

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE SALAMANCA

**MEDICINA PERSONALIZADA  
DE PRECISIÓN  
Complejidad de la Unicidad**

DISCURSO  
para la recepción de la Académica Correspondiente  
DRA. DÑA. MARÍA ISIDORO GARCÍA



**SALAMANCA, 2024**

*Printed in Spain.* Impreso en España  
Depósito legal: S. 65-2024

NUEVA GRAFICESA  
Avda. de la Aldehuela, 80  
37003 Salamanca

## ÍNDICE

Discurso de presentación de la Dra. Dña. María Isidoro García como académica correspondiente por el Exmo. Sr. D. Francisco S. Lozano Sánchez .....	9
Medicina Personalizada de Precisión. Complejidad de la Unicidad. Discurso de la Dra. Dña. María Isidoro García.....	17
Preámbulo y Agradecimientos .....	19
Medicina Personalizada de Precisión. Complejidad de la Unicidad .....	25
Introducción.....	25
Unicidad del paciente y su complejidad .....	26
La paradoja de la Unicidad .....	28
Medicina de Precisión .....	29
Impacto tecnológico .....	30
Especialidades de precisión.....	33
Desarrollo geopolítico .....	34
El futuro, una realidad presente .....	37
Grandes retos.....	39
Una última reflexión personal.....	40
Bibliografía .....	43



DISCURSO DE PRESENTACIÓN  
DE LA  
DRA. DÑA. MARÍA ISIDORO GARCÍA  
como Académica Correspondiente  
de la Real Academia de Medicina de Salamanca

por el  
EXCMO. DR. D. FRANCISCO S. LOZANO SÁNCHEZ  
Académico de Número  
Real Academia de Medicina de Salamanca



Excma. Sra. Vicerrectora,  
Excmos. Sres. Presidentes de Honor,  
Excmas. e Ilmas. Autoridades,  
Excmos. e Ilmos. Sras. y Sres. Académicos,  
Señoras y Señores.

Mis primeras palabras son de agradecimiento a la Junta de Gobierno de la Real Academia de Medicina de Salamanca, por permitirme presentar al nuevo Académico. Conjuntamente manifiesto mi satisfacción por tan honroso encargo.

La presentación de un nuevo Académico Correspondiente obliga: primero a glosar las razones (méritos) que le llevaron a su admisión en la institución, y en segundo lugar valorar el contenido científico de su discurso de ingreso, el cual he tenido la oportunidad de leer con anterioridad a su lectura pública.

María Isidoro García, a pesar de su juventud, posee un espléndido y extenso Curriculum vitae; ahora mi obligación es resumirlo.

Licenciada en Medicina por la Universidad de Salamanca (1989), donde fue alumna interna. Médico

Interno Residente en Bioquímica Clínica en el Complejo Asistencia Universitario de Salamanca (1991) y posterior Facultativo Especialista de Área en propiedad en el mismo centro hospitalario. En 1994 realizó una estancia en el *Danish Cancer Society* (Dinamarca) y en 1995 fue becaria FIS de Instituto de Salud Carlos III. En 1996 defendió su Tesis Doctoral en la Universidad de Salamanca, por la que se le otorgó el premio extraordinario.

Actualmente es jefe de Servicio de Análisis Clínicos/Bioquímica Clínica del Hospital Universitario de Salamanca. En el mencionado servicio es coordinadora de: 1) la Unidad de Referencia Regional de Diagnóstico Avanzado de Enfermedades Raras (EE.RR) Pediátricas de Castilla y León; 2) del Plan Estratégico Regional de Medicina Personalizada de Precisión de Castilla y León; 3) del Plan Integral de EE.RR de Castilla y León; 4) del Área de Genética del Centro de Referencia Nacional CSUR de Cardiopatías Familiares; y 5) responsable de la Unidad de Referencia Específica de Farmacogenética y Medicina de Precisión del Hospital Universitario de Salamanca.

Desde 1998, es profesora asociada de Ciencias de la Salud de Medicina Molecular en el Departamento de Medicina de la Universidad de Salamanca.



A partir del 2003 está considerada experta por la Unión Europea (programa marco). Desde 2016 a la actualidad, forma parte de numerosos grupos y comisiones locales, regionales, nacionales e internacionales, fundamentalmente relacionadas con la medicina de precisión y las enfermedades raras. En algunas de ellas actuando como coordinadora. Resaltamos que desde 2018 es vocal propuesto por el Ministerio de Sanidad, en la Comisión Nacional de su Especialidad.

Ha participado en más de 50 cursos o jornadas. Ha presentado más de 200 contribuciones a congresos nacionales e internacionales. Ha dirigido 25 tesis doctorales (TD), trabajos de fin de grado y de master (TFG y TFM). Ha participado como investigador principal (IP) o colaborador en más de 50 proyecto de investigación y 10 colaboraciones con la industria. Posee una patente.

Sus publicaciones son tan numerosas e importantes que las resumo en 328,130 puntos de FI (con 43 publicaciones en Q1), que representan un índice H de 27, y 1981 citas. Conjuntamente ha publicado 19 libros completos o capítulos de libros. Por todo ello ha recibido 15 premios de investigación, algunos en el ámbito internacional.

Un resumen del presente esquema, sería resaltar su brillante trayectoria profesional y científica.

