

MARAÑÓN: DE LA MEDICINA CLÍNICA A LA MEDICINA PERSONALIZADA

Prof. Fernando Bandrés Moya

Conferencia pronunciada en la **Real Academia Nacional de Medicina** en el marco de la Sesión Científica Extraordinaria: **“Marañón y el origen de la Endocrinología Clínica en España”** celebrada el 5 de Abril, dentro de los actos programados con motivo de la Semana Marañón 2017.

Excelentísimos Señores Académicos, Ilustres personalidades, profesores, compañeros y amigos,

Resulta para mí un privilegio poder dirigirme a Vds. desde esta tribuna, toda vez con más orgullo al hacerlo en el marco de esta efeméride, la Semana Marañón 2017.

Muchas gracias a la Real Academia Nacional de Medicina en la persona de su Presidente, el profesor D. Joaquín Poch Broto; al profesor D. Manuel Serrano Ríos, por su deferencia en contar conmigo para esta sesión científica, así como a las instituciones que organizan conjuntamente con la Academia esta Semana Marañón: la Fundación Ortega y Gasset–Gregorio Marañón y la Fundación Tejerina, de la que me honro en ser director de su Aula de Estudios Avanzados

Consciente de ser el último ponente de esta tarde, tras la intervención de tan ilustres personalidades de la ciencia y la cultura, tanto en el día de hoy como el pasado lunes, debo confesarles que viene a mi memoria el recuerdo de un reconocido profesor mío que me decía: *"...recuerde Vd. que la atención es un bien escaso por lo que debe manejar el tiempo de forma correcta"*.

Intentaré pues mantener su atención estos minutos, compartiendo con Vds. las inquietudes y reflexiones que este título me produce desde mi experiencia profesional, que se inicia en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Más tarde me fui incorporando a nuevas áreas de conocimiento, en diferentes especialidades como la Biopatología Clínica y la Medicina de Laboratorio, para llegar a otra, más especializada aún, la Medicina Legal, en la que también hizo diversas aportaciones el Dr. Marañón.

Me dejo impregnar por el simbolismo de esta semana dedicada al recuerdo de D. Gregorio Marañón y a tal efecto haré mi

presentación, desde estas cuartillas manuscritas, elaborando un breve recorrido desde la medicina clínica a la personalizada, utilizando una particular exégesis, ante la pregunta ¿por qué la medicina es clínica?

Aprendí con la lectura de la obra de D. Gregorio Marañón que no somos poseedores del conocimiento sino sus herederos. Marañón recibe del siglo XIX una herencia que me permito diferenciar en dos grandes momentos:

- La primera mitad del siglo XIX recoge la vigencia del método anatomo-clínico, que mediante la observación clínica y la correlación orgánica de los signos y síntomas de la enfermedad, culminaba en la autopsia clínica. Razones pues para que, en el marco de la atención hospitalaria, la auscultación, la palpación o la percusión se conviertan en maniobras cargadas de arte y trascendencia clínica, pues resultaba de gran importancia saber relacionar los resultados de la exploración, que lleva al diagnóstico, con lo que se pudiera ver, mas tarde, en el cadáver.

- La segunda mitad del siglo vuelca todo su conocimiento en estudiar y comprender las enfermedades desde los saberes de la física, la química y la biología. Estamos delante de la medicina de laboratorio, aquella a la que humildemente me dedico, y que el profesor Claude Bernard apuntaba como el verdadero santuario de la medicina científica. Sus avances permitieron cuantificar la albuminuria, valorar la patología celular, la glucosuria, el diagnóstico microbiológico, la farmacología o la hematología, entre otras muchas. Es el tiempo de los "médicos de mentalidad fisiopatológica". Este tipo de medicina determinará una nueva realidad nosológica, sirva de ejemplo como la tisis cambiaría de nombre y pasaría a llamarse tuberculosis pulmonar.

Mientras tanto, la propedéutica, conjunto ordenado de métodos y procedimientos, nos relata en la historia clínica, signos y síntomas, que se recogen de forma objetiva y subjetiva. Estamos ante la propedéutica entendida como conjunto de saberes necesarios, estudiados con interés, disciplina y rigor, antes de afrontar el verdadero aprendizaje clínico.

