



PUBLICACIONES DE LA
ACADEMIA NACIONAL DE
MEDICINA DE MÉXICO

CONFERENCIA

DR. MIGUEL F. JIMÉNEZ:

**“LA GENÉTICA HUMANA.
PARTITURA PARA LA SALUD
PÚBLICA EN EL SIGLO XXI”**

Dr. Fabio Salamanca Gómez

24 de junio, 2026

CONFERENCIA

DR. MIGUEL FRANCISCO JIMÉNEZ:

“LA GENÉTICA HUMANA. PARTITURA PARA LA SALUD PÚBLICA EN EL SIGLO XXI”

Dr. Fabio Salamanca Gómez



Si consideramos la visión Borgiana, el olvido es una forma de triunfos sin festejos, un vacío final que, sin embargo, requiere ser merecido! No hay que olvidar que nuestra Academia en su Fundación en 1864 contó con la ilustre presencia de Miguel Francisco Jiménez quien formó parte de la Comisión Científica, Literaria y Artística de México! Dos años más tarde, ya en el México independiente, la Academia alcanzó su nombre actual!

Agradezco profundamente a Raúl Carrillo Esper, Presidente, y a los integrantes de la Mesa Directiva esta honrosa distinción! Deseo agradecer, igualmente, la presencia en esta Sesión del Dr. David Kershenovich, Secretario de Salud, de los integrantes del Presidium, de las Académicas y Académicos Numerarios, Titulares, Honorarios y de Nuevo Ingreso que hoy nos acompañan. Señoras y Señores:

Esta es una honrosa distinción que asumo con emoción, con gratitud y con plena conciencia del significado histórico de este acto.

Miguel Francisco Jiménez fue un distinguido médico nacido en Amozoc, Puebla, en 1813, que inicialmente realizó trabajos sobre tifo y tifoidea, pero cuyas investigaciones de mayor relevancia atañen al absceso hepático amibiano y su abordaje terapéutico: con el drenaje del absceso logró disminuir la mortalidad de los pacientes en más del 30 por ciento!- Estos hallazgos le permitieron tener amplio reconocimiento nacional e internacional.

El horizonte de la Investigación Científica del siglo XX contempló el desarrollo de la Física. La estructura del átomo. La teoría de la Relatividad, la mecánica cuántica, la comprensión del universo, transformaron la manera de concebir La naturaleza. Reviste notable interés que

eminentes físicos, varios de ellos acreedores al Premio Nobel, contribuyeron de manera notable al desarrollo de la Genética! La vida, desde esta perspectiva, aparecía como un problema de estructura, de información, de orden y de simetría. Los avances de la Investigación Científica han cambiado el panorama y han implicado que la Genética y la Genómica hayan predominado en la segunda mitad del siglo XX y en los albores del siglo XXI.

En nuestro medio, hace más de 50 años, en el marco de la multi e interdisciplina que he intentado fomentar por largos años, y desde la Sociedad Médica del Hospital de Pediatría de este mismo Centro Médico Nacional, tuve el privilegio de invitar, junto con Carlos Manzano, distinguido amigo, notable radiólogo pediatra, a dictar una Conferencia Magistral, a Marcos Moshinsky, Director del Instituto de Física de la UNAM, intitulada “La simetría de la Naturaleza”, en el aula magna del Hospital.

La Conferencia tuvo un éxito rotundo y en ella Marcos se refirió a las categorías de las simetrías en la naturaleza clasificadas en obvias, como las bilaterales de muchos organismos vivos, y aquellas profundas que la investigación científica descubre día con día. Algunos seres, como los humanos tenemos simetría bilateral con respecto a un plano vertical que pase por su eje central, otros como la medusa tienen mayor simetría porque la revela sobre un plano vertical, horizontal o incluso de 45 grados!

La doble hélice sigue siendo una de la imágenes científicas más poderosas de nuestro tiempo. Es bella, precisa, casi musical. Pero, como toda imagen, puede inducirnos también a una simplificación.

También hay simetrías ocultas como las de las órbitas elípticas de los planetas descritas por Kepler, y simetrías

ocultas relacionadas con el concepto del tiempo, como olas que describió Eistein con relación al marco espacio-temporal. La conferencia concluyó con la presentación del DNA, prodigiosa molécula que tiene una hermosa arquitectura de simetría helicoidal!