La nueva académica nos va a presentar un discurso que tratará un tema médico de actualidad, y que lleva por título *Medicina Personalizada de Precisión. Complejidad de la Unicidad*. Estoy seguro que lo hará con la claridad, concisión, convicción, y el entusiasmo propio de la personalidad y carácter de la Dra. Isidoro.

La medicina de precisión es “un enfoque emergente para el tratamiento y prevención de enfermedades, que toma en cuenta la variabilidad individual en los genes, el ambiente y estilo de vida de cada persona”. Este enfoque, permite a los médicos e investigadores predecir de manera más precisa, qué estrategias de tratamiento y prevención para una enfermedad en particular funcionarán para un grupo de personas. Es un enfoque bien diferente al de “talla única” en el que las estrategias de tratamiento y prevención de enfermedades se desarrollan para la persona promedio, con menor consideración por las diferencias entre individuos.

Aunque el término “medicina de precisión” es relativamente nuevo, el concepto ha sido parte de la atención médica durante muchos años en la historia de la humanidad. Así se entienden las clásicas aseveraciones de Ovidio *Mil enfermos requieren mil curas* o la del gran William Osler cuando decía *El buen médico trata la enfermedad; el gran médico trata al paciente que tiene la enfermedad*.

Comienza el discurso de la Dra. Isidoro presentándonos el “concepto de unicidad”, que obliga a individualizar el acto médico a través de una atención personalizada, de la que nace el concepto de medicina personalizada. Sin embargo, el carácter multidimensional propio de la singularidad del individuo, hace muy complejo el concepto de unicidad. De este enfrentamiento (necesidad-complejidad) surge “la paradoja de la unicidad” que como bien refleja Isidoro “se encuentra en que la unicidad está constituida por la diversidad de los factores que la caracterizan” y por tanto este enfoque supone un auténtico reto para el médico.

En cualquier caso, la medicina de precisión supone ya un impacto tecnológico y la creación de áreas de especialización “en precisión”. Por ello, recalca nuestra nueva académica la importancia de que los profesionales se familiaricen con esta transformación, incluso desde la terminología, empezando por la propia denominación de la especialidad “de precisión”.

También nos comentará el desarrollo internacional, nacional y regional de la medicina de precisión, y resaltaré cómo Castilla y León constituye todo un ejemplo, a buen seguro gracias a su esfuerzo y excelente trabajo.

Finalmente tratará el futuro de este nuevo paradigma de la medicina, que supone un cambio drástico de la prestación sanitaria. Serán grandes retos la accesibilidad, equidad y sostenibilidad de una nueva Cartera de Servicios, junto con otros relacionados con los profesionales, la administración, la industria y los propios pacientes.

Pero mejor escuchemos a la experta.

Muchas gracias.

MEDICINA PERSONALIZADA DE PRECISIÓN.  
Complejidad de la Unicidad

DRA. DÑA. MARÍA ISIDORO GARCÍA  
Académica correspondiente



## PREÁMBULO Y AGRADECIMIENTOS

Excmo. Sr. Presidente;

Excmas. e Ilmas. Autoridades;

Muy Ilmas. e Ilmos. Sras. y Sres. Académicos;

Querida familia, queridos compañeros y amigos.

Señoras y Señores.

Es para mí un gran honor encontrarme en este histórico y prestigioso escenario para impartir el discurso de entrada como Académica Correspondiente en la Real Academia de Medicina de Salamanca.

Quiero comenzar agradeciendo al Excmo. Sr. presidente, todo su apoyo y el discurso de presentación; así como destacar la extraordinaria labor que desempeña. Agradecer a todos los miembros de la Academia, por acogerme en esta solemne institución y en especial a los Académicos que me presentan Prof. García Ortiz recientemente nombrado director científico del Ibsal y al Prof. Martín Luengo, profesional excepcional, al que también me une un agradecimiento personal por su excelente quehacer clínico.

Mi carrera profesional tiene su base en una intensa vocación médica, dedicada a aliviar el sufrimiento de los pacientes desde la comprensión de los mecanismos que subyacen en la enfermedad. Decido entonces la especialidad de Bioquímica Clínica por considerarla central y especializarme en Biología Molecular, atraída por el fascinante mundo del DNA.

El carácter pionero se ha revelado una constante en mi trayectoria profesional, pero en todo momento ha sido un camino recorrido en equipo y en el que los logros siempre han sido compartidos.

La tesis doctoral, reconocida con Premio Extraordinario, supuso el inicio de la hibridación *in situ* fluorescente en España. Agradecer la dirección del Prof. Alberto Orfao, la Dra. Tabernero y el Prof. Jesús San Miguel, jefe de Servicio de Hematología en aquel momento.

Tras mi periodo de residencia trabajé como profesora en el Laboratorio de Medicina Molecular de la Universidad de Salamanca, dirigido por el Prof. Rogelio González, al que agradezco enormemente la oportunidad que me brindó junto con la Profesora Raquel Rodríguez que desgraciadamente ya no se encuentra entre nosotros. Mi reconocimiento también a las personas con las que compartí aquellos



años y de las que tanto aprendí, especialmente a la Dra. Sánchez Tapia.

