación con la medicina de seguro ha demostrado su eficacia en las métricas cuando la enfermedad se ha manifestado, la investigación se centra en la predictividad asintomática. Los biomarcadores predictivos deben ser considerados conjuntamente en el al-



LA VERDADERA NOVEDAD PARA LA CIENCIA ACTUARIAL ES QUE LA SUPERVIVENCIA A NIVEL INDIVIDUAL SE PODRÁ MEDIR ANTES DE QUE SE PRODUZCA UNA ENFERMEDAD

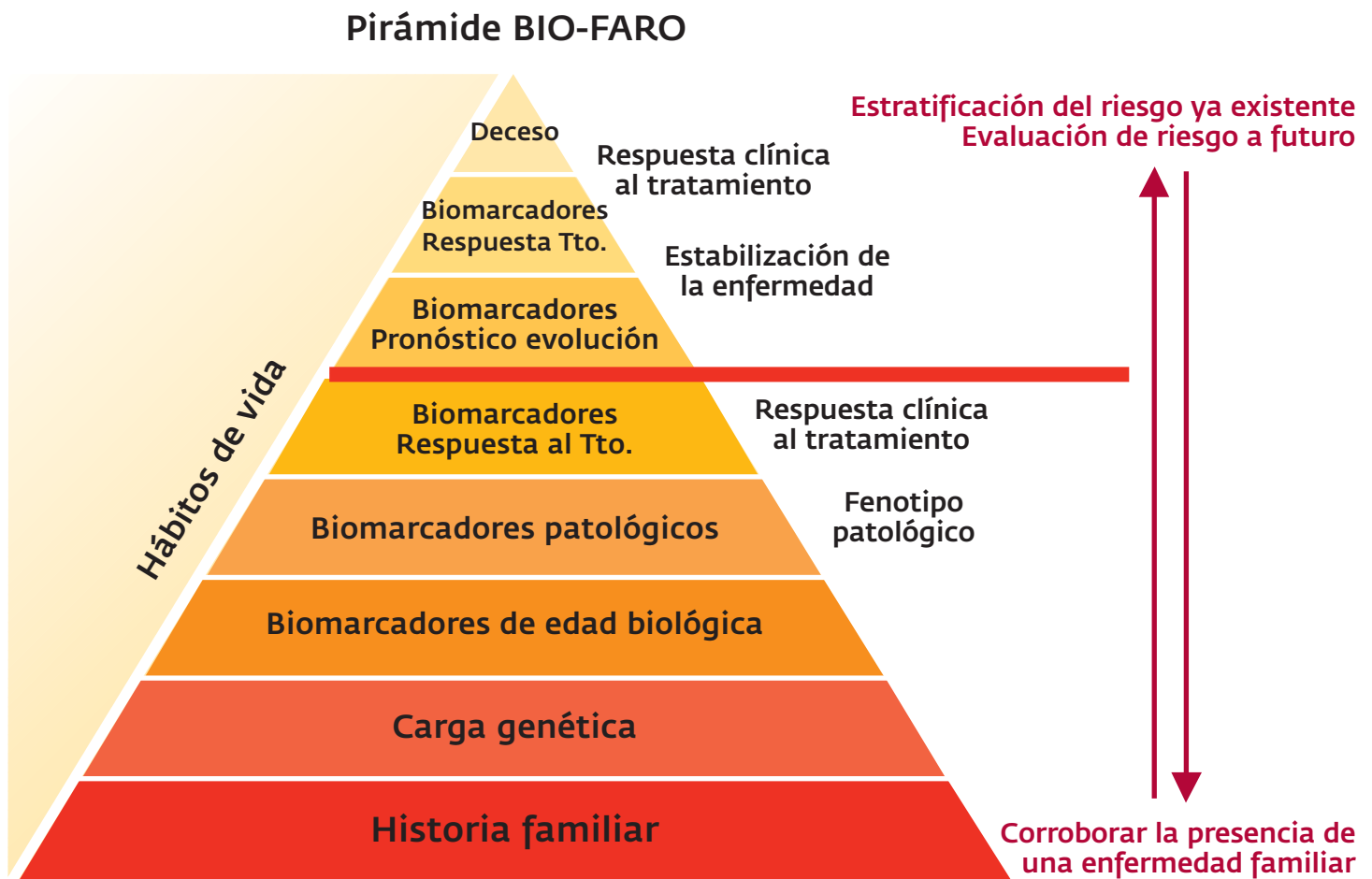


Figura 1. Pirámide de estratificación de biomarcadores.

Fuente: Lopez Farré, Rodríguez-Pardo, Villanueva Alonso.

goritmo de cálculo con los parámetros de estilo de vida individual. La genética y epigenética tienen un papel central en el cálculo de la estratificación del riesgo.

EDAD BIOLÓGICA

La utilización de la edad biológica está cada vez más generalizada desde la investigación biomédica. El paso a la medicina clínica o predictiva en los protocolos clínicos está condicionado por la elaboración de un algoritmo de cálculo que sea aceptado por la comunidad científica médica.