Me pregunto en este instante si será necesario también, y para el mejor ejercicio de la medicina personalizada de precisión, una nueva propedéutica que nos permita afrontar el aprendizaje de las nuevas y complejas tecnologías vinculadas a los estudios genéticos y biomoleculares, y al manejo de los nuevos algoritmos diagnósticos que sus resultados determinan.

En este contexto, se ejercía una medicina clínica, es decir, una ciencia o arte de precaver, de prevenir un riesgo, un daño o un peligro, de curar enfermedades del cuerpo humano. Tiene, a mi juicio, sus raíces más profundas en *meder-eri*, que tiene que ver con *medicar*, con curar, con cuidar. Con la misma raíz se relacionan los términos, medida, meditación, modestia, medida y moderación. Médico, pues, sería aquel que cura y que cuida, porque ejerce estos valores y virtudes. El médico ejerce su actividad profesional a la manera de una ciencia particular que -como escribiera el profesor R. Panikkar-, le permite detectar de manera objetiva la sístole y diástole de la realidad en la que conviven médico y paciente, en su entorno y circunstancia. Ese es el quehacer del médico en el tiempo del Dr. Marañón.

Se intuye la elevada complejidad del ejercicio profesional en las palabras del profesor Pellegrino: "la Medicina es la más humana de las artes, la más artística de las ciencias y la más científica de las humanidades".

Esta profesión se ejerce clínicamente, clínica es una expresión que tiene que ver con Kline, cama, y con Klinein, inclinarse. El médico se inclina sobre la cama del que está enfermo a fin de elaborar un diagnóstico a través de la gnosis, el conocimiento.

Esto le permitirá hacer también un diagnóstico diferencial entre más de 10.000 procesos morbosos, desarrollar el razonamiento clínico y distinguir si el estado del paciente es de enfermedad o de salud. Este último no alcanza solo al bienestar, físico, psíquico o social, sino también en el sentido de salvar, saludar, de seguridad, salvamento, incluso rescate y salvación -salus, de estar a salvo: "Estoy sano porque estoy salvo"-, al punto de establecer una clara asociación entre la medicina y la religión. Estaríamos delante de una forma de ver la salud como un estado de gracia espiritual, incluso de inmunidad de quien se acoge a lo sagrado.

El médico clínico ejerce pues "el cuidar y curar", atendiendo a la gnosis, diferenciando si hay salud o no y quien "es enfermo". Aunque inicialmente podemos entender el término enfermedad como una alteración más o menos grave de la salud, también se identifica con pasión dañosa o alteración en lo moral y espiritual. Si nos acercamos a su origen nos encontramos con la creación del mundo. El Libro del Génesis narra cómo el segundo día, Dios creó la bóveda celeste, lo sólido, el "stereoma", el fundamento; aquello que todo lo sujeta y que Jerónimo de Estridón traduce como "firmus", el firmamentum, lo firme, lo sólido. Podemos inferir que firmus tiene que ver con afirmar, consolidar, dar fuerza o animar, confirmar. Cuando alguien no está sólido ni firme está infirme, no se mantiene en pie, es un infirmus, está enfermo. En ese instante el enfoque clínico desde los signos y síntomas, cobra una nueva mirada que se personaliza en el paciente, aquel que "padece" la enfermedad.

Este breve recorrido, nos anticipa que la medicina clínica, siempre fue, es y será personalizada, por cuanto se establece una relación biunívoca entre una confianza, del paciente, y una conciencia, la del médico, para quien el ejercicio de la profesión se convierte en un acontecimiento personal y biográfico, como dijera E. Mounier, en nuestro maestro interior y que nos lleva a afirmar con D. Gregorio Marañón:

“No soy, ni quiero ser, otra cosa que médico; pero que, por serlo tan entrañablemente, lo quiero ser, aspiro a serlo, en todas sus posibles dimensiones...”.

D. Gregorio Marañón, heredero de lo anterior, no era ajeno a su tiempo y así lo deja reflejado en sus 1800 artículos, 250 prólogos, 32 monografías y 1056 artículos científicos¹.

Desde finales del siglo XIX los trabajos de Claude Bernard y de Brown Sequard, incluso de Addison en 1855, iban poniendo de manifiesto la existencia de una nueva forma de entender la fisiología humana y como consecuencia el mecanismo fisiopatológico de la enfermedad; la doctrina de las “secreciones internas” iba cobrando forma, entre críticas, dudas, errores y aciertos².