Ya desde mi posición de Facultativo Especialista de Bioquímica Clínica, responsable de la Unidad de Genética Molecular, conseguimos la primera acreditación Nacional en Genética por la Entidad Nacional de Acreditación, ENAC, que junto con mi experiencia como evaluadora y supervisora de Redes de Excelencia y proyectos en distintos programas europeos, supuso un impulso tanto asistencial como investigador. Quiero expresar mi enorme agradecimiento a todos los miembros de la Unidad, facultativos, técnicos y administrativos, su implicación y la calidad del trabajo que desempeñan y personalmente a la Dra. García Berrocal, que me ha acompañado y apoyado tanto durante todos estos años.

Con el objetivo de proporcionar a los pacientes los mejores avances tecnológicos decido la introducción, innovadora en España, de los *microarrays* para el estudio farmacogenético y posteriormente la espectrometría de masa, única en Europa en ese momento.

En esa época, destaca el diseño del primer modelo de Farmacogenética 5SPM, que incluye como innovación el contexto de la polimedicación y que ha recibido varios reconocimientos, incluso internacionales, impulsando la creación de la Unidad de

Referencia Específica de Farmacogenómica y Medicina de Precisión. Agradezco también a los facultativos Dra. Almudena Sánchez, Dr. Santiago Sánchez y al Académico Prof. Manuel Franco. Con él colaboro en proyectos de psiquiatría de precisión y en la dirección de distintas tesis doctorales que también comparto, entre otros proyectos, con la Prof<sup>a</sup>. Catalina Sanz y la Dra. Elena Marcos.

Respecto a la aplicación de la genómica a las cardiopatías familiares cabe señalar el CSUR que coordino en el ámbito genómico y expresar mi reconocimiento al Prof. Pedro Luís Sánchez, actual jefe de Servicio, así como al Dr. Eduardo Villacorta y a todos los miembros del grupo.

Quiero destacar la creación de la Unidad de Referencia específica de Diagnóstico Avanzado de Enfermedades Raras de Castilla y León, DiERCyL, pionera en el modelo asistencial y en la introducción de la Secuenciación del Genoma en la cartera de servicios. Deseo reconocer también la labor previa del Prof. Gómez de Quero y la gran contribución del Prof. Pablo Prieto junto con todo el equipo de pediatría y del personal de la Sección de Genética Molecular. Mención especial al Prof. Félix Lorente que me acompañó en el impulso inicial y con el que comencé también mi coordinación del Laboratorio de Investigación del Servicio de Alergia, con la pionera introducción de la Epigenómica en la alergología. Mi

agradecimiento también a todos los miembros del grupo y de un Servicio al que tanto me une, profesional y personalmente.

Toda esta labor me conduce a la Coordinación Científica Autónoma de un innovador Plan Integral de Enfermedades Raras reconocido con el Premio Nacional al Liderazgo Reputacional y del Plan Estratégico de Medicina Personalizada de Precisión, gracias al apoyo de la Junta de Castilla y León, especialmente del presidente y del consejero. Agradecer también a las Direcciones Generales, a las Gerencias y al equipo directivo del Hospital.

Nuestra implementación de Medicina de Precisión en la práctica clínica ha recibido más de 20 reconocimientos. Asesoramos también al Ministerio de Sanidad, así como en el proceso de implantación en otras Comunidades Autónomas y proyectos internacionales. Este desarrollo ha generado una lista de espera de casi 4 años, de facultativos residentes y estudiantes, incluso internacionales para conocer este modelo. Una innovadora contribución siempre arropada por un gran equipo, aplicada ya a miles de pacientes.

Desde la Jefatura de Servicio de Bioquímica Clínica y Análisis Clínicos quiero expresar mi reconocimiento a todo el personal de mi Servicio. Su enorme implicación nos ha permitido poner en marcha uno

de los *CORE* más complejos de toda España, para el que estamos diseñando un proyecto de internacionalización dado el interés que suscita. Gracias a los Coordinadores Dr. Carlos Moyano y David Cembrero, a todos los facultativos, al personal técnico y de enfermería, así como a los administrativos y personal de gestión por el enorme esfuerzo realizado que ha sido apoyado siempre por el equipo directivo del Hospital.

Por último, mi agradecimiento, muy especial a todos mis amigos a los que tanto quiero y a toda mi familia. A mi padre, el Prof. Rodrigues Isidoro, ejemplo de quehacer científico, que me ha transmitido la excelencia, el rigor y la perseverancia. A mi madre, a la que tanto debo y que lo ha dado todo en la vida, a mis hermanos Palmira y Manuel que siempre están ahí y por supuesto a todos mis familiares.

Finalmente, a Ignacio, mi marido, mi compañero, el soporte de mi vida, a él siempre, y a mis hijas Beatriz y Sofía; ellas son mi luz y mi orgullo.

# MEDICINA PERSONALIZADA DE PRECISIÓN

## Complejidad de la Unicidad

### Introducción

En el contexto del ejercicio de la Medicina, surge una cuestión esencial: ¿qué percibimos cuando nos enfrentamos a un paciente?, ¿nos encontramos ante un individuo con unos síntomas y signos determinados, estamos frente a una persona en un contexto global de enfermedad, afrontamos una enfermedad que se manifiesta en un individuo, o sentimos que estamos ante una persona que sufre?

El acto médico implica la capacidad de aliviar el dolor físico y emocional; sin embargo, la reflexión del médico ante su paciente viene condicionada por su proyecto personal, los propios principios y por el saber adquirido a través de la formación y de la experiencia durante el ejercicio profesional. Es el enfoque humanístico el que conduce el abordaje de nuestra práctica en uno u otro sentido.

