

Una síntesis histórica. De la Medicina centrada en el paciente a la Medicina Personalizada o de Precisión

Manuel Serrano-Ríos

Catedrático Emérito de Medicina Interna. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. España
Académico de Número de la Real Academia de Medicina. España

Recibido: 31/01/2018

Aceptado: 31/01/2018

En línea: 31/01/2018

Citar como: Serrano-Ríos M. Una síntesis histórica. De la Medicina centrada en el paciente a la Medicina Personalizada o de Precisión. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2018 (Ene); 3(Supl 1): 1-2.

Autor para correspondencia: Manuel Serrano-Ríos. mserrano.hcsc@salud.madrid.org

La enfermedad, como nos recuerda el Profesor Laín Entralgo, es “un modo anómalo de vivir, de imprevisibles consecuencias para el individuo y para la comunidad en la que vive”. Sin duda según esas reflexiones, la enfermedad es una vivencia que, por su angustioso misterio, exige conocerla y viceversa. En la práctica clínica cada médico adquiere el concepto de Salud como “un estado general físico/psíquico en sí mismo completo, y no simplemente como carencia de enfermedad”. Más aún, el gran maestro clásico de la Medicina moderna Sir William Osler daba este consejo a sus estudiantes: “No pierdas el tiempo en oír de día lo que puedas leer en la noche, ve a la Sala (de enfermos) y al Anfiteatro de necropsias porque allí está tu enseñanza”.

Por tanto, la esencia de la práctica en la Medicina Clínica es el contacto directo, “personal” con el paciente, de manera continuada, pues como dijera con reiteración mi maestro el Profesor Carlos Jiménez Díaz: “La destreza se adquiere a través de un (continuado) hábito clínico de modo similar a como ocurre con las Bellas Artes”. Y la inolvidable realidad de que no hay enfermedades sino enfermos. Sin embargo, se debe añadir que el tradicional estilo de práctica clínica centrada por definición en el propio médico ha cambiado en los últimos años hacia una relación médico-paciente menos “paternalista”.

En años recientes, se han propuesto nuevas concepciones teórico-prácticas, como son las denominadas Medicina basada en la evidencia y Medicina centrada en el paciente. La **Medicina basada en la evidencia** tiene su origen en el desarrollo progresivo y múltiple de los ensayos clínicos aleatorizados apoyados en “la bioestadística y otros métodos de investigación cuantitativa”. En síntesis, la Medicina basada en la evidencia pretende optimizar el proceso de tomar una decisión clínica sobre la base de la evidencia científica procedente de una investigación poblacional como los ensayos clínicos multicéntricos aleatorizados, y bien diseñados técnicamente con resultados correctamente interpretados. Las recomendaciones derivadas de la Medicina basada en la evidencia dependen de las características de las fuentes de tal “evidencia”, y serán muy recomendables (p. ej., ensayos clínicos controlados aleatorizados, meta-análisis, revisiones críticas y sistemáticas) o de menor grado (típicamente, estudios caso-control). La **Medicina centrada en el paciente** propone un enfoque individual, y reitera la absoluta necesidad en cualquier sistema sanitario de volver la mirada hacia “el paciente individual entendido como persona”.

La Medicina basada en la evidencia y la Medicina centrada en el paciente **no son antagonicas**. Nuestra propia visión personal puede resumirse en que: “Es

posible integrar la actitud intelectual, el conocimiento de los datos de la investigación clínica, epidemiológica y básicas, de un modo directo o indirecto con el quehacer clínico para el mayor beneficio de los pacientes. La impresionante revolución genómica y posgenómica hace apremiante esa confluencia, pues son básicas para lograr ofrecer a cada persona, sana incluso o enferma, una Medicina de Precisión, realmente Personalizada.