Se estaba abriendo paso un área de conocimiento médico nuevo, la endocrinología. Marañón dice en 1925: **“porque el progreso científico no corre continuamente como una ría hacia el mar, sino que avanza como las mareas, con flujos y reflujos,**

¹Prof. J. P. Fussi. Prólogo de la obra. Gregorio Marañón. Radiografía de un liberal cuyo autor es el profesor D. Antonio López Vega.2011

²Marañón recoge buena parte de esos análisis, junto con su experiencia, en la obra: “Problemas actuales de la doctrina de las secreciones internas” que publica en 1922.

igualmente precisos para que al fin las aguas lleguen a donde deben. Es cierto que en endocrinología no todo era hojarasca, sino que debajo de un aluvión de datos se mantenía enhiesto el almacén de datos inamovibles que dan a la Endocrinología una beligerancia paralela a la de cualquiera de las demás disciplinas de la medicina interna”.

Desde finales del siglo XIX fue muy relevante la repercusión del evolucionismo sobre el concepto del cuerpo humano. Conocer la autonomía del cuerpo, la antropotomía, se convierte en un hecho primordial. Estamos ante lo que Laín Entralgo denomina “anatomía de la recapitulación”. La mejor referencia es el Tratado Anatómico de Herman Graus que comenzó en 1920: **“La anatomía del cadáver es solo un medio- dice -, para llegar a una nueva y más profunda comprensión racional de nuestro cuerpo. Es una totalidad viviente, correlación de partes orgánicas, relación entre función, estructura y morfología”.**

Se hace necesario “recapitular” las aportaciones de todas las disciplinas morfológicas, integrarlas. Graus fue una influencia muy importante para Alfred Benninghoff, cuyo Manual de Anatomía publicado en 1936, recoge todos estos conceptos, que llegan hasta nuestros días. La anatomía de la recapitulación es el origen conceptual de la anatomía clínica que llevará a los estudios de ecografía, de anatomía radiológica, o de resonancia nuclear magnética, y considera al cuerpo humano y al paciente como una unidad integral, como un todo, con un criterio holístico.

El tiempo histórico y vital del Dr. Marañón fue también rico en acontecimientos, sirvan de ejemplo:

- En 1908 G.H. Hardy y W. Weinberg enuncian la ley de la genética de poblaciones que permitiría profundizar sobre

nuestra gran variabilidad biológica. Somos tan “biodiversos”, como únicos e irrepetibles.

- En 1911 fallece Francis Galton, primo de Darwin, que desde 1883 impulsa el movimiento eugenésico.
- En 1914 el juez norteamericano B. Cardozo en la sentencia del caso Schloendorff v. Society of New York Hospitals se pronuncia de forma rotunda a favor del derecho de autodeterminación de los pacientes.
- En 1915 D. Gregorio comienza la redacción del Manual de Medicina Interna.
- En 1920 se inauguran los primeros hospitales modernos. Se describen los primeros signos típicos de infarto a través y mediante una nueva tecnología llamada electrocardiograma.
- Se inicia la producción industrial de insulina en 1926. En 1927 Marañón publica “Estados prediabéticos”.
- En 1940 comienza la producción industrial de penicilina, descubierta en 1928, y la tuberculosis se trata con estreptomocina.
- La cardióloga Taussig y el cirujano Blalock comienzan a tratar las cardiopatías congénitas, conocidas vulgarmente como “niños azules”.
- Marañón publica en 1940 los “Estudios sobre fisiopatología hipofisaria”, en 1942 “La alimentación y regímenes alimentarios” y culmina este largo recorrido en 1946, año en que ve la luz su Manual de Diagnóstico Etiológico.
- En 1948 se promulga el Código de Nuremberg como respuesta a la experimentación con seres humanos, y se introduce el concepto del “consentimiento voluntario”. Dos años después se comienzan a tratar a los enfermos mentales con psicofármacos (Delay y Deniker), mientras, la epidemia de poliomielitis en Dinamarca obliga la creación de las primeras unidades de cuidados intensivos. En ese tiempo, se

obtiene la vacuna de la poliomielitis, se realizan los primeros cateterismos con sondas de plástico, se inicia la cirugía extracorpórea y se sintetiza la hidrocortisona. Marañón había publicado en 1951 su libro sobre el Marqués de Valdecilla, cuyo mecenazgo hacia la medicina fue de extraordinaria importancia para la medicina española.

