

INSTITUTO DE ESPAÑA
REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA

**LA ENDOCRINOLOGÍA Y LA NUTRICIÓN
EN EL ÚLTIMO SIGLO: DE MARAÑÓN
A LA MEDICINA PERSONALIZADA**

DISCURSO

para la recepción pública de la Académica Electa

EXCMA. SRA. D.^a MÓNICA MARAZUELA AZPÍROZ

leído el día 28 de febrero de 2023

y contestación por el Académico de Número

EXCMO. SR. D. JOSÉ ANTONIO RODRÍGUEZ MONTES



MADRID, 2023

INSTITUTO DE ESPAÑA
REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA

**LA ENDOCRINOLOGÍA Y LA NUTRICIÓN
EN EL ÚLTIMO SIGLO: DE MARAÑÓN
A LA MEDICINA PERSONALIZADA**

DISCURSO

para la recepción pública de la Académica Electa

EXCMA. SRA. D.^a MÓNICA MARAZUELA AZPÍROZ

leído el día 28 de febrero de 2023

y contestación por el Académico de Número

EXCMO. SR. D. JOSÉ ANTONIO RODRÍGUEZ MONTES



MADRID, 2023

ISBN: 978-84-123335-0-3
Depósito Legal: M-2530-2023

Fotocomposición e impresión: Imprenta TARAVILLA, S.L. Mesón de Paños, 6.
28013 Madrid

SUMARIO

	<u>Págs.</u>
DISCURSO DE LA EXCMA. SRA. DÑA. MÓNICA MARAZUELA AZPIROZ.....	7
SALUTACIÓN Y AGRADECIMIENTOS.....	9
INTRODUCCIÓN.....	17
1. DE LA MEDICINA CLÁSICA A LA MEDICINA PERSONA- LIZADA.....	18
1.1. LAS ESTRATEGIAS ÓMICAS.....	20
1.2. LAS MÉTRICAS CLÍNICAS, MONITORIZACIÓN REMOTA Y MEDICINA TELEMÁTICA.....	22
1.3. ESTUDIO DEL EXPOSOMA.....	23
1.4. TÉCNICAS BIOINFORMÁTICAS EN ÓMICAS Y CIENCIA DE DATOS ...	24
1.5. RETOS Y LIMITACIONES DE LA MEDICINA DE PRECISIÓN.....	26
2. MEDICINA DE PRECISIÓN EN ENFERMEDADES TIROIDEAS AUTOINMUNES.....	28
2.1. DEFINICIÓN E INCIDENCIA DE LAS ENFERMEDADES TIROIDEAS AUTOINMUNES (ETAIs).....	28
2.2. ETIOLOGÍA DE LAS ETAIs.....	28
2.3. PATOGENIA DE LAS ETAI.....	29
2.4. HISTORIA NATURAL DE LAS ETAIs.....	31
2.5. MEDICINA DE PRECISIÓN EN EL ESTUDIO DE LAS ETAIs.....	32
3. MEDICINA DE PRECISIÓN EN ACROMEGALIA.....	37
3.1. INTRODUCCIÓN A LA ACROMEGALIA.....	37
3.2. DIAGNÓSTICO TEMPRANO A TRAVÉS DE LA IDENTIFICACIÓN FACIAL.....	39

3.3. CARACTERIZACIÓN DE IMAGEN RADIOLÓGICA.....	42
3.4. TRATAMIENTO PERSONALIZADO MEDIANTE PERFILES MOLECULARES Y BIOMARCADORES.....	43
3.5. UTILIZACIÓN DE ESTOS DATOS PARA MEDICINA PERSONALIZADA EN VIDA REAL EN ACROMEGALIA	45
4. LA MEDICINA PERSONALIZADA EN NUTRICIÓN	47
4.1. MICROBIOMA Y EXPOSOMA.....	47
4.2. LA RADIÓMICA COMO HERRAMIENTA PARA LA NUTRICIÓN.....	50
5. COVID 19 Y MEDICINA DE PRECISIÓN	54
6. CONCLUSIONES	56
7. BIBLIOGRAFÍA	59
DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL EXCMO. SR. D. JOSÉ ANTONIO RODRÍGUEZ MONTES. ACADÉMICO DE NÚMERO DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA.....	
	67

DISCURSO DE LA
EXCMA. SRA. DÑA. MÓNICA MARAZUELA AZPÍROZ

SALUTACIÓN Y AGRADECIMIENTOS

Excelentísimo Sr. Presidente de la Real Academia Nacional de Medicina de España,

Excmos. e Ilmos. Señoras y Señores Académicos,

Queridos familiares y amigos. Señoras y Señores:

Constituye para mí un azar inesperado estar hoy aquí entre ustedes para integrarme en la Real Academia Nacional de Medicina de España. El hecho de que lo vea como algo inesperado no es una falta de aprecio, sino todo lo contrario; no existe mayor honor para un médico español que ingresar en esta Institución, a la que han pertenecido y pertenecen insignes figuras de la Medicina y ciencias afines. He de confesar que mis méritos son escasos para tan alta distinción.

Quiero en primer lugar agradecer a los miembros de la Real Academia Nacional de Medicina de España el haberme otorgado la confianza de acogerme en esta noble y prestigiosa Institución, especialmente a los Académicos que tuvieron la consideración de presentar mi candidatura: los Excmos. Sres. Don Enrique Casado de Frías, Don Santiago Ramón y Cajal Agüeras y Don José Antonio Rodríguez-Montes. Al Prof. Rodríguez Montes, a quien profeso una gran admiración y al que me une una excelente amistad, le doy además las gracias por haber aceptado dar contestación a mi discurso de ingreso.

Me siento abrumada por la tarea que hoy inicio, aceptándola con gran orgullo y con la humildad de quién se sabe pequeña en comparación con las personas extraordinarias que le han precedido. Al convertirme en Académica, no solo me siento honrada, sino

plenamente comprometida con la Real Academia Nacional de Medicina de España y con cada una de las personas que la forman.

El honor que hoy asumo no es solamente hacia mi persona; también atañe a la especialidad de Endocrinología y Nutrición, a la que represento. Numerosos son los miembros de esta Real Academia que me han precedido y han allanado mi camino, poniendo los cimientos y desarrollando esta especialidad. A todos ellos agradezco su enorme dedicación, compromiso y logros, porque han conseguido llevar esta especialidad a la situación consolidada en la que hoy se encuentra. Quiero empezar expresando mi gratitud de forma especial a la figura de Don Gregorio Marañón, primer catedrático de Endocrinología y verdadero impulsor de la especialidad en España, al que dedicaré una parte de este discurso. También quiero ensalzar la figura de mi inmediato predecesor, el Prof. Don Manuel Serrano-Ríos, un hombre excepcional al que tuve el honor de escuchar y al que siempre he admirado; fue no sólo un gran científico, médico y profesor, sino una gran persona. Desde aquí mi público reconocimiento y homenaje a su labor.

Asimismo, deseo manifestar mi gratitud a todas las personas que han contribuido de diferentes maneras a que esté hoy aquí, que me han inspirado y me han ayudado a crecer. En primer lugar, a mis padres. Mi abuelo fue médico rural, y mi padre y tres de mis tíos trabajaron como brillantes médicos. Mi padre fue un ejemplo de profesión médica y sobre todo de vida, destacando en todas las esferas, no sólo como padre, médico y hombre de negocios, sino sobre todo por sus excepcionales cualidades humanas. Era una persona extremadamente brillante, que se ganó el respeto y cariño de todos por su inteligencia y sabiduría inusuales, su carisma, su bonhomía, su ánimo constante y sobre todo por su afecto hacia los demás. Mi madre fue una mujer excepcional, adelantada a su tiempo, que estudió pintura en la escuela de Bellas Artes de San Fernando, y nos dio esa entrega y cariño que sólo son capaces de generar las madres volcadas en su familia. A ambos les tocó vivir la época de guerra y de posguerra, lo que les hizo fuertes y considerados, con una gran coherencia entre pensamiento y acción. Nunca se consideraron superiores; simplemente, y sin quererlo, ponían los estándares muy altos y se convirtieron en nuestro modelo a imitar. Nos educaron en los valores que para ellos eran esenciales: la familia, el trabajo bien hecho, la honra-

dez, la rectitud, y especialmente el respeto a la dignidad humana, que defendían no sólo con sus palabras sino sobre todo con su ejemplo. Les agradezco también a mis hermanos, personas de enorme calidad humana, que me hayan acompañado y apoyado en todo momento a lo largo de la vida, y también a sus cónyuges. Mis cuatro hijos son versiones muy mejoradas de sus padres, con brillantes carreras en distintos campos, pero sobre todo son personas excepcionales, buenos, considerados y defensores de la dignidad humana. Me une con ellos una relación muy especial a través de la que nos comprendemos, nos cuidamos y nos reímos, muchas veces con solo mirarnos. Me encantaría envejecer con salud y lucidez para seguir disfrutando de ellos todo lo posible.

Recuerdo con especial cariño mis años de Facultad en el Hospital Clínico San Carlos, vinculado a la Universidad Complutense de Madrid. Me formé en mis inicios en la cátedra del Prof. Hipólito Durán Sacristán, egregio Académico que fue presidente de esta Real Academia y gran amigo de mi tío Antonio Marazuela, que no sólo fue un gran médico y cirujano excepcional, sino una persona querida y entrañable al que acudían miles de pacientes en peregrinación. A ambos he de agradecer sus esfuerzos en enseñarme e ilusionarme con esta profesión. Después tuve la increíble suerte de estudiar, hacer la tesina y publicar mis primeros trabajos con el Prof. Domingo Espinos, que también ocupó un sillón de esta Corporación, y dejó en mí una huella imborrable como profesor y como mentor. Quiero agradecer también de forma especial al Prof. José Luis Álvarez-Sala Walther, del que fui alumna interna durante casi toda mi carrera, con el que adquirí una excelente formación y una amistad que ha perdurado a lo largo de los años.

Quiero mencionar mi formación en el extranjero donde trabajé en centros excelentes en los que, investigación, asistencia y enseñanza eran inseparables, como el University College en Londres o la Harvard Medical School en Boston. Esta visión integral de la medicina y la ciencia como un todo, esas reconfortantes sesiones donde se reunían médicos e investigadores a discutir los casos clínicos y las investigaciones, han sido un referente en mi vida profesional posterior.

Tuve la suerte de poder elegir plaza como médico interno residente y formarme en la prestigiosa Clínica Puerta de Hierro,

cuyo director el ilustre Prof. Segovia de Arana, también Académico de esta Corporación, consiguió que la famosa «Clínica» fuera un modelo de asistencia, docencia e investigación integradas de gran calidad, lo cual me permitió trabajar en un laboratorio de investigación durante mi formación clínica. Durante mi residencia tuve la fortuna de aprender de médicos extraordinarios como el Dr. Miguel Yebra, que fue etiquetado por uno de sus alumnos como afectado por un «síndrome de secreción inadecuada de entusiasmo», diagnóstico muy certero, porque entusiasmó a generaciones de médicos. También tuve el lujo de coincidir con uno de los médicos más brillantes que he conocido, el Dr. Juan Antonio Vargas, persona entrañable, del que aprendí a vivir la medicina con dedicación y entusiasmo y a compatibilizar la práctica clínica con la investigación. Los Dres. Vargas y Melchor Álvarez de Mon codirigieron mi tesis doctoral en enfermedades tiroideas autoinmunes, que fue premiada por esta Real Academia Nacional de Medicina. Recuerdo con emoción a mi familia al completo entrando en esta prestigiosa institución para recibir el premio, mi padre tan orgulloso de que su hija pusiera un tímido pie en un lugar de culto para su familia de tradición médica.

Me formé en mi especialidad en el Servicio de Endocrinología y Nutrición de la Clínica Puerta de Hierro, donde tuve excelentes maestros, como el Dr. Tomás Lucas, del que admiro su buen hacer y su compromiso con los pacientes y con los residentes y al que siempre agradeceré que me contagiara su entusiasmo por la hipófisis y la acromegalia. He de destacar a varios de mis compañeros de Residencia, la mayoría convertidos en endocrinólogos excepcionales, entre ellos quisiera destacar al Dr. Ignacio Bernabéu, quien ha sido un referente y un amigo excepcional durante toda mi carrera profesional. Con el paso del tiempo, he sabido ver que esa etapa inicial como residente fue tan enriquecedora que marcó el resto de mi trayectoria profesional.

Mi carrera posterior ha estado ligada al Hospital Universitario de la Princesa en la faceta asistencial y a la Universidad Autónoma en la faceta docente. Mi trayectoria en la especialidad ha estado llena de momentos muy ilusionantes, ya que he tenido la suerte de encontrar lo que realmente me gustaba y he podido disfrutarlo con creces. He de decir, no obstante, que no ha sido siempre un «camino de rosas», pero creo que un poco de adversidad ha sido

una buena escuela. He de agradecer la excelente colaboración que he tenido de numerosos servicios y médicos del hospital, ya que tengo la suerte de trabajar en un centro donde todos nos conocemos y nos apoyamos, donde se vive el «espíritu Princesa». He de destacar el apoyo incondicional del antiguo jefe del Servicio de Cirugía, el Dr. Eduardo Larrañaga, persona sabia y entrañable, que siempre me apoyó y me contagió su entusiasmo y buen humor. Quiero también reconocer a los responsables hospitalarios de la Gerencia y Dirección Médica del hospital, su excelente trabajo, gestión, compromiso y apoyo.

Quiero manifestar también mi más profundo agradecimiento a mis compañeros del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario de la Princesa, esa familia tan bien avenida que forman médicos de plantilla, residentes, enfermeros, administrativo y auxiliar, con la que comparto mi día a día. Agradezco el privilegio de poder trabajar en un servicio de enorme calidad médica y sobre todo humana, con gran espíritu de equipo y mucho sentido del humor, en donde cada uno intenta dar su mejor versión, porque juntos somos mejores. A todos les agradezco que mi vida diaria hospitalaria sea más un disfrute que un trabajo. Probablemente este ha sido mi mejor logro profesional, que los miembros de nuestro servicio vivamos con ilusión y alegría el día a día. También quería agradecer a los que pasaron por nuestro servicio como Residentes o como Adjuntos y ya no están con nosotros. Espero que se hayan llevado la mochila un poco más cargada, porque en nosotros han dejado una huella muy especial.

Mi recuerdo y gratitud a los pacientes, porque nuestra esencia está en la vocación de servir a los que nos necesitan y debemos anteponer siempre nuestro interés y voluntad de ayudar a los enfermos, que son el pilar de nuestro trabajo. De los pacientes aprendo todos los días, no sólo porque gano experiencia, sino porque también aprendo a compartir su sufrimiento que quizá algún día será el mío.

Quisiera agradecer también a la Universidad Autónoma y expresar mi reconocimiento a los Decanos de Medicina, actual y pasados, por su apoyo, así como a los profesores asociados de las asignaturas que impartí que son excelentes compañeros. Quería hacer una mención especial al Prof. Luis Felipe Pallardo,

mi predecesor en la asignatura, por su gran labor docente y su disposición constante a la ayuda y al consejo.

Existe otro eje esencial en mi vida profesional, que ha llenado mi vida de sentido, que son los alumnos. Una de las labores esenciales del médico, que figura en nuestro Juramento Hipocrático, es enseñar, pero no sólo enseñar lecciones en el ámbito teórico, sino que debemos intentar ser maestros que enseñan con el ejemplo de su trayectoria. Sería emocionante haber podido llegar a ser maestro de alguno de mis alumnos o por lo menos haberles dado tanto como de ellos he recibido. Por derecho propio, por todo lo que me han aportado, entran hoy conmigo en la Academia.

Otra actividad íntimamente ligada a mi trayectoria ha sido la investigación. Tuve la suerte de colaborar desde mis inicios en el Hospital Universitario de la Princesa con los Prof. Paco Sánchez Madrid y Manolo Ortiz de Landázuri, personas tan extraordinarias como generosas, que me permitieron continuar con mi investigación en su laboratorio y me ayudaron de forma desinteresada desde el principio. Les agradezco enormemente este apoyo incondicional que me ha permitido no sólo poder hacer una buena investigación, sino ha sido el origen de una amistad profunda y enormemente enriquecedora. Tengo que agradecer a otros investigadores con los que he colaborado, sobre todo al Prof. Roberto González-Amaro de la Universidad de San Luis Potosí en México, con el que llevo colaborando más de 20 años formando investigadores mejicanos. Este trabajo no hubiera sido posible sin mi grupo de investigación en enfermedades endocrinas del instituto de Investigación Princesa liderado por la Dra. Rebeca Martínez, al cual agradezco el trabajo e ilusión incansables que permiten que nuestra investigación pueda seguir avanzando.

Pero mi vida en Endocrinología es más que mi hospital y mi grupo. Hay muchos endocrinólogos con los que he tenido el honor y el privilegio de trabajar, que no sólo son excelentes colaboradores, sino excelentes amigos. Quiero agradecer de forma especial al Dr. Manel Puig-Domingo que haya sido un excepcional amigo y colaborador durante mi trayectoria en la Endocrinología. También he tenido la suerte de trabajar de forma estrecha con las Sociedades Española de Endocrinología y Nutrición y la Sociedad Europea de Endocrinología. En estas colaboraciones me he dado

cuenta de que lo importante en la medicina y en la ciencia no son únicamente los logros científicos, sino que quizás lo más importante sean las personas que hay detrás de estos logros, ya que sin ellas y sin su compromiso con la ciencia y su determinación, la ciencia médica no avanzaría. Y no podía dejar de agradecer a mis extraordinarias amigas endocrinólogas, con las que comparto desde hace muchos años medicina, amistad y sobre todo mucho cariño; es un verdadero lujo poder compartir con vosotras mi andadura por la endocrinología.