Los nuevos modelos actuariales de suscripción predictiva, conocidos como PUW por sus siglas en in-

glés, tratan de medir con técnicas multivariantes la probabilidad de fallecer de un individuo, considerando, además de la edad cronológica, variables de estilo de vida. Estos modelos permiten corregir las tasas de fallecimiento calculadas exclusivamente con la edad con un conjunto de variables que explican la mortalidad.

Los modelos de suscripción predictiva no dejan de ser una aproximación estadística a la edad biológica del individuo. Veamos ahora cómo pueden converger los modelos propuestos desde la biomedicina con los propuestos con las técnicas PUW.

La tarea no es sencilla. El algoritmo que determine la edad biológica debe ser una combinación eficaz de variables de estilo de vida con valores de bioparámetros que deben contemplar al menos:

- El tamaño de los telómeros
- El perfil inmunológico
- El perfil metabólico
- Biomarcadores de enfermedades genéticas
- Test genéticos

Veamos ahora los avances más recientes que se proponen desde la investigación biomédica para medir la edad biológica. En primer lugar, ya encontramos una definición de las características que debe cumplir un reloj biológico para que desempeñe su función. Según Richard A. Miller, gerontólogo en la Universidad de Michigan, el reloj biológico debe cumplir dos condiciones:

- Ser capaz de calcular la esperanza de vida de una persona de mediana edad con más exactitud que la edad cronológica.
- Debe aportar un valor preciso de la edad biológica.

La Universidad de California en Los Ángeles (UCLA), bajo la dirección de Steve Horvath, profesor de Genética Humana en la Escuela de Medicina y de Bioestadística en la Escuela de Salud Pública Fielding, ha perfeccionado el modelo tradicional de reloj biológico basado en saliva, telómeros y hormonas. Con el nuevo método ha podido comprobar que los distintos organismos del cuerpo envejecen a distintas velocidades; de hecho, las células del tejido sano alrededor de un tumor de mama son 12 años más viejas que el cuerpo de la persona y el tejido mamario sano es tres años más viejo que el resto del cuerpo. El algoritmo del reloj biológico lo ha basado en 353 biomarcadores que cambian con la edad y están presentes en todo el cuerpo humano. El ya denominado «reloj de Horvath» va a ser patentado por la Universidad de UCLA, según publicaron los medios de comunicación a finales de 2013.

Otro reloj biológico es el desarrollado por Kang Zhang, del Instituto para Medicina Genómica de la Universidad de California en San Diego. Su reloj de envejecimiento molecular está incrustado en el genoma, está compuesto por etiquetas químicas en moléculas de ADN que controlan si los genes están activos en

las células. Los marcadores epigenéticos cambian con la edad. En un estudio publicado en enero de 2013 en la revista *Molecular Cell*, los científicos estudiaron 485.000 de estas etiquetas en células sanguíneas de 656 personas y encontraron 70.387 etiquetas que predecían la edad cronológica.

Con este reloj biológico se ha podido constatar que los hombres envejecen en promedio un 4 por ciento más rápido que las mujeres, lo que podría explicar la diferencia de esperanza de vida entre géneros. Además, ha permitido comprobar que las células tumorales han envejecido, en promedio, un 40 por ciento más que las células normales tomadas del mismo paciente.

Estos dos modelos de reloj biológico son tan solo un ejemplo de cómo será la métrica de la supervivencia humana en los próximos años. El cambio de paradigma es de tal relevancia que la industria del seguro debe seguir con atención el desarrollo de estos biomarcadores, que, en opinión de los investigadores, estarán ya presentes en la medicina clínica antes de finalizar esta década.

PRODUCTOS PAY AS YOU LIVE

Las próximas generaciones de productos de seguro de vida-riesgo serán aquellas en las que el precio de cada anualidad del seguro se determine según patrones de comportamiento de estilo de vida saludable, de modo que si el asegurado evidencia en cada renovación anual que mantiene unas pautas saludables, el precio del seguro se mantendrá en condiciones preferentes.

La evidencia de estilo de vida saludable se podrá demostrar bien con un cuestionario de hábitos de vida o bien con biomarcadores objetivos que determinen de manera precisa la edad biológica del asegurado.

Esta nueva visión del seguro de riesgo ya se comercializa de manera incipiente en algunos mercados de seguro y la podríamos denominar, como me comentó un actuario compañero de profesión, *pay as you live*.

Este tipo de contrato en el que el precio está referido a comportamientos personales saludables será

acogido favorablemente por la sociedad, y su *pricing* ya ha asumido el nuevo paradigma de métrica del riesgo, es decir, la edad biológica.