- Llegamos a un momento clave, el nacimiento de la biología molecular. Toda la información de síntomas y signos que nos llevaban al mejor diagnóstico posible, comienzan a relacionarse con el estudio e información genómica del paciente, en una carrera vertiginosa desde que en 1953 Watson y Crick describieran la estructura del DNA. Marañón publica dos años más tarde su libro en 1955 "Fisiopatología y Clínica Endocrinas".
- En 1957 el fisiólogo norteamericano Skeggs inventa el primer autoanalizador bioquímico de flujo continuo y un año después el hematólogo Jean Dusset nos describe el sistema de histocompatibilidad (HLA), que resultó fundamental para los futuros trasplantes de órganos.

En 1960 falleció Marañón, pero el acontecer científico continuo inexorable, la catástrofe sanitaria derivada del uso del somnífero Contergan (la talidomina) en 1961 determina una gran polémica mundial sobre la investigación clínica y el uso de fármacos. En 1964 se promulga la Declaración de Helsinki relativa a las normas éticas sobre la experimentación con seres humanos. En 1967 se realiza el primer trasplante de corazón por Dr. Barnard. Mientras en ese mismo año se crea el primer Departamento de Humanidades Médicas en la Facultad de Medicina de Hershey (Universidad de Pensilvania), tiene lugar la publicación de los criterios de muerte cerebral en la Universidad de Harvard y dos años más tarde se dará un fuerte impulso a los denominados derechos del paciente tras la publicación

de la obra "The Patines as Person" del teólogo protestante Paul Ramsey.

El hallazgo del profesor Paul Berg en 1971 de la primera molécula de ADN recombinante de un virus, dará comienzo a la Ingeniería Genética. A partir de este momento podemos intuir que en el ejercicio de la medicina personalizada iba a tener una influencia fundamental la biomedicina molecular y los nuevos avances tecnológicos, capaces de aportar nuevos biomarcadores genético-moleculares para entender mejor la fisiopatología, así como elaborar un diagnóstico y tratamiento personalizado y de precisión. En este contexto, resultó pionero en el uso del término "medicina personalizada" el biólogo molecular de la Universidad de Stanford, profesor Leroy Hood, diseñador de los primeros secuenciadores de análisis de proteínas, cuando afirmaba que la medicina del futuro se denominaría "medicina P4": preventiva, predictiva, personalizada y participativa.

Para Hood, la medicina personalizada es: **"(...) una visión demasiado estrecha de lo que está por llegar. Creo que veremos una transición de la medicina reactiva hacia la medicina proactiva, lo que yo defino como medicina P4"**. Y continúa reflexionando sobre las consecuencias sociales de esta nueva manera de entender la medicina: **"en primer lugar, transformará absolutamente los planes de negocio de cada sector dentro del ámbito de la asistencia médica. También creo que conducirá a la digitalización de la medicina; la capacidad de obtener datos de un paciente a partir de una sola molécula o de una sola célula, lo que tendrá las mismas consecuencias que ha tenido la digitalización de la tecnología de la información. (...) con el tiempo los costes de la asistencia sanitaria disminuirán hasta el punto de que podremos exportarlos al mundo en vías de desarrollo. La medicina del futuro utilizará muchas mediciones y**

más sofisticadas, cediendo así el paso a consejos de salud más precisos y a tratamientos verdaderamente personalizados”.

Pasaríamos pues de tener un enfoque “reactivo”, es decir, esperar a tener la evidencia de enfermedad con los signos y síntomas correspondientes para aplicar el tratamiento, a otro “proactivo”, en el que somos capaces de predecir y prevenir. Nuevas palabras, que intentan representar nuevas realidades:

- Predictiva.- La biología de sistemas proporcionará información suficiente como para predecir acontecimientos sobre nuestra salud, riesgos, susceptibilidad a ciertos padecimientos, evolución de una enfermedad crónica y nuestra capacidad de respuesta a los posibles tratamientos. De ello son buenos ejemplos la farmacogenética o el uso de nuevos biomarcadores emergentes como los ácidos nucleicos circulantes.
- Preventiva.- Basada en el conocimiento detallado de nuestro perfil genético, nos posibilita el cálculo de riesgos a padecer ciertas enfermedades. Las nuevas tecnologías permitirán desarrollar tratamientos preventivos individualizados mediante el estudio de nuevos biomarcadores. Podremos establecer una estratificación de las poblaciones con riesgo o susceptibilidad.
- Personalizada.- Predicción y prevención conducen a la personalización, y aunque diferimos de otro ser humano en menos del 1% del genoma, conocer estas diferencias “únicas” determinarán, a priori, una nueva forma de ejercer la medicina³.