Pero mi vida no ha sido sólo la medicina, tengo la suerte de tener grandes amigos con los que he tenido el privilegio de compartir este excepcional viaje que es la vida, les agradezco a todos los buenos momentos vividos y por vivir.

Quisiera dedicar el privilegio de ingresar en la Real Academia Nacional de Medicina de España a quienes quizás hayan soportado más mi pasión por la medicina, mis ausencias y mis compromisos profesionales. Esas personas, de las que quizás me perdí algunos momentos importantes, y que han sido mi mejor logro. Dedico este inmenso honor a mis hijos, verdaderos motores de mi vida.

LA ENDOCRINOLOGÍA Y LA NUTRICIÓN EN EL ÚLTIMO SIGLO: DE MARAÑÓN A LA MEDICINA PERSONALIZADA

INTRODUCCIÓN

He tenido el enorme privilegio de que mi elección como Académica para ocupar el sillón de Endocrinología en la Real Academia de Medicina de España, coincida con el centenario del ingreso en esta Academia del insigne académico D. Gregorio Marañón, que fue el gran pionero de la endocrinología en España, el primero que la concibió como una disciplina independiente y contribuyó enormemente a su desarrollo, cuando todavía la especialidad estaba dando sus primeros pasos (1). Por eso me gustaría que mi discurso sirviera en parte de homenaje a su persona y a su visión moderna e innovadora de la medicina.

En estos 100 años ha habido un avance exponencial de todas las ramas de la medicina, entre ellas de la Endocrinología y la Nutrición, y he tenido el privilegio de poder participar de alguna manera en esta transformación, en esta nueva era de la ciencia médica. Sería difícil decidir en cuál de las ramas de mi especialidad ha habido una mayor transformación, pues los cambios han sido enormes, pero quizá en los últimos años la aparición de lo que se conoce por medicina personalizada o medicina de precisión ha supuesto un cambio radical en nuestra manera de entender la medicina y la ciencia en general (2).

Haré primero una breve introducción de lo que entendemos por medicina personalizada y la revolución que ha supuesto, para posteriormente comentar algunos ejemplos de cómo he intentado adaptar mi trabajo como médica, como profesora y como investigadora a esta nueva era de la medicina personalizada.

1. DE LA MEDICINA CLÁSICA A LA MEDICINA PERSONALIZADA

¿QUÉ ES LA MEDICINA PERSONALIZADA Y POR QUÉ HACE FALTA?

A lo largo de la historia de la medicina hemos intentado comprender los síntomas y los signos de los pacientes e ir clasificando las distintas enfermedades por órganos y sistemas. Surge así la medicina «clásica» que ha conseguido importantes avances en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades utilizando información clínica (signos y síntomas) y pruebas complementarias clásicas (pruebas analíticas y de imagen). Pero desde el principio de la medicina moderna y sobre todo desde las últimas décadas hemos ido constatando que no todos los pacientes expresan las enfermedades con los mismos cuadros clínicos y no todos responden igual a los mismos tratamientos. Sabemos que tanto los genes como el ambiente tienen un papel en el desarrollo y la presentación de las enfermedades, pero no sabemos qué grado. Cuanto más se avanzaba más se veía que hacía falta una atención más centrada específicamente en cada persona, y surge así el concepto de medicina personalizada (2), que se basa en la idea de que una misma enfermedad no siempre evoluciona de forma similar debido a las características específicas de cada persona. Así, por ejemplo, aunque un tratamiento estándar puede tener una buena tasa de éxito promedio, puede no ser efectivo en un determinado paciente. Se ha observado que los tratamientos que tienen en cuenta las características individuales del paciente son más eficientes y tienen mayores tasas de supervivencia en el tratamiento de distintas enfermedades, como por ejemplo el cáncer (3,4). No obstante, la medicina personalizada no incluye sólo el análisis de biomarcadores, sino que también se tienen en cuenta otros factores no médicos; por ello cuando la elección de una terapia se basa estrictamente en biomarcadores, el término «medicina de precisión» es más apropiado. Por ejemplo, uno de los primeros usos de la medicina de precisión fue la medicina transfusional, que vivió una revolución tras el descubrimiento de los tipos de sangre a principios de 1900, y permitió emparejar donante y receptor evitando así las complicaciones asociadas.

DESARROLLO RECIENTE DE LA MEDICINA PERSONALIZADA

En este último siglo, sobre todo en estos últimos años, ha habido un enorme avance tecnológico que ha permitido un desarrollo espectacular de muchas ramas del saber, entre otras una enorme transformación de la medicina, que nos está ayudando a entender la gran complejidad de la biología humana y porque cada persona es única. Estos avances nos están sirviendo para conocer mejor el funcionamiento de nuestros genes y su interacción con el ambiente al que están expuestos (5). Este desarrollo reciente de la medicina se ha impulsado y fundamentado sobre todo en los siguientes pilares (**Figura 1**):

1. El mejor conocimiento de nuestro material genético pudiendo estudiar a la vez distintos niveles moleculares mediante distintas técnicas «ÓMICAS» (5).
2. La posibilidad de disponer una enorme cantidad de INFORMACIÓN CLÍNICA informatizada y parametrizable incluyendo datos de historia clínica, resultados de laboratorio, técnicas de imagen, resultados de sensores, datos del tratamiento... (6).
3. La posibilidad de medir mejor las exposiciones ambientales que recibe un individuo a lo largo de su vida y cómo estas se relacionan con su salud, lo que se define como el EXPOSOMA (7).



Figura 1. Pilares sobre los que se ha desarrollado la medicina personalizada: la ómicas, los datos clínicos y de laboratorio, las imágenes, los tratamientos utilizados y las exposiciones ambientales.

1.1. LAS ESTRATEGIAS ÓMICAS

El genoma humano

En cada célula hay un núcleo en el que se encuentran los cromosomas, que contienen la información genética en forma de cromatina, que no es más que el ácido desoxirribonucleico (ADN) enrollado sobre unas proteínas que se llaman histonas. Esta información genética va a definir por ejemplo el color de nuestros ojos o la predisposición a desarrollar un cáncer. A partir de los años 70 se empiezan a leer o «secuenciar» los genes de forma gradual, hasta que se llega a un hito excepcional al publicarse el Proyecto Genoma Humano en el año 2001 (8,9). Para conseguir esta secuenciación de los 24000 genes humanos se necesitó el trabajo de 3000 científicos durante 10 años, con un coste de 3000 millones de dólares. Desde ese momento se han ido reduciendo los costes y los tiempos necesarios para realizar estas pruebas genéticas y hoy en día somos capaces de secuenciar un genoma humano en sólo 3 semanas por unos 6000 dólares y probablemente en unos 2-3 años seremos capaces de secuenciar todo el genoma en unos 10 minutos por 200 dólares (10).

No obstante, tras la secuenciación del genoma humano se observó que toda esta información genética adquirida mediante secuenciación del ADN no permitía por sí sola explicar la complejidad del organismo humano, y que se precisaba conocer información a varios niveles moleculares (ácido ribonucleico o ARN, proteínas, metabolitos, etc.) y sus interacciones para lograr entender la biología de la persona.

¿Que son las ómicas?

En los años 1980, se acuña el término «ÓMICAS», que parte del sufijo latino «-oma» y significa «conjunto de», para referirse al estudio de un conjunto de componentes de un determinado espacio molecular (**Figura 2**). Anteriormente se pensaba que el ADN era una estructura simple y lineal y se estudiaba mediante la GENÓMICA. Sin embargo, se ha observado que como el ADN se pliega formando estructuras tridimensionales, la secuencia de lectura ya no es lo único que regula la expresión génica. Surge así la EPIGENÉTICA que son aquellos cambios estables y heredables en

el entorno de la molécula de ADN, que, sin modificar su secuencia, por el hecho de «esconder» determinados genes, establecen que genes se expresan y cuáles no. La epigenética sería a la genética lo que los acentos, las comas y los puntos son a un texto, que si los cambiamos podemos enviar un mensaje totalmente diferente. Algunas enfermedades condicionadas por factores ambientales podrían modular los genes mediante mecanismos epigenéticos.

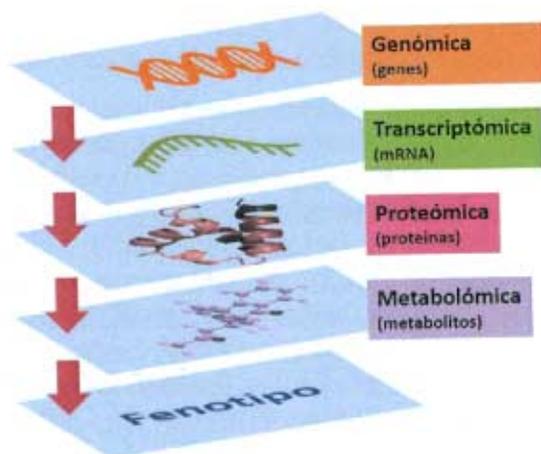


Figura 2. Diferentes ómicas utilizadas para captar la complejidad biológica.

La TRANSCRIPTÓMICA es la ciencia que estudia las distintas moléculas de ARN. Los transcriptomas varían según los genes que se están expresando en un determinado momento. Se ha visto que además del ARN mensajero (ARNm) existen otros ARN que no codifican como los miARN (micro ARN) que regulan la expresión de los ARNm. La PROTEÓMICA estudia la estructura y función de las proteínas. Al igual que el ARNm, las proteínas tienen una expresión muy variable, que va a variar según el tipo de célula, el tejido, el tiempo específico en términos cronológicos o las características del ambiente. La METABOLÓMICA estudia los productos metabólicos presentes en las células y los tejidos (11).

Integración de ómicas

Inicialmente, los experimentos ómicos proporcionaban datos de una sola ómica, pero se vio que para un estudio en profundi-

dad había que estudiar las mismas muestras mediante múltiples ensayos para crear multiómicas (12), porque es esencial integrar los distintos niveles ómicos para alcanzar una visión más detallada del individuo (13). Si el siglo XX fue, en Medicina, el siglo de la genómica, la medicina del siglo XXI será fruto de la integración de un amplio abanico de ciencias ómicas (**Figura 2**).

Integrando ómicas de estudios de célula única (single cell)

En los últimos años se han desarrollado nuevas técnicas que son capaces de realizar técnicas de genómica, epigenómica, transcriptómica, proteómica y metabolómica de célula única. La transición de los enfoques masivos en los que se analizaban múltiples tipos celulares a enfoques basados en estudiar células individuales ha tenido un gran impacto, porque ahora podemos caracterizar diferencias entre distintos tipos celulares o entre células en distinto estado. El método más extendido en la actualidad es la secuenciación de ARN de células únicas pudiendo medir cientos de miles de células en un solo experimento (15).

Transcriptómica espacial

La transcriptómica espacial surge en el año 2020 y permite hacer a la vez estudios histológico y genético: las secciones se tiñen y posteriormente se permeabilizan capturando así las moléculas de mRNA y desde ellas se puede extraer el ADN. Permite obtener información importante sobre la expresión de genes en células individuales en su contexto multicelular natural, y ayuda a comprender la diversidad celular y la mecánica de muchos procesos biológicos en distintos tejidos

1.2. LAS MÉTRICAS CLÍNICAS, MONITORIZACIÓN REMOTA Y MEDICINA TELEMÁTICA

En la actualidad disponemos de enorme cantidad de información clínica a gran escala procedente de hospitales y otros sistemas de salud y de sensores personales.

Los hospitales y los sistemas de salud se han convertido en verdaderos biobancos de datos electrónicos depositados desde

hace años en sus archivos electrónicos que incluyen, entre otros, antecedentes personales, historias clínicas, exploración física, pruebas analíticas, datos de imagen, diagnósticos, medicaciones recibidas, datos de hospitalización, consultas presenciales y telefónicas. Es importante para disponer de estos datos que por un lado los gestores hospitalarios, los responsables de los servicios de salud y las aseguradoras entiendan los beneficios del sistema y por otro lado que los pacientes que entiendan la importancia del control de la información sobre sus enfermedades.

Los dispositivos portátiles pueden mejorar la atención médica en una variedad de entornos, en el entorno hospitalario, el hogar o en entornos geográficos remotos, incluidas áreas rurales y de bajos recursos (14). Cada vez más personas utilizan sensores (hasta un 20% de los americanos), pero de ellos la mayoría son utilizados por personas sanas que buscan cuantificar su actividad y progreso físico (15). Estos dispositivos pueden proporcionar información sobre constantes como respiración, frecuencia cardíaca, oximetría, temperatura, presión arterial, gasto calórico, postura/actividad, electrocardiografía o glucemia. Pueden también detectar eventos de salud y transmitirlos a servicios de urgencia o a un consultorio médico para seguimiento de una enfermedad, tras intervención quirúrgica o para dispensar medicamentos (16). Los dispositivos portátiles tienen la ventaja de registrar datos en tiempo real, así en la época COVID se observó que los teléfonos móviles eran capaces de detectar la infección hasta 3-4 días antes del diagnóstico del cuadro.

1.3. ESTUDIO DEL EXPOSOMA

Una de las promesas del proyecto del genoma humano fue ayudar a comprender mejor las causas, a prevenir y curar más enfermedades. Sin embargo, se ha visto que la genética representa alrededor del 10% de las causas de las enfermedades, y el resto parecen relacionadas con causas ambientales. Para comprender las causas ambientales surge el concepto de «exposoma», que mide todas las exposiciones que recibe un individuo a lo largo de su vida y cómo se relacionan con su salud (7). Esta exposición, que comienza antes del nacimiento, incluye factores ambientales y ocupacionales, como patógenos, ejercicio, comida, estilo de

vida, situación socioeconómica y estrés que interactuarían con la genética y la epigenética, afectando nuestra salud.

El mapeo de un exposoma completo de un individuo va a ser muy difícil de lograr, si no imposible, ya que varía mucho a lo largo de la vida, y es difícil saber cuando se ha producido la exposición, o no hay métodos de medida suficientemente sensibles de detección.

1.4. TÉCNICAS BIOINFORMÁTICAS EN ÓMICAS Y CIENCIA DE DATOS

En los últimos años ha crecido de forma exponencial la información disponible por el desarrollo y abaratamiento de las técnicas ómicas, por la enorme cantidad de información clínica registrada y datos del exposoma y por el aumento en el almacenamiento de los datos en repositorios públicos disponibles para ser analizados. Esto ha supuesto un punto de inflexión a lo que se ha denominado ciencia de «big data» o de «grandes datos». (16). Afortunadamente este desarrollo se ha visto acompañado de una revolución en el campo de la informática que ha permitido el almacenamiento y análisis de grandes volúmenes de datos de manera más eficiente que nunca, permitiendo así el avance en el manejo de datos masivos (17).

Inteligencia artificial y aprendizaje automático

La cantidad de información obtenida es de tal calibre que sobrepasa el discernimiento humano y por ello son necesarias potentes herramientas matemáticas, estadísticas, informáticas o de inteligencia artificial que nos ayuden a interpretar los datos obtenidos. Esto ha hecho que se desarrolle de forma vertiginosa una nueva ciencia, la bioinformática, que aplica tecnologías computacionales y estadística a la gestión y análisis de datos biológicos. De esta manera la bioinformática se ha convertido en una herramienta imprescindible necesaria para el desarrollo de cualquier ciencia ómica, para la integración de las distintas ómicas y para la integración las ómicas con datos clínicos y del exposoma.

El uso de máquinas y tecnologías «inteligentes», conocida como inteligencia artificial (IA), que en tiempos fue solo fanta-

sía de ciencia ficción es ahora parte de la vida cotidiana y una piedra angular de la medicina y la investigación (18). La IA es la capacidad que tiene un dispositivo para realizar tareas que generalmente requieren inteligencia humana. Dentro de la IA surge una nueva técnica denominada de aprendizaje automático o «machine learning» que se populariza a partir por la escuela de Arthur Samuel, un trabajador de IBM en 1950. En este modelo, la inteligencia se adquiere a través de la práctica, similar a cómo aprende habilidades un ser humano, basándose en modelos de recompensa o castigo, así en casos nuevos se repita la decisión o no, según el entrenamiento previo. El aprendizaje automático ha mejorado significativamente desde 2010 con la introducción del aprendizaje profundo (deep learning) que combina múltiples procesos de aprendizaje automático entre sí (18) y con las redes neuronales artificiales inspiradas en la conectividad de las neuronas (19).

Hace unos meses se creó una inteligencia biológica sintética que parecía cosa de la ciencia ficción, en que células cerebrales de ratón en una placa de laboratorio aprendieron a jugar a un sencillo videojuego de tenis de mesa (21), mucho más rápido que una IA. «Nuestros cerebros tienen la ventaja evolutiva de haber sido afinados durante cientos de millones de años para la supervivencia. Ahora, se podría aprovechar esta inteligencia biológica increíblemente potente y barata» (19).

