



**Antonio Rodríguez  
Artalejo**

Catedrático del  
Departamento de  
Farmacología y  
Toxicología, Facultad de  
Veterinaria, Universidad  
Complutense de Madrid.

## De la medicina personalizada de precisión y de una preocupación actual bien precisa

Cuando era joven la cualidad “de precisión” se atribuía a algunos relojes suizos. Aplicada a un instrumento de medida o una máquina indica su capacidad para ofrecer resultados repetibles y reproducibles. Las campanas de las torres de las iglesias que alberguen relojes de precisión sonarán al mismo tiempo cada hora. Y los ciudadanos acompañarán su vida a las campanadas. Sin embargo, eso no significa que den la hora exacta. La hora exacta en aquella época algo lejana era la de las señales horarias de Radio Nacional de España, utilizadas para poner en hora los relojes. Algo similar ocurre con los rifles de precisión. Son capaces de concentrar los disparos en un punto concreto, pero eso no significa que den en la diana. Para ello, se necesita corregir el tiro con una mira telescópica hasta dar exactamente en el centro del blanco.

En estos tiempos los términos “medicina” y “de precisión” parecen haberse convertido en inseparables. Sobre todo, cuando se habla de la medicina del futuro. Ciertamente, que los diagnósticos y los tratamientos no siempre son exactos ni precisos. Aun partiendo de un diagnóstico correcto, es común constatar una variabilidad en las respuestas a los tratamientos. No todos los pacientes se benefician ni los que se benefician lo hacen de la misma manera. Sería consecuencia de una falta de precisión de los tratamientos y sobre todo de la variabilidad inherente a los pacientes. La medicina se vuelve “de precisión” cuando es capaz de identificar el origen de la singularidad de cada paciente y de actuar en consecuencia. En mi opinión, no sería algo completamente nuevo. Así, la variabilidad farmacocinética, quizás más relacionada con la precisión de los tratamientos, hace tiempo que viene siendo abordada mediante la

monitorización terapéutica de los niveles plasmáticos de los fármacos, mientras que el diagnóstico genético se ha utilizado para evidenciar la causa de la variabilidad farmacodinámica, en principio más relacionada con la diversidad de las dianas y por ello con la exactitud, posibilitando en contadas ocasiones un tratamiento específico (p. ej., los errores congénitos del metabolismo y la eliminación de algún nutriente de la dieta). Ha de reconocerse, no obstante, que la gran mayoría de los tratamientos se establecen con dosis estándar de los fármacos, a veces, tras la elección de uno o varios entre distintas alternativas y, llegado el caso, ajustando la pauta de administración en función del efecto.

La medicina de precisión moderna aspira a poder individualizar el tratamiento en un número creciente de pacientes a tenor de sus características biológicas, clínicas y de

exposición a todo tipo de factores ambientales. El hito fundacional de la medicina de precisión fue la secuenciación del genoma humano, un logro alcanzando a comienzos de este siglo, a la par por un consorcio internacional liderado por Francis Collins y una empresa privada, Celera Genomics, dirigida por Craig Venter. Francis Collins ejemplifica como pocos la transición desde la genética a la genómica. Obtuvo inicialmente reconocimiento por el uso de la técnica de la clonación posicional para identificar genes asociados a enfermedades hereditarias sin necesidad de conocer previamente su función. Gracias a ella, llevó a cabo la caracterización de los genes responsables de la fibrosis quística, la neurofibromatosis I o la enfermedad de Hutchinson-Gilford (progeria). Posteriormente, liderando el Proyecto del Genoma Humano, en el que participaron miles de científicos durante más de 10 años, propició un salto de gigante en el conocimiento biomédico al revelar la secuencia de más 20.000 genes humanos. El subsiguiente desarrollo de las plataformas de secuenciación masiva y la catalogación de las variantes genéticas más comunes (en su mayoría, polimorfismos de un solo nucleótido) en el HapMap, que Collins también impulsó, ha hecho posible la eclosión de la medicina genómica de la mano de importantes avances en bioinformática y, a día de hoy, con el concurso de la inteligencia artificial.

La información codificada en el ADN es transcrita en forma de ARN y, a continuación, traducida en proteínas, principales responsables de las funciones celulares. La medicina de precisión recurre también a los datos de las otras ciencias “ómicas” (transcriptómica, proteómica, metabolómica) que están floreciendo a imagen de la genómica. Dado que la información genética admite numerosas lecturas en función de las marcas epigenéticas y, dado que estas se deben a múltiples factores ambientales (nutrición, contaminación ambiental, estilo de vida o los diversos microbiomas que pueblan nuestro organismo) que en conjunto constituyen el exposoma, el fenotipo que se observa puede ser tan complejo como complejas son las interacciones de las que resulta. Es por ello, que la medicina de precisión se configura cada vez más como una medicina de los datos que caracterizan esas interacciones en cada individuo, incluyendo lógicamente las

relacionadas con las enfermedades.