³ Como contrapartida diremos que Francis S. Collins, director del Proyecto Genoma Humano, en su libro *The Language of Life*, describe de alguna manera la ficción del individuo con su genoma secuenciado, lo que le permite aplicar una dieta, estilo de vida, y tratamientos capaces de aumentar

- Participativa.- Los pacientes participarán de manera activa en la toma de decisiones sobre el cuidado de su salud, lo que implicará no solo el ejercicio de derechos y deberes, o la puesta en escena de valores y virtudes de pacientes y profesionales, sino también de nuevas formas de educación, cultura social y sanitaria⁴.

Habría que añadir recientemente “una quinta P” referida a la medicina de precisión, término que recoge la importancia y presencia de las nuevas tecnologías, en forma de biotecnología de precisión, que nos lleva incluso a nuevas formas de pensar y ejercer la investigación biomédica, incardinado en el nuevo concepto de tecnociencia.

Hasta aquí me atrevería a afirmar que los términos medicina personalizada están sufriendo un excesivo sesgo biotecnológico, propio de estos grandes y brillantes avances, por lo que se hace necesario recuperar sus contenidos profesionales y humanos para no caer en reduccionismos.

su longevidad hasta los 100 años, pero si no hay políticas públicas y privadas para invertir en la prevención predicción social , sanitaria, laboral o familiar, nuestro candidato que tenía una predisposición a desarrollar una enfermedad cardiaca, morirá antes de cumplir los 50 años.

⁴que la cultura da al hombre la capacidad de reflexionar sobre sí mismo. Es ella la que hace de nosotros seres específicamente humanos, racionales, críticos y éticamente comprometidos. A través de ella discernimos los valores y efectuamos opciones. A través de ella el hombre se expresa, toma conciencia de sí mismo, se reconoce como un proyecto inacabado, pone en cuestión sus propias realizaciones , busca incansablemente nuevas significaciones, y crea obras que lo trascienden.UNESCO.1982. Declaración de México

Gregorio Marañón fue el médico español más conocido durante la primera mitad del siglo XX por su labor médica, científica y su compromiso social y humano con la época que le tocó vivir. Fue un luchador contra dos errores fundamentales de su tiempo, y del nuestro, el dogmatismo y el cientifismo.

Respecto del primero, pretender que las doctrinas científicas y médicas sean tenidas como verdades absolutas significa no aceptar que la medicina es ciencia pero también arte y oficio. El dogmatismo de la ciencia vinculado a un tecnicismo acrítico suele acabar en “tecnolatría médica”, incluso como una nueva forma de superstición, al punto que las técnicas biomédicas mal utilizadas, a manera de recetarios, pueden estar dando una aparente solución a problemas que ni tan siquiera se han planteado como tales, medicalizando, todavía más, a una sociedad desbordada entre las falsas expectativas.

Respecto del cientifismo, son las palabras de Marañón las que mejor lo definen: **“la fe excesiva en todo lo que viene con la etiqueta de ciencia o utilizar la ciencia para suscitar la admiración de los papanatas”**.

En ese mismo concepto abunda y reflexiona D. Gregorio Marañón, y que todavía hoy está vigente, cuando nos dice:

- **“vale más la claridad que cabe en el hueco de la mano que un río de turbia erudición no criticada”**.
- **“Hay muchas formas de no salud que el médico tiene que tratar y cuya etiología no es ninguna agresión específica, sino la vida misma, pues contra la vida injusta o dura no hay en las farmacias remedio”**
- **“un hombre de ciencia que solo es hombre de ciencia, como un profesional que solo conoce su profesión, puede ser infinitamente útil en su disciplina; pero**

¡cuidado con él! Si no tiene ideas generales más allá de su disciplina, se convertirá en un monstruo de engreimiento y susceptibilidad. Creerá que su obra es el centro del Universo y perderá el contacto generoso con la verdad ajena, y, más aún, con el ajeno error, que es que más enseña si lo sabemos acoger con gesto de humanidad”.

