

Pedro R. García Barreno, MD, PhD

### *Una panorámica evolutiva del currículo médico*

«*Medical education seems to be in a perpetual state of unrest* —son las palabras con las que Molly Cooke inicia el artículo que abre la serie sobre «Educación Médica» la revista *New England Journal of Medicine*, en septiembre de 2006—. *From early 1900s to the present, more than a score of reports from foundations, educational bodies, and profesional task forces have criticized medical education form emphasizing scientific knowledge over biological understanding, clinical reasoning, practical skill, and development of carácter, compassion, and integrity*».

El Informe, elaborado por Abraham Flexner para la *Carnegie Foundation for the Advancement of Teaching*, a instancias de la *American Medical Association*, en 1910, ha sido guía de la mayor parte de los currículos en las facultades de Medicina de EE. UU. y Canadá y, por extensión, en buena parte del resto del mundo. Robert H. Ebert resumió la filosofía del programa educativo en Medicina en tres puntos: «*1. Learn by doing, consider the utility of what is being taught, do not make the educational process too long, treat college students as responsable adults, but provide reasonable curricular pathways, depending on the choice of a career, and finally, teach medicine as a scientific discipline at both the preclinical and the clinical levels. 2. The medical school should be an integral part of its parent university. 3. Each medical school should have a university hospital in which the staff constitute the teaching faculty, and, whether owned affiliated, all power appointment rests with the medical school and university. The faculty should be salaried*».

La idea fue pionera en las Universidades de Harvard, Michigan y Pennsylvania en la década de 1880, pero donde el Programa Flexner fue implantado con mayor decisión fue en la Universidad Johns Hopkins, con el total apoyo del decano William H. Welch. Sin embargo, fue allí donde encontró mayor oposición; el clínico William Osler rechazó la primacía del laboratorio sobre la clínica y lo inadecuado de nombrar a científicos como profesores clínicos. Osler no se opuso a aplicación de la objetividad científica a la práctica de la medicina, pero se resistió a que un *ethos* científico se interpusiera entre el médico y el paciente. Osler concluiría su vida profesional como *Regius Professor* de Medicina en Oxford. En cualquier caso, una de las aportaciones de Flexner fue reconocer que la formación médica debe responder, acomodarse e incluso adelantarse a los cambios científicos, sociales y económicos que suceden en cada cambio generacional. La flexibilidad y libertad para cambiar fueron parte esencial del mensaje de Flexner.

Noventa años después, en 1999, Michael M.E. Johns escribió: «*At the turn of the century, this school of medicine —Johns Hopkins University School of Medicine— created the first rigorous, science-based medical curriculum in the nation. The curriculum was emulated by most medical schools and bécame the standard for medical education in this century [...] When I gave Dr. De Angelis and her committee its charge, I suggested that our basic philosophy of medical education must be directed not toward creating a neurosurgeon, a family practioner, a cardiologist, or a general pediatrician but toward creating an undifferenciated “stem cell” physician who is so well prepared that he or she is fully capable of taking any career path after medical school. The new*

*curriculum is preparing students for the demands and responsibilities of a new era of medicine, science and medical arts».*

El diálogo Flexner versus Osler ha perdurado y, como se refirieron Molly Cooke *et al.*, ha promovido una larga y rica serie de ensayos. Una de ellas —enfocada en la investigación clínica— queda recogida en la revista *Journal of Clinical Investigation* publicada por la *American Society for Clinical Investigation*. Alfred E. Cohn escribió en la dedicatoria al primer volumen de la revista: «*We have, as all those interested in the progress of medicine know, for some time been inquiring whether medicine is entitled to be called a science. To us the answer to this question is clear and unequivocal. It is clear because of the nature of the case. The phenomena of interest in medicine are the phenomena of disease as these are manifest in affected persons. They are phenomena which exist as concrete entities in nature, they are indivisible and they fall within the province of no other inquirí. They constitute the proper concern of medicine*». Para Robert M. Glickman, Cohn define la naturaleza esencial de la investigación clínica como el fenómeno de la enfermedad, su comprensión, por lo que escapa a cualquier disciplina; además, por su naturaleza, la investigación clínica amén de interdisciplinar es aplicada.

A comienzo de los años noventa del siglo pasado entrevistaron a Sir James W. Black (1924-2010), Premio Nobel de Fisiología o Medicina 1988. Le preguntaron por su punto de vista sobre el futuro de su ciencia; respondió que se produciría un triunfo progresivo de la fisiología sobre la biología molecular. Si el genoma contiene toda la información para que emerja la función fisiológica, la fisiología debe disponer de la capacidad de interpretación suficiente para comprender el genoma: «genoma vs fisioma». El fisioma debe ser integrador, no excluyente; una convergencia de la que ha de emerger una aproximación más potente que la suma de sus componentes clásicos.

El guante lo recogieron los fisiólogos de Oxford C.A. Richard Boyd y David Noble en su libro *The Logic of Life* y el mensaje lo encriptaron en el subtítulo: *The Challenge of Integrative Physiology*. Ni el organismo humano es una, aunque sofisticada, máquina ni la vida está íntegramente escrita en ADN (como años antes señalaron R.C. Lewontin *et al.*). Tal reduccionismo está lejos de la comprensión de los sistemas vivos complejos que se autoorganizan, crecen, desarrollan, adaptan, reproducen, reparan para mantener forma y función, envejecen y mueren. La llegada de las ciencias de la complejidad y la incorporación del concepto de convergencia ofrecen una renovada visión no meramente reduccionista hacia la naturaleza, origen y fabricación de la vida. *Evolution evolves: physiology returns to centre stage*, titulan un reciente editorial Denis Noble *et al.*

### ***Crepúsculo de la investigación clínica***

En 1979, James B. Wyngaarden publicó una adaptación de una conferencia inaugural de la *Association of American Physicians*: «*The clinical investigator as an endangered species*». La investigación clínica incluye un amplio abanico de actividades que se extienden desde la epidemiología al estudio de los pacientes o al análisis en el laboratorio de diferentes muestras obtenidas de los enfermos. La investigación clínica la realizan investigadores médicos que trabajan en un departamento clínico de un hospital universitario. «*The physician-scientist has a very special role both in posing relevant medical question and in applying new knowledge to the investigation of disease and the teaching of students. The future of clinical science depends on the quality and the numbers of new leaders in the field*».

Pocos años después, James V. Warren pronunciaba la conferencia de apertura de la reunión anual de la *Central Society for Clinical Research*: «*I believe that there exists a problema in the subset of full-time academic physicians that we have traditionally called the clinical investigator. They are, in effect, an endangered species. We should not try to turn the clock back and expect to operate as we did earlier in the century. Rather we should change the mode of operation to meet the new conditions and yet obtain some of the same dividends [...] We are living in a new world. Let us look at it as an exciting challenge for new directions in medical research and education*». Situación problemática a la que Joseph L. Goldstein denominó PAIDS (*Paralyzed Academic Investigator's Disease Syndrome*). Diez años después publicó, con Michael S. Brown: *The clinical investigator: Bewitched, bothered, and bewildered – But still beloved*, donde insitieron en definir tres tipos de investigación médica: básica, orientada a la enfermedad (DOR: *disease-oriented research*, en el sentido de Cohn) y orientada al paciente (POR: *patient-oriented research*); esta última caracterizada por «*The 4 P's of POR: Passion, Patients, Patience, and Poverty*». Más o menos a la par, Jay A. Berzofsky titulaba su intervención inaugural ante la *American Society for Clinical Investigation* (ASCI): *Cross-fertilization among fields: A seminal event in the progress of biomedical research*, concepto también manejado por Cohn, y señalando el camino hacia lo que en la primera decena de nuestro siglo se denominó: «La Tercera Revolución. La Convergencia de las Ciencias de la Vida, Ciencias Físicas e Ingeniería», un informe del MIT editado por Philip A. Sharp *et al.*

«*Predictions are very difficult to make, especially when they deal with the future*», dicen que comentó Mark Twain (aunque con frecuencia se atribuye a Niels Bohr, Robert S. Petersen..., aunque el origen parece ser un proverbio danés). Dan Quisenberry, lanzador del equipo de beisbol *Kansas City Royals*, fue más específico: «*I have seen the future and it is just like the present – only longer*». Estaba equivocado, apunta Frank H.T. Rhodes: «*The future always has been different, and it becomes less and less like the present or the past*». Cada generación asume que vive un periodo de cambios sin precedentes, en el que la velocidad de transformación jamás fue experimentada. El cambio de siglo, tomado a modo de una borrosa línea roja, ha introducido una variante compleja. Hasta entonces los cambios dependían, en su mayor parte, de los recursos naturales no renovables y estaban confinados por fronteras geopolíticas. *No longer*. El futuro es conocimiento traducido en ciencia y aplicado en tecnología, global y en tiempo real.