Históricamente, ya se observaban distintas aproximaciones ante el enfermar. Así, por ejemplo, la escuela de Cnido se centraba en la búsqueda del

diagnóstico, mientras que Hipócrates de Cos, avanzado a su tiempo, introdujo un enfoque que primaba al enfermo, considerando el organismo como un todo coherente e integrado. La escuela de Cos tenía en cuenta, entre otros las características del médico y su potencial influencia.

### **Unicidad del paciente y su complejidad**

En relación con la identidad personal, la cualidad de ser único plantea la idea de singularidad del individuo, en términos de sus características físicas, mentales, emocionales o sus experiencias vitales. En este sentido, la unicidad implica la presencia de cualidades distintivas y la ausencia de duplicados.

En el contexto de la atención médica, destaca el concepto de unicidad referido a su individualidad de hecho, sin olvidar los aspectos metafísicos de Tomás de Aquino, la experiencia fenoménica de Soren Kierkegaard, o el personalismo de Gabriel Marcel.

Aspectos relacionados con la unicidad del paciente en el ámbito de la gestión de la salud incluyen detalles sobre sus antecedentes, condiciones clínicas o tratamientos previos. Esta historia evolutiva es esencial para entender su enfermar. Las circunstancias sociales y culturales pueden afectar, también, a su comportamiento frente a la enfermedad, a la com-

preensión de su proceso e, incluso, al seguimiento de las recomendaciones m3dicas.

La atenci3n personalizada debe abordar adem3s aspectos diferenciales relacionados con el estilo de vida que incidan en la prevenci3n. Especial relevancia adquieren las preferencias y valores 3nicos de cada paciente, importantes en la toma de decisiones.

Surge de este modo la Medicina Personalizada, basada en las caracter3sticas espec3ficas del paciente. No se trata solamente de promover una atenci3n personal, que manifieste acercamiento o empat3a, incluye, adem3s, un enfoque que permita individualizar su abordaje sanitario. Cuando se centra el foco en el paciente se captan aspectos personales que enriquecen nuestro conocimiento sobre sus circunstancias y ampl3an la visi3n sobre su situaci3n cl3nica.

El car3cter multidimensional que contribuye a la singularidad del individuo refleja la complejidad de la unicidad desde distintos puntos de vista. La interconexi3n entre los factores de las dimensiones f3sicas, sociales o emocionales supone un desaf3o al intentar identificar las relaciones de causalidad entre los mismos.

La evoluci3n temporal sometida a influencias relacionadas con el envejecimiento, las experiencias vitales y las modificaciones del entorno, puede alterar cronol3gicamente la singularidad individual.

La diversidad étnica introduce igualmente complejidad, ya que implica la necesidad de considerar diferentes perspectivas culturales. La percepción de la unicidad puede variar entre observadores, dependiendo de los propios valores o experiencias.

Nos encontramos también frente a la complejidad del análisis de la información. La gestión de la unicidad se complica con el vertiginoso avance de la tecnología que proporciona cada vez más datos que superan el enfoque estadístico clásico en su interpretación y requieren medidas sofisticadas para mantener su integridad.

### **La paradoja de la Unicidad**

La búsqueda de la unicidad se enfrenta a la tendencia humana a pertenecer a grupos o a realizar clasificaciones. Si bien la generación de estándares y la aplicación de recomendaciones comunes, incluyendo los tratamientos generalizados, facilitan el ejercicio profesional, en cierta medida desdibujan el concepto de unicidad.

La singularidad se enfrenta, además, a su cualidad cambiante a lo largo del tiempo. El mantenimiento de la coherencia de la identidad puede resultar paradójico a medida que evolucionan las etapas de la vida. Los aspectos culturales también pueden conducir a una paradoja entre la singulari-



dad y la promoción de la diversidad. Pero, realmente, la paradoja se encuentra en que la unicidad está constituida por la multiplicidad de los factores que la caracterizan y su abordaje supone un auténtico reto para el médico.

### **Medicina de Precisión**

En relación con la caracterización de la Unicidad, hasta hace poco tiempo se disponía de escasa información sobre las circunstancias específicas del paciente. Sin embargo, la irrupción de las tecnologías de alto rendimiento multiplica, de forma exponencial, la cantidad de datos disponibles sobre el propio paciente. De este modo, cuanto mayor es la información disponible, más precisa es la atención prestada; surge, así, la Medicina de Precisión.

En 2011 el Comité Nacional para el desarrollo de una nueva taxonomía de la enfermedad señala el papel de la Biología Molecular en el avance hacia la Medicina de Precisión, añadiendo los mecanismos subyacentes, a los ya tradicionales síntomas y signos.

En 2015 Obama introduce públicamente el término, en la presentación de la Iniciativa Nacional de Medicina de Precisión, acompañado de la siguiente reflexión: “Los médicos reconocen que cada paciente

es único e intentan adaptar la asistencia a la situación del individuo, pero ¿y si pudiésemos adaptar el tratamiento del cáncer al código genético del paciente, con la misma facilidad con la que adaptamos una transfusión al grupo sanguíneo?”

Aunque surgió del campo de las dianas terapéuticas, incluye todas las fases del proceso médico, por lo tanto, supone el abordaje preventivo, diagnóstico, pronóstico, terapéutico y de seguimiento, más eficaces y seguros para cada paciente, empleando recursos de alto rendimiento.