Desde la Medicina interna llega D. Gregorio a la Endocrinología. Le apasionaba esta especialidad que intuye fundamental para el saber médico del presente y del futuro, pues la medicina cobraría una dimensión totalmente nueva, casi un nuevo paradigma, como hoy nos referimos a la medicina personalizada y que Marañón, de manera magistral, describe: **“El significado real del progreso que los estudios endocrinológicos han aportado a la medicina no está en la enorme cantidad de síntomas y síndromes nuevos, sino en el descubrimiento de las hormonas y su papel excitador, inhibidor, regulador de la totalidad de los grandes procesos vitales, que nos han permitido llegar a entrever la base química de la constitución , y por tanto de la herencia, hacia atrás y hacia delante, de los posibles modos de reacción fisiológicos y patológicos del individuo; es decir, por un lado y por otro , de las raíces más finas y expresivas de la personalidad”**

Damos un salto temporal y nos acercamos a la medicina personalizada, entendida ahora de una manera más restrictiva y concreta como la individualización del diagnóstico y el tratamiento a partir del conocimiento de la estructura genética del individuo. Tiene que ver pues, con el perfil genotípico y fenotípico.

No olvidemos que la Medicina Personalizada tuvo otros nombres. Se llamó estratificada, pues estratifica poblaciones de riesgo. Se llamó

individualizada, pues obtiene, a través de biomarcadores, las características de cada individuo, a manera de código de barras personal e intransferible, relacionado con su genoma. Se llamó *teranóstica*⁵, aquella que resuelve y concita conocimientos en el proceso diagnóstico y terapéutico. Con un criterio menos riguroso se habla de una "medicina a la carta", en la que mediante el estudio de marcadores genéticos se puede determinar el mejor criterio diagnóstico y predecir la respuesta de un individuo a un determinado tratamiento. El perfil genotípico y fenotípico de cada uno será determinante para establecer el diagnóstico y el tratamiento de quien padece una determinada enfermedad. El profesor Sabater Tobella, en su texto "Medicina Personalizada Posgenómica", pone de manifiesto, ya desde 2003, como la secuenciación del genoma humano determina un cambio trascendental en la historia de la ciencia y en el progreso de la medicina, de la misma manera que lo fue el descubrimiento de la penicilina, la era de los antibióticos o el desarrollo de la mecánica cuántica.

Las universidades deberán formar a los profesionales de la salud, a los médicos en particular, sobre los conocimientos que emergen en esta era posgenómica, por cuanto van a influir de forma decisiva en su práctica sanitaria y asistencial, ya sea para establecer los criterios de indicación en la solicitud de pruebas, interpretación de resultados o valoración de su repercusión en la toma de decisiones diagnóstico-terapéuticas, que anteriormente hemos referido como la necesidad de incorporar una nueva *pedeútica* en la docencia.

⁵ Neologismo acuñado en inglés por contracción de *therapy* y *diagnostics* para designar la moderna tendencia a asociar las pruebas diagnósticas y el tratamiento farmacológico en una estrategia diagnóstico-terapéutica integral.

Ver <http://www.ehu.es/PAT/Biological/theranostics.htm>.2014

The Human Genome Project ha identificado 19.599 genes codificadores de proteínas hasta el momento, estimando como número total de genes del genoma humano la cifra de 25.000, tanto para funciones estructurales como reguladoras, hablando además de unos tres mil millones de pares de bases en todo el genoma. El conocimiento individualizado del genoma humano está incorporando nuevos conceptos sobre la medicina preventiva, predictiva, personalizada y epigenética, que cada vez y con más sentido debe incorporar el término “de precisión”.

Investigaciones como Cáncer Genoma Project, que pretende detectar mutaciones vinculadas al desarrollo de células tumorales, o el Cáncer Genome Atlas, cuyo objetivo es catalogar las mutaciones vinculadas a diferentes tumores o la valoración de las características genéticas del tumor a su vez susceptibles de personalizar la pauta de tratamiento, se realizan utilizando análisis genéticos mediante microarrays, capaces de estudiar entre 100-300 SNP (Single Nucleotide Polymorphism), cuya finalidad es la prevención de enfermedades, valoración de la susceptibilidad genética y predicción de posibles efectos adversos ante la respuesta a fármacos.