### ***Claroscuros de la medicina clínica***

La añoranza por el investigador clínico se acompañó por el desencanto de la medicina clínica en su conjunto. Lejos de la denominada por John C. Burnham «edad de oro» —1930-1960— y de los «*triple-threat*» —clínico-investigador-docente— de Ronald A. Arky, la profesión médica, hoy, se enfrenta a varios problemas. Está desorientada en un laberinto burocrático; ha perdido su autonomía; su prestigio se sume en una espiral descendente, y se ha hundido su profesionalismo. Pero los problemas no acaban aquí. Una grave enfermedad médica merodea entre las sombras de todo ello. Una enfermedad de la que sólo es responsable la propia medicina y que amenaza al público al que debe servir. Comienza en la Facultad, donde prácticamente no recibe atención alguna. Pasada la incubación, florece durante el periodo de especialización en los años de Residencia. Luego, se cronifica. La terapéutica y sobre todo las medidas preventivas, se ignoran, y en el mejor de los casos son inadecuadas. Nos encontramos ante un cuadro típico de «insolvencia clínica».

Herbert L. Fred acuñó el término *hyposkillia* —«hipopericia»— para referirse a la deficiencia de habilidades clínicas de los médicos; una patología debida a que sus intereses se centran en la enfermedad y en la técnica, que relegan a un segundo plano el contacto directo con el enfermo. Una situación que queda recogida en un nuevo eslogan que, Pedro G<sup>a</sup> Barreno acuñó como «medicina *high-tech low-touch*», y que se ejemplifica en el «hospitalocentrismo» imperante. Médicos que aprenden a solicitar todo tipo de pruebas y procedimientos, pero que no siempre saben cuando pedirlos o como interpretarlos; médicos incapaces de hacer una historia clínica o una exploración física bien hechas. Además, una gestión prepotente orientada a recibir —no a atender— al mayor número de pacientes, en el menor número de minutos posible y aquilatando al máximo el número de euros por paciente. Protagonismo «numérico» que bien pudiera dar pie a una nueva área de conocimiento de las ciencias médicas; junto a medicina molecular, genómica, proteómica o celulómica: «numerómica». ¿Existe cura para la tiranía tecnológica? Se necesitan docentes que sepan y enseñen fisiopatología, propedéutica y patología clínica; que apliquen *high-touch*. Docentes que conozcan las bases de las diferentes técnicas y que sepan cuando solicitarlas y cómo interpretarlas, y que utilicen *high-tech* para verificar más que para formular sus impresiones clínicas. Francisco J. Ayala *et al.* publicaron un artículo en el que aproximan clínica y tecnología; se refiere al papel de la informática en la solución de «*three long [long resgistration and queue times; long waiting times; long dispensary and payment queue times], one short [short physician visit times]*» problemas de los grandes hospitales urbanos en China. Un planteamiento similar a la citada «numerómica».

### **Perspectivas**

A partir de descubrimientos en biología sucedidos en las últimas décadas, matemáticos y biólogos han aceptado la complejidad como un sujeto técnico; lo que Sir Paul M. Nurse reclama como un tema emergente en el futuro de las ciencias de la vida. Las viejas teorías filosóficas respecto a las bases de las propiedades emergentes y los conflictos entre reduccionismo y holismo como marcos de referencia han sido reexaminados a la luz de las nuevas teorías de los sistemas complejos. Los conceptos de equilibrio, multiestabilidad o comportamiento estocástico —conceptos familiares a físicos y químicos— se utilizan con frecuencia para comprender determinados problemas intrínsecos a los sistemas vivos como adaptación, retroalimentación o comportamiento emergente. E ideas como formación de patrones que están el meollo de la física de la materia condensada ayudan a comprender el autoensamblaje y el desarrollo de los sistemas biológicos. Si el mestizaje entre áreas de conocimiento hasta hace poco ignoradas entre ellas es el camino para comprender la complejidad de lo viviente, poco esfuerzo debería invertirse en justificar la estrategia convergente de las llamadas ciencias biomédicas en un ambiente de mayor amplitud.

En las Ciencias Biomédicas convergen morfología, desarrollo y función e integran —«multiómica»— los avances «ómicos» ampliados en lo que Eric J. Topol denomina panorámica global —«panorama»— o «sistema de información geográfica humano» (*Human GIS*) consistente en la integración de datos multiescalares, y formado por un conjunto de capas de datos superpuestas tales como mapas callejeros, tráfico o vista por satélite, en un mapa Google. Para una persona, tales capas incluyen gráficos demográficos y sociales, fenoma o aspectoma (datos físicos básicos como talla, peso, color pelo...). biosensorama o fisioma construido a partir de datos fisiológicos proporcionado por tecnología ponible, anatomía morfo-funcional a partir de diferentes técnicas de imagen médica, un mapa biológico construido a partir de las «omas» hoy clásicas —genoma, transcriptoma, epigenoma, proteoma, metaboloma, celuloma y microbioma— y los datos de exposición ambiental o exposoma. Este GIS no es sino una cadena de complejidad creciente

—biología de sistemas o fisiología integrada, en el sentir de Sydney Brenner—. Ello en un intento de comprender, más allá del análisis de datos y las interacciones parciales, el conjunto del organismo en cuanto individuo y sus interacciones sociales a escala micro —microbioma o flora comensal— y macro —antropogénica y epidemiológica. Todo ello como puente de unión entre el laboratorio y la clínica. Pero el conocimiento va más allá del propio individuo autosuficiente, comienza en el periodo pre-conceptivo: utiliza el conocimiento genético para «planificar un bebé» y escudriña las fases de implantación, embrionaria, fetal y neonatal, con el objetivo de prevenir y, en su defecto, predecir posibles patologías.

Las Ciencias Biomédicas contemplan la traslación de conocimiento —del laboratorio al paciente— y su retroalimentación —traslación inversa—, en los contextos de las diferentes patologías —medicina clínica—, de un paciente en particular —medicina personalizada y de precisión (podemos buscar un antecedente en Azorín)— y en el contexto de la salud pública —fisiología traslacional o de las moléculas a la salud pública. También, la transferencia de ese conocimiento en valor añadido —procedimientos y productos—, orientado desde aspectos domésticos —diseño de utensilios o accesibilidad para personas con algún tipo de discapacidad—, urbanísticos —patología de las megaciudades—, medioambientales —xenobióticos—, estilos de vida —drogas, tabaco, alcoholismo, sedentarismo— o alimentación —aspectos básicos agropecuarios.

Traslación científico-médica es el proceso de revertir las observaciones en el laboratorio, clínica y comunidad en acciones que mejoren la salud de los individuos y la sociedad, desde el diagnóstico y la terapéutica a procedimientos médicos y cambios del comportamiento. Ciencia traslacional es el campo de la investigación orientado a la comprensión de los principios científicos y operativos subyacentes a cada paso del proceso de traslación del conocimiento a la práctica diaria. Las herramientas son, como la propia Biomedicina, complejas: matemáticas, físico-química, biología, ciencias sociales, ciencias agropecuarias, urbanismo o medioambiente. También eminentemente prácticas: diferentes aplicaciones de las ciencias de la computación e información, laboratorios, empresa o comunicación. El objetivo final de las Ciencias biomédicas son los grandes retos y amenazas a la salud. Para ello es necesario contar con profesionales capaces, desde las respectivas especializaciones, de construir, desde el diálogo interdisciplinar, convergente, una estrategia global desde el genoma al entorno de convivencia.