Utilización de las técnicas de aprendizaje automático en medicina

Uno de los usos que han tenido los métodos de aprendizaje ha sido su aplicación a bases de datos ómicos de gran tamaño y complejidad, y la identificación de nuevos biomarcadores que pueden ayudar a la detección temprana de enfermedades, a la predicción del tratamiento o al pronóstico de la enfermedad (16).

Una modalidad de especial interés es la imagen médica, que es la fuente de datos más grande, con diferencia, en el sistema de salud actualmente. La imagen estudia variaciones que pueden alterar la anatomía o la función de los órganos. Un ejemplo de posibles aplicaciones del método de aprendizaje automático es para

el diagnóstico automatizado de síndromes craneofaciales utilizando tecnología de imágenes faciales en 3D y datos genéticos. (20).

1.5. RETOS Y LIMITACIONES DE LA MEDICINA DE PRECISIÓN

La medicina de precisión conlleva muchas ventajas pero tiene también varias limitaciones y retos que se deben superar como (16):

1. Mejorar la metodología. Es necesario reducir la variabilidad y establecer rangos de referencia a nivel poblacional e individual. Para ello distintos consorcios deben armonizar e integrar los datos ómicos compartiendo datos, planes de trabajo e infraestructuras. Ya hay varias iniciativas a nivel español, europeo e internacional.
2. Necesidad de una monitorización longitudinal. Es interesante y necesario llevar a cabo estudios longitudinales a lo largo de varias décadas para intentar entender mejor como se inicia una enfermedad, como progresa y cómo responde al tratamiento. Esto podría identificar personas pre-sintomáticas antes de comenzar la enfermedad y a seleccionar el tratamiento. Si los sujetos participantes son seguidos de forma longitudinal con exposición a distintos factores durante varias décadas antes de que se desarrollen las enfermedades, serán datos de extremado valor.
3. Creación de colecciones. Es importante crear bancos de muestras de pacientes (de sangre, orina, tejidos específicos, o célula única) para obtener buenas cohortes observacionales desde el punto de vista fenotípico y genético.
4. Altos costes. Cualquier iniciativa de medicina de precisión requerirá la recolección y análisis de un gran número de factores genéticos, biológicos, psicosociales y ambientales en grandes cohortes de individuos y habrá que llegar a acuerdos no fáciles de abordar sobre la selección de la población adecuada, de las muestras necesarias y de cómo se llevará a cabo la ejecución de los proyectos de investigación, dadas las limitaciones económicas actuales. Aunque ha habido una disminución dramática de los costes en los últimos años, los costes son muy elevados. Por otro lado, otra preocupación es el coste económico en los países en desarrollo donde otros problemas de salud tendrán prioridad.

5. El conocimiento y la experiencia actuales son insuficientes y habrá que mejorar la educación de los sanitarios para que sean capaces de implementar y de interpretar los resultados de estas nuevas tecnologías tan complejas. La incorporación de bioinformáticos no sólo a los equipos de investigación sino también a los departamentos hospitalarios de sistemas de información es ya incuestionable.
6. Problemas éticos y legales. Es importante que estos datos estén accesibles con bases de datos ubicadas en la nube y en plataformas protegidas, por lo que es necesario aumentar la seguridad. El acceso a la información genética planteará -como ya plantea- aún más, complejos problemas éticos, legales, y sociales; y será necesarios utilizar consentimientos informados para compartir datos y realizar colecciones. También será necesario dibujar límites de la privacidad del paciente.

2. MEDICINA DE PRECISIÓN EN ENFERMEDADES TIROIDEAS AUTOINMUNES

2.1. DEFINICIÓN E INCIDENCIA DE LAS ENFERMEDADES TIROIDEAS AUTOINMUNES (ETAIS)

Una de las características más importantes del sistema inmunológico es la tolerancia, que es la capacidad de reconocer los antígenos propios y evitar reaccionar frente a ellos. Las enfermedades autoinmunes se deben a un fallo de estos mecanismos de tolerancia, lo que conduce a un daño de los tejidos que no son reconocidos (22).

El tiroides es una pequeña glándula con forma de mariposa, situada en la base y centro de la parte frontal del cuello cuya función es producir hormonas tiroideas que actúan sobre el metabolismo y el control de prácticamente todas las funciones vitales. Las principales enfermedades del tiroides se deben a un descenso en la producción de hormonas tiroideas, lo que se denomina hipotiroidismo, o a un exceso en la producción, lo que se llama hipertiroidismo. Dentro de las causas que producen hipo e hipertiroidismo las más frecuente son las enfermedades tiroideas autoinmunes (ETAIs), con una prevalencia entre el 2% y el 5% de la población en países industrializados. (24).

Las ETAIs tienen dos presentaciones clínicas principales: la tiroiditis de Hashimoto (TH) descrita en 1912 por Hakuru Hashimoto caracterizada por bocio difuso e hipotiroidismo y la enfermedad de Graves (EG), descrita en 1835 por Robert Graves, caracterizada por bocio con hipertiroidismo que puede acompañarse en ocasiones de anomalías oculares, la llamada oftalmopatía de Graves (OG) y rara vez de anomalías cutáneas, la denominada dermatopatía de Graves.

2.2. ETIOLOGÍA DE LAS ETAIS

Los estudios en gemelos sugieren que los factores genéticos podrían representar hasta un 70% del factor etiológico de estas enfermedades, siendo la EG hasta 4 veces superior y la de TH 2 veces superior en familiares de primer grado que en la población normal (23-25).

Los factores ambientales representarían un 30% del riesgo de desarrollar una ETAI (26). Los factores que se han asociado con mayor frecuencia a la aparición de ETAIs son: tabaquismo, alcohol, selenio, vitamina D, yodo, litio, infecciones, fármacos, radiaciones y estrés (27-29). El estrés puede ser uno de los factores ambientales más importantes para el desarrollo de la EG (30-32). El segundo paciente con EG descrito por Parry en 1825, era una mujer de 21 años cuyos síntomas comenzaron cuatro meses después de haber sido arrojada por las escaleras en una silla de ruedas. Un aspecto diferencial de la EG es que el cuadro clínico es de aparición muy rápida, al contrario que la mayoría de las enfermedades autoinmunes que necesitan un periodo de desarrollo pre-clínico de varios meses o años, y por eso es más fácil de observar y evaluar la acción de un agente externo, como puede ser el estrés, en su inicio o desencadenamiento. Por el contrario, hay poca información disponible sobre el efecto del estrés en la TH, probablemente por su larga historia natural pre-clínica y así cualquier estrés podría haber ocurrido muchos años antes del inicio clínico, sin poder detectarse o asociarse al desarrollo de la enfermedad (31). Numerosos estudios en humanos y animales han demostrado que el estrés físico y psicológico pueden provocar diversos cambios en el sistema inmune, de forma directa o a través de los sistema nervioso y endocrino, quizá ligadas a la acción de ciertas hormonas como los glucocorticoides o las catecolaminas que aumentan en situaciones de estrés (32,33).

2.3. PATOGENIA DE LAS ETAI

Los mecanismos inmunológicos involucrados en el inicio y desarrollo de las ETAIs son complejos. Al inicio hay una pérdida de la tolerancia inmunológica a determinados antígenos expresados por las células tiroideas, lo que provoca una infiltración del tiroides por células del sistema inmune y/o a la producción subsiguiente de autoanticuerpos. En el caso de la TH se produce un daño estructural del tiroides, con destrucción lenta y progresiva del parénquima tiroideo, que puede bien progresar al hipotiroidismo franco o mantenerse de forma subclínica. La EG está mediada fundamentalmente por auto-anticuerpos que

estimulan el receptor de TSH, que producen un incremento en el tamaño y de la función de las células foliculares tiroideas, lo cual provoca una hiperplasia y una hiperfunción tiroidea que conducen a un hipertiroidismo.

Los mecanismos inmunes celulares están estrechamente relacionados con los mecanismos humorales y también están presentes en todo el espectro de las ETAIs, incluyendo no solo TH sino también EG y OG (34–36). Dentro de la respuesta celular, aunque la TH se ha asociado tradicionalmente a una respuesta Th1 (célula T helper 1), aunque evidencias recientes sugieren que sería probablemente un modelo mixto Th1-Th17 (35) y la EG un modelo predominante Th2 (34–36). Se postula también en los últimos años que un déficit en número y la función de las células T reguladoras (Treg) y un aumento de las Th17, siendo esencial el desequilibrio entre las células Treg y las Th17, podría estar presente en el origen de las ETAIs (37,38) (**Figura 3**).

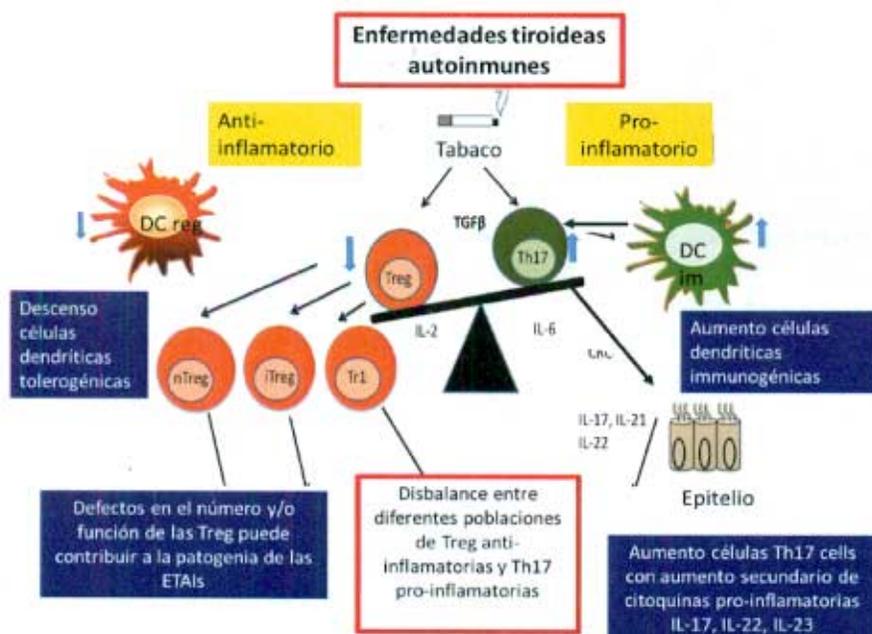


Figura 3. Alteraciones del sistema inmune involucradas en el origen de las ETAIs. Hay un descenso de las células dendríticas tolerogénicas y aumento de las inmunogénicas asociado a un defecto en las células anti-inflamatorias Treg y aumento de las células proinflamatorias Th17.

2.4. HISTORIA NATURAL DE LAS ETAIS

La TH suele evolucionar a una destrucción del tiroides con el desarrollo de hipotiroidismo, pero algunos pueden evolucionar espontáneamente a la curación. La historia natural del hipertiroidismo de la EG no se conoce bien, ya que existe una terapia eficaz desde el final de la Segunda Guerra Mundial. La mayoría de los pacientes (60%-70%) sigue un curso oscilante con episodios alternos de hipertiroidismo y eutiroidismo (línea azul); un 30%-40% experimenta un solo un episodio de hipertiroidismo (línea verde), que puede eventualmente evolucionar a hipotiroidismo, y un 10 % continua con hipertiroidismo perpetuo que puede ser fatal si no se trata (línea roja) (**Figura 4**).

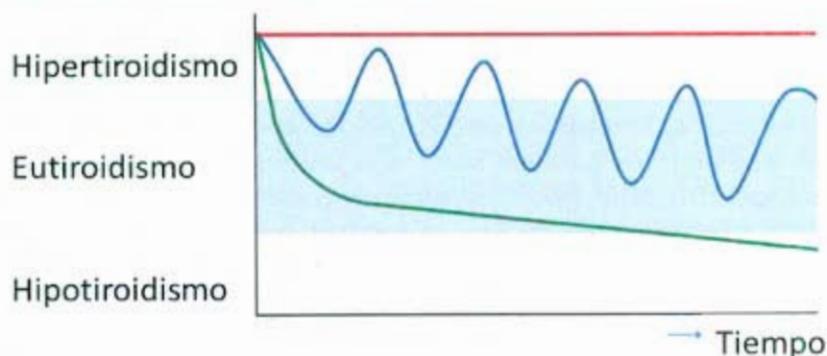


Figura 4. Historia natural de la enfermedad de Graves.

La historia natural de la OG pasa por una fase inicial de cambios inflamatorios (fase activa); y luego se estabiliza cuando la inflamación comienza a disminuir (meseta), y luego mejora progresivamente en asociación con la disminución y desaparición final de la inflamación (fase inactiva) en un periodo entre 18 y 24 meses, sin volver a la normalidad completa en general (41,42).

El tratamiento de primera elección del hipertiroidismo en la EG son los fármacos antitiroideos que inhiben la síntesis de hormonas tiroideas con una tasa de remisión de alrededor del 50% (39). En caso de no remisión se deben utilizar tratamientos más radicales como son la cirugía o el yodo radioactivo. Como el radioyodo puede exacerbar la OG, la cirugía sigue siendo el tratamiento de elección para pacientes con bocios grandes y/u OG severa. El

tratamiento de la OG es más complejo, ya que fundamentalmente hay que tratar el proceso inflamatorio. Los glucocorticoides sistémicos, aunque producen una mejoría notable de la actividad de la enfermedad, no son tan efectivos en la mejora de los parámetros de gravedad. En este sentido, actualmente se están investigando inmunoterapias novedosas con anticuerpos monoclonales dirigidos frente a moléculas específicas como tocilizumab (anti-IL6), rituximab (anti-CD20) o teprotumumab (anti-receptor IGF-1) para tratar la OG. El desarrollo de nuevos fármacos, más potentes y altamente específicos podrían mejorar la respuesta a esta enfermedad (19) (31).

2.5. MEDICINA DE PRECISIÓN EN EL ESTUDIO DE LAS ETAIS

Existen todavía muchas preguntas sin resolver en las ETAIs como: ¿por qué algunos pacientes desarrollan TH y otros EG?, ¿por qué algunos pacientes con EG desarrollan OG y otros sólo patología tiroidea?, ¿por qué algunos pacientes remiten de forma rápida y otros pacientes sin embargo tienen un curso prolongado?, ¿por qué algunos pacientes responden bien a tratamiento antitiroideo y otros recidivan y necesitan tratamientos ablativos definitivos como yodo o cirugía?, ¿qué pacientes con oftalmopatía van a evolucionar espontáneamente a la curación y cuáles van a necesitar tratamiento médico?, ¿a qué tratamiento inmunomodulador va a responder un determinado paciente?, etc.. Es necesario por ello encontrar biomarcadores específicos que nos ayuden a entender la variabilidad clínico-biológica y ayudarnos a realizar una medicina de precisión.

Para intentar resolver estas preguntas empezamos recopilando grandes bases de datos con información clínica pormenorizada de más de 800 pacientes incluyendo antecedentes familiares y personales, relación con otras enfermedades autoinmunes, exposición ambiental a distintos factores incluyendo efecto del estrés, tabaquismo, selenio, infecciones,... Asimismo, se incluyeron datos de grado y actividad de la oftalmopatía, presencia de dermatopatía, exploración física, datos de laboratorio, técnicas de diagnóstico, tratamientos recibidos, posibles recidivas. También se recogieron muestras de sangre y tejido tiroideo y/u orbitario para el biobanco,

en las que se han llevado a cabo diversos estudios ómicos, fundamentalmente de transcriptómica.

Papel de los miRNAs en las ETAIs

Los microARNs (miARNs) son pequeñas moléculas de ARN que regulan de la expresión génica mediante su interacción con ARNs mensajeros (mARNs) diana específicos (40). Los miARNs son estables tanto en tejido como circulantes, lo cual les convierte en buenos biomarcadores, con lo cual el diagnóstico utilizando miARNs podría reducirse a un solo análisis de sangre (41-44).

En nuestro laboratorio se llevó a cabo un estudio de miARNs mediante NGS (next generation sequencing) que reveló una firma de 5 miARNs diferencialmente expresados en tejido tiroideo y sangre que identifica una forma de EG más grave con OG activa, bocio más grande, títulos más altos de anticuerpos y mayores tasas de recidiva (45) (**Figura 5**). Algunos de estos miARNs se relacionaban con la función de las células Treg (miR-146a, miR-155 y miR-21) y de las Th17 (miR-21), corroborando nuestros estudios previos (37,38,46,47). Esta firma de miARNs presenta un gran potencial como biomarcador de alta especificidad y sensibilidad para diagnosticar formas más graves de ETAI y ha abierto una posible a orientación terapéutica de los miARNs (48).

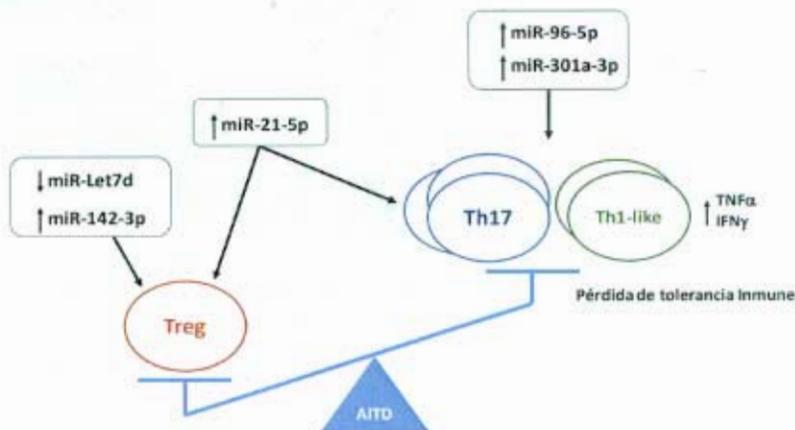


Figura 5. Una firma de 5 miARNs ayuda a reconocer la propensión a desarrollar una ETAI y a desarrollar formas de EG más graves (45).

los tirocitos (50). Comprobamos mediante técnicas de inmunofluorescencia y de microscopía electrónica, que en tejido tiroideo de pacientes con ETAI el número y la longitud de los cilios primarios era significativamente menor que en controles (**Figura 7**). El cilio primario podría participar como mecanosensor y quimiosensor de diversas señales extracelulares que regulan la proliferación y el desarrollo celular (50,51).