Las aplicaciones de la genómica, proteómica y metabolómica van a modificar la detección precoz clínica de las enfermedades y por lo tanto pueden mejorar el pronóstico y el tratamiento. Permitirán una detección precoz mediante el “cribado poblacional” (definido como el examen de personas asintomáticas para poder clasificarlas como posibles enfermos), incluso para decidir el momento de la historia natural de la enfermedad en la que el tratamiento no consigue modificar el pronóstico (Punto crítico de irreversibilidad), así como el tiempo de adelanto en el diagnóstico. De la misma forma se pueden conocer con más detalle los mecanismos patogénicos de la enfermedad, mediante el estudio de marcadores biológicos específicos, gracias al mejor conocimiento de la fisiopatología

molecular. La medicina personalizada resulta de una nueva relación entre medicina y biotecnología, caracterizada por:

- Diseñar sistemas de prescripción genómica que permiten elegir el mejor tratamiento para el paciente. El objetivo de la medicina personalizada de precisión es el de predecir el riesgo de padecer una enfermedad y evaluar los resultados de tratamiento en pacientes concretos.
- Elaborar modelos para individualizar la enfermedad, por lo tanto se pueden desarrollar terapias adaptadas al riesgo del paciente (Tailoredtherapy). Este proceso exige integrar toda la información del paciente y su enfermedad, establecer las opciones terapéuticas actuales y diseñar la mejor estrategia para el paciente, en el contexto de la mejor relación riesgo/beneficio y coste/efectividad. Por lo tanto al utilizar estas nuevas biotecnologías somos capaces de estratificar el riesgo y predecir la evolución del paciente, acorde con el conocimiento científico del momento y tomar la mejor decisión posible mediante el ejercicio de la deliberación y acorde con la *lex artis*, que exige el comportamiento profesional prudente. Practicar una medicina personalizada supone dar un paso más en la individualización del tratamiento, en función de las características biológicas de la enfermedad. La oncología es el mejor ejemplo de todo este quehacer, el mejor conocimiento de la oncogénesis de un determinado tumor permitirá que seamos capaces de desarrollar investigación traslacional y mediante los ensayos clínicos correspondientes, conocer nuevas dianas terapéuticas (Terapia dirigida a una diana, "Tailoredtherapy"). El conocimiento de la genómica permitiría facilitar la validación de las diferencias interindividuales de nuestro genoma y correlacionar si los cambios de una sola base (SNP: single nucleotide polymorphism), o varias, determinan o se relacionan

directamente con el riesgo de padecer ciertas enfermedades, o sus mecanismos patogénicos, es el caso del riesgo vascular, cáncer, diabetes, o las enfermedades degenerativas, entre otras muchas.

- Se determinan nuevas áreas de conocimiento como la genómica, proteómica, transcriptómica y metabolómica. Estas nuevas "ómicas" permitirán conocer la traducción de la información contenida en los genes, cómo se expresan y regulan en el funcionamiento del ser vivo. El estudio molecular del organismo, de forma integrada, da lugar a la denominada biología de sistemas, para unos, o la biología sintética para otros, que aún adquiere más complejidad si se incorpora la estrecha relación entre genética y medio ambiente en virtud de los conocimientos que viene aportando la epigenética. Los nuevos biomarcadores serán determinantes para construir algoritmos capaces de mejorar la toma de decisiones, establecer, de forma precoz y precisa, criterios de vulnerabilidad, susceptibilidad, predicción de acontecimientos, evolución y diagnóstico diferencial, de manera tan precoz que exigirá actualizar de forma profunda el nuevo modelo de relación médico, paciente, familia, institución sanitaria y sociedad. Un nuevo marco cultural para el ejercicio de nuevas formas de responsabilidad.

El ejercicio de la medicina personalizada de precisión modificará también los modelos de gestión clínica del paciente. El uso e interpretación de los nuevos biomarcadores emergentes serán capaces de modificar, de manera disruptiva, los criterios sobre la toma de decisiones, por cuanto hemos transformado muchas situaciones de incertidumbre en estados de riesgo calculado, pero a la vez hemos descubierto nuevas situaciones de incertidumbre que nos conducirán a nuevas aplicaciones del principio de precaución.

Sigue vigente pues, y será necesario actualizar, que en el trabajo científico nos movemos en el marco de las preguntas y respuestas "penúltimas". Estamos pues, otra vez, delante de un nuevo paradigma, también ante una nueva oportunidad de reconocer con humildad nuestros logros y limitaciones, en palabras de Marañón:

"La ciencia, a pesar de sus progresos increíbles, no puede ni podrá nunca explicarlo todo. Cada vez ganará nuevas zonas a lo que hoy parece inexplicable. Pero las rayas fronterizas del saber, por muy lejos que se eleven, tendrán siempre delante un infinito mundo de misterio.", escribió Marañón.