Lo anterior desde el hecho de que el cuidado de la salud está siendo sometida a una profunda revolución como consecuencia de tres fuerzas emergentes: medicina de sistemas, mega datos y la implicación de las personas en su propia salud a través de las redes sociales. Para Leroy Hood, esta convergencia conduce a una medicina que es predictiva, preventiva, personalizada y participativa; lo que denomina P4 (en un sentido completamente diferente a las «4P de Goldstein» distintivas de la POR). Las primeras 3 Ps —predictiva, preventiva, personalizada— fueron establecidas a principios de los años 2000, mientras que la cuarta P es mucho más reciente. Desde hace media docena de años Leroy Hood insiste en que, no más allá de otra docena, cada paciente dispondrá de una nube de miles de millones de datos moleculares, químico-clínicos, celulares, orgánicos, fenotípicos, imágenes médicas o redes sociales, que exigirán un trato por el que tales megadatos sean reducidos a modelos simples que servirán de guía en la salud a efectos de minimizar la enfermedad. Ello exige enfrentarse a dos retos: el ruido inherente a los big data y la integración de datos multiescalares en modelos predictivos. Por otro lado, la nube de megadatos de cada persona habrá de integrarse en una red de redes, que se verá perturbada por la patología de cada uno de los datos personales.

Siguiendo a Hood, la implementación de la medicina P4 depende de la consecución de dos objetivos principales. Primero, deben desarrollarse los aspectos técnicos de la medicina de sistemas

–estrategias, tecnologías o herramientas analíticas– que permitan generar y analizar los *big data* de cada paciente. Segundo, deben solucionarse los retos éticos, legales, sociales, de privacidad, políticos, reguladores y económicos de P4. También, asumiendo el papel cada vez más presente de la autonomía, autosuficiencia y emancipación del paciente, P4 integra pacientes y el resto de los actores del sistema de salud: personal sanitario, empresas, sistemas de seguridad social o seguros médicos privados, el público en general; todo ello exige un cambio en el paradigma educativo general, a la vez de reconocer el papel protagonista de las tecnologías avanzadas de comunicación: *smart-Tech*.

No debe olvidarse que junto a la «convergencia de conocimiento» emerge una «convergencia empresarial» o formación de plataformas empresariales; el propósito no es más que una forma de innovación en cuanto que la combinación de los diferentes productos de cada compañía por separado rompa la competencia preexistente y las barreras económicas y regulatorias a efectos de ofrecer mayor valor a menor coste y complejidad. La convergencia es más que tamaño y escala, comenta Copeland, es una oportunidad de construir algo de mucho más valor que la suma de las partes, que no es sino el principio general de todo tipo de convergencia. Una «convergencia global» se presenta como el motor de una evolución acelerada del cuidado de la salud.

Ciencias Biomédicas se refiere, por tanto a la aplicación de las ciencias básicas, experimentales, lógicas y formales, con el objetivo de incrementar el conocimiento de la Medicina clínica y de la Salud pública, en aras de desarrollar nuevas estrategias y mejorar las existentes para la prevención, diagnóstico, tratamiento, monitorización y rehabilitación de las enfermedades a niveles personal y comunitario y, con ello, garantizar el bienestar social de la manera más eficiente posible. Determinadas Universidades han creado nuevos Departamentos de Ciencias Biomédicas mediante la fusión de Departamentos clásicos como Anatomía, Fisiología y Patología en un esfuerzo de desarrollar programas integradores interdisciplinares. Pero las Ciencias Biomédicas en su desarrollo actual siguen ampliando su horizonte. Desde una perspectiva que otea el futuro, en el punto de partida de la revolución actual se sitúa la Medicina molecular y el diagnóstico predictivo que cambió las bases científicas del pronóstico, a la vez que supuso un cambio de las dimensiones éticas de la relación entre pacientes —¿«unpatients?»—, en el sentir de Albert R Jones—, sus médicos y otros profesionales del ámbito de la salud.

Las Ciencias Biomédicas también hacen hincapié en los aspectos traslacionales del conocimiento más allá del esquema clásico «del laboratorio al enfermo», recalcando la importancia de la retroalimentación «desde el enfermo al laboratorio». La recuperación de la figura del «investigador clínico» —aquel que sirve de puente entre el básico y el clínico— recupera plena vigencia. Las Ciencias Biomédicas aportan conocimiento aplicado. Francis S. Collins, director de los *National Institutes of Health* de los EE. UU. (NIH), escribe: «*Despite dramatic advances in the molecular pathogenesis of disease, translation of basic biomedical research into safe and effective clinical application remains a slow, expensive, and failure-prone endeavor. To pursue opportunities for disruptive translational innovation, the U.S. National Institutes of Health (NIH) intends to establish a new entity, the National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS). The mission of NCATS is to catalyze the generation of innovative methods and technologies that will enhance the development, testing, and implementation of diagnostics and therapeutics across a wide range of diseases and conditions [...] The medical benefits of the current revolution in biology clearly cannot be achieved without vigorous and effective translation*».

Palabras que refuerzan el valor de las Ciencias Biomédicas en cuanto orientan una investigación aplicada a la enfermedad y/o el paciente —DOR y POR—, que ya fue reforzadas por el anterior director de los NIH, Elias A. Zerhouni. También tienen presente la faceta empresarial de la traslación del conocimiento en cuanto valor añadido, conocer los fondos de capital riesgo y el mercado de valores, lo que exige una preparación específica para ello. Todo ello bajo el amparo de

la ética y la ley. *Rescuing the physician-scientific workforce: the time for action is now*, es el título de un reciente artículo escrito por Dianna M. Milewicz *et al.*, adscritos no a departamentos de «investigación básica» sino clínicos de medicina interna, pediatría, patología, microbiología o inmunología.

El currículo debe contemplar el análisis de los datos que la clínica proporciona, por lo que la bioestadística, desde el ensayo clínico tradicional al neonato ensayo clínico unipersonal. También la comprensión de *big data* o megadatos imprescindible para una epidemiología moderna y, también, en el ámbito de los historiales médicos en los formatos de historia clínica escrita y digitalizada. Entorno digital que dominará en los años próximos; desde la telemedicina y las TIC en la última milla al manejo de megacohortes. Sin olvidar la presencia de las matemáticas en todo el espectro formativo, desde la fisiología a la modelización.

El objetivo es formar profesionales que, con un conocimiento inicialmente reduccionista pero a la par con una visión integrada de los mecanismos fisiopatológicos, apliquen esos conocimientos al estudio de problemas relevantes, esencialmente complejos, en la prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades. También, cubrir el puente existente entre el conocimiento básico y su aplicación clínica y social. Por otro lado, los problemas de salud representan un factor de retroalimentación clave en la búsqueda y comprensión de los mecanismos biológicos fundamentales. Además las CC Biomédicas, aún teniendo una entidad propia, abren las puertas a la concurrencia de las clásicas Medicina, Veterinaria, Farmacología o Biología. La formación pretendida prepara, de manera global —desde las moléculas al organismo y su relación en la biosfera; lo que Douglas R. Seals denomina «*Translational physiology: From molecules to public health*»— y eminentemente práctica, a los estudiantes para abordar problemas complejos a través de la investigación biomédica en el sentido «del laboratorio al paciente y de este al laboratorio», sin dejar de lado la relación con el medio ambiente global, el valor añadido técnico-económico-laboral, los condicionantes éticos y legales o las tecnologías emergentes dominantes.

### ***Retos: hacia la medicina digital***

Según el Dr. Lawrence P. Casalino: «*I would say that I actually think that probably a good 50 or 60%, if not more, of visits to primary care physicians, face-to-face visits, don't need to be face-to-face*». Por su parte, *The Economist* publicó un número especial que tituló *Squeezing Out the Doctor*. Vinod Khosla, un referente en capital riesgo escribió: «*We need algorithms, not doctors. The 80% of doctor will be replaced by technology*». Topol concluye: «*Consumers coming together to demand a new, individualized medicine will be the most powerful means of changing the future of health care*». Y MobiHealthNews ® bombardea a diario con «noticias singulares».

Juhan Sonin, director de diseño de aplicaciones de GoInvo ® y asociado al *Massachusetts Institute of Technology* (MIT) comenta: «*Humans don't want to think about health or healthcare in general. They don't. We're biologically switched to only think about it when we're hurting, and yet here we have one of the biggest industries in the US wanting us to think about it all the time. Machines and sensors and all this new tech and culture that we're grounding into now will be much more aimed at this idea of invisibleness, that robots, algorithms, and sensors will be taking much of the mundane, day-to-day aspects out of our lives - which is great, no one wants to think about that*».