### **Impacto tecnológico**

El cambio radical en la disponibilidad de información sobre el paciente es lo que realmente define la precisión en Medicina. Los grandes avances tecnológicos proporcionan la información, pero resulta clave su transformación en conocimiento.

Los nuevos dispositivos generan información y esta se procesa a través de la Ciencia de Datos. Desde las clásicas bases, hasta la actual inteligencia de datos; el volumen, la variedad y la velocidad de generación de la información requieren cambios drásticos y su impacto en salud digital está revolucionando el avance hacia la Medicina de Precisión.

Sin embargo, se requiere integración, desde el enfoque ómico holístico. Ómica es un neologismo que se utiliza como sufijo para referirse al estudio de la totalidad o conjunto, si bien su alcance real estará condicionado por las limitaciones técnicas.

Partimos del dogma central de la Biología, introducido por Francis Crick, aunque según Jacques Monod, la denominación de dogma sea controvertida. En relación con el DNA, enfocamos la Genómica hacia el contenido genético global de la unidad celular o individual. En la década de 2000, Leroy Hood introduce la genómica funcional y la fisiología computacional en el desarrollo de la Medicina Personalizada y su evolución hacia la Precisión.

En sentido ascendente encontramos la Epigenómica, que integra aspectos ambientales en la modulación de la expresión génica, o la Metagenómica, con su enfoque microbiológico.

En el devenir de la expresión génica surge la Transcriptómica como el enfoque holístico del RNA, su expresión proteica en la Proteómica, o los aspectos metabólicos que determinan la Metabolómica, entre otras. Se incluye también la relación con el ámbito terapéutico en la Farmacogenómica o sus afines. Como colofón, el enfoque fenotípico global de la Fenómica.

Estos niveles se integran en la Biología de Sistemas que tiene sus orígenes en la Biología Matemática de Robert Rosen y en la Teoría de Sistemas de von Bertalanffy. Presenta una complejidad no solo estructural, sino funcional, que refleja una pluralidad no homogénea, de direcciones causales tanto ascendentes como descendentes, y cuyo carácter dinámico dificulta su estudio.

Sin embargo, la información sin validación puede tener importantes consecuencias negativas para los pacientes. La validación es joya preciada en Medicina, nos permite adentrarnos en el mundo de la información, atesorando lo que realmente es importante para nuestra práctica clínica definido por su firmeza y seguridad.

La generación de información es tal que ni toda la comunidad científica en su conjunto, sería capaz de validar esta información al ritmo que se genera. Afrontamos así una enorme brecha, que se va agrandando sin posibilidad de alcanzar un estado de equilibrio. En definitiva, la validación nos permite generar conocimiento que adquiere valor en la aplicación y para ello se requiere formación, implementación de planes docentes que permitan acompasar los nuevos conocimientos a la aplicación médica.

Todo este proceso favorece una transición entre la Medicina Tradicional y la Medicina de Precisión,

que se desliza de forma desigual a través de las distintas especialidades médicas.

### **Especialidades de precisión**

Nos planteamos qué determina la transformación de una especialidad médica en una especialidad de precisión. Se avanza en precisión cuando se dispone de información, generada a través de tecnología de alto rendimiento y su integración en la rutina asistencial conduce este avance. Debe existir, además, evidencia de su empleo, constatando esta evolución en repositorios bibliográficos, refrendados por impacto bibliométrico, que nos permitan confirmar el riguroso ejercicio de la práctica clínica.

Finalmente, es muy importante que los profesionales se familiaricen con esta transformación, incluso desde la terminología, empezando por la propia denominación de la especialidad de precisión.

Es relevante destacar, que la Medicina de Precisión no es un instrumento, es una nueva visión de la propia Medicina; Personalizada teniendo en cuenta las características del paciente y de Precisión, determinada por la considerable disponibilidad de información.

## **Desarrollo geopolítico**

Desde su presentación en 2015, ha servido como estrategia de posicionamiento de las grandes economías mundiales, estableciendo una carrera por el liderazgo internacional, en la que destacan tres modelos.

El modelo americano apuesta, en el sentido económico del término, por un desarrollo cualitativo a través de iniciativas como la Coalición de Medicina Personalizada, que confiere un papel preeminente al empoderamiento de los pacientes y a la demostración de valor; o la Iniciativa de Medicina de Precisión que incluye disciplinas como la Bioinformática, la Epidemiología, la Genómica o la Salud Ambiental y que se centra en el análisis de la Gobernanza, la privacidad y el marco de la ciberseguridad.

El modelo asiático, tiene un importante exponente en China, es cuantitativamente mucho más ambicioso, con un mayor tamaño poblacional y mayor presupuesto podría considerarse un modelo ideal. Sin embargo, no dispone de suficientes profesionales y la complejidad generada dificulta el cumplimiento de sus objetivos.

En el modelo europeo surgieron la Alianza Europea para la Medicina Personalizada, que tiene por objeto mejorar la atención del paciente proporcionando recomendaciones para el diseño de políticas

o ICPERMED, una acción de coordinación cuyos retos se centran en el empoderamiento, la salud digital, la investigación o la innovación.