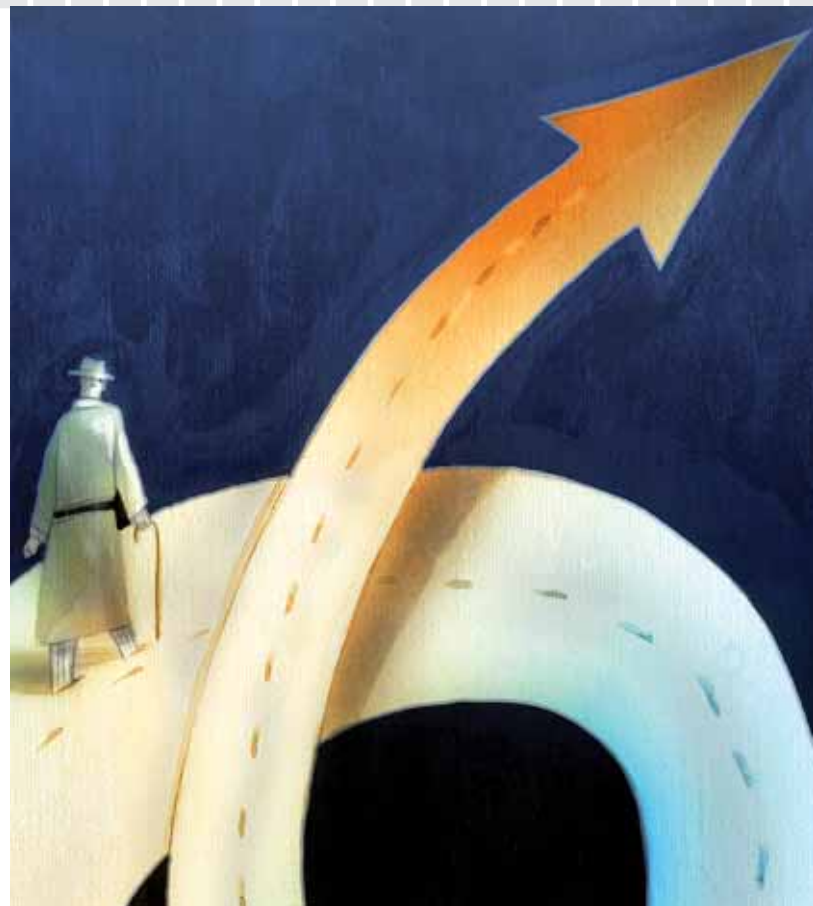
EL DEBATE BIOÉTICO Y LOS NUEVOS MODELOS DE SUPERVIVENCIA

Los modelos bioactuariales permitirán medir la predisposición a padecer una enfermedad o determinar la esperanza de vida de un individuo, podrán aplicarse antes del nacimiento, en estado embrionario, e incluso en el laboratorio con embriones *in vitro* mediante técnicas de secuenciación prenatal masiva del ADN, que afrontan un debate ético que debe resolverse antes de su efectivo uso por la industria del seguro.

En todo caso, debemos anteponer la ética a los factores de modelización actuarial, pero también debemos compatibilizar la mayor precisión en la medida de los riesgos que nos aporta el nuevo paradigma, donde la base de la medida es el perfil individual en detrimento de los modelos tradicionales, donde las categorías del riesgo se realizan tan solo, en la mayoría de las ocasiones, por la edad cronológica.

Para finalizar, dos consideraciones. La primera se refiere a que el principio de equidad, cada perfil de riesgo, tiene un valor actuarial diferente, no debe contraponerse necesariamente con el principio de la mutualización del riesgo, por el cual el mecanismo de solidaridad propio de la industria del seguro permite incorporar al colectivo asegurado a los más vulnerables en términos de perfil de riesgo.

La segunda consideración se refiere a la vulneración de los principios de discriminación por la utilización de datos de perfil genético. El profesor Carlos



María Romeo Casabona, director de la cátedra interuniversitaria de Derecho y Genoma Humano de la Universidad de Deusto y del País Vasco, nos aporta luz sobre este conflicto ético-actuarial y nos dice que cualquier técnica que se utilice para medir con marcadores genéticos el riesgo o predisposición a padecer una enfermedad de origen genético debe someterse a los siguientes principios:

- Proporcionalidad, es decir, las ventajas deben superar a los inconvenientes.
- Pertinencia, debe tener interés clínico.
- Calidad, debe ser fiable.
- Predictividad, esto es, debe tener suficiente capacidad predictiva del riesgo que queremos medir.

El contraste de los nuevos modelos de supervivencia con los principios éticos nos permitirá conciliar la ética con la ciencia del seguro, el derecho deberá permitir establecer el marco de actuación. |

LAS PRÓXIMAS GENERACIONES DE PRODUCTOS DE SEGURO DE VIDA RIESGO SERÁN AQUELLAS EN LAS QUE EL PRECIO DE CADA ANUALIDAD DEL SEGURO SE DETERMINE SEGÚN PATRONES DE COMPORTAMIENTO DE ESTILO DE VIDA SALUDABLE