Todas ellas son manifestaciones de un profundo calado: ponen en tela de juicio todo el sistema de atención a la salud. Indican la necesidad de abordar algo mucho mayor que un cambio; lo que Eric Topol denomina «*Homo digitus and medicine Schumpetered*»; la esencia de la destrucción creativa popularizada por el economista Joseph A. Schumpeter. Todo es digitalizable, conectable,

controlable y aplicable, mediante *smart-technology*. Si es así, hoy por hoy las facultadas de medicina son entidades obsoletas cuestionadas por la oferta completamente insuficiente de formación en todas y cada una de las áreas de la medicina digital.

Biosensores ponibles —*lab-on-a-chip* (LOC)—, combinación de dispositivos de microelectrónica y microfluídica capaces de analizar decenas de parámetros incluida la secuenciación de ADN con <10 nl de muestra, conectados a un *smart-phone* capaz de realizar un escáner de alta resolución corporal global por ultrasonidos a excepción del cerebro e hiperconectado a una nube global participativa, responderá a la mayor parte de las necesidades individuales. El paso siguiente será reemplazar el LOC por un *lab-in-the-body* (LIB). El paciente, propietario de sus datos, contrastará *big data* cuyo análisis participativo eliminará la «tiranía de los expertos» —guías o protocolos— que se ha referido a una «medicina basada en la eminencia» más que en una «medicina basada en la evidencia». Existen cerca de una decena de pruebas de rutina que han estado vigentes durante décadas y que están siendo cuestionadas. Ello repercutirá en la reducción de costes por el control individual de servicios innecesarios, costes administrativos o fraude.

Sobre la hiperconectividad solo hay que fijarse en las estadísticas de redes sociales. *We are Social*® y *Hootsuite*® estiman el número de usuarios activos en el mes enero 2018: 2.167 M *Facebook*®, 1.500 M *Youtube*® y 1.300 M *Whatsapp*®. La importancia de las redes sociales en la «nube de cuidados de salud» —«antes “medicina”»— puede ejemplificarse en *Patients-Like-Me*®; Jamie Heywood, cofundador y co-chairman, comenta: «*We started with the assumption that patients had knowledge we needed, rather than we had knowledge they needed. We didn't have the answers, but patients had the insights that could help us collectively find them*». Participan más de 600.000 personas que padecen más de 2.800 patologías y cuya misión es: «*to put patients first*». Un reto para el cambio o adecuación de la salud personalizada o de precisión del futuro, como presumen Francis S. Collins y Harold E. Varmus.

Esta conectividad no es sino un ingrediente de *Internet of Things* (IoT) pero, tal es su ímpetu, que comienza a utilizarse el término de *Internet of Medicinal Things* (IoMT). Para Deloitte®, invertir en tecnologías exponenciales reduce costes, incrementa la accesibilidad y mejora el cuidado de la salud. Mientras que el incremento global en cuidado de la salud creció a un ritmo de 1,3 % en el periodo 2012-2014, se proyecta un incremento anual de un 4,1 % para el quinquenio 2017-2021 que se traducirá en un gasto de \$8.7 billones en 2020. Se estima que las tecnologías impactantes en esta área sean: robótica, inteligencia artificial, *big data* y su análisis, biología sintética, fabricación por adición en especial impresión 3D, diagnóstico ponible y biosensores y rastreadores. A lo que habría que añadir un campo neonato: terapéutica digital, donde encaja la realidad virtual. El futuro está marcado por talento emergente y tecnología. En 2015, en el marco de la *Precision Medicine Initiative*, el Comité asesor del Director de los NIH lanzó la *Digital Health Data in a Million-Person Precision Medicine Initiative Cohort*, y, dos años después, la Comisión Europea lanzó el *Blueprint on Digital Transformation of Health and Care for Ageing Society*.

Deloitte® indica 10 predictores para 2020: «A/ *External environment shaping predictions*: 1. *Health consumers (Informed and demanding patients are now partners in their own healthcare)*. 2. *Healthcare delivery systems (The era of digitised medicine – new business models drive new ideas)*. 3. *Wearables and mHealth applications (Measuring quality of life not just clinical indicators)*. 4. *Big data (Health data is pervasive – requiring new tools and providers models)*. 5. *Regulatory compliance and patient safety (Regulations reflect the convergence of technology and science)*. B/ *Internal industry performance shaping predictions*: 6. *Research and development (The networked laboratory – partnership and big data amidst new scrutiny)*. 7. *The pharmaceutical commercial model (Local is important but with a shift from volume to value)*. 8. *The pharmaceutical Enterprise configuration – the back office (Single, global organisation responsible for insight*



enablement). 9. *New business models in emerging markets (Still emerging, but full of creativity for the world)*. 10. *Impact of behaviours on corporate reputation (A new dawn of trust)*».

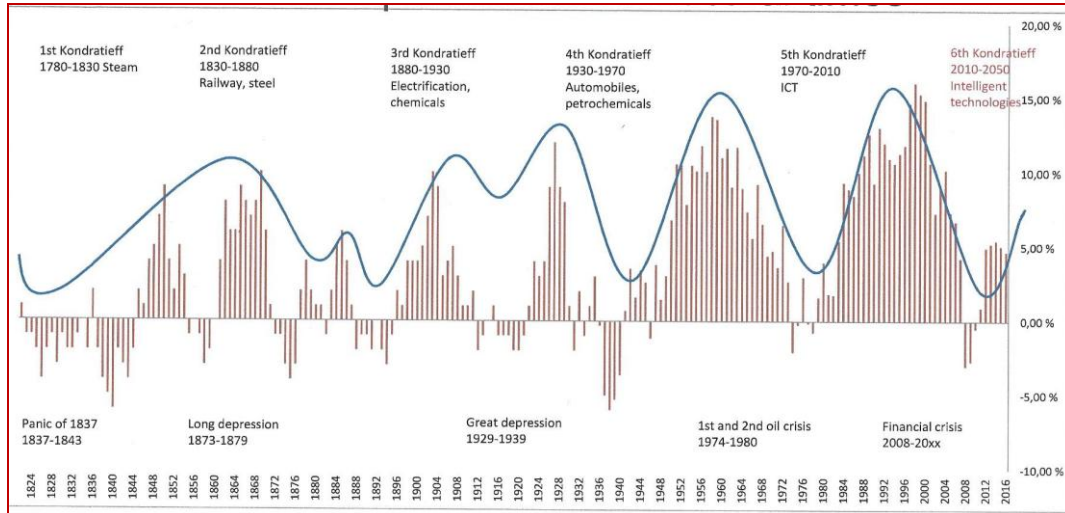
De modo similar a las publicaciones antes citadas sobre la posible extinción de los investigadores clínicos, Dennis Bethel escribe: «*In the face of rapidly changing industries, businesses must be ever vigilant to grow and evolve or they too will face extinction. We have all heard that 9 out of every 10 new businesses fail. However, unlike a tree that falls in the forest, when one of these bigger companies fall, the impact can be heard and felt worldwide. Investors are hurt, money is lost, and retirements are put on hold. Is medicine exempt from such a future? [...] Ultimately, I think the final result will be something less than an apocalyptic collapse. However, many physicians may find the final result unrecognizable from the golden years of medicine. Many will welcome their status as a dinosaur and favor their extinction as opposed to the high stress, low job satisfaction, low wage, assembly-line approach of the Thunderdome*». Y Kevin Kelly apunta: «*The rote tasks of any information-intensive job can be automated. It doesn't matter if you are a doctor, lawyer, architect, reporter, or even programmer: The robot takeover will be epic*». Todo ello parece apuntar hacia la paradoja: «automóviles sin conductor versus pacientes sin médico». Hannah Waters recogió el anuncio del premio (*Tricorder Prize*, \$10 millones) patrocinado por el gigante Qualcomm® y la *X Prize Foundation*®, para recompensar al inventor de un dispositivo simple, portable, no invasivo, que pueda diagnosticar una serie de patologías con el mismo nivel de precisión que un panel de médicos.