De la Medicina Clínica a la Medicina de Precisión o Personalizada

El término **Medicina de Precisión** (o su homónimo Medicina Personalizada) designa el concepto básico de *aplicar las estrategias de diagnóstico y tratamiento disponibles en cada momento al individuo o persona concretos que padecen una determinada enfermedad*. Esta individualización del diagnóstico y tratamiento difiere de las estrategias de aplicación terapéutica con carácter del “paciente promedio”, según la experiencia hasta ahora practicada. En este contexto, los biobancos son componentes fundamentales para el desarrollo de la Medicina Personalizada, como también para la predicción y prevención de una enfermedad, así como para la validación de fármacos nuevos. Varias entidades internacionales han propuesto distintas definiciones de los biobancos, sus funciones y desarrollo (*Judita Kinkorova. Biobanks in the era of personalized Medicine: objectives, challenges and innovation. The EPMA Journal. 2016; 7: 2-12*). Asimismo, en la Medicina de Precisión el estudio genómico molecular en un individuo sano y sobre todo en el enfermo permitiría identificar aquellos *loci* en genes determinados que pudieran predecir su respuesta a fármacos idóneos para el tratamiento de una enfermedad concreta (p. ej., cáncer, diabetes mellitus); y también de hábitos no saludables como el tabaquismo. Por estas razones, la Medicina de Precisión requerirá que el médico clínico se familiarice con la mayor comprensión posible de la interacción genotípica/fenotípica en sus pacientes, y traslade ese entendimiento a sus decisiones clínicas.

Como hecho histórico primigenio de la Medicina de Precisión, se recuerda que la observación de que el fármaco trastuzumab se demostraba eficaz solamente en pacientes con cáncer de mama que eran portadores de una mutación concreta en el gen *HER2*; cuya variante genética se sobreexpresaba en receptores específicos de la membrana celular y cuya activación sería bloqueada por

el trastuzumab con lo que se detendría la proliferación de las células tumorales del cáncer de mama.

Por otra parte, numerosos estudios experimentales más o menos recientes en modelos animales e in vitro han confirmado similar impacto de muy diversas variantes genéticas sobre la respuesta a tratamientos farmacológicos habituales en otros tipos de cáncer: melanoma, leucemias y otras neoplasias en individuos concretos. La gran prioridad de la Medicina de Precisión por la Oncología se justifica por su frecuencia y gran letalidad, y por ser la primera causa de muerte en la gran mayoría de los países del mundo, particularmente en Occidente. Y además porque el proceso diagnóstico de cáncer estaría facilitado por la obtención de biopsias de tejido o "líquidos" en sangre circulante para así obtener una exacta descripción histopatológica junto con otros muchos biomarcadores (autoanticuerpos, datos de imagen, otros). De este modo, la detallada genotipación de cada individuo afecto de cáncer podría facilitar la formulación de una oncoterapia farmacológica personalizada.

Esta "popularidad" de la Medicina de Precisión requiere, quizá, unas breves reflexiones sobre su impacto en la investigación básica y en la práctica clínica, en general. En este sentido, conviene recordar iniciativas como la denominada Personalized Medicine Coalition, o The 100,000 Genomics Project. En el estudio The 100,000 Genomics se pretende obtener datos fenotípicos y genotípicos de 100.000 personas, con el fin de investigar la interacción de la predisposición genética y los factores ambientales, como la nutrición, el tipo de alimentos, la actividad física, la temperatura ambiente, la exposición a tóxicos, así como el consumo de alcohol, de tabaco y de fármacos.

Nicholas Schor ha sugerido la posibilidad de realizar ensayos clínicos con fármacos diseñados según los criterios ya citados ¡en una sola persona!

Asimismo, es muy importante subrayar que estas estrategias genómico/fenotípicas también pueden ayudar a modificar estilos de vida no saludable, pero con elevado riesgo potencial de cáncer o de otras enfermedades. Y así sucede con el hábito de fumar, cuyo abandono por la mayoría de los fumadores representa un reto muy difícil o imposible de vencer. Y en efecto, datos muy recientes con tecnología "ómica" han indicado que tal "resistencia" a renunciar al hábito de fumar tiene una clara base genética que parece afectar a la expresión de aquellas enzimas que metabolizan directamente la nicotina y/o que regulan la expresión de receptores específicos para la misma en la superficie celular.