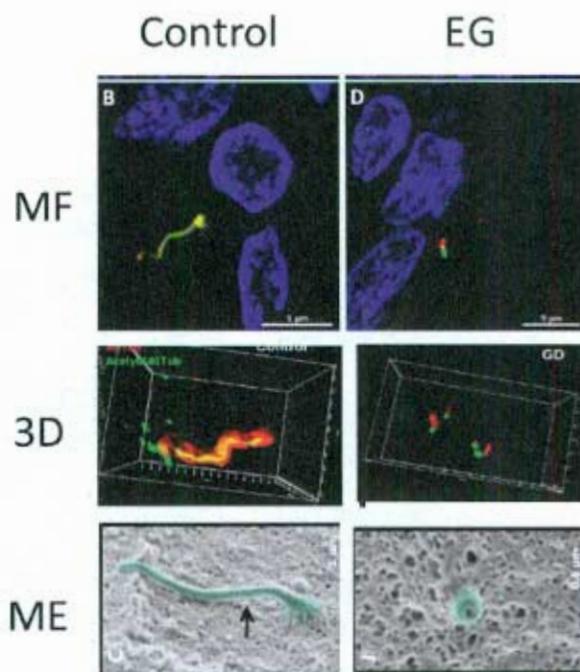


Figura 7. Representación de los cilios en microscopía de fluorescencia (MF), reconstrucción 3D de microscopía confocal (3D) y microscopía electrónica (ME). Se observa una longitud significativamente inferior en pacientes con EG. (49).

Aunque no se conoce aún el papel del cilio en las ETAIs, este defecto en la ciliogénesis podría conllevar una alteración en la función tiroidea (52).

Transcriptómica espacial aplicada a las ETAIs

La transcriptómica espacial es capaz de medir las moléculas de ARNm dentro de las células en secciones histológicas y permi-

te estudiar la heterogeneidad de las células en tejidos. En nuestro caso estamos caracterizando la heterogeneidad transcriptómica en los distintos tipos celulares del tiroides y comparándolos con los datos transcriptómicos globales obtenidos en estudios previos para mapear en qué grupo celular se sitúan los hallazgos previos bien en células foliculares tiroideas, células inmunes, fibroblastos o células endoteliales. (**Figura 8**) Estos hallazgos son muy útiles para entender la patogenia de estas enfermedades y quizá puedan ser útiles en el estudio de otros trastornos autoinmunes en los que el análisis de otro órgano diana no sea fácil.

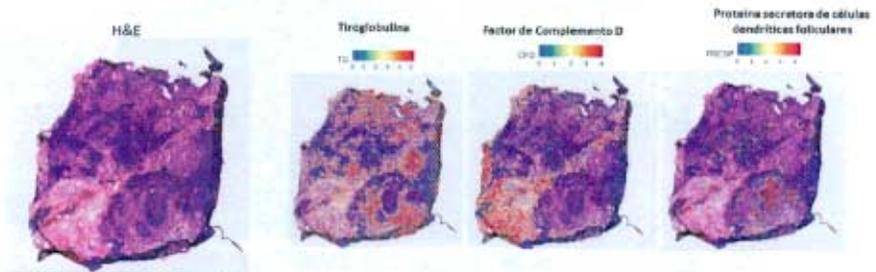


Figura 8. Transcriptómica espacial realizada en TH. Se observa la imagen en microscopía óptica con hematoxilina y eosina superpuesta a la expresión molecular de distintos marcadores como tiroglobulina en las células foliculares tiroideas, factor de complemento en áreas de fibrosis y proteína secretora de células dendríticas foliculares en los centros germinales (datos no publicados).

3. MEDICINA DE PRECISIÓN EN ACROMEGALIA

3.1. INTRODUCCIÓN A LA ACROMEGALIA

La acromegalia es una enfermedad crónica, rara, caracterizada por una secreción excesiva de hormona del crecimiento (GH) y del factor de crecimiento similar a la insulina-I (IGF-I), cuya causa más frecuente es un tumor hipofisario (53). En Europa la incidencia anual es de 3-4 casos por millón y la prevalencia total de 35-70 casos por millón. El aumento de la GH y la IGF-1 conduce a un crecimiento de varios tejidos como hueso, cartílago, tejidos blandos y otros órganos. Si este crecimiento se produce antes del cierre de los cartílagos el resultado es un gigantismo; son los conocidos gigantes de la historia ejemplificados en la figura 9.



Figura 9. Imágenes de archivos históricos de pacientes con acromegalia.

Cuando ya se ha producido el cierre de los cartílagos hay un aumento muy típico de las regiones acras (de ahí el nombre de acromegalia) sobre todo en cabeza, manos y pies generándose un fenotipo muy característico de cara rectangular, nariz grande y alargada, mejillas y frente prominentes, labios engrosados, lengua grande y arrugas faciales muy marcadas. Este fenotipo tan específico puede ser reconocido por personas expertas en la enfermedad en su fase evolucionada, pero en la mayor parte de los casos la enfermedad suele pasar desapercibida al ser los cambios muy graduales, y hay un retraso desde la aparición de los primeros síntomas hasta el diagnóstico de unos 10 años aproximadamente

(54). La acromegalia conlleva no sólo un gran impacto por los cambios físicos, sino que pueden aparecer secuelas a nivel articular, esquelético, metabólico, pulmonar, cardiovascular y aumento del riesgo a desarrollar tumores, que conllevan un aumento de la mortalidad global, así como secuelas a nivel físico, emocional y social (53). Por otro lado, el tumor hipofisario puede producir alteraciones a nivel local en la región hipofisaria como cefalea o alteraciones visuales. Si los pacientes con acromegalia fueran diagnosticados antes se podría reducir la morbi-mortalidad y la curación sería más probable.

Una vez se sospecha la enfermedad el diagnóstico se realiza mediante la determinación de hormonas en sangre y con una resonancia magnética de la hipófisis, que es la glándula endocrina donde se localiza el tumor que se sitúa en la base del cráneo. Una vez confirmada la enfermedad, es importante evaluar la gravedad, así como las características del tumor, ya que estos tumores tienen comportamientos heterogéneos (55). El tratamiento de primera línea suele ser la resección del tumor mediante cirugía y mientras que algunos tumores son de pequeño tamaño y se extirpan fácilmente, otros son agresivos con alta invasividad y una menor respuesta tanto al tratamiento quirúrgico como farmacológico. Si la cirugía no es exitosa o está contraindicada, se realiza tratamiento médico con fármacos de la familia de los análogos de somatostatina (ASS), ya que la somatostatina es un inhibidor natural de la GH. Se han desarrollado ASS de primera generación (ASS-1^ªg) como terapia médica habitual de primera línea; sin embargo, la resistencia a estos fármacos es de hasta un 50% de los pacientes (55-57). Asimismo, los ASS pueden tardar bastante tiempo, hasta seis meses, en hacer efecto, por lo que para confirmar que hay una resistencia a ASS es necesario esperar, retrasándose así la posibilidad de curación. Los pacientes que no responden a la medicación de primera línea van a necesitar una segunda cirugía, radioterapia u otros fármacos solos o en combinación. En la actualidad hay otros tres fármacos disponibles además de los ASS-1^ªg: pasireotide que es un ASS de segunda generación (ASS-2^ªg), agonistas de la dopamina y el antagonista del receptor de GH pegvisomant, además de otros nuevos fármacos en desarrollo farmacéutico. Hasta ahora la decisión de que tratamiento utilizar se basa en una estrategia de prueba y error, y no se utiliza ningún test específico o

biomarcador para ayudar a decidir que tratamiento usar, lo cual hace que tengamos que esperar meses para saber si hay respuesta y podamos modificar el tratamiento (56).

Existen por lo tanto dos necesidades principales en la acromegalia:

- Encontrar una herramienta para realizar un diagnóstico más temprano a nivel poblacional, que sea capaz derivar de forma más precoz a personas con sospecha de acromegalia a un especialista. Este diagnóstico más precoz permitiría prevenir el daño de órganos, reducir el exceso de mortalidad y mejorar la calidad de vida de estos pacientes.
- Mejorar y personalizar el proceso de decisión del mejor tratamiento a utilizar, específicamente qué tratamiento médico se debe aplicar en cada caso. Actualmente, la terapia secuencial aprobada por los servicios de salud que utiliza como primera línea los ASS-1^g tiene una tasa de fracaso del tratamiento del 50%. Por lo tanto, se necesitan biomarcadores de respuesta adecuados a ASS-1^g para seleccionar a los pacientes que tendrán una buena respuesta.

Para responder a estas necesidades se ha establecido un grupo de trabajo de especialistas en esta enfermedad de todo el territorio nacional con colaboraciones con varios países europeos y latinoamericanos.

3.2. DIAGNÓSTICO TEMPRANO A TRAVÉS DE LA IDENTIFICACIÓN FACIAL

El uso de tecnología avanzada para la detección y clasificación facial a través de software es un campo de investigación prometedor y emergente (58). La visión artificial es una disciplina científica que incluye métodos para adquirir, procesar y analizar imágenes del mundo real para producir información numérica o simbólica que pueda ser tratada por una computadora. A partir de aplicaciones matemáticas se puede analizar la geometría facial, así como las texturas alrededor de los nodos faciales o zonas de particular interés donde se producen los cambios típicos de la enfermedad.

Estudios previos han demostrado que los programas informáticos pueden detectar acromegalia a través del análisis de

imágenes faciales con una sensibilidad superior al 90 %, muy superior a la de médicos expertos, incluso en las primeras etapas de la enfermedad (58,59). En 2017, Kong et al (59) utilizando una muestra de 527 pacientes y 596 controles, hasta el momento el mayor estudio realizado, obtuvo valor predictivo positivo, sensibilidad y especificidad de un 96%. A pesar de estos resultados prometedores, estas técnicas presentan varias limitaciones como la falta de inclusión de fotografías laterales, el escaso tamaño muestral, la falta de análisis de subgrupos (gravedad y evolución de la enfermedad, sexo, edad, etnia...) y controles de la misma etnia, por ello no se sabe si los resultados obtenidos podrían extrapolarse a otras poblaciones.

En nuestro caso hemos abordado el problema mediante un programa de cribado poblacional en el que el reconocimiento facial será la piedra angular para la detección de acromegalia no diagnosticada en una fase mucho más temprana de la enfermedad. Para ello se ha diseñado un software refinado y validado de reconocimiento facial basado en IA capaz de identificar rasgos acromegálicos en etapas tempranas a través de la identificación de cambios faciales específicos. Se ha realizado ya el estudio piloto inicial en un grupo de 36 pacientes (10 imágenes/paciente) en un trabajo colaborativo con la spin-off UP2SMART, experta en inteligencia y visión artificiales, para conseguir estandarizar la metodología de reconocimiento facial. Este estudio preliminar ha dado como resultado ACROFACE, un programa que genera una puntuación facial de acromegalia (Acroscore), con una precisión superior al 90 % para clasificar la presencia de acromegalia (**Figura 10**). Según nuestros resultados preliminares, un Acroscore facial superior a 3 indica alto riesgo de padecer acromegalia. Una vez concluido el estudio preliminar de Acroface, estamos aumentando el conjunto de imágenes de rostros de pacientes con acromegalia (n=300) y personas sanas (n=300) para refinar nuestra puntuación preliminar de riesgo de acromegalia. Una vez concluida esta segunda etapa, queremos realizar la validación con una población objetivo final de aproximadamente 100.000 personas, lo que representaría el primer intento en la historia de diagnosticar una enfermedad rara como la acromegalia con un enfoque poblacional. En la actualidad se ha llevado a cabo un consorcio a nivel nacional en el que participan centros de excelencia de la

mayoría de las comunidades autónomas españolas, que reclutarán fotografías de pacientes, de empresas y de entidades sociales locales. Ya existe un acuerdo con el grupo SEAT-Volkswagen para tener acceso a las fotos faciales de los empleados (20.000) y se está cerrando un acuerdo con el FC Barcelona (130.000 afiliados) para implantar un programa de cribado a nivel poblacional. El exjugador profesional de baloncesto Roberto Dueñas, aquejado de acrogigantismo, actúa como embajador del proyecto. El ACROFACE preliminar se presentó recientemente en una conferencia de prensa en febrero de 2022; [http:// news/302/presentation-of-the-acrofaceproject-for-early-detection-of- persons-with-acromegaly](http://news/302/presentation-of-the-acrofaceproject-for-early-detection-of-persons-with-acromegaly). En un segundo tiempo se quiere incluir cohortes internacionales con las que ya hay acuerdos, en particular con cohortes de Paraguay (Dra. Fabiola Romero) y de México (Dr. Moisés Mercado) que se utilizarán para inferir el potencial de nuestra herramienta en otros escenarios poblacionales



Figura 10. Investigaciones que se centran en la mejora de los patrones de asistencia al diagnóstico con la ayuda de técnicas de procesamiento y de machine learning, por lo que cada vez que la computadora diagnóstica correctamente un paciente con acromegalia conocida, se incorpora su imagen en la base de datos.

3.3. CARACTERIZACIÓN DE IMAGEN RADIOLÓGICA

La resonancia magnética (RM) hipofisaria es una herramienta muy útil para el diagnóstico de adenomas hipofisarios que podría ser utilizada para predecir la respuesta médica en adenomas secretores de GH (60,61). Los tumores productores de GH se clasifican entre otros, según el patrón histológico que evalúa el número de gránulos en: a) densamente granulados, que muestran una señal en RM en T2 hipointensa en relación con la señal de la corteza cerebral, responden mejor a tratamiento y se comportan de forma más benigna, y b) tumores escasamente granulados, que muestran una señal T2 isointensa o hiperintensa, responden peor al tratamiento y tienen peor pronóstico. En resumen, la señal de RM en T2 puede ser informativa respecto a la respuesta a los ASS-1^g (62) y quizá podría ser también útil respecto a la respuesta a los ASS-2^g (63). Esta valiosa información aún no está incluida en las guías clínicas, porque necesita aún una reproducibilidad en estudios de vida real para que pueda usarse como rutina clínica.

La radiómica está revolucionando la evaluación de imágenes médicas y su interpretación, pasando de una evaluación subjetiva a una cuantificable (67). La imagen radiológica y particularmente la de RM, está formada por pequeños píxeles, que esconden información que puede pasar desapercibida al ojo humano y, puede extraerse mediante la aplicación de algoritmos de diseño computacional y conseguir cuantificar datos relevantes a partir de las imágenes médicas. A partir de estos datos, se pueden establecer algoritmos, por ejemplo, para diagnosticar un tumor o para saber si es más o menos agresivo, e incluso predecir la respuesta a determinados tratamientos.

Los escasos estudios de análisis de textura realizados hasta el momento han demostrado un alto rendimiento en el diagnóstico diferencial (64) y en la evaluación de la consistencia y la agresividad (65) en los tumores hipofisarios. Las características radiómicas basadas en secuencias T2 también pueden ser útiles para predecir el patrón de granulación de los tumores productores de GH, con un mejor rendimiento que la evaluación de la intensidad de señal relativa obtenidas en la RM convencional. Solo dos grupos a nivel internacional (de China y Taiwán) han reportado datos preliminares que indican la poderosa capacidad predictiva de estos análisis (65,66).

En la actualidad estamos analizando imágenes de RM de tumores hipofisarios productores de GH para su segmentación y análisis mediante IA con el objetivo de definir características de textura y otras que se asocien con respuestas al tratamiento, ya sea médico o quirúrgico. Estamos trabajando para ello con QUIBIM, una empresa spin-off creada por investigadores de la Universidad Politécnica de Valencia, con alta experiencia en análisis radiómicos. Esta valiosa información podrá probablemente incorporarse en un futuro próximo a la práctica clínica, ya que se dispone de imágenes en el momento tanto al diagnóstico como en el de las distintas decisiones terapéuticas.

3.4. TRATAMIENTO PERSONALIZADO MEDIANTE PERFILES MOLECULARES Y BIOMARCADORES

Para la búsqueda de biomarcadores de respuesta es muy interesante también aplicar técnicas moleculares ómicas, pero hasta la fecha se han realizado pocos estudios ómicos en estos tumores, probablemente por la dificultad inherente al reclutamiento de un número suficiente de casos al tratarse de una enfermedad rara.