### ***De la digitalización a la tokenización: Blockchain en Ciencias de la Salud***

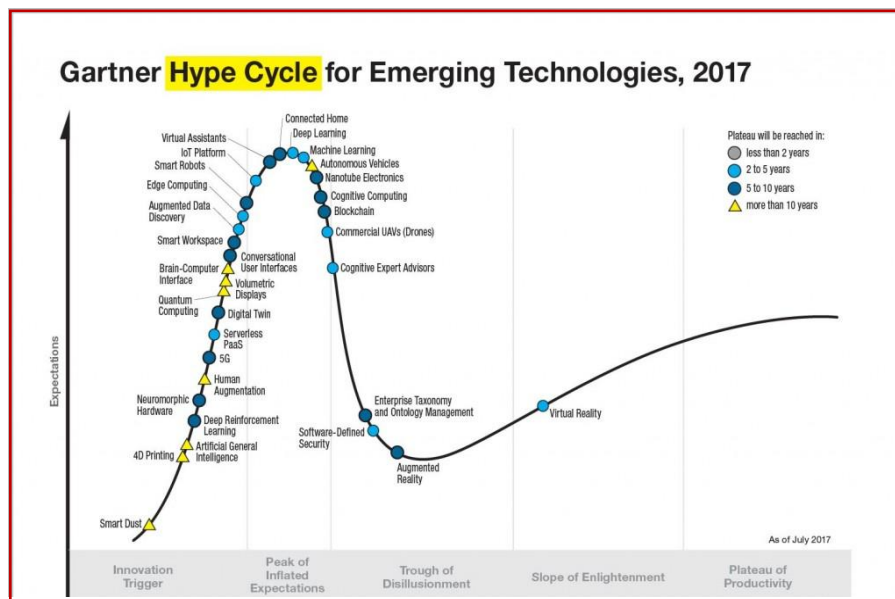
No resulta extraño aceptar que el núcleo de la transformación de la sexta ola de Kondratieff que experimentamos en la revolución en curso –apunta E. López González– remita a las tecnologías de la información y las comunicaciones. Por primera vez, la mente humana es una fuerza productiva directa, no solo un elemento decisivo del sistema de producción. En otras palabras, el intelecto es una nueva mano invisible que estimula la revolución digital: la capacidad expansión o penetración de los efectos de la «digitalización de todo» o internet de todo (*Internet of Everything*, IoE), la flexibilidad y recombinación, la convergencia e integración tecnológica y el crecimiento exponencial (ley de Moore: la capacidad de los circuitos integrados digitales se duplica cada 18 meses; ley de Gilder o ley de la banda ancha: la capacidad de las comunicaciones se triplica cada doce meses, y ley de Metcalfe: el valor de una red de comunicaciones es proporcional al cuadrado del número de nodos). Las 3 leyes mencionadas son muy diferentes a las que se aplican a la termodinámica o a la mecánica clásica o de otras leyes de la ciencia, que se cumplen en cualquier momento y lugar; son universales. Por el contrario, las 3 leyes explican la evolución exponencial de las instalaciones o dispositivos hacia sistemas basados en multitud de elementos cada vez más inteligentes y potentes (Gordon Moore), con un aumento continuo del intercambio de información entre ellos (Gilder) y cada vez más interconectados (Metcalfe). Más que leyes son afirmaciones empíricas basadas en las observaciones en la industria digital, aunque, hasta la fecha, se han ido cumpliendo sin fallo y, dada su facilidad para retroalimentarse mutuamente, sus efectos superan la imaginación más disruptiva (ver: Petar Kocovic).

«*Today –comenta Kasey Panetta–, a digital stethoscope has the ability to record and store heartbeat and respiratory sounds. Tomorrow, the stethoscope could function as an “intelligent thing” by collecting a massive amount of such data, relating the data to diagnostic and treatment*

information, and building an artificial intelligence (AI)-powered doctor assistance app to provide the physician with diagnostic support in real-time. AI and machine learning increasingly will be embedded into everyday things such as appliances, speakers and hospital equipment. This phenomenon is closely aligned with the emergence of conversational systems, the expansion of the IoT into a digital mesh and the trend toward digital twins».



Markku Wilenius, Finland Futures Research Centre. *Understanding Economic and Social Macrowaves. Anticipation, Agency and Complexity [K-Wave pattern over industrial times]*, Trento April 2007. Datastream, Bloomberg, Helsinki Capital partners (ilustration), Markku Wilenius.



Por su parte, K. Panetta señala que el transhumanismo (por ej., exoesqueletos) está justo al comienzo de la fase de lanzamiento del «ciclo de sobreexpectación» (*hype cycle*), tecnologías emergentes complementarias como el aprendizaje por máquina, interfaces cerebro-computador, drones o blockchain han progresado significativamente a lo largo del ciclo desde 2016.

El *Gartner Hype Cycle for Emerging Technologies 2018* se centra en tres megatendencias estratégicas: 1. *Intelligent: AI foundations, Intelligent Apps and analytics, Intelligent things*. 2. *Digital: Digital twins, Cloud in the edge, Conversational platform, Immersive experience*. 3. *Mesh: Blockchain, Event-driven, Continuous adaptive risk and trust*.

*Blockchain* o cadena de bloques/paquetes de información, funciona como una base de datos descentralizada que es administrada por computadores pertenecientes a una red de punto a punto, o P2P (*peer-to-peer*). Blockchain es un tipo de libro de registros (*ledger*) distribuido para mantener un registro permanente y a prueba de manipulaciones de datos transaccionales. Cada uno de los equipos de cómputo de la red distribuida mantiene una copia del libro de registros para evitar un «punto único de fallo» (*single point of failure*, SPOF) y todas las copias se actualizan y validan simultáneamente.

---

El ambiente de sobreexpectación del potencial de la blockchain ha estado enfocado, tradicionalmente, en los servicios financieros; sin embargo, ha evolucionado más allá de las transacciones de criptomoneda (por ej., bitcoin), donde las entradas son transacciones financieras. En la actualidad, es un medio para manejar información compartida descentralizada y realizar operaciones. En esta nueva revolución la información en una blockchain puede representar contratos, acciones, registros, transacciones, identidades y prácticamente todo lo que puede representarse en forma digital. En su esencia, una blockchain incorpora un conjunto de propiedades: transparencia, desintermediación, confianza y auditabilidad. Todo ello hace de la nube blockchain una herramienta de aplicaciones sin fin.

Las ciencias de la vida y la industria pareja (*life sciences and healthcare*, LSHC) se encuentran frente a frente con retos que las superan, así como ante nuevos niveles de escrutinio que demandan nuevas soluciones: seguridad y confianza de los pacientes, colaboración entre en el ecosistema de las partes interesadas, transacciones eficientes entre industria y clientes o proporcionar formas fiables de cuidados de la salud. Todos ellos retos accesibles a blockchain. «Farma y salud dan un paso al frente», titula Dioni Nespral. Sirvan de ejemplo la gestión farmacéutica, la distribución no fraudulenta de medicamentos o el control de ensayos clínicos (por ej., iSolve <isolve.io>, BlockRx™ <blockrx.com>). También la relación entre los agentes en el ámbito de la salud y los pacientes. Por ejemplo, Blockchain Health Co ® [*Blockchain technology revolutionizes the relationship between medical researches and users*, <blockchainhealth.co>] busca una relación directa entre pacientes e investigadores; *The BlockRx Project* explora la posibilidad de recopilar datos de los pacientes para reducir costes y acelerar los resultados de las investigaciones a través de la expansión de un conocimiento conestado y distribuido; Guardtime's KSI ® *technology*, impulsado por el gobierno de Estonia, busca garantizar la seguridad y, a la vez, la constante actualización de los historiales clínicos mediante una base de datos descentralizada; PokitdoK's *platform* [*Accelerate your healthcare application development and integration*, <pokitdok.com>] conecta entre sí pacientes y médicos. A modo de conclusión: blockchain cobra todo su significado en *The Precision Medicine Initiative Cohort Program*.