Conclusiones

1. La llamada Medicina de Precisión (o Personalizada) está asentada sobre los conocimientos (genómicos/no genómicos) relativos a estrategias clínicas para el diagnóstico y tratamiento (farmacológico/no farmacológico) aplicables a un individuo dado, con una enfermedad concreta. Por eso:
2. Esta Medicina de Precisión permitirá establecer las bases de toda recomendación terapéutica sobre los principios inmutables de "administrar la dosis

correcta (p. ej, fármacos), en el momento oportuno y en la persona enferma identificada como individuo único".

3. Francis S. Collins y H Warmus, del Instituto Nacional de Estados Unidos, insisten, en su iniciativa sobre la "Medicina de Precisión", en la ineludible necesidad de generar suficientes recursos biotecnológicos mantenidos en el tiempo, con permanente colaboración a nivel nacional e internacional.
4. Actualmente, los resultados más notables de la Medicina de Precisión están representados en el tratamiento de un gran número de diferentes tipos de cáncer, pero son ya emergentes en otras patologías como la diabetes mellitus. Para su extensión a la práctica clínica general es imprescindible que tal concepción de la Medicina se consolide y perfeccione a través de "ensayos clínicos bien aleatorizados, realizados en poblaciones definidas, con un análisis crítico de los resultados. Y desde luego con el uso apropiado de biomarcadores genómicos, inmunológicos u otros (imagen, marcadores en sangre circulante, como biopsias líquidas) que fueren pertinentes en cada circunstancia" (*E. Saad y cols. Precision Medicine needs randomized Clinical Trials. Opinion Nature Reviews/Clinical Oncology. Advance online Publication. 2017; 1-7*).
5. Por todas estas razones, creemos que la enseñanza de estas concepciones teórico-prácticas de la Medicina de Precisión debe incluirse como disciplina ordinaria en la formación de los futuros médicos en las facultades de Medicina. Y, sin duda, el aprendizaje de las bases genómicas y no genómicas de la enfermedad resulta ya imprescindible desde los años de estudiante.

Pero hay que reconocer que la propagación a la práctica clínica de esta nueva concepción de la Medicina es muy compleja, costosa y con importantes condicionantes éticos. Por ello, se requiere no sólo el esfuerzo de los profesionales médicos y no médicos, sino que es esencial promover a nivel nacional e internacional una estrecha colaboración tecnológica y económica entre los centros científicos de mayor acreditación y prestigio. Es muy deseable que las compañías farmacéuticas de mayor solvencia, con experiencia investigadora y reconocido prestigio en la creación de novedosos fármacos, consideren la adaptación de éstos al perfil genético/genómico (Farmacogenética Molecular) del futuro destinatario de su uso.

En cualquier caso, todo médico debe recordar siempre uno de los más famosos aforismos hipocráticos: "El médico clínico debe estar siempre dispuesto no sólo a realizar su oficio por sí mismo, sino también asegurarse la cooperación del paciente, de sus asistentes y del entorno que a todos nos rodea". Mi maestro el Profesor Jiménez Díaz lo resumía así: "el médico explorando a su enfermo con un sentido activo y... siempre".

Como reflexiones finales, subrayemos que la práctica clínica de la Medicina de Precisión (o Personalizada) es aún muy restringida, salvo en la práctica oncológica, por la compleja definición fenotípica-genotípica de cada paciente individual, por la propia preparación teórica y práctica del propio médico y por el gran coste económico que exige. De aquí que, salvo en Estados Unidos, Reino Unido y determinados países de Europa (España, Francia, Alemania, Italia...), la práctica de ese tipo de Medicina no sea posible aún a nivel mundial.

Nota. El presente Editorial reproduce literalmente una parte de la Conferencia "VI Lección Magistral Andrés Laguna 2017. Universidad de Alcalá de Henares. Medicina Personalizada en la era Post-genómica: su impacto en la Práctica Clínica", dictada por Manuel Serrano Ríos el 18 de octubre de 2017.