En el ámbito nacional, en 2019 España recoge este impacto a través de la ponencia del Senado, que contempla la Cartera de Servicios, para asegurar la implementación de la Medicina Genómica, con excelencia, equidad y sostenibilidad. Se ha establecido un grupo asesor del Ministerio, del cual formamos parte.

La ponencia tiene en cuenta estándares de calidad, recomendaciones éticas, formación, investigación e innovación y divulgación y recoge la cooperación en el marco internacional.

Relevancia clave adquieren las tecnologías de la información y la Inteligencia de datos, incluyendo la protección legal de la información clínica disponible.

En Genómica se centra en la secuenciación masiva y en el relevante papel de los biomarcadores, los nuevos métodos diagnósticos y terapias, con un especial reconocimiento de la Farmacogenética.

El desarrollo de la ponencia se realiza a través de la estrategia del Ministerio de Ciencia e Innovación, mediante convocatorias orientadas hacia la investigación traslacional y de la estrategia del Ministerio de Sanidad que presenta un programa de desarrollo

de medidas con financiación específica para su implantación.

En el ámbito de las Comunidades Autónomas, la implementación obedece fundamentalmente al contexto local del marco de ejecución, por lo tanto, el grado de implantación es obviamente desigual.

Nos centraremos en nuestro contexto, Castilla y León constituye un ejemplo excepcional. Durante décadas hemos desarrollado importantes iniciativas que han situado a nuestra región entre las más avanzadas, según el informe realizado por el Instituto Roche.

En asistencia sanitaria reseñar las Unidades de referencia, que hemos impulsado desde la Genómica como las comentadas CSUR de cardiopatías familiares, la Unidad de Referencia Específica de Farmacogenómica y Medicina de Precisión o DiERCyL que proporcionan a nuestros pacientes una de las Carteras de Servicios más completas y avanzadas del país, incluyendo el estudio del Genoma. Estas se suman a otras existentes en nuestra comunidad. Mención especial merece el resto de CSUR y las Unidades de Ensayos Clínicos y de Terapias Avanzadas de nuestro hospital, con un liderazgo incluso internacional.

En investigación, el papel de la Universidad es clave. Disponemos de institutos de investigación



básicos y biosantiarios coparticipados, como el IBSAL y coordinación de proyectos europeos, como el proyecto Harmony.

Gran relevancia adquieren los programas de salud, como el Registro de enfermedades raras, los cribados poblacionales o, especialmente, el programa de cáncer hereditario con el significativo papel del Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca. Destacan también, los planes estratégicos, el Plan de Salud, el Plan de Investigación de Castilla y León y los previamente citados que coordino en el ámbito científico autonómico de Enfermedades Raras y Medicina de Precisión, como auténtico impulso de implementación.

### **El futuro, una realidad presente**

Este nuevo paradigma en Medicina supone un cambio drástico de la prestación sanitaria, encaminado a garantizar la sostenibilidad del sistema. El impacto económico justifica la generación de aceleradores para democratizar los avances, con nuevos instrumentos financieros e incrementando la comunicación con los economistas de la salud para el desempeño de la gestión.

Este impacto se basa en el desarrollo de modelos innovadores, que constituyen ya una realidad, los estudios de imagen como la radiología dinámica

tridimensional en color, el informe multimedia interactivo o el centro de comando virtual. Reseñar también los avances en las ómicas, la proteómica tridimensional, que incluye la tecnología de imagen, la robótica y la espectrometría ultrasensible.

En relación con los dispositivos electrónicos, las tabletas portátiles permiten el análisis del lenguaje o la valoración automática del paciente. Otros recursos digitales como la nube híbrida o el lago de datos facilitan además la gestión participada de la información.

El papel de la telemedicina, con un crecimiento exponencial durante la pandemia ha impulsado la consulta virtual, los dispositivos de monitorización participativa para el seguimiento de pacientes con enfermedades crónicas, así como, los avatares o el gemelo digital que modifican, además, la interrelación médico paciente.

El importante impacto del metaverso se observa también en la formación al facilitar una enseñanza inmersiva que mejoran la curva de aprendizaje. Y en la creación de escenarios mediante realidad virtual aplicados, por ejemplo, en Salud Mental.

En el ámbito quirúrgico destacan, además del metaverso en la práctica robótica, la bioimpresión 3D con órganos simulados, la cirugía reparadora

intraoperatoria y los avances en biofísica para la identificación de células malignas en el propio quirófano, entre otros.

En el dominio de la Ingeniería Biomédica conviene señalar los cultivos organizados y los animales quimera, embriones animales que proporciona un entorno biológico a los organoides humanos. Mención especial requieren la nanotecnología en el mecanismo de dispensación de fármacos, el bioanálisis a nanoescala o los nanodispositivos fluídicos en formato chip. Finalmente, resaltar de manera especial la computación cuántica para explorar nuevas oportunidades en salud digital.

### **Grandes retos**

El gran reto de la Medicina de Precisión se centra, como hemos comentado, en la paradoja de la unicidad y para su abordaje resulta fundamental la formación de los profesionales, de la administración, de la industria y de los pacientes.

Otro reto esencial es la inequidad que precisa estrategias dirigidas a garantizar la igualdad de los pacientes en el acceso a los recursos. El envejecimiento, la pluripatología y la cronicidad son también aspectos que condicionan el desarrollo de la Medicina de Precisión.