## **Melancolía**

Sin embargo, cuando nos adentramos en *Second Machine Age*, surge la pregunta de si este panorama digital no reiniciará la necesidad de profesionales de la salud, comenta Erik Brynjolfsson. Al menos nos quedarán la traumatología, la ignota evolución microbiana y, en el marco de las preguntas más ambiciosas, la entelequia aristotélica del tamaño y la forma finales. El médico británico Robert Coope publicó, en 1952, una antología: *The Quiet Art*. El título, comenta David Weatherall, está tomado de la *Eneida* de Virgilio: «[...] prefirió conocer las virtudes de las yerbas y trazas de las curas y ejercer sin renombre sus artes de no sonada fama». El libro incluye una referencia de un trabajo publicado en *The Practitioner*, una revista inglesa destinada a médicos generalistas, escrito por Sir Arthur Hall, en 1941: «*Medicine however much it develops must always remain an "applied science" and one differing from all the rest in that the application is to man himself. Where there no sick persons there would be no need for Medicine, either the Science or the*

*Art. So long as there are both, both will be necessary. The application of its Science, to be of value, must be made in such a way that it will produce the máximum of relief to the sick man. This calls for certain qualities in the practising physician which differ entirely from anything required in the practice of the other applied sciences. Herein lies the Art of Medicine. The need for it is as great today as it ever was, or ever will be, so long as human sickness continues».*

Pero ¿qué es el arte de la Medicina? «*Appart from clinical and pastorall skills, good doctoring requires an ability to cut through many of the unexplained manifestations of disease, to appreciate what is important and what can be disregarded, and hence to get to the core of the problema, knowing when scientific explanation has failed and simple kindness and empiricism must take over. This is the real art of clinical practice».*

---

### **Notas y Referencias**

Advisory Committee to the NIH Director, *Digital Health Data in a Million-Person Precision Medicine Initiative Cohort*, <https://www.nih.gov/allofus-research-program/digital-health-data-million-person-precision-medicine-initiative-cohort>.

Arky RA, “The family business – To educate” (Shattuck Lecture), *N Engl J Med* 2006; 354 (18): 1922-6.

Azorín (José Martínez Ruíz, 1837-1967), «Prólogo» del autor, *Los Médicos* (Selección de J. García Mercadal), Valencia: Ediciones Prometeo, 1966; pg. 9-12.

Berzofsky JA, “Cross-fertilization among fields: A seminal event in the progress of biomedical research”, *J Clin Invest* 1994; 94: 911-8.

Bethel D, “Doctor dinosaur: Physicians maynot be exempt from extinction”, *KevinMD.com* Nov. 9, 2013; <https://www.kevinmd.com/blog/2013/11/physicians-exempt-extinction.html>.

Biología de sistemas: Brenner S, “Theoretical biology in 3<sup>rd</sup> millennium”, *Phil Trans R Soc Lond B* 1999; 354: 1963-5. *Ibidem*, “Sequences and consequences”, *Phil Trans R Soc B* 2010; 365: 207-12. Sydney Brenner fue cogalardonado junto con H. Robert Horvitz y John E. Sulson, con el Premio Nobl de Fisiología o Medicina 2002, por «por sus investigaciones sobre la regulación del desarrollo de los órganos y la muerte celular programada».

Black J, “The progressive triumph of physiology over molecular biology”, citado en Boyd & Noble; Preface, pg. ix. Sir James W Black fue cogalardonado con Gertrude B. Elion y George H. Hitchings por «sus descubrimientos de fármacos eficaces».

Boyd CAR, Noble D, *The Logic of Life. The Challenge of Integrative Physiology*. Oxford: Oxford University Press, 1993.

Brynjolfsson E, McAfee A, *The Second Machine Age. Work, Progress, and Prosperity in a Time of Brilliant Technologies*, New York&London: WW Norton & Company, 2014.

Burnham JC, “American Medicine’s Golden Age: What happened to it? ”, *Science* 1982: 215 (4539): 1474-9.

Cannon WB, *The Wisdom of the Body*, New York: The Norton Library-WW Norton & Co Inc, 1963, revised and enlarged ed (1st ed, 1932).

Casalino LP, citado en: TH Lee *et al.*

Ciclo de sobreexpectación (*Hype Cycle*). Representación gráfica de la madurez, adopción y aplicación comercial de una tecnología específica. El término fue acuñado por Gartner®, una casa de análisis/ investigación, basada en los EE.UU., que proporciona opiniones, consejos y datos sobre la industria de las TIC a nivel mundial. Desde 1995, Gartner ha utilizado el ciclo de sobreexpectación para caracterizar el entusiasmo sobredimensionado y la subsiguiente decepción que ocurre habitualmente en la introducción de nuevas tecnologías. El ciclo de sobreexpectación de Gartner se compone de cinco fases: 1. Lanzamiento; 2. Pico de expectativas sobredimensionadas; 3. Abismo de desilusión; 4. Rampa de consolidación, y 5. Meseta de productividad. El término se utiliza ahora de forma generalizada en el marketing de las TIC.



[https://es.wikipedia.org/wiki/Ciclo\\_de\\_sobreexpectaci%C3%B3n](https://es.wikipedia.org/wiki/Ciclo_de_sobreexpectaci%C3%B3n)

Cohn AE, “Purposes in medical research: An introduction to the Journal of Clinical Investigation”, *J Clin Invest* 1924; 1 (1): 1-11.

Collins FC, “Reengineering translational science: the time is right”, [www.ScienceTranslationalMedicine.org](http://www.ScienceTranslationalMedicine.org) 2011; 3 (90): 1-6.

Collins FS, Varmus HE, “A new initiative on precision medicine”, *N Engl J Med* 2015; 372:793-5. Harold Varmus fue cogalardonado junto con Michael J. Bishop con el Premio Nobel de Fisiología o Medicina 1989 por su descubrimiento del origen celular de los oncogenes retrovirales.

Committee on Prospering in the Global Economy of the 21st Century: An Agenda for American Science and Technology. Committee on Science, Engineering, and Public Policy. The National Academies, *Rising Above the Gathering Storm. Energizing and Employing America for a Brighter Economic Future*, Washington, DC: The National Academies Press, 2007. Thomas Arrison, rapporteur. Planning Committee for the Convocation on Rising Above the Gathering Storm TWO YEAR LATER. Committee on Science, Engineering, and Public Policy. The National Academies, *Rising Above the Gathering Storm TWO YEAR LATER. Accelerating Progress Toward a Brighter Economic Futures*, Washington, DC: The National Academies Press, 2009.

Committee on ... *Research at the Intersection of the Physical and Life Sciences*. Washington DC: The National Academies Press, 2010.

Committee on A Framework for Developing a New Taxonomy of Disease. Board on Life Sciences. Division on Earth and Life Studies. National Research Council of the National Academies, *Toward Precision Medicine: Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease*, Washington, DC: The National Academies Press, 2011; [www.nap.edu](http://www.nap.edu).

Committee on Key Challenge Areas for Convergence and Health, Board on Life Sciences, Division on Earth and Life Studies, *Convergence. Facilitating Transdisciplinary Integration of Life Sciences, Physical Sciences, Engineering, and Beyond*, Washington DC: National Academies Press, 2014.

Cohn AE, "Purposes in medical Research", *J Clin Invest* 1919; 1: 1-11.

Cooke M, Irby DM, Sullivan W, Ludmerer KM, "American medical education 100 years after the Flexner Report", *N Engl J Med* 2006; 355 (13): 1339-1344 (1° de la serie de 7 artículos sobre "Medical Education" publicados por la revista durante el año 2006).

Coope R, *The Quiet Art*, Edinburgh: E & S Livingstone, 1952.

Copeland B, "Convergence is innovation for health care, but convergence to what?", *Deloitte-Health Care Current*, April 10, 2018.

Dal J, Wang X, Ayala FJ, "Medical informatics and the 'three long, one short' problema of large urban hospitals in China", *JAMA* 2016; 316 (3): 269-70.

Deloitte ®, *Life Sciences & Health Care*, <https://www2.deloitte.com/us/en/industries/life-sciences-and-health-care.html>. *Ibidem*, 2018 *Global and US health care Outlook. The evolution of smart health care*. <https://www2.deloitte.com/content/dam/Deloitte/global/Documents/Life-Sciences-Health-Care/gx-lshc-hc-outlook-2018.pdf>. *Ibidem*, *Healthcare and Life Sciences Predictions 2020. A bold future?*, <https://www2.deloitte.com/content/dam/Deloitte/global/Documents/Life-Sciences-Health-Care/gx-lshc-health-care-and-life-sciences-predictions-2020.pdf>.