Alteraciones epigenéticas en tumores somatotropos

Se han detectado alteraciones epigenéticas en los tumores productores de GH, siendo la marca mejor caracterizada una desregulación de la metilación del ADN que afecta a las citosinas ubicadas dentro del dinucleótido CpG (67,68). Dado que la célula productora de GH tiene una sensibilidad intrínseca a la somatostatina y expresa muchos de sus receptores, es posible que algunas de estas alteraciones estén presentes en tumores resistentes a ASS-1^{ng}. Hemos realizado el primer análisis de metiloma de ADN de tumores productores de GH centrado en la respuesta a ASS-1^{ng} y hemos identificado algunos biomarcadores epigenéticos potenciales (datos no publicados). Si estos resultados muestran alguna alteración del metiloma específica relacionada con la respuesta a ASS estas alteraciones podrían convertirse en una simple prueba de ADN a realizar en el tejido tumoral después de la cirugía, lo que sería muy útil en las decisiones de tratamiento inmediato a un cirugía no curativa.

Estudios de transcriptómica en adenomas somatotropos

Los análisis transcriptómicos (67,69) han encontrado ciertos perfiles de expresión específicos y diferenciales en los tumores productores de GH, pero las correlaciones clínicas están aún lejos de comprenderse. Utilizando datos de microarrays propios y marcadores publicados previamente nuestro grupo ha validado la E-cadherina, los receptores somatostatina 2 y 5 y el Ki-67 como predictores de respuesta a ASS-1^g con una precisión promedio del 75% (70–73) (Figura 11).

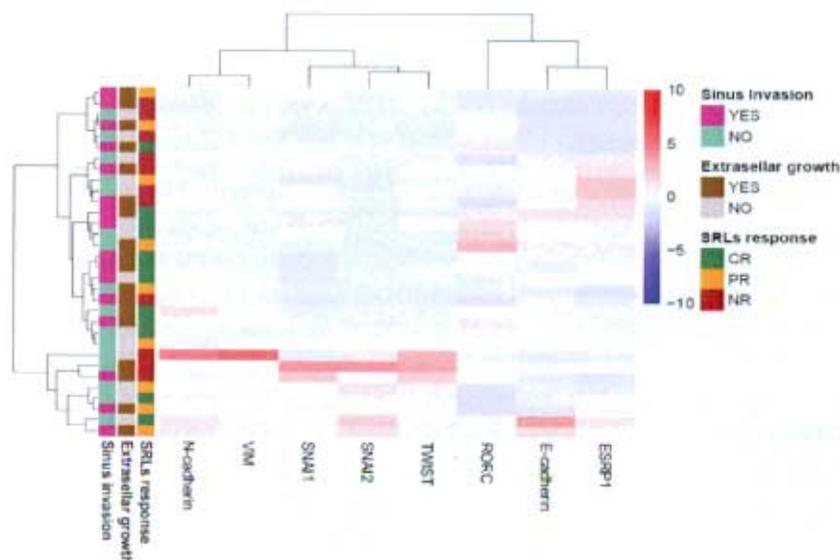


Figura 11. Análisis no supervisado de la expresión de los distintos marcadores moleculares de respuesta a ASS en adenomas hipofisarios secretores de GH (70).

Tras recopilar datos clínicos y de expresión génica de todos los biomarcadores de respuesta de ASS-1^g conocidos, hemos desarrollado mediante IA algoritmos terapéuticos de árboles de decisión que pueden identificar a los pacientes que no responden a ASS-1^g con una precisión superior al 75% (71). En la actualidad nuestro grupo ha realizado un análisis transcriptómico mediante NGS de tumores hipofisarios productores de GH y se están analizando los datos de acuerdo con las diferentes respuestas a ASS-1^g. para generar nuevos algoritmos de tratamiento más precisos (datos

no publicados), cuyos datos preliminares han obtenido niveles de precisión superiores al 93%. Estamos integrando los datos del transcriptoma y del metiloma para comprender mejor la base molecular de las respuestas a ASS-1^g y poder realizar mejores modelos de predicción al tratamiento con ASS-1^g.

Otro hito en los tumores hipofisarios es la identificar los tumores agresivos, que muestran un mayor crecimiento tumoral y recurrencia local. En este sentido, hemos patentado recientemente un nuevo biomarcador que podría predecir subtipos agresivos y guiar al clínico a predecir el curso clínico y seleccionar tratamientos efectivos (Patente europea EP22382079, Martínez-Hernández et al). Esta patente ha recibido el premio al emprendimiento 2022 de la Universidad Autónoma de Madrid (UAM) (datos remitidos para publicación).

3.5. UTILIZACIÓN DE ESTOS DATOS PARA MEDICINA PERSONALIZADA EN VIDA REAL EN ACROMEGALIA

Para llevar a cabo estudios de medicina de precisión necesitamos disponer de grandes bases de datos clínicas, de laboratorio y de muestras tumorales bien caracterizadas. En este sentido existe desde hace más de 10 años un registro español molecular de adenomas hipofisarios (REMAH) (74) que ha liderado nuestro centro durante varios años, en el que se recoge la información clínica y muestras tumorales de más de 800 pacientes, la mitad de ellos con acromegalia. Asimismo, se está realizando en la actualidad el estudio ACROFAST promovido por nuestro consorcio colaborativo a nivel nacional con fondos concedidos por el Instituto Carlos III, el primer ensayo de medicina de precisión en acromegalia jamás realizado en el mundo. En él se están utilizando los datos de laboratorio, de resonancia magnética, de estudios transcriptómicos y de IA para intentar mejorar el tiempo de normalización en el grupo de medicina personalizada respecto a convencional, lo que podría conllevar una disminución de las comorbilidades y de la mortalidad. Los resultados preliminares parecen confirmar la hipótesis (**Figura 12 A y B**). En la actualidad se está iniciando un nuevo proyecto, Acrofast 2 que pretende confirmar estos resultados y añadir nuevos datos de radiómica y transcriptómica.

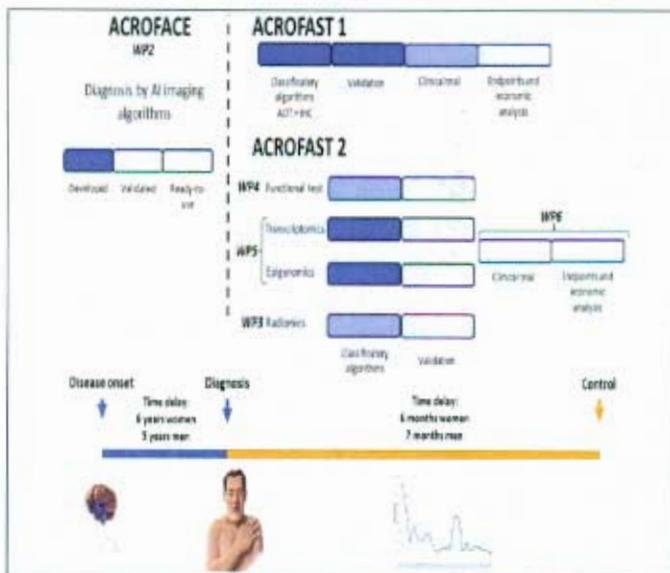


Figura 12. Ensayo clínico multicéntrico en el contexto de proyectos de medicina personalizada del Instituto Carlos III para poner en práctica el algoritmo de medicina personalizada (Acrofast 1). Estudio de integración de reconocimiento facial, ómicas y datos clínicos (Acrofast 2).

4. LA MEDICINA PERSONALIZADA EN NUTRICIÓN

4.1. MICROBIOMA Y EXPOSOMA

Nuestro organismo no es solo nuestro cuerpo, sino que conviven, junto con él, billones de microorganismos como virus, bacterias, hongos y protistas. Estos microorganismos que residen en nuestro cuerpo se denominan microbiota y se encuentran alojados en la piel, en las mucosas y, sobre todo, en el intestino, con una clara preponderancia en el intestino grueso. A pesar de ser tantos, estos huéspedes ocupan poco espacio pues son mucho más pequeños que nuestras células, vienen a pesar entre 2 y 3 kilos, doblando el peso de nuestro cerebro. La microbiota nos ayuda en la digestión y metabolismo de los alimentos y también realiza funciones defensivas.

Antes las bacterias se veían en un microscopio o se cultivaban y con estos procedimientos sólo podíamos identificar aproximadamente un 10% del total de estas. A fecha de hoy no sólo se ha secuenciado el genoma humano completo, sino que también se han aplicado estas técnicas genómicas al estudio de la microbiota y se ha visto que hay miles de microorganismos dentro de nuestro cuerpo, de los cuales los más importantes están en el tracto digestivo. Al igual que en el caso del genoma humano, no hay 2 microbiomas iguales, hay tanto un genoma individual como un microbioma individual, el microbioma es por ello una nueva frontera de la medicina personalizada.

Como nuestro cuerpo no puede fabricar bacterias beneficiosas de la nada, éstas las obtenemos a través de la alimentación en forma de probióticos. El término probiótico fue acuñado por primera vez en 1965 y proviene del latín pro -a favor de- y del griego bios-vida-. Los probióticos son microorganismos vivos (como bacterias y levaduras) que proporcionan beneficios para la salud. El canal del parto y la leche materna son las primeras fuentes de probióticos a la que nos exponemos y después los podemos obtener a través de la dieta. Se encuentran naturalmente en la dieta presentes en algunos alimentos fermentados, o bien agregados a algunos productos alimenticios o disponibles como suplementos dietéticos.

En los años recientes ha habido un inusitado interés en el estudio de nuestro microbioma como uno de los responsables de

nuestra salud y nuestra enfermedad y se está estudiando la repercusión que este enorme volumen de carga viva supone en nuestro cuerpo y su relación con numerosas patologías, por la incuestionable relación entre ambos ecosistemas vivos en el equilibrio salud-enfermedad. Se están estudiando los cambios de microbiomas de los pacientes con distintas enfermedades como celiacía, diabetes u obesidad o también si esos cambios pueden tener que ver con alteraciones del comportamiento como el autismo (75,76). Puede ser que en un futuro podamos conocer cuál es nuestro microbioma intestinal estudiando distintos metabolitos en una muestra de sangre u orina y lo que hoy puede parecer ciencia-ficción muy probablemente en unos pocos años será una analítica de uso cotidiano que nos pueda ayudar a entender mejor nuestra salud.

Se ha observado que dietas con determinados probióticos eran capaces de optimizar la microbiota y mejorar determinadas patologías; por ejemplo, en algunos casos de infertilidad eran capaces de mejorar alteraciones de la motilidad espermática (77). Si conocemos las alteraciones de la microbiota podremos prescribir aquellos moduladores microbianos (probióticos, prebióticos, simbióticos) que reviertan las alteraciones en sus estadios iniciales y prevenir enfermedades.

Nuestra experiencia en el estudio del microbioma

En nuestro caso se llevó a cabo un ensayo prospectivo promovido por nuestro grupo en el cual se diseñó junto con la empresa Biopolis S.L., una compañía de biotecnología especializada principalmente en la producción industrial y purificación de microorganismos y metabolitos, un probiótico específico utilizando la información previa conocida de especies que parecían estar reducidas en pacientes con diabetes tipo 2 (DM2) y sobrepeso/obesidad. Para ello analizamos la composición del microbioma antes y después del tratamiento con este probiótico en colaboración con el laboratorio LifeSequencing en Valencia pionero en la secuenciación del microbioma.

Como el proyecto coincidió con la pandemia COVID aprovechamos para examinar el impacto del confinamiento domiciliario total en los hábitos alimentarios, en los patrones de ejercicio y en

medir tejido magro y tejido graso tanto en pacientes de bajo peso como en obesidad. Se han introducido por ello nuevos conceptos relacionados con la composición corporal, como el término sarcopenia que equivale a una pérdida de masa muscular que puede estar presente incluso en personas con sobrepeso y que, aunque es típica del anciano, no es exclusiva y es un factor de riesgo de mortalidad, independiente del índice de masa corporal, en varias patologías como la enfermedad oncológica (79, 80). En el músculo no sólo es importante valorar su cantidad sino también su calidad, ya que se ha visto que el depósito de grasa en el músculo, que se denomina mioesteatosis, que es un músculo de peor calidad con infiltración grasa y menor densidad de fibras musculares, y que también es un factor de riesgo de mortalidad en varias enfermedades. (80). En el tejido graso también se pueden valorar en distintos compartimentos, como por ejemplo la grasa subcutánea y la grasa abdominal que por ejemplo conllevan un riesgo vascular muy diferente.

Hay diferentes técnicas utilizadas para medir la composición corporal como por ejemplo la impedanciometría y la ecografía, entre otras. Recientemente se ha propuesto la tomografía computarizada a nivel de la vértebra L3 de la columna lumbar como un método útil y ampliamente disponible para estudiar la composición corporal (80, 81). Una ventaja de esta técnica es que permite evaluar tanto la cantidad (sarcopenia) como la calidad del músculo (mioesteatosis), así como distintos compartimentos del tejido graso.

Los tumores neuroendocrinos gastro-entero-pancreáticos (TNE-GEP) constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias de baja incidencia y comportamiento variable; y mientras que algunos tienen síntomas leves y buen pronóstico, otros desarrollan rápidamente una enfermedad grave (82). A pesar de que se han utilizado diferentes parámetros (83), todavía no hay un índice clínico o de laboratorio particularmente útil para predecir su comportamiento. Por lo tanto, la identificación de marcadores tempranos de gravedad, de progresión o de mortalidad, idealmente si son pruebas que se pueden realizar en la mayoría los entornos, serían especialmente útiles para tomar decisiones de seguimiento y tratamiento. Existe evidencia reciente que sugiere que las alteraciones en la composición corporal pueden predecir la supervi-

vencia en pacientes con cáncer (84,85). En este sentido, hemos estudiado la composición corporal de nuestra serie de pacientes mediante TAC en L3 al diagnóstico y durante el seguimiento y lo hemos relacionado con parámetros clínicos, de laboratorio y de mortalidad. Hasta ahora es la cohorte TNE-GEP más extensa en que se evalúa la composición corporal mediante TAC publicada hasta la fecha (84) (**Figura 15**).

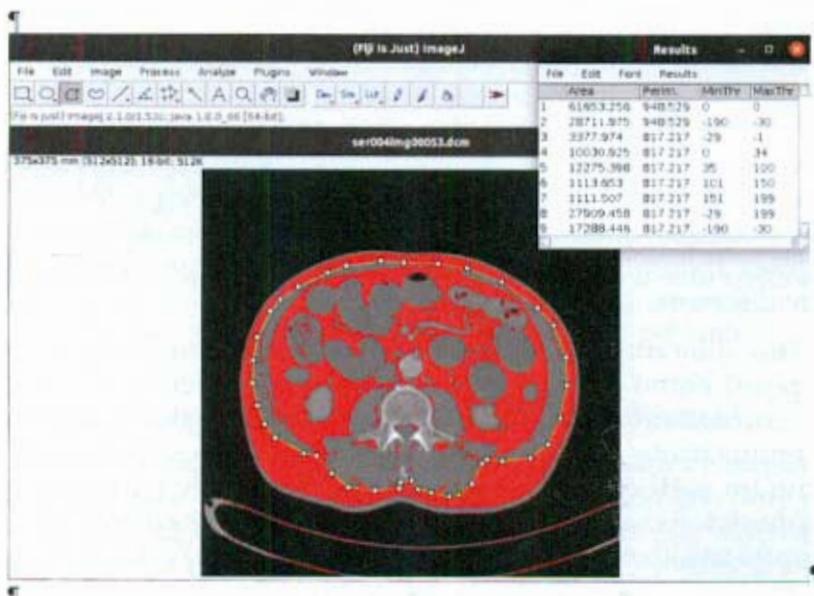


Figura 15: Captura de pantalla del procesamiento de imágenes de TAC en Image J. En rojo se encuentran coloreadas las unidades Hounsfield de -190 a -30 pertenecientes a la grasa. En la ventana emergente de la derecha se puede observar cómo se recoge también sucesivamente el área de músculo con sus unidades Hounsfield (últimas dos columnas) (84).

Al evaluar la cantidad, distribución y calidad de los compartimentos de músculo y grasa se observó que la pérdida de densidad muscular normal y la ganancia de músculo de baja densidad (mioesteatosis) durante el seguimiento se relacionaban con la mortalidad por todas las causas y la relacionada propiamente con el tumor. Así observamos que no es tan importante el aumento de peso, sino la mejoría de la calidad del músculo para mejorar el pronóstico de estos pacientes. Se están realizando estudios más amplios para aclarar qué medidas incluyendo dieta, inmu-

nonutrientes y/o ejercicio podrían mejorar la calidad del músculo durante el seguimiento. En este sentido, la colaboración entre equipos multidisciplinares de oncólogos, endocrinólogos y nutricionistas es esencial para identificar a los pacientes de alto riesgo e implementar programas basados en ejercicio físico y nutrición para mejorar la masa muscular (**Figura 16**).