La transformación digital supone otro gran desafío, que implica, entre otros, la cobertura de conexiones, la disponibilidad de equipamiento actualizado, el manejo de tecnologías de información, en definitiva, los nuevos aspectos en el ámbito de la Medicina de Personalizada de Precisión Digital.

Las dificultades metodológicas, la validación y la necesidad de una adecuada gestión de la calidad son también retos que se reflejan en los tiempos de respuesta, en muchos casos elevados, y que dificultan su aplicación en enfermedades que requieren actuaciones urgentes.

A la complejidad de las nuevas tecnologías se añaden el déficit de personal cualificado que incide en la necesidad de nuevos perfiles profesionales como los científicos de datos. En definitiva, el gran reto de los recursos que requiere importantes inversiones económicas.

### **Una última reflexión personal**

La evolución del conocimiento nos permite afrontar la complejidad de la unicidad y nos proporciona la extraordinaria oportunidad de vivir un momento histórico. Somos no solo testigos y sino auténticos actores de una revolución de la Medicina en la que, afortunadamente, la personalización y la precisión sitúan al paciente en el centro del modelo lo que

aúna los objetivos pragmáticos, regidos por los principios económicos, con los objetivos médicos que alientan nuestra profesión en la búsqueda del bienestar del enfermo, lo que supone un triunfo de la ética.

Con esta visión, nos planteamos de nuevo la cuestión inicial: y ahora, ¿que percibimos cuando nos enfrentamos a un paciente?

He dicho



## BIBLIOGRAFÍA

- Ali M, P R AK, Lee SJ, et al. Three-dimensional bio-printing for organ bioengineering: promise and pitfalls. *Curr Opin Organ Transplant* 2018;23(6): 649-656.
- Aron DC. Precision Medicine and the Challenges of Human Complexity. *Psychother Psychosom* 2023;92 (6):349-353.
- Auffray Ch, Hood L. Editorial: Systems biology and personalized medicine - the future is now. *Biotechnol J* 2012;7(8):938-9.
- Bertalanffy LV, Sutherland JW. *General System theory: Foundations, Development, Applications*, George Braziller, New York: 1968.
- Boletín Oficial de las Cortes Generales Senado XII Legislatura Núm. 341. 13 de febrero de 2019, pág. 10. Ponencia de estudio sobre genómica, constituida en el seno de la Comisión de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (antes denominada Comisión de Sanidad y Servicios Sociales). (543/000006).

Carleton PF, Schachter S, Parrish JA et al. National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering Point-of-Care Technology Research Network: Advancing Precision Medicine. *J Transl Eng Health Med* 2016; 16(4):2800614.

\* Carrascal-Laso L, Franco-Martín MÁ, García-Berrocal MB, et al. Application of a Pharmacogenetics-Based Precision Medicine Model (5SPM) to Psychotic Patients That Presented Poor Response to Neuroleptic Therapy. *Pers Med* 2020;10(4):289.

\* Carrascal-Laso L, Franco-Martín MA, Marcos-Vadillo E, et al. Economic Impact of the Application of a Precision Medicine Model (5SPM) on Psychotic Patients. *Pharmacogen Pers Med* 2021;14:1015-1025.

\* Castellanos-Martín A, Castillo-Lluva S, Sáez-Freire Mdel M, et al. Unraveling heterogeneous susceptibility and the evolution of breast cancer using a systems biology approach. *Genome Biol* 2015;16(1):40.

Crick F. *What Mad Pursuit: A Personal View of Scientific Discovery*. Basic Books Inc., New York. 1988

Dawkins, R. *The Selfish Gene*, Oxford, Oxford University Press. 1976.

\* De Alava E, Avendaño C, Carrascal P y cols. *El valor de la Medicina Personalizada de Precisión en la*



*sostenibilidad y eficiencia del sistema sanitario del futuro*. ISBN: edición online: 978-84-09-58422-2.

- \* Estravís M, Pérez-Pazos J, Moreno-Jimenez E, et al. Transcriptomics reveals new regulatory mechanisms involved in benralizumab response. *Allergy* 2023;78(11):3023-3026.
- \* Estravís M, García-Sánchez A, Martin MJ, et al. RNY3 modulates cell proliferation and IL13 mRNA levels in a T lymphocyte model: a possible new epigenetic mechanism of IL-13 regulation. *J Physiol Biochem* 2023;79(1):59-69.
- Ehrenberg M, Elf J, Aurell E, et al. Systems Biology is Taking Off. *Genome Research* 2003;13: 2377-2380
- Fiala C, Taher J, Diamandis EP. P4 Medicine or O4 Medicine? Hippocrates Provides the Answer. *J Appl Lab Med* 2019 Jul;4(1):108-119.
- Hood L, Balling R, Auffray Ch. Revolutionizing medicine in the 21st century through systems approaches. *Biotechnol J* 2012;7(8):992-1001.
- \* García-Berrocal B, García-Sánchez A, Isidoro-García M. Assessment and Validation of New Genetic Variants: A Systematic In Silico Approach. *Methods Mol Biol* 2016;1434:15-2.
- Huang S, Hood L. Personalized, Precision, and N-of-One Medicine: A Clarification of Terminology

and Concepts. *Perspect Biol Med* 2019;62(4):617-639.

Instituto Roche. *Medicina Personalizada de Precisión en España: Mapa de Comunidades*. Publicaciones Volver 2019.