Ebert RH, "Flexner's model and the future of medical education", *Academic Medicine* 1992; 67 (11): 737-42.

European Commission (Günther Oettinger, commissioner), *Blueprint on Digital Transformation of Health and Care for Ageing Society*, 15/01/2017. Kardas P, "Europe opens a new era in digital revolution", *Digital Med* 2017; 3 (1): 6-10.

Flexner A, "Medical education in the United States and Canada: a report to the Carnegie Foundation for the Advancement of Teaching", *Bulletin No. 4*. New York: Carnegie Foundation, 1910.

Fred HL, "Hyposkillia: Deficiency of clinical skills", *Texas Heart Institute Journal*, 2005, 32 (3): 255-257. Ver: Naisbitt J, Naisbitt N, Philips D, *High Tech High Touch: Technology and Our Accelerated Search for Meaning*, London: Nicholas Brealey Publishing, 1999.

García Barreno P, "High-tech low-touch", *Biotech* 2009; 11 (June-July): 62-4.

Glickman RM, "The future of the physician scientist", *J Clin Invest* 1985; 76: 1293-1296.



Goldstein JL, “On the origin and prevention of PAIDS (Paralyzed Academic Investigator’s Disease Syndrome)”, *J Clin Invest* 1986; 78: 848-54.

Goldstein JL, Brown MS, “The clinical investigator: bewitched, bothered, and bewildered – but still beloved”, *J Clin Invest* 1997; 99 (12): 2803-12.

Hall A, citado por David Weatherall; pg. 343.

Hester RL, Iliescu R, Summers R, Coleman TG, “Systems biology and integrative physiological modelling”, *J Physiol* 2011; 589: 1053-60.

Heywood J, “patientslikeme”, <https://www.patientslikeme.com/>.

Hodson R, ed., “The Future of Medicine (Nature Outlook)”, *Nature* 2018; 555 (7695): S1-S29.

Hood L, Auffray C, “Participatory medicine: a driving force for revolutionizing healthcare”, *Genome Medicine* 2013; 5 (12): 110-3.

Höring H, Marincola E, Marincola FM, “Obstacles and opportunities in translational research”, *Nat Med* 2005; 11 (7): 705-8.

Johns MME, “Foreword”, CD De Angelis, ed, *The Johns Hopkins University School of Medicine. Curriculum for the Twenty-first Century*, Baltimore&London: The Johns Hopkins University Press, 1999.

Jones R, “The impact of molecular medicine on health services”, *Nat Med* 1996; 2: 959-60.

Jonsen AR, Durfy SJ, Burke W, Motulsky AG, “The advent of ‘unpatients’”, *Nat Med* 1996; 2 (6): 622.

Katz J, *The Silent World of Doctor and Patient (Foreword by AM Capron)*, Baltimore&London: Johns Hopkins University Press, 2002.

Kelly K, “Better than human: Why robots will –and must-. Take our jobs”, *Wired* Dec. 24, 2012; <https://www.wired.com/2012/12/ff-robots-will-take-our-jobs/>.

Khosla V, citado en: M Marshall.

Kocovic P, “Four laws for today and tomorrow”, *Journal of Applied Research and Technology* 2008; 6 (3): 133-46.

Kondratieff (Ondas de). Las ondas de Kondrátiev, también llamadas ciclos largos de la actividad económica, son descritas como fluctuaciones cíclicas de largo plazo. Deben su nombre al economista soviético Nikolái D. Kondrátiev (1892-1938). La duración de cada onda o ciclo largo varía entre 47 y 60 años, durante los cuales se alternan un período de alto crecimiento, en el cual las coyunturas de prosperidad son más marcadas y duraderas, y un período de crecimiento relativamente lento, en el cual las crisis son más fuertes y las depresiones más prolongadas. A diferencia del ciclo económico “corriente” corriente de 7 a 10 años de duración, la mayoría de los economistas consideran que la evidencia no es suficiente para probar la existencia del ciclo largo, pero economistas destacados han apoyado esta hipótesis a partir del economista austro-estadounidense Joseph A. Schumpeter (1883-1950). Kondrátiev ND, “Los grandes ciclos de la actividad económica”, G Haberler, ed., *Ensayos sobre el Ciclo Económico*, México: Fondo de

Cultura Económica, 2ª ed., 1956; pg. 35-56. Schumpeter J A (1935), “Análisis del Cambio Económico”; G Haberler, ed., *Ensayos sobre el Ciclo Económico*, México: Fondo de Cultura Económica, 2ª ed., 1956; pg. 17-34. *Ibidem* (1939), *Business Cycle: A Theoretical Historical and Statistical Analysis of the Capitalist Process*, Porcupine Pr, Philadelphia, 1989; traducción al castellano de Jordi Pascual -*Ciclos económicos: análisis teórico, histórico y estadístico del proceso capitalista-*, Zaragoza: Prensas Universitarias, 2002.

Krawiek RJ, Housman D, White M, Filipova M, Quarre F, Barr D *et al.*, *Blockchain: Opportunities for Health Care*, UK: Deloitte, 2016.

Lee TH, Casalino LP, Fisher ES, Wilensky GR, “Perspective roundtable: Creating accountable care organizations”, *N Engl J Med* 2010; 363: e23; <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp1009040>.

Lewontin RC, Rose S, Kamin LJ, *Not in Our Genes, Biology, IDEology, and Human Nature*, New York: Pantheon Books, 1984.

Ley de Gilder (George F. Gilder), “Metcalfé’s Law and legacy”, *Forbes ASAP*, Sept. 13, 1993.

Ley de Metcalfe (Robert M. Metcalfe, co-inventor (David R Boggs) de *Ethernet*), “Ethernet: Distributed packet-switching for local computer networks”, *Communication of the Association for Computing Machinery*, 1976; 19 (7): 395-404. *Ibidem*, “Metcalfé’s Law after 40 years of Ethernet”, *Computer* 2013; 46 (12): 26-31 [“*Metcalfé’s law implies a critical mass point in network size, after which network value begins to exceed its cost. The critical mass point is roundly given by the ratio of the cost of the network to the value of network participation. In the Internet, this ratio has been going rapidly to zero. Why? [...] Of course, Moore’s law isn’t an inevitable law of nature – it’s moore a self-fulfilling prophecy tthat relies on continuing investment decisions at many levels among semiconductor scientists and engineers, chipmakers, and device makers. And so too should we continue investing in Internet/Ethernet technology and thereby increase freedom and prosperity, Build it, and they will come*”].

Ley de Moore (Gordon E. Moore), “Cramming more components onto integrated circuits”, *Electronics* 1965; 38 (8): 114-7. Tom Simonite escribió: “Moore’s Law is dead. Now what? ” (*MIT Technology Review*, May 13, 2016). Y, Mark Patrick: “Is Moore’s Law still the law? ”, *Electronics Weekly.com*, 22<sup>nd</sup> Sept. 2017.

López González E, *Hic Sunt Leones: el futuro del dinero. De la digitalización a la tokenización de la economía*, Discurso de ingreso en la Real Academia de Ciencias Económicas y Financieras, Barcelona 2018.

Marshall M, “Vinod Khosla says technology will replace 80 percent of Doctors – Sparks indignation”, [www.venturebeat.com](http://www.venturebeat.com), Sept. 02, 2012.

McMullan D, “What is personalized medicine?“, *Genome*, Augst 3, 2014; <http://genomemag.com/what-is-personalized-medicine/>.

Medicina molecular: Culliton BJ, “Editorial: Molecular medicine in a changing world” *Nat Med* 1995; 1:1. *Ibidem*, “Editorial: Clinical investigation: an endangered science”, *Nat Med* 1995; 1: 281. *Ibidem*, “Editorial: The hostile takeover of medicine”, *Nat Med* 1995; 1: 719.