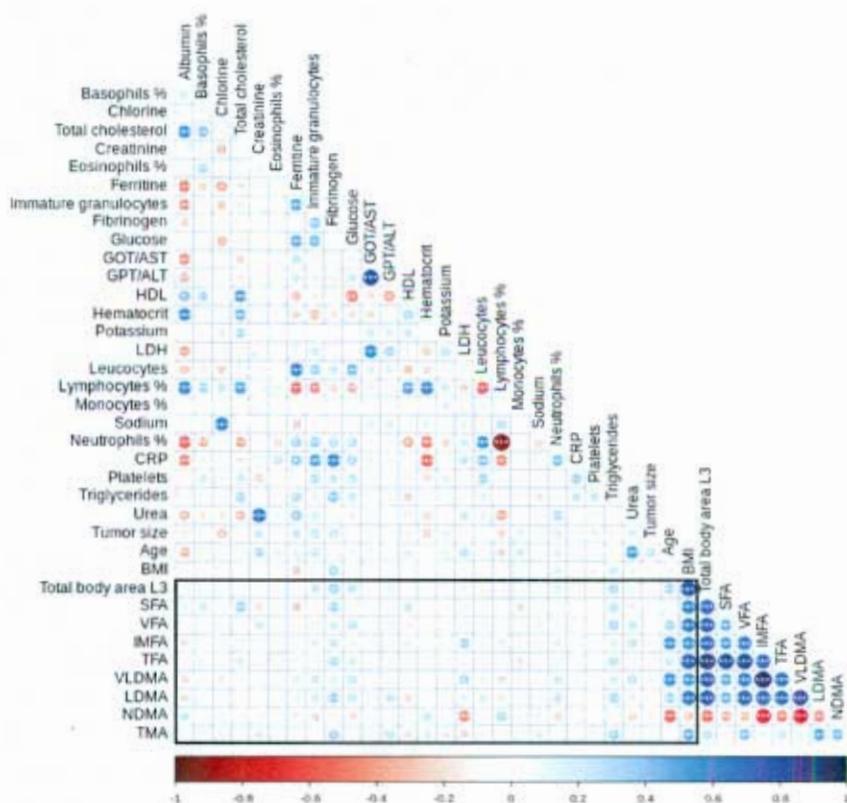


Figura 16. Relación entre medidas de composición corporal, variables clínicas y bioquímicas. Matriz de correlación rho de Spearman entre la composición corporal en imágenes L3 CT. La intensidad azul corresponde a correlaciones positivas, mientras que la roja señala aquellas que fueron negativas.

5. COVID 19 Y MEDICINA DE PRECISIÓN

En febrero de 2020 empezó uno de los acontecimientos más dramáticos de nuestro siglo, la pandemia del COVID-19. Madrid fue una de las ciudades del mundo más golpeadas y en las que la primera ola fue más grave y precoz; fuimos sin quererlo pioneros en la pandemia. Los sanitarios trabajamos en todos los frentes donde podíamos ser útiles, en primera línea como médicos generales o como especialistas, en nuestro caso en Endocrinología y Nutrición, ya que nuestras funciones se multiplicaron por el enorme número de complicaciones endocrinas, metabólicas y nutricionales asociadas al COVID. Pero a pesar de la enorme carga de trabajo y especialmente la carga emocional, al ver irse a muchos pacientes y a algunos de nuestros compañeros, fue también una época especial, donde los sanitarios nos sentimos verdaderamente útiles y con una misión clara. En nuestro caso, aprovechamos el haber sido pioneros a nivel mundial para intentar colaborar con otros profesionales que estaban trabajando en otros lugares, bien de nuestro país o del resto del mundo en los que el pico de máxima incidencia llegaba más tarde, compartiendo lo que estábamos viviendo y habíamos visto en nuestros pacientes, creando así una importante red médica y científica de colaboración a nivel global. Se trataba de una enfermedad nueva de la que nada se sabía y toda la experiencia previa era muy útil. Publicamos nuestra experiencia con el COVID en forma de casos de pacientes con distintas complicaciones endocrinas y metabólicas de manejo complejo o colaborando activamente desde la Sociedad Europea de Endocrinología (ESE) en la elaboración de guías clínicas de manejo de complicaciones endocrinas y metabólicas del COVID (85–89). Intentamos también aplicar nuestros conocimientos de medicina de precisión y con la ayuda de nuestros colaboradores con conocimientos bioinformáticos buscamos biomarcadores, fundamentalmente a nivel endocrino y metabólico, que nos ayudaran a predecir qué pacientes que acudían a urgencias iban a evolucionar mal e iban a necesitar ingresar en el hospital, cuales iban a ir a unidades de críticos, o iban a requerir ventilación asistida y/o tenían más probabilidad de muerte. Analizamos una serie de 2038 pacientes consecutivos que habían ingresado en el hospital entre el 1 Marzo y el 1 de Octubre de 2020 y evaluamos todos los datos clínicos incluyendo edad, género, parámetros clínicos, nutricionales, datos de laboratorio, comorbilidades incluyendo

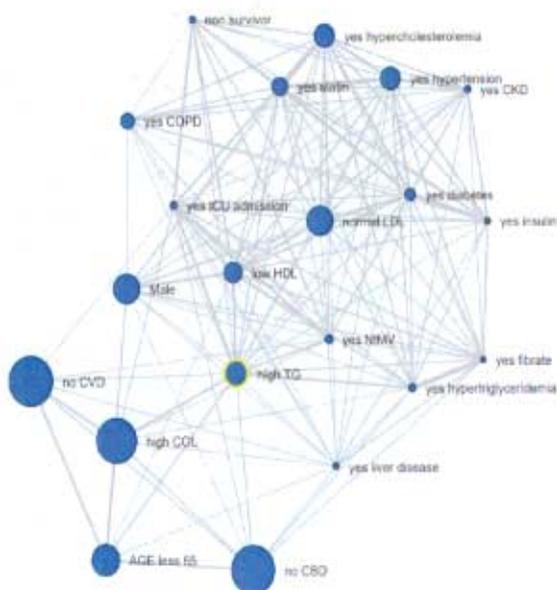
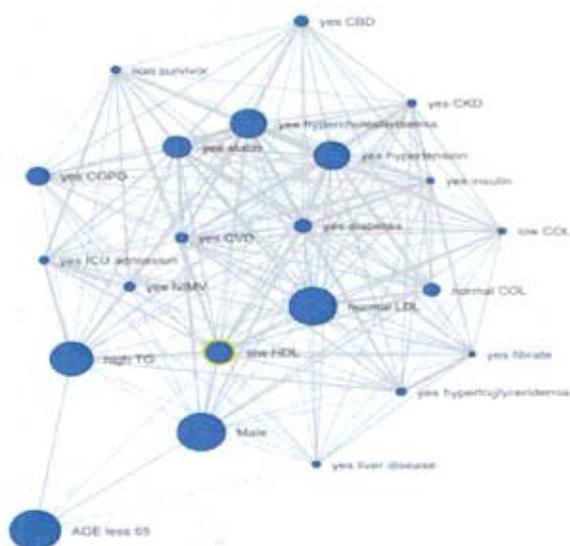


Figura 17. Gráfico de coincidencias de diferentes patrones lipídicos durante el COVID-19. Los pacientes con HDL bajo (máximo < 40 mg/dl. n = 201) o con triglicéridos elevados (TG > 200 mg/dl, n = 494) asociados mediante un análisis de redes.

hipertensión, obesidad y diabetes, enfermedad cardiovascular, cerebrovascular, pulmonar, renal o hepática, medicaciones utilizadas y como posibles resultados la estancia hospitalaria, la necesidad de admisión a cuidados intensivos y la mortalidad. Estos parámetros fueron medidos de forma consecutiva, muchos de ellos de forma diaria, a lo largo del ingreso hospitalario, lo cual generó una enorme base de datos, pero gracias a técnicas de IA y al aprendizaje automático conseguimos elaborar un algoritmo de decisión. Observamos que tanto los niveles de colesterol y sus fracciones como de triglicéridos resultaron ser muy útiles para ver que pacientes que evolucionaban peor y precisaban ingresar en unidades de cuidados intensivos o fallecían. Este algoritmo de decisión nos sirvió para mejorar la clasificación de riesgo al ingreso y poder establecer medidas, fundamentalmente de apoyo nutricional, desde el inicio para mejorar la morbi-mortalidad. (90) (**Figura 17**).

6. CONCLUSIONES

HACIA UNA MEDICINA PERSONALIZADA

La medicina «clásica» o de los fenotipos clínicos ha conseguido importantes avances, sin embargo, en un futuro próximo se dispondrá de equipamientos que permitirán secuenciar un gran número de pacientes: habrá una «revolución genómica». También se dispondrá de una gran cantidad de información clínica y se conocerán mejor las exposiciones ambientales. Poco a poco podremos utilizar toda esta información bien para predecir riesgo antes de aparecer la enfermedad, bien para diagnosticar enfermedades de forma precoz o para generar medicamentos más específicos y monitorizar su respuesta; en resumen, para individualizar la atención de los pacientes. Es nuestra responsabilidad educarnos a nosotros y a nuestros pacientes para abrazar esta nueva era de la ciencia médica y garantizar que cada paciente reciba el tratamiento más personalizado, acertado y seguro, evitando gastos innecesarios y contribuyendo a la sostenibilidad del sistema sanitario.

GREGORIO MARAÑÓN Y LA MEDICINA PERSONALIZADA

He intentado resumir en mi discurso de forma breve la enorme transformación reciente de la medicina, y en especial de la

endocrinología y la nutrición. Si nos fijamos con detenimiento, observamos que en esta transformación confluyen varios de los paradigmas que estaban presentes en la personalidad visionaria de D. Gregorio Marañón; así, analizando su vida y su obra pienso que si le hubiera tocado vivir este momento hubiera sido un fiel defensor de la medicina de precisión. (1, 91-93).

En primer lugar, porque una de las características más marcadas de Marañón es que era un gran INNOVADOR, con mayúsculas. Su vida fue una constante búsqueda de nuevo conocimiento y de la implementación de los últimos descubrimientos. Asimismo, fue un avanzado a su tiempo, que supo entender la transformación que estaba ocurriendo en la medicina europea, viajó a Centroeuropa para completar sus estudios y tuvo la necesidad imperiosa de volver a España y poner al servicio de nuestro país lo que había aprendido en una era en la que el conocimiento no viajaba muy rápido y había mucha inercia al cambio. Consiguió así contagiar a nuestro país del «crecimiento explosivo de la endocrinología» que estaba surgiendo en el norte de Europa. En resumen, fue un adelantado a su tiempo y en el momento actual estoy más que convencida que hubiera apostado por la innovación y hubiera sido uno de los protagonistas de la construcción de la medicina personalizada, de haber nacido medio siglo más tarde.

Marañón fue también ante todo una persona INTEGRADORA que buscó el entendimiento global del individuo y estudió diferentes ramas integrando medicina, psicología, historia, arte... llegando a ser Académico de 5 Reales Academias de España. Dentro de la endocrinología realizó estudios sobre casi todas las glándulas endocrinas o «glándulas de secreción interna», incluyendo hipotálamo, hipófisis, tiroides, suprarrenal, páncreas o tejido adiposo. Pero no sólo centró sus estudios en la endocrinología, sino que en la búsqueda del entendimiento del individuo como ser completo buscó la relación del sistema endocrino con el sistema nervioso, que para él formaban el sustrato morfológico y funcional de nuestras emociones y nuestros impulsos. Sus estudios endocrinos y sus teorías sobre la fisiología de la emoción componían una concepción integral del hombre y de la vida, una teoría completa de las manifestaciones de la personalidad y la conducta humanas. Su interés en la persona le llevó también a una intensa vocación historiográfica, intentando buscar en los análisis históricos el

estudio de la condición humana. Podríamos decir, de hecho podemos afirmar que Marañón tenía una mente prodigiosa capaz de integrar una enorme cantidad de datos muy diversos, y era capaz de buscar en su brillante cerebro relaciones entre datos genéticos, biográficos, clínicos, de exploración e influencia del ambiente. Podríamos interpretarlo como una forma temprana de manejo de datos masivos que con su inteligencia extraordinaria le permitía sacar conclusiones muy acertadas y adelantadas a su tiempo.

Y por último y de forma fundamental fue un HUMANISTA, que se centró en las personas, especialmente en los valores humanos de la medicina. En su obra «Vocación y Ética», distingue entre «vocación del querer», de querer ser buen médico y esforzarse para conseguirlo mediante el conocimiento científico y técnico que el médico tiene la obligación de tener y por otro lado la «vocación de amor», para la que hay que tener espíritu de sacrificio y aptitudes específicas, que supone la entrega desinteresada, la comprensión de la persona enferma y su dolor y que es la forma en la que el médico debe conectar con el paciente y actuar. La vocación de amor se fundamentaría en algo más esencial e intransferible: la vocación de ser hombre como una asunción libre y trascendente de la condición humana. En la dialéctica entre vocación de querer y vocación de amor en la trayectoria de Gregorio marañón, va ganando terreno progresivamente la segunda y en el final de su carrera escribe esta preciosa frase que transcribo: «Pero el médico, cuya humanidad debe estar siempre alerta dentro del espíritu científico, tiene que contar, en primer lugar, con el dolor individual; y por muy lleno que esté de entusiasmo por la ciencia, ha de estar siempre dispuesto a adoptar la paradójica postura de defender al individuo cuya salud se le ha confiado, frente al mismo progreso científico» (Marañón, 1954).

El objetivo último de la medicina personalizada debe ser ofrecer al paciente el mejor tratamiento disponible, sin olvidar que nuestro objetivo esencial como médicos y como personas es la vocación de amor hacia la persona que nos necesita por delante de nuestra aspiración al conocimiento científico.

HE DICHO.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. **Marco CPA.** El significado histórico de las aportaciones de Marañón en el campo de la endocrinología internacional. *Arbor* 2013;189(759):a003-a003.
2. **Shen X.** An imprecise path to precision medicine. *Nat. Med.* 2020;26(1):14.
3. **Weil AR.** Precision Medicine. *Health Aff. Proj. Hope* 2018;37(5):687.
4. **Schork NJ.** Personalized medicine: Time for one-person trials. *Nature* 2015;520(7549):609-611.
5. **Ibrahim R, Pasic M, Yousef GM.** Omics for personalized medicine: defining the current we swim in. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2016;16(7):719-722.
6. **Telenti A, Jiang X.** Treating medical data as a durable asset. *Nat. Genet.* 2020;52(10):1005-1010.
7. **Lucock MD.** A Brief Introduction to the Exposome and Human Health. *Explor. Res. Hypothesis Med.* 2020;000(000):1-6.
8. **Cantor CR.** Orchestrating the Human Genome Project. *Science* 1990;248(4951):49-51.
9. **Nurk S, Koren S, Rhie A, Rautiainen M, Bizakdzic AV, Mikheenko A, Vollger MR, Altemose N, Uralsky L, Gershman A, Aganezov S, Hoyt SJ, Diekhans M, Logsdon GA, Alonge M, Antonarakis SE, Borchers M, Bouffard GG, Brooks SY, Caldas GV, Chen N-C, Cheng H, Chin C-S, Chow W, de Lima LG, Dishuck PC, Durbin R, Dvorkina T, Fiddes IT, Formenti G, Fulton RS, Fungtammasan A, Garrison E, Grady PGS, Graves-Lindsay TA, Hall IM, Hansen NF, Hartley GA, Haukness M, Howe K, Hunkapiller MW, Jain C, Jain M, Jarvis ED, Kerpedjiev P, Kirsche M, Kolmogorov M, Korlach J, Kremitzki M, Li H, Maduro VV, Marschall T, McCartney AM, McDaniel J, Miller DE, Mullikin JC, Myers EW, Olson ND, Paten B, Peluso P, Pevzner PA, Porubsky D, Potapova T, Rogaev EI, Rosenfeld JA, Salzberg SL, Schneider VA, Sedlazeck FJ, Shafin K, Shew CJ, Shumate A, Sims Y, Smit AFA, Soto DC, Sović I, Storer JM, Streets A, Sullivan BA, Thibaud-Nissen F, Torrance J, Wagner J, Walenz BP, Wenger A, Wood JMD, Xiao C, Yan SM, Young AC, Zarate S, Surti U, McCoy RC, Dennis MY, Alexandrov IA, Gerton JL, O'Neill RJ, Timp W, Zook JM, Schatz MC, Eichler EE, Miga KH, Phillippy AM.** The complete sequence of a human genome. *Science* 2022;376(6588):44-53.
10. **Hodson R.** Precision medicine. *Nature* 2016;537(7619):S49-S49.
11. **Pesce F, Pathan S, Schena FP.** From -omics to personalized medicine in nephrology: integration is the key. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013;28(1):24-28.
12. **Beckmann JS, Lew D.** Reconciling evidence-based medicine and precision medicine in the era of big data: challenges and opportunities. *Genome Med.* 2016;8(1):134.
13. **Karczewski KJ, Snyder MP.** Integrative omics for health and disease. *Nat. Rev. Genet.* 2018;19(5):299-310.
14. **Dunn J, Runge R, Snyder M.** Wearables and the medical revolution. *Pers. Med.* 2018;15(5):429-448.
15. **Yetisen AK, Martinez-Hurtado JL, Ünal B, Khademhosseini A, Butt H.** Wearables in Medicine. *Adv. Mater.* 2018;30(33):1706910.
16. **MacEachern SJ, Forkert ND.** Machine learning for precision medicine. *Genome* 2021;64(4):416-425.