La farmacología también participa de la medicina de precisión. Recuerdo que hace 40 años oía hablar en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid al Dr. Julio Benítez, que acababa de realizar una estancia en el Instituto Karolinska, de sujetos acetiladores lentos, intermedios, rápidos y ultrarrápidos en razón de su capacidad para metabolizar la debrisoquina, un fármaco desarrollado como antiherpentensivo y que es un sustrato del citocromo P450. Eran los albores de la farmacogenética. Cuatro décadas después, creo que vivirá con enorme satisfacción que se haya incorporado un conjunto de pruebas farmacogenéticas a la Cartera de Servicios del Sistema Nacional de Salud. En la medicina de precisión se integra la farmacogenética y, como no podía ser menos, la farmacogenómica. La primera estaría fundamentalmente orientada al estudio del ADN como fuente de la variabilidad en la respuesta a los fármacos en un individuo concreto, mientras que la segunda pondría el foco también en el ARN y las proteínas y en la identificación de biomarcadores y dianas terapéuticas para las enfermedades. En este último ámbito, la farmacogenómica ha conseguido importantes logros mediante el desarrollo de terapias dirigidas en función de las características genéticas y moleculares de algunos tipos de tumores y enfermedades infecciosas. La medicina de precisión también está mejorando la capacidad de los ensayos clínicos para establecer la eficacia y seguridad de los nuevos tratamientos al posibilitar una mejor estratificación de los pacientes conforme a un mayor número de indicadores biológicos, favoreciendo así la utilización de nuevos diseños experimentales como los tipo paraguas, canasta o adaptativos.

Es frecuente intercalar el adjetivo “personalizada” entre los términos “medicina” y “de precisión”. En este contexto la medicina de precisión sería una herramienta para individualizar o personalizar la medicina. En mi opinión, sin embargo, no toda medicina personalizada sería de precisión. Así, me gustar pensar que la medicina personalizada es aquella que además tiene en cuenta las preferencias y los valores del paciente.

También las guerras actuales son de precisión. Prueba de ello son los escudos antimisiles, los drones que guiados por satélite logran entrar en el salón de una casa o los dispositivos operados a distancia que explotan sobre las personas que los portan. Actualmente se libra una guerra en territorio europeo y entre europeos, pues Ucrania es el segundo país más grande de Europa, después de Rusia. Un conflicto con riesgo de extenderse a todo el continente, lo que no ocurría desde hace 80 años. No es, por tanto, algo nuevo, aunque al echar la vista atrás es posible encontrar personajes y situaciones con marcadas diferencias respecto a los que hoy protagonizan la actualidad. En “Los momentos estelares de la humanidad” Stefan Zweig relata dos episodios bien ilustrativos. El primero, titulado “La llegada de Wilson a Versalles”, refiere la participación del presidente estadounidense Woodrow Wilson en la Conferencia de Paz de Versalles en 1919, tras la Primera Guerra Mundial. Wilson llegó a Europa con la esperanza de establecer una paz duradera basada en propuestas como la creación de la Liga de las Naciones, la autodeterminación de los pueblos y la reducción de armamentos. A pesar de sus esfuerzos, en el Tratado de Versalles no logró ver realizados sus ideales y, por el contrario, debido a las duras reparaciones que se impusieron a Alemania sirvió de germen de futuros conflictos. El segundo lleva por título “La huida hacia Dios” y se centra en los últimos días de León Tolstoi, cuando abandona su hogar familiar en 1910 y emprende una huida en busca de paz espiritual. Uno de los pasajes más emotivos describe la entrevista de Tolstoi con un grupo de jóvenes revolucionarios rusos. Al preguntarle por qué no respaldaba su causa, él contesta que la verdadera revolución debía ser espiritual y no violenta. Muy probablemente, Zweig, un pacifista convencido, simpatizó con el político norteamericano y el escritor ruso, en consonancia con la idea, que en tantas de sus obras defendió apasionadamente, de una Europa unida por la cultura y no dividida por los nacionalismos exacerbados.

A lo largo de la historia, la guerra ha sido motivo de la creación artística generalmente para ensalzar las gestas, hazañas y virtudes de los contendientes. Cómo no recordar “El cantar de mío Cid, algunos de los “Episodios nacionales” o algunas de las pinturas de Casado del Alisal y de Ferrer-Dalmau. En toda guerra, sin embargo,

lo prosaico convive con lo heroico y siempre el horror está presente. Así, lo vieron Goya en “Los desastres de la guerra” y más recientemente Manuel Chaves Nogales en “A sangre y fuego. Bestias, héroes y mártires de España”. De este autor también es “El maestro Juan Martínez que estaba allí”, en el que cuenta las andanzas y desventuras de Juan, un bailarín flamenco, y Sole, su pareja, huyendo del Estambul de la Primera Guerra Mundial para terminar en Rusia, por donde transitan entre Petrogrado, Moscú, Kiev y Odesa durante los años coincidentes con la Revolución de Octubre, la Guerra Civil, el triunfo de los bolcheviques y la hambruna que le siguió. La medicina de precisión nos dice que las hambrunas dejan huellas epigenéticas que pueden transmitirse entre generaciones. Poco dice de las guerras, porque estas, ante todo, requieren una medicina personalizada. Un ejemplo a propósito de la guerra de Ucrania se encuentra en la novela “Las guerras de los hombres”, de Andrés Barrero, un compañero de la Universidad Complutense. En ella se narra el encuentro de Marina Ossípovna, una campesina ucraniana maltratada por su marido, con Lev Alexandrovich, un soldado ruso, desertor, al que acoge malherido en su granja. A lo largo de la trama ambos van curando sus heridas, casi sin otra medicina que la que devuelve la humanidad a los hombres.

Es difícil imaginar que un proyecto político como el de la Europa unida, nacido para superar los confrontaciones que históricamente han sacudido a este continente, pueda constituir una amenaza para nadie. Por eso, una Europa unida y fuerte, es probablemente la mejor apuesta por la libertad, la paz y la prosperidad en el mundo. Parafraseando a Javier Cercas, hace escasas fechas en El País, en esta hora de la verdad “Nuestra patria es Europa”

Antonio Rodríguez Artalejo  
[artalejo@ucm.es](mailto:artalejo@ucm.es)