Medicina traslacional: Editorial, “Physician-Scientists: Mind the Gap”, *Nat Med* 2000; 6: 605. “Editorial. Lost in clinical translation”, *Nat Med* 2004; 10: 879. *Ibidem*, “Lost in translation”, *Nat*



*Neurosci* 2004; 7: 1281. *Ibidem*, “Lost in translation – Basic science in the era of translational Research”, *Infect Immun* 2010; 78 (2): 563-6.

Meskó B, *The Guide To The Future Of Medicine. Technology AND The Human Touch*, Webicina Kft. 2014.

Milewicz DM, Lorenz RG, Dermody TS, Brass LF, “Rescuing the physician-scientist workforce: the time of action is now”, *J Clin Invest* 2015; 125 (10): 3742-7.

Mischel PS, “Lost – and found – in translation”, *J Clin Invest* 2011; 121 (8): 3357-9.

MobiHealthNews, [www.mobihealthnews.com](http://www.mobihealthnews.com).

Munroe JB, “A coalition to drive personalized medicine forward”, *Future Med* 2004; 1: 9-13.

Muoio D, «In-depth: defining the burgeoning field of digital therapeutics», *mobihealthnews*, March 2018; <http://www.mobihealthnews.com/content/depth-defining-burgeoning-field-digital-therapeutic>.

Nathan DG, Varmus HE, “The National Institutes of Health and clinical research: a progress report”, *Nat Med* 2000; 6: 1201-4.

Nespral D, «Farma y salud dan un paso al frente», A Preukschat, coord., *Blockchain: La revolución industrial de internet*, Barcelona: Gestión 2000-Grupo Planeta, 2017; pg. 68-71.

Noble D, “Editorial”, *J Royal Soc Interface Focus* 2011; 1: 1-2. *Ibidem*, “Editorial. Systems: What’s in a name?”, *Physiology* 2011; 26: 126-8. *Ibidem*, “Topical review. Neo-Darwinism, the modern synthesis and selfish genes: are they of use in physiology?”, *J Physiol* 2011; 589: 1007-15.

Noble D, Jablonka E, Joyner MJ, Müller GB, Omholt SW, “Editorial. Evolution evolves: physiology returns to centre stage”, *J Physiol* 2014; 592 (11): 2237-44.

Nurse PM, “Horizons: Life, logic and information”, *Nature* 2008; 454: 424-6. *Ibidem*, “Emerging themes in biology: hints for the future”, *Cell* 2014; 157 (1): 272. Paul M Nurse fue cogalardonado junto con Leland H. Hartwell y Tim Hunt con el Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2001, por sus descubrimientos de los reguladores clave del ciclo celular.

Osler W, citado en: AI Tauber.

Panetta K, “Gartner’s top 10 ‘strategic’ technology trends for 2017”, <https://www.gartner.com/smarterwithgartner/gartners-top-10-technology-trends-2017/>. “Top trends in the Gartner hype cycle for ‘emerging’ technologies 2017”, <https://www.gartner.com/smarterwithgartner/top-trends-in-the-gartner-hype-cycle-for-emerging-technologies-2017/>. “Gartner top 10 ‘strategic’ technology trends for 2018”, <https://www.gartner.com/smarterwithgartner/gartner-top-10-strategic-technology-trends-for-2018/>.

Parmar A, “Topol says machines will be vital to healthcare transformation. New Doc-patient partnership”, [www.medicitynews.com](http://www.medicitynews.com), sept. 06, 2012.

Precision Medicine Initiative (PMI) Working Group Report to the Advisory Committee to the Director, NIH, *The Precision Medicine Initiative Cohort Program – Building a Research Foundation for 21st Century Medicine*, Sept. 17, 2015. «Precision medicine is an approach to disease treatment and prevention that seeks to maximize effectiveness by taking into account individual variability in genes, environment, and lifestyle [...] In order to achieve the President’s

*ambitious plan, the PMI Cohort Program (PMI-CP) will build a large research cohort of one million or more Americans that will provide the platform for expanding our knowledge of precision medicine approaches and that will benefit the nation for many years to come [...] The report includes recommendations in six areas critical to the development, implementation, and oversight of the PMI-CP: cohort assembly, participant engagement, data, biobanking, policy, and governance [...] Thanks to advances in genomic technologies, data collection and storage, computational analysis, and mobile health applications over the last decade, the creation of a large-scale precision medicine cohort is now possible in a way that it was not before [...] Concluding remarks. After careful consideration, the Working Group is unanimous and enthusiastic in supporting this endeavor. The Working Group is convinced that the time is right to mount this ambitious project to transform the understanding of factors contributing to individual health and disease, with conviction that success in this effort will advance the health of the United States» (del: Executive Summary).*

Rhodes FHT, *The Creation of Future. The Role of the American University*, Ithaca & London: Cornell University Press, 2001.

Roma P, Quarre F, Israel A, Johnston M & Flores A, *Blockchain. An Enabler for Life Science and Health Care*, UK: Deloitte, 2016,

Ruaño G, “*Quo vadis personalized medicine?*”, *Future Med* 2004; 1: 1-7.

Schumpeter JA, “The Process of Creative Destruction”, *Capitalism, Socialism and Democracy*, London: Routledge, 1942; pg. 81, cap. VII. Sin embargo, quién primero utilizó el concepto fue el sociólogo alemán Werner Sombart en su trabajo *Krieg und Kapitalismus*, München, 1913; pg. 207: “*Wiederum aber steigt aus der Zerstörung neuer schöpferischer Geist empor*” (“Sin embargo, de la destrucción emergerá un nuevo espíritu de creación”).

Seals DR, “Translational physiology: from molecules public health”, *J Physiol* 2013; 591 (14): 3457-69.

Sharp PA, Cooney CL, Lees J, Sasisekharan R, Yaffe MB, Bhatia SN, Jacks TE, Lauffenburger DA, Langer R, Hammond PT, Sur M, eds, *The Third Revolution: The Convergence of the Life Sciences, Physical Sciences, and Engineering*, Washington DC: MIT, 2011. National Research Council of the National Academies-Committee on Key Challenges Areas for Convergence and Health-Board on Life Sciences-Division on Earth and Life Study, *Convergence: Facilitating Transdisciplinary Integretion of Life Sciences, Physical Sciences, Engineering, and Beyond*, Washington DC: The National Academies Press, 2014.

Sonin J, citado por Muoio D, «To achieve convenience, digital health will need to tackle data management», *mobihealthnews* January 05, 2018; <http://www.mobihealthnews.com/content/achieve-convenience-digital-health-will-need-tackle-data-management>. (Digital and Personal Connected Health Conference, Las Vegas, March 5, 2018).

Tauber AI, “The two faces of medical education: Flexner and Osler revisited”, *J Royal Soc Med* 1992; 85 (Oct): 598-602.

The Economist, *Squeezing Out The Doctor*, June 02, 2012.

Topol E, *The Creative Destruction of Medicine. How the Digital Revolution Will Create Better Health Care*, New York: Basic Books, 2012. *Ibidem*, “Individualized medicine from prewomb to

tomb”, *Cell* 2014; 157 (1): 241-53. *Ibidem*, *The Patient Will See You Now. The Future of Medicine Is in Your Hands*, New York: Basic Books, 2015.

Virgilio, *Eneida*, Introducción de Vicente Cristóbal, Traducción y notas de Javier de Echave-Sustaeta, Madrid: Editorial Gredos/Biblioteca clásica 166; libro xii, versos 396-397; pg. 531. La cita en D. Weatherall: «*it was his part to learn the powers of medicines and the practice of healing, and careles of fame, to exercise that quiet art*».

Waters H, “New \$10 million X Prize launched for tricorder-style medical device”, *Nature Med* 2011; 7 (7): 754

Warren JW, “The evolution of the clinical investigator”, *J Lab Clin Med* 1983; 101 (3): 335-50.

Weatherall D, *Science and the Quiet Art. Medical Resarch & Patient Care*, Oxford: Oxford University Press, 1995; pg. 343, 345.

Wyngaarden JB, “The clinical investigator as an endangered species”, *N Engl J Med* 1979; 301 (23): 1254-9.

Zerhouni EA, “Medicine. The NIH Roadmap”, *Science* 2003; 302 (5642): 63-72. *Ibidem*, “Translational and clinical science – Time for a new vision”, *N Eng J Med* 2005; 353: 1621-1623.