17. **Johnson KB, Wei W, Weeraratne D, Frisse ME, Misulis K, Rhee K, Zhao J, Snowdon JL.** Precision Medicine, AI, and the Future of Personalized Health Care. *Clin. Transl. Sci.* 2021;14(1):86–93.
18. **Liu X, Faes L, Kale AU, Wagner SK, Fu DJ, Bruynseels A, Mahendiran T, Moraes G, Shamdas M, Kern C, Ledsam JR, Schmid MK, Balaskas K, Topol EJ, Bachmann LM, Keane PA, Denniston AK.** A comparison of deep learning performance against health-care professionals in detecting diseases from medical imaging: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Digit. Health* 2019;1(6):e271–e297.
19. **Momtazmanesh S, Nowroozi A, Rezaei N.** Artificial Intelligence in Rheumatoid Arthritis: Current Status and Future Perspectives: A State-of-the-Art Review. *Rheumatol. Ther.* 2022;9(5):1249–1304.
20. **Hallgrímsson B, Aponte JD, Katz DC, Bannister JJ, Riccardi SL, Mahasuwan N, McInnes BL, Ferrara TM, Lipman DM, Neves AB, Spitzmacher JAJ, Larson JR, Bellus GA, Pham AM, Aboujaoude E, Benke TA, Chatfield KC, Davis SM, Elias ER, Enzenauer RW, French BM, Pickler LL, Shieh JTC, Slavotinek A, Harrop AR, Innes AM, McCandless SE, McCourt EA, Meeks NJL, Tartaglia NR, Tsai AC-H, Wyse JPH, Bernstein JA, Sanchez-Lara PA, Forkert ND, Bernier FP, Spritz RA, Klein OD.** Automated syndrome diagnosis by three-dimensional facial imaging. *Genet. Med. Off. J. Am. Coll. Med. Genet.* 2020;22(10):1682–1693.
21. **Kagan BJ, Kitchen AC, Tran NT, Habibollahi F, Khajehnejad M, Parker BJ, Bhat A, Rollo B, Razi A, Friston KJ.** In vitro neurons learn and exhibit sentience when embodied in a simulated game-world. *Neuron* 2022:S0896-6273(22)00806–6.
22. **Theofilopoulos AN, Kono DH, Baccala R.** The multiple pathways to autoimmunity. *Nat. Immunol.* 2017;18(7):716–724.
23. **Strieder TGA, Tijssen JGP, Wenzel BE, Endert E, Wiersinga WM.** Prediction of progression to overt hypothyroidism or hyperthyroidism in female relatives of patients with autoimmune thyroid disease using the Thyroid Events Amsterdam (THEA) score. *Arch. Intern. Med.* 2008;168(15):1657–1663.
24. **Tomer Y, Davies TF.** Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibility genes: from gene mapping to gene function. *Endocr. Rev.* 2003;24(5):694–717.
25. **Simmonds MJ.** GWAS in autoimmune thyroid disease: redefining our understanding of pathogenesis. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2013;9(5):277–287.
26. **Prummel MF, Strieder T, Wiersinga WM.** The environment and autoimmune thyroid diseases. *Eur. J. Endocrinol.* 2004;150(5):605–618.
27. **Wiersinga WM.** Thyroid autoimmunity. *Endocr. Dev.* 2014;26:139–157.
28. **Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, Di Domenicantonio A, Fallahi P.** Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmun. Rev.* 2015;14(2):174–180.
29. **Fröhlich E, Wahl R.** Thyroid Autoimmunity: Role of Anti-thyroid Antibodies in Thyroid and Extra-Thyroidal Diseases. *Front. Immunol.* 2017;8:521.
30. **Chaudhuri A, Koner S.** A study of correlation of perceived stress and thyroid function among females in a rural population of reproductive age group. *Med. J. Dr Patil Vidyapeeth* 2020;13(1):30.
31. **Davies TF, Andersen S, Latif R, Nagayama Y, Barbesino G, Brito M, Eckstein AK, Stagnaro-Green A, Kahaly GJ.** Graves' disease. *Nat. Rev. Dis. Primer* 2020;6(1):52.

32. **Chrousos GP.** Stressors, stress, and neuroendocrine integration of the adaptive response. The 1997 Hans Selye Memorial Lecture. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1998;851:311–335.
33. **Elenkov IJ.** Glucocorticoids and the Th1/Th2 balance. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2004;1024:138–146.
34. **Ramos-Leví AM, Marazuela M.** Pathogenesis of thyroid autoimmune disease: the role of cellular mechanisms. *Endocrinol. Nutr. Organo Soc. Espanola Endocrinol. Nutr.* 2016;63(8):421–429.
35. **González-Amaro R, Marazuela M.** T regulatory (Treg) and T helper 17 (Th17) lymphocytes in thyroid autoimmunity. *Endocrine* 2016;52(1):30–38.
36. **Rapoport B, McLachlan SM.** Graves' hyperthyroidism is antibody-mediated but is predominantly a Th1-type cytokine disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;99(11):4060–4061.
37. **Marazuela M, García-López MA, Figueroa-Vega N, de la Fuente H, Alvarado-Sánchez B, Monsiváis-Urenda A, Sánchez-Madrid F, González-Amaro R.** Regulatory T cells in human autoimmune thyroid disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006;91(9):3639–3646.
38. **Figueroa-Vega N, Alfonso-Pérez M, Benedicto I, Sánchez-Madrid F, González-Amaro R, Marazuela M.** Increased circulating pro-inflammatory cytokines and Th17 lymphocytes in Hashimoto's thyroiditis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010;95(2):953–962.
39. **Hussain YS, Hookham JC, Allahabadia A, Balasubramanian SP.** Epidemiology, management and outcomes of Graves' disease-real life data. *Endocrine* 2017;56(3):568–578.
40. **Bartel DP.** MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004;116(2):281–297.
41. **Kozomara A, Griffiths-Jones S.** miRBase: integrating microRNA annotation and deep-sequencing data. *Nucleic Acids Res.* 2011;39(Database issue):D152–157.
42. **Wang S, Wan X, Ruan Q.** The MicroRNA-21 in Autoimmune Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2016;17(6):E864.
43. **Bernecker C, Lenz L, Ostapczuk MS, Schinner S, Willenberg H, Ehlers M, Vordenbäumen S, Feldkamp J, Schott M.** MicroRNAs miR-146a1, miR-155_2, and miR-200a1 are regulated in autoimmune thyroid diseases. *Thyroid Off. J. Am. Thyroid Assoc.* 2012;22(12):1294–1295.
44. **Heegaard NHH, Carlsen AL, Skovgaard K, Heegaard PMH.** Circulating Extracellular microRNA in Systemic Autoimmunity. *Exp. Suppl.* 2012;2015;106:171–195.
45. **Martínez-Hernández R, Sampedro-Núñez M, Serrano-Somavilla A, Ramos-Leví AM, de la Fuente H, Triviño JC, Sanz-García A, Sánchez-Madrid F, Marazuela M.** A MicroRNA Signature for Evaluation of Risk and Severity of Autoimmune Thyroid Diseases. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018;103(3):1139–1150.
46. **Vitales-Noyola M, Ramos-Leví AM, Martínez-Hernández R, Serrano-Somavilla A, Sampedro-Núñez M, González-Amaro R, Marazuela M.** Pathogenic Th17 and Th22 cells are increased in patients with autoimmune thyroid disorders. *Endocrine* 2017;57(3):409–417.
47. **Vitales-Noyola M, Serrano-Somavilla A, Martínez-Hernández R, Sampedro-Núñez M, Ramos-Leví AM, González-Amaro R, Marazuela M.** Pa-

- tients With Autoimmune Thyroiditis Show Diminished Levels and Defective Suppressive Function of Tr1 Regulatory Lymphocytes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018;103(9):3359–3367.
48. Martínez-Hernández R, Fuente H de la, Lamana A, Sampedro-Núñez M, Ramos-Leví A, Serrano-Somavilla A, García-Vicuña R, Ortiz AM, Daudén E, Llamas-Velasco M, Chicharro P, Rodríguez-Jiménez P, Sanz-García A, Sánchez-Madrid F, González-Álvaro I, Marazuela M. Utility of circulating serum miRNA profiles to evaluate the potential risk and severity of immune-mediated inflammatory disorders. *J. Autoimmun.* 2020;111:102472.
 49. Martínez-Hernández R, Serrano-Somavilla A, Ramos-Leví A, Sampedro-Núñez M, Lens-Pardo A, Muñoz De Nova JL, Triviño JC, González MU, Torné L, Casares-Arias J, Martín-Cófreces NB, Sánchez-Madrid F, Marazuela M. Integrated miRNA and mRNA expression profiling identifies novel targets and pathological mechanisms in autoimmune thyroid diseases. *EBioMedicine* 2019;50:329–342.
 50. Utrilla JC, Gordillo-Martínez F, Gómez-Pascual A, Fernández-Santos JM, Garnacho C, Vázquez-Román V, Morillo-Bernal J, García-Marín R, Jiménez-García A, Martín-Lacave I. Comparative study of the primary cilia in thyrocytes of adult mammals. *J. Anat.* 2015;227(4):550–560.
 51. Singla V, Reiter JF. The primary cilium as the cell's antenna: signaling at a sensory organelle. *Science* 2006;313(5787):629–633.
 52. Pan J, Seeger-Nukpezah T, Golemis EA. The role of the cilium in normal and abnormal cell cycles: emphasis on renal cystic pathologies. *Cell. Mol. Life Sci. CMLS* 2013;70(11):1849–1874.
 53. Colao A, Grasso LFS, Giustina A, Melmed S, Chanson P, Pereira AM, Pivonello R. Acromegaly. *Nat. Rev. Dis. Primer* 2019;5(1):20.
 54. Mestron A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catala M, Gaztambide S, Gomez J-M, Halperin I, Lucas-Morante T, Moreno B, Obiols G, de Pablos P, Paramo C, Pico A, Torres E, Varela C, Vazquez J-A, Zamora J, Albareda M, Gilabert M. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). *Eur. J. Endocrinol.* 2004;151(4):439–446.
 55. Colao A, Auriemma RS, Lombardi G, Pivonello R. Resistance to somatostatin analogs in acromegaly. *Endocr. Rev.* 2011;32(2):247–271.
 56. Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, Klibanski A, Casanueva FF, Wass JAH, Strasburger CJ, Luger A, Clemmons DR, Giustina A. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018;14(9):552–561.
 57. Giustina A, Barkan A, Beckers A, Biermasz N, Biller BMK, Boguszewski C, Bolanowski M, Bonert V, Bronstein MD, Casanueva FF, Clemmons D, Colao A, Ferone D, Fleseriu M, Frara S, Gadelha MR, Ghigo E, Gurnell M, Heaney AP, Ho K, Ioachimescu A, Katznelson L, Kelestimir F, Kopchick J, Krsek M, Lamberts S, Losa M, Luger A, Maffei P, Marazuela M, Mazziotti G, Mercado M, Mortini P, Negggers S, Pereira AM, Petersenn S, Puig-Domingo M, Salvatori R, Shimon I, Strasburger C, Tsagarakis S, van der Lely AJ, Wass J, Zatelli MC, Melmed S. A Consensus on the Diagnosis and Treatment of Acromegaly Comorbidities: An Update. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020;105(4):dgz096.

58. **Learned-Miller E, Lu Q, Paisley A, Trainer P, Blanz V, Dedden K, Miller R.** Detecting acromegaly: screening for disease with a morphable model. *Med. Image Comput. Comput.-Assist. Interv. MICCAI Int. Conf. Med. Image Comput. Comput.-Assist. Interv.* 2006;9(Pt 2):495–503.
59. **Kong X, Gong S, Su L, Howard N, Kong Y.** Automatic Detection of Acromegaly From Facial Photographs Using Machine Learning Methods. *EBio-Medicine* 2018;27:94–102.
60. **Puig Domingo M.** Treatment of acromegaly in the era of personalized and predictive medicine. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2015;83(1):3–14.
61. **Puig-Domingo M, Marazuela M.** Precision medicine in the treatment of acromegaly. *Minerva Endocrinol.* 2019;44(2):169–175.
62. **Puig-Domingo M, Resmini E, Gomez-Anson B, Nicolau J, Mora M, Palomera E, Martí C, Halperin I, Webb SM.** Magnetic resonance imaging as a predictor of response to somatostatin analogs in acromegaly after surgical failure. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010;95(11):4973–4978.
63. **Coopmans EC, Muhammad A, van der Lely AJ, Janssen JAMJL, Neggers SJCMM.** How to Position Pasireotide LAR Treatment in Acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019;104(6):1978–1988.
64. **Zhang Y, Chen C, Tian Z, Xu J.** Discrimination between pituitary adenoma and craniopharyngioma using MRI-based image features and texture features. *Jpn. J. Radiol.* 2020;38(12):1125–1134.
65. **Liu YQ, Gao BB, Dong B, Padikkalakandy Cheriyaath SS, Song QW, Xu B, Wei Q, Xie LZ, Guo Y, Miao YW.** Preoperative vascular heterogeneity and aggressiveness assessment of pituitary macroadenoma based on dynamic contrast-enhanced MRI texture analysis. *Eur. J. Radiol.* 2020;129:109125.
66. **Cuocolo R, Ugga L, Solari D, Corvino S, D'Amico A, Russo D, Cappabianca P, Cavallo LM, Elefante A.** Prediction of pituitary adenoma surgical consistency: radiomic data mining and machine learning on T2-weighted MRI. *Neuroradiology* 2020;62(12):1649–1656.
67. **Salomon MP, Wang X, Marzese DM, Hsu SC, Nelson N, Zhang X, Matsuba C, Takasumi Y, Ballesteros-Merino C, Fox BA, Barkhoudarian G, Kelly DF, Hoon DSB.** The Epigenomic Landscape of Pituitary Adenomas Reveals Specific Alterations and Differentiates Among Acromegaly, Cushing's Disease and Endocrine-Inactive Subtypes. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 2018;24(17):4126–4136.
68. **Taniguchi-Ponciano K, Andonegui-Elguera S, Peña-Martínez E, Silva-Román G, Vela-Patiño S, Gomez-Apo E, Chavez-Macias L, Vargas-Ortega G, Espinosa-de-Los-Monteros L, Gonzalez-Virla B, Perez C, Ferreira-Hermosillo A, Espinosa-Cardenas E, Ramirez-Renteria C, Sosa E, Lopez-Felix B, Guinto G, Marrero-Rodríguez D, Mercado M.** Transcriptome and methylome analysis reveals three cellular origins of pituitary tumors. *Sci. Rep.* 2020;10(1):19373.
69. **Ben-Shlomo A, Deng N, Ding E, Yamamoto M, Mamelak A, Chesnokova V, Labadzhyan A, Melmed S.** DNA damage and growth hormone hypersecretion in pituitary somatotroph adenomas. *J. Clin. Invest.* 2020;130(11):5738–5755.
70. **Puig-Domingo M, Gil J, Sampedro-Nuñez M, Jordà M, Webb SM, Serra G, Pons L, Salinas I, Blanco A, Marques-Pamies M, Valassi E, Picó A, García-Martínez A, Carrato C, Buj R, Del Pozo C, Obiols G, Villabona**

- C, Cámara R, Fajardo-Montañana C, Alvarez CV, Bernabéu I, Marazuela M. Molecular profiling for acromegaly treatment: a validation study. *Endocr. Relat. Cancer* 2020;27(6):375–389.
71. Gil J, Marques-Pamies M, Sampedro M, Webb SM, Serra G, Salinas I, Blanco A, Valassi E, Carrato C, Picó A, García-Martínez A, Martel-Duguech L, Sardon T, Simó-Servat A, Biagetti B, Villabona C, Cámara R, Fajardo-Montañana C, Álvarez-Escolá C, Lamas C, Alvarez CV, Bernabéu I, Marazuela M, Jordà M, Puig-Domingo M. Data mining analyses for precision medicine in acromegaly: a proof of concept. *Sci. Rep.* 2022;12(1):8979.
 72. Gil J, Marques-Pamies M, Valassi E, García-Martínez A, Serra G, Hostalot C, Fajardo-Montañana C, Carrato C, Bernabeu I, Marazuela M, Rodríguez-Lloveras H, Cámara R, Salinas I, Lamas C, Biagetti B, Simó-Servat A, Webb SM, Picó A, Jordà M, Puig-Domingo M. Implications of Heterogeneity of Epithelial-Mesenchymal States in Acromegaly Therapeutic Pharmacologic Response. *Biomedicines* 2022;10(2):460.
 73. Gil J, Marques-Pamies M, Jordà M, Fajardo-Montañana C, García-Martínez A, Sampedro M, Serra G, Salinas I, Blanco A, Valassi E, Sesmió G, Carrato C, Cámara R, Lamas C, Casano-Sancho P, Alvarez CV, Bernabéu I, Webb SM, Picó A, Marazuela M, Puig-Domingo M, on behalf REMAH investigators. Molecular determinants of enhanced response to somatostatin receptor ligands after debulking in large GH-producing adenomas. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2021;94(5):811–819.
 74. Luque RM, Ibáñez-Costa A, Sánchez-Tejada L, Rivero-Cortés E, Robledo M, Madrazo-Atutxa A, Mora M, Álvarez CV, Lucas-Morante T, Álvarez-Escolá C, Fajardo C, Castaño L, Gaztambide S, Venegas-Moreno E, Soto-Moreno A, Gálvez MÁ, Salvador J, Valassi E, Webb SM, Picó A, Puig-Domingo M, Gilabert M, Bernabéu I, Marazuela M, Leal-Cerro A, Castaño JP, investigadores del REMAH. The Molecular Registry of Pituitary Adenomas (REMAH): A bet of Spanish Endocrinology for the future of individualized medicine and translational research. *Endocrinol. Nutr. Organo Soc. Espanola Endocrinol. Nutr.* 2016;63(6):274–284.
 75. Sonnenburg JL, Sonnenburg ED. Vulnerability of the industrialized microbiota. *Science* 2019;366(6464):eaaw9255.
 76. Marchesi JR, Ravel J. The vocabulary of microbiome research: a proposal. *Microbiome* 2015;3:31.
 77. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, Morelli L, Canani RB, Flint HJ, Salminen S, Calder PC, Sanders ME. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2014;11(8):506–514.
 78. Ruiz-Roso MB, Knott-Torcal C, Matilla-Escalante DC, Garcimartín A, Sampedro-Nuñez MA, Dávalos A, Marazuela M. COVID-19 Lockdown and Changes of the Dietary Pattern and Physical Activity Habits in a Cohort of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Nutrients* 2020;12(8):E2327.
 79. Meza-Valderrama D, Marco E, Dávalos-Yerovi V, Muns MD, Tejero-Sánchez M, Duarte E, Sánchez-Rodríguez D. Sarcopenia, Malnutrition, and Cachexia: Adapting Definitions and Terminology of Nutritional Disorders in Older People with Cancer. *Nutrients* 2021;13(3):761.
 80. Ticinesi A, Meschi T, Narici MV, Lauretani F, Maggio M. Muscle Ultrasound and Sarcopenia in Older Individuals: A Clinical Perspective. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2017;18(4):290–300.