\* Isidoro-García M, Lleras S. *Castilla y León en Medicina Personalizada de Precisión, Mapa de las Comunidades Autónomas*. Fundación Instituto Roche.

\* Isidoro-García M, Sánchez-Martín A, García-Berrocal B, et al. Primun non nocere, polypharmacy and pharmacogenetics. *Pharmacogenomics* 2015;16(17):1903-5.

\* Isidoro-García M, Sanchez-Martín A, García-Berrocal B. Impact of New Technologies on Pharmacogenomics. *Current pharmacogenomics and Personalized Medicine* 2016;14(2):75-84.

Judson HF. *The eighth day of creation: makers of the revolution in biology*. Simon and Schuster New York 1979.

Liu X, Luo X, Jiang Ch, et al. Difficulties and challenges in the development of precision medicine. *Clin Genet* 2019;95(5):569-574.

Liu Y, Zhao Y, Chen X. Bioengineering of Metal-organic Frameworks for Nanomedicine. *Theranostics* 2019;9(11):3122-3133.

- \* Llerena A, Baca-García E, Felip E y cols. *Farmacogenómica: el camino hacia la personalización del tratamiento*. Fundación Instituto Roche.
- Marcos A. Bioinformation as a Triadic Relation, en Terzis, G. y Arp, R. (eds.), *Information and Living Systems: Philosophical and Scientific Perspectives*, Cambridge, Massachusetts, M.I.T. Press, 2011.
- \* Marcos-Vadillo E, Carrascal-Laso L, Ramos-Gallego I, et al. Case Report: Pharmacogenetics Applied to Precision Psychiatry Could Explain the Outcome of a Patient With a New CYP2D6 Genotype. *Front Psychiatry* 2022;25(12):830608.
- Mata A, Azevedo HS, Botto L, et al. New Bioengineering Breakthroughs and Enabling Tools in Regenerative Medicine. *Curr Stem Cell Rep*. 2017;3(2): 83-97.
- Mo F, Liu J, Chen G, Gong N, Li Z. Editorial: Nanotechnology and bioengineering platforms for drug and gene delivery. *Front Bioeng Biotechnol* 2023;11: 1328961
- Naithani N, Atal AT, Tilak T V S V G K et al. Precision medicine: Uses and challenges. *Med J Armed Forces India* 2021;77(3):258-265.
- Montero-Bullón JF, González-Velasco Ó, Isidoro-García M, et al. Integrated in silico MS-based phosphoproteomics and network enrichment

analysis of RASopathy proteins. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16(1):303.

National Research Council (US) Committee on A Framework for Developing a New Taxonomy of Disease. *Toward Precision Medicine: Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.

Noble D. *The Music of Life. Biology Beyond the Genome*, Oxford, Oxford University Press 2006.

\* Ochoa JP, Sabater-Molina M, García-Pinilla JM, et al. Formin Homology 2 Domain Containing 3 (FHOD3) Is a Genetic Basis for Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2018 Nov 13;72: 2457-2467.

O'Malley M A, Dupré J. Fundamental issues in systems biology. *BioEssays* 2005; 27: 1270-1276.

Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización.

Plan Integral de Enfermedades Raras de Castilla y León - PIERCyL 2023-2027.

- \* Pascual M, Suzuki M, Isidoro-Garcia M, Padrón J, et al. Epigenetic changes in B lymphocytes associated with house dust mite allergic asthma. *Epigenetics* 2011;6(9):1131-7.
- \* Peña-Martín MC, García-Berrocal B, Sánchez-Martín A, et al. Ten Years of Experience Support Pharmacogenetic Testing to Guide Individualized Drug Therapy. *Pharmaceutics* 2022; 14(1):160.
- Rasool M, Malik A, Hussain M, et al. DARPins Bioengineering and its Theranostic Approaches: Emerging Trends in Protein Engineering. *Curr Pharm Des* 2017;23(11):1610-1615.
- Rosen, R. A Relational Theory of Biological Systems». *Bulletin of Mathematical Biophysics* 1958; 20 (3): 245-260.
- \* Sánchez-Martín A, Sánchez-Iglesias S, García-Berrocal B, et al. Pharmacogenetics to prevent manic affective switching with treatment for bipolar disorder: CYP2D6. *Pharmacogenomics* 2016;17(12): 1291-3.
- \* Sanz C, García A, San Segundo I, Marcos E, et al, *Molecular Genetics in Asthma. Methods in Molecular Biology, Protocols in Immunoallergy*, Springer, UK, 2015.

- Santo Tomás de Aquino, *El ser y la esencia*, II, 10 (trad. de Abelardo Lobato), en: *Opúsculos y cuestiones selectas*, BAC, Madrid 2001, I, p. 47.
- Toba MN, Godefroy O, Rushmore RJ, et al. Revisiting 'brain modes' in a new computational era: approaches for the characterization of brain-behavioural associations. *Brain* 2020;143(4): 1088-1098.
- Van Den Bossche M, Grangier P. Postulating the Unicity of the Macroscopic Physical World. *Entropy* (Basel) 2023 Nov 29;25(12):1600.
- Zhu L, Yuhan J, Yu H, et al. Decellularized Extracellular Matrix for Remodeling Bioengineering Organoid's Microenvironment. *Small* 2023;19(25): e2207752.

\*Referencias Bibliográficas propias.