Por lo tanto mi argumento y reflexión giran alrededor del palíndromo reconocer, palabra que me permite sentir profunda admiración por los logros de las ciencias biomédicas y reconocimiento permanente por la herencia recibida, de forma que, entonces, los nuevos saberes podrán humanizar la vida profesional.

En este sentido, también D. Gregorio Marañón es un ejemplo, para él, ejercer la medicina es algo más, mucho más, que medicina biológica, es biográfica, es medicina narrativa. **"... Entiendo el espíritu naturalista del médico, el plantearse ante todo enfermo como un trozo de naturaleza viva, con todo lo que alienta, en su dolor; es decir su persona y sus problemas, su herencia y el medio en que vive, y además, su enfermedad. Luego vienen los análisis, los experimentos, etc "**.

Creía imprescindible ejercer desde la vocación, lo que establece su identidad más profunda, la vocación es lo propio de su identidad personal, única posibilidad para personalizar al otro, al paciente, y ejercer una Medicina personalizada que sigue buscando el encuentro entre la conciencia de quien la ejerce y la confianza de quien la recibe. Entiendo también que para Marañón, el paciente no es el centro del sistema sino quien da sentido al sistema sanitario y que el

ejercicio de la medicina personalizada precisa no solo de nuevas profesiones sino de nuevos profesionales que sean líderes éticos. **“El médico, se forma no solo para ejercer su sabiduría, sino también para ejercerla con dignidad y pulcritud moral...sin la fuente moral la misma eficacia técnica de la profesión se desgasta y acaba por anularse”.**

El ejercicio de la medicina personalizada, que es preventiva, predictiva, de precisión y exige de nuestra participación activa como individuos y sociedad, nos coloca ante una nueva acepción de la responsabilidad profesional, la vinculada a re-spondeo, “volver a comprometerse”, como nos anticipa el profesor Hans Jonás: **“Dado que es nada menos que la naturaleza del hombre la que entra en el ámbito del poder de la intervención, la cautela será nuestro primer mandato moral y el pensamiento hipotético nuestra primera tarea. Pensar las consecuencias antes de actuar no es más que inteligencia común. En este caso especial, la sabiduría nos impone ir más lejos y examinar el uso eventual de capacidades antes de que estén completamente listas para su uso”.**(Hans Jonás: Técnica, Medicina y Ética. La práctica del Principio de Responsabilidad. 1997)

Como dijera Julián Marías, la realidad es siempre interpretada y la primera interpretación consiste en nombrarla. La Medicina personalizada de precisión está determinando un cambio muy profundo y aún si cabe más rápido, un nuevo paradigma que abarca no solo los aspectos biotecnológicos y su relevante repercusión para el paciente sino también actualiza y renueva nuestros valores para ser capaz de humanizar nuestro quehacer. Desarrollar la medicina personalizada y la biología de sistemas mirando únicamente al organismo como una red integrada de interacciones entre genes, proteínas y procesos bioquímicos complejos, es el gran reto de nuestro tiempo, que debemos afrontar evitando y soslayando

estados de vanagloria, aquella que identificaba Cervantes en su obra Viaje al Parnaso:

Esta que hasta los cielos se encarama,

Preñada, sin saber cómo, del viento,

Es hija del Deseo y de la Fama.

Esta fue la ocasión y el instrumento

El todo y parte de que el mundo viese

No siete maravillas sino ciento

Gregorio Marañón es una figura privilegiada. Su biografía, comprometida con su tiempo, nos aporta con su obra y testimonio las claves para saber aceptar y entender los grandes avances de la ciencia y la medicina, como es hoy la medicina personalizada de precisión, pero a la vez nos muestra su excepcional capacidad de influencia para entender la importancia de equilibrar los grandes avances biotecnológicos con el ejercicio de valores capaces de dar sentido y misión al compromiso de nuestro quehacer intelectual.

Su figura es cumbre y síntesis para abordar los nuevos avances y el ejercicio profesional de la nueva medicina del siglo XXI

MARAÑÓN: DE LA MEDICINA CLÍNICA A LA MEDICINA PERSONALIZADA. Prof. Fernando Bandrés Moya



REAL ACADEMIA
NACIONAL DE MEDICINA