81. **Malietzis G, Aziz O, Bagnall NM, Johns N, Fearon KC, Jenkins JT.** The role of body composition evaluation by computerized tomography in determining colorectal cancer treatment outcomes: a systematic review. *Eur. J. Surg. Oncol. J. Eur. Soc. Surg. Oncol. Br. Assoc. Surg. Oncol.* 2015;41(2):186-196.
82. **Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Lamarca Á, Barriuso J, Castaño Á, Benavent M, Alonso V, Riesco-Martínez MDC, Alonso-Gordoa T, Custodio A, Sánchez Cánovas M, Hernando Cubero J, López C, Lacasta A, Fernández Montes A, Marazuela M, Crespo G, Escudero P, Díaz JÁ, Feliciangeli E, Gallego J, Llanos M, Segura Á, Vilardell F, Percovich JC, Grande E, Capdevila J, Valle JW, García-Carbonero R.** Prediction of Progression-Free Survival in Patients With Advanced, Well-Differentiated, Neuroendocrine Tumors Being Treated With a Somatostatin Analog: The GETNE-TRASGU Study. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2019;37(28):2571-2580.
83. **Sampedro-Núñez M, Bouthelie A, Serrano-Somavilla A, Martínez-Hernández R, Adrados M, Martín-Pérez E, Muñoz de Nova JL, Cameselle-Teijeiro JM, Blanco-Carrera C, Cabezas-Agricola JM, Díaz JÁ, García-Centeno R, Aragonés J, Marazuela M.** LAT-1 and GLUT-1 Carrier Expression and Its Prognostic Value in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Cancers* 2020;12(10):E2968.
84. **Sebastian-Valles F, Sánchez de la Blanca Carrero N, Rodríguez-Laval V, Martínez-Hernández R, Serrano-Somavilla A, Knott-Torcal C, Muñoz de Nova JL, Martín-Pérez E, Marazuela M, Sampedro-Núñez MA.** Impact of Change in Body Composition during Follow-Up on the Survival of GEP-NET. *Cancers* 2022;14(21):5189.
85. **Puig-Domingo M, Marazuela M, Giustina A.** COVID-19 and endocrine diseases. A statement from the European Society of Endocrinology. *Endocrine* 2020;68(1):2-5.
86. **Giustina A, Marazuela M, Reincke M, Yildiz BO, Puig-Domingo M.** One year of the pandemic - how European endocrinologists responded to the crisis: a statement from the European Society of Endocrinology. *Eur. J. Endocrinol.* 2021;185(2):C1-C7.
87. **Marazuela M, Giustina A, Puig-Domingo M.** Endocrine and metabolic aspects of the COVID-19 pandemic. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2020;21(4):495-507.
88. **Pla B, Silva M, Arranz A, Marazuela M.** Severe and treatment-resistant hypocalcemia in patient with bilateral COVID-19 pneumonia. *Endocrinol. Diabetes Nutr.* 2021;68(7):518-519.
89. **Jiménez-Blanco S, Pla-Peris B, Marazuela M.** COVID-19: a cause of recurrent Graves' hyperthyroidism? *J. Endocrinol. Invest.* 2021;44(2):387-388.
90. **Sampedro-Núñez M, Aguirre-Moreno N, García-Fraile Fraile L, Jiménez-Blanco S, Knott-Torcal C, Sanz-Martin P, Fernández-Jiménez G, Marazuela M.** Finding answers in lipid profile in COVID-19 patients. *Endocrine* 2021;74(3):443-454.
91. **Balaguer Perigüell E.** Marañón y la medicina en España. *Arbor* 2013;189(759):a002.
92. **Clavero Núñez JA.** [The endocrinology of Marañón]. *An. R. Acad. Nac. Med. (Madr.)* 2008;125(4):649-664; discussion 665-666.
93. **Kyle RA, Shampo MA.** Gregorio Marañón. *JAMA* 1982;247(22):3088.

DISCURSO DE CONTESTACIÓN
DEL
EXCMO. SR. D. JOSÉ ANTONIO RODRÍGUEZ MONTES

Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia Nacional de Medicina de España.

Excmos. e Ilmos. Señoras y Señores Académicos,

Familia de la Profesora Marazuela,

Señoras y Señores:

Asistimos hoy al solemne acto de recepción pública de la Profesora Mónica Marazuela Azpíroz como Académica de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España, quien ocupará el sillón correspondiente a la especialidad de Endocrinología y Nutrición, cuyo predecesor fue el insigne Prof. Don Manuel Serrano Ríos, al que tributo un emocionado recuerdo.

Permítanme expresar, en primer lugar, mi agradecimiento al Presidente y a la Junta Directiva de esta Real Academia por conferirme el honor de contestar en nombre de la Corporación al discurso de ingreso de la recipiendaria.

La misión encomendada me es muy grata. Nos unen años de enseñanza en nuestra común Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid que me han permitido constatar su competencia y buen hacer al ser testigo de su sólida formación científica, capacidad de trabajo y aguda inteligencia. Y nos une una noble amistad con la que me honra.

Es tradición centenaria que en la ceremonia de toma de posesión que hoy celebramos, el Académico designado exponga los méritos más relevantes y comente el discurso de ingreso de quien, a partir de hoy, será ocupante vitalicio. También es norma que reseñe algunos datos biográficos y finalice dándole la bienvenida cortés y afectuosa al nuevo Académico, formalidad que voy a iniciar a continuación.

DATOS BIOGRÁFICOS

Mónica Marazuela Azpíroz, madrileña de nacimiento y madre de cuatro hijos, en contacto asiduo con sus raíces, vive entregada a la actividad académica y profesional desde que acabó su licenciatura en Medicina. Perteneciente a una familia de médicos y grandes emprendedores, sus padres le inculcaron no solo sentido del deber, la importancia del esfuerzo y superación personal, sino el sentido de la amistad, de la lealtad y la preponderancia de la conducta ética y humana. Esta educación y ambiente familiar determinaron que Mónica Marazuela se haya dedicado con afán al estudio, además de ser una persona generosa, leal, de trato amable y conversación interesante, que decidió ser médico por las vivencias personales y familiares relacionadas con esta profesión, vivencias que concordaban con los valores asumidos por la nueva Académica.

DATOS CURRICULARES

La Prof.^a Mónica Marazuela Azpíroz cursó los estudios de la licenciatura en Medicina y Cirugía en la Universidad Complutense de Madrid, que finalizó con Premio Extraordinario, y durante los cuales fue Alumna Interna de las Cátedras del Prof. Hipólito Durán Sacristán y del Prof. Domingo Espinós Pérez y desarrolló estancias en el *University College Hospital* de Londres, en el *Dana Farber Hospital* y en el *Brigham and Women's Hospital* de la Universidad de Harvard, en Boston. Defendió su tesis doctoral en la misma Universidad, que fue calificada con Premio Extraordinario y premiada por la Real Academia Nacional de Medicina.

Finalizada la licenciatura, previo examen MIR, que aprobó con el número 17, realizó la especialidad de Endocrinología y Nutrición en la Clínica Puerta de Hierro. Posteriormente, fue Facultativo Especialista de Área en el Hospital Universitario de la Princesa hasta que obtuvo por concurso-oposición la Jefatura del Servicio, cargo que desempeña en la actualidad.

Además de su actividad asistencial, la Prof.^a Marazuela ha impartido la enseñanza de la Endocrinología y Nutrición en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid desde su incorporación al Hospital Universitario de la Princesa,

en la que ha recorrido la totalidad del escalafón docente hasta que obtuvo la cátedra de Endocrinología y Nutrición en 2021. Cuenta también con una acendrada actividad docente en el postgrado, habiendo dirigido un elevado número de cursos de doctorado en su universidad y ejercido como docente en variados cursos de especialización y titulaciones de Máster en otras universidades y centros españoles y extranjeros. Ha impartido 50 Seminarios de formación docente universitaria.

Respecto a su actividad investigadora, nuestra nueva Académica ha sido Investigador Principal en 19 proyectos de investigación y en 49 ensayos clínicos y contratos con empresas privadas, financiados en concurrencia competitiva por el Instituto de Salud Carlos III, la Comunidad de Madrid, Fondos Europeos y otras entidades públicas y privadas. Ha dirigido numerosas tesis doctorales, diplomas de estudios avanzados, trabajos de fin de grado y de fin de máster. Esta labor investigadora ha dado lugar a 184 artículos científicos publicados en revistas internacionales (el 43% de ellos en revistas del primer decil, con más de 4600 citas e índice H 42) y en torno a 300 comunicaciones y ponencias invitadas en congresos de la misma índole. Es editora de varios libros de Endocrinología Clínica y autora de 19 capítulos de libros de su especialidad. Ha ejercido de moderador o ponente en numerosas sesiones científicas y mesas redondas. Tiene reconocidos cinco sexenios de investigación y uno de transferencia. Es miembro del Comité editorial de las revistas más prestigiosas de su especialidad.

Una trayectoria científica, pues, de gran calidad y extraordinaria extensión, que es más meritoria en tanto en cuanto la ha tenido que compatibilizar con una intensa labor asistencial.

La Prof.^a Marazuela ha llevado a cabo una importante labor de gestión de la investigación y en sociedades científicas. Ha sido Adjunto, Revisor y Experto del Área de Endocrinología y Nutrición del Instituto de Salud Carlos III; Coordinadora del Registro de Tumores Hipofisarios de la Sociedad Española de Endocrinología y secretaria de la Sociedad Europea de Endocrinología, entre otros cargos. Ha formado parte del comité organizador o científico de 15 congresos de su especialidad, siete de ellos internacionales. Es Coordinadora del Grupo de Investigación en Endocrinología

del Instituto Princesa. Ha sido miembro de las comisiones de acreditación de la Agencia Nacional de Evaluación de la Calidad y Acreditación (ANECA) y de la Agencia Nacional de Evaluación y Prospectiva (ANEP); así como de otros comités nacionales e internacionales de evaluación y asesoría en su especialidad.

La Prof.^a Marazuela posee entre otras distinciones, premios de la Sociedad Madrileña de Endocrinología y Nutrición, del Grupo Español de Tumores Neuroendocrinos y el premio a la trayectoria de la Sociedad Española de Endocrinología.

En resumen, una carrera profesional completa de más de 30 años dedicada a la Endocrinología, con una destacada proyección internacional y contribuciones originales al conocimiento de su disciplina, a la que suma unas cualidades humanas y conducta personal que la han hecho ser muy estimada por cuantos hemos compartido tareas con ella.

COMENTARIOS AL DISCURSO

En su discurso, la Prof.^a Marazuela expone los avances más relevantes de la Endocrinología y Nutrición logrados en el último siglo, haciendo énfasis en la medicina personalizada o medicina de precisión como modo de entender la medicina y la ciencia en general; discurso que dedica en parte a Don Gregorio Marañón al coincidir su elección como Académica con el centenario del ingreso en esta Corporación del insigne Maestro de la Medicina.

Tras una introducción, relata algunos ejemplos de cómo ha intentado adaptar su ejercicio profesional a esta nueva etapa de la especialidad, la evolución de la medicina clásica a la medicina personalizada y formula los tres pilares en los que se ha basado su desarrollo: las ómicas, la disposición de gran cantidad de información clínica y el exposoma. Explica cómo las ómicas han supuesto un cambio del paradigma científico gracias a las nuevas estrategias que estudian los distintos niveles moleculares y presta especial atención a la posibilidad futura de secuenciar el genoma humano con técnicas que analicen los diferentes elementos de un espacio molecular, tales como la genómica, la transcriptómica, la proteómica y la metabolómica, cuya integración brinda una información mucho más completa que cada técnica por sí sola. Comen-

ta la posibilidad de medir las influencias ambientales que recibe un individuo a lo largo de su vida y cómo éstas se relacionan con su salud, lo que se define como exposoma. En resumen, resalta el desarrollo reciente de herramientas capaces de integrar la enorme cantidad de información molecular procedente de las ómicas, a la que se añaden los datos clínicos y del exposoma, y aboga por la aplicación de sistemas informáticos en la integración de toda esta información, entre los que cita dispositivos matemáticos, estadísticos y/o de inteligencia artificial que ayuden a interpretar los datos disponibles.

Relata los retos y limitaciones de la medicina de precisión, entre los que incluye la necesidad de mejorar la metodología y de realizar una monitorización longitudinal y de crear bancos de muestras de pacientes para obtener buenas cohortes observacionales; así como los problemas éticos, legales y sociales que planteará el acceso a la información genética al estar los datos accesibles en plataformas analíticas.

Aborda las enfermedades autoinmunes tiroideas y destaca la importancia en ellas de la medicina de precisión, especialmente los estudios transcriptómicos. En este contexto, aporta estudios originales realizados bajo su dirección, que confirman la utilidad potencial de determinados miARNs como marcadores circulantes de alta especificidad y sensibilidad para diagnosticar patologías autoinmunes tiroideas. Asimismo, ejemplifica la posibilidad de cómo integrando datos de distintas ómicas procedentes de miARN y mARN se pueden encontrar nuevas vías involucradas en la patogenia de estas enfermedades no sospechadas como la vía del cilio primario.

Describe la posibilidad de utilizar la medicina personalizada para un diagnóstico más temprano en la acromegalia utilizando técnicas de inteligencia artificial de reconocimiento facial y la utilización de estudios de radiómica, epigenómica y transcriptómica para realizar un tratamiento más dirigido en estos pacientes.

Puntualiza la medicina personalizada en el área de Nutrición, donde hace mención específica al microbioma y exposoma y también aporta su experiencia estudiando qué genes y qué microorganismos hay en un individuo concreto para procurar diseñar una dieta idónea para el mismo. También, utiliza técnicas de radiómi-

ca para valorar desnutrición de forma temprana en pacientes con tumores endocrinos para poder establecer pautas de nutrición de forma anticipada.

En su discurso, también describe las particularidades de la medicina de precisión durante la pandemia COVID19, las funciones realizadas al respecto y el propósito de utilizar estas herramientas como apoyo en su actividad para descubrir biomarcadores que contribuyeran a predecir qué pacientes de los que acudían a Urgencias necesitarían ingreso en el hospital, cuáles en la Unidad de Críticos, respiración asistida y más probabilidad de exitus. El algoritmo de decisión sirvió para mejorar la clasificación de riesgo de los pacientes al hacer el diagnóstico y establecer medidas de soporte nutricional desde el inicio para disminuir la morbi-mortalidad.

Finalmente, al constatar que en los avances que han sucedido en la Endocrinología y Nutrición confluyen varios paradigmas presentes en la vida y obra de Don Gregorio Marañón, la Prof^a Marazuela estima que si hubiera vivido en esta época sería un defensor de la medicina de precisión.

En resumen, nuestra nueva Académica se ha revelado en su disertación como una auténtica conocedora de las innovaciones acaecidas en el último siglo en su disciplina. Por otra parte, lo ha expresado de forma atractiva y es de lectura entretenida, lo que podrán valorar en mejor medida acudiendo a las páginas del discurso escrito, resumido en la exposición oral a que hemos asistido.

El tema queda pues virtualmente completado en esta disertación, al menos como visión global, por lo que pocas pinceladas podrían añadirse razonablemente al mismo.

Para finalizar, querida Mónica, te manifiesto mi más efusiva felicitación y te doy la bienvenida en nombre de la Real Academia Nacional de Medicina de España, en la que convergen grandes maestros, sabiduría, libertad intelectual y respeto a las opiniones ajenas; todo ello en un ambiente de adhesión a la ciencia, cultivo de la verdad, gran cordialidad y convivencia fraternal. Asumes hoy un compromiso con esta Institución, compromiso que estoy seguro cumplirás con éxito y que será muy positivo para los fines de la Academia.

Al tener el honor de recibirte, expresando el beneplácito de todos los Académicos, te deseo una duradera, fructífera y feliz posesión del sillón que desde hoy vas a ocupar.

HE DICHO.

ESTE LIBRO SE TERMINÓ DE IMPRIMIR EL DÍA 23 DE FEBRERO
DE 2023, FESTIVIDAD DE SAN ILDEFONSO,
EN LOS TALLERES GRÁFICOS DE
IMPRESA TARAVILLA, S.L.
MADRID