Sin embargo, esta es una imagen estática, en un plano. Durante décadas hemos hablado del Genoma Humano como si fuera un plano, como si fuera un diseño preciso y autosuficiente destinado a ejecutarse casi mecánicamente. Esta idea tiene gran fuerza didáctica porque imagina al ADN como un código maestro que revela, como lo afirmó Crick, el secreto último de la vida y, acaso, la esencia biológica de la enfermedad. Gracias a los sorprendentes y trascendentales avances de la Genética y la Genómica funcional, hoy, en esta Conferencia Magistral, quisiera que contempláramos ,más bien, esta molécula con una novedosa metáfora, como la maravillosa partitura en la que se ejecuta permanentemente una singular sinfonía, de acuerdo con íntimos mecanismos de regulación y con muy sutiles y permanentes interacciones con el medio ambiente, que hace que seamos lo que somos, lo que anhelamos, lo que soñamos y lo que seguiremos evolucionando por los años venideros, en este planeta cada vez mayormente amenazado por devastadoras catástrofes, muchas de ellas fraticidas!

Una partitura, como sabemos, no se agota en la tinta que aparece sobre el papel. Las notas siguen siendo las mismas, pero su ejecución tiene casi variaciones infinitas! Depende de múltiples factores relacionados con el contexto del tiempo, de la sensibilidad y capacidad del interprete y del ambiente en el que la música cobra vida. Así, la secuencia genómica puede dar lugar a expresiones biológicas distintas según el momento del desarrollo, las interacciones con el medio ambiente, las exposiciones nocivas acumuladas y, desde luego, la trayectoria y la estructura de cada población.

Es claro que esta manera de entender la Genética, implica reconocer que no hay una relación lineal ni automática entre genes y fenotipos. El Gen no es necesariamente destino! Este depende de una compleja trama de modulaciones, silencios, acentos y variaciones, La Biología Humana no se deja leer como un diseño simple. Por el contrario, exige ser interpretada!

Esta diferencia pudiera parecer sutil cuando en el ejercicio clínico atendemos al paciente y su familia, cuando el interés se centra, con toda razón, en la persona concreta, en su padecimiento y en los riesgos

que conlleva. Pero se torna decisiva y crítica cuando tornamos la mirada hacia la Salud Pública. Porque en este nivel ya no basta con preguntarse qué significado tiene una variante o polimorfismo genómico en un solo individuo sino que debe considerarse su mayor significado en el conjunto de esa población y analizar su interrelación con las condiciones sociales y ambientales y, por sobre todo, el uso prudente, justo y científicamente sólido que se le dé a ese conocimiento.

En el presente Siglo XXI, comprender la Genética Humana no consiste solamente en leer mejor la secuencia del Genoma. Consiste en interpretar mejor esta partitura biológica con rigor científico, con conciencia histórica y con amplio sentido social. Esta tarea, me parece, es una de las más trascendentes y también una de las más fascinantes, para la Salud Pública contemporánea.

Los avances más relevantes de los últimos años, están indisolublemente ligado al proyecto de investigación más importante jamás contemplado por la Humanidad en el campo de la Biomedicina: El Proyecto del Genoma Humano, encaminado a secuenciar los tres mil millones de basase nitrogenadas de nuestro genoma haploide. Este Proyecto ha implicado una revolución en el ejercicio profesional médico! Deseo destacar, en esta presentación, el notable hecho de que desde sus inicios este trascendente Proyecto destinó parte de su presupuesto inicial al estudio cuidadoso de las importantes repercusiones Éticas. Legales y Sociales que eran previsibles desde su alborada.

A tal punto que la Medicina Preventiva ha alcanzado las fases de la Medicina Predictiva, Personalizada y de Precisión: Con años de anticipación al cuadro florido de las manifestaciones clínicas, es posible identificar a quién recibió el gen mutado responsable de una grave y limitante patología clínica. Igualmente el horizonte del Diagnóstico Prenatal de graves trastornos se amplió considerablemente con estas nuevas metodologías de las que han surgido más recientemente la Genómica ha promovido el advenimiento no sólo de la Medicina Genómica sino también de otras áreas de gran relevancia social y económica tales como la metabolómica, la transcriptómica, la Genómica Forense, la Genómica Ambiental, la Genómica Industrial. la epigenética y la farmacogenómica. La Farmacogenómica fue precedida por varias décadas por la Farmacogenética, la cual puso de relieve el efecto de la variabilidad genética de un individuo que determina si responde o nó a los fármacos que le son recetados por el médico. Por esta razón la administración de fármacos implica una valoración ética, ya que debe tomarse en consideración el

equilibrio entre su administración, los beneficios esperados y las reacciones adversas que pudieran presentarse y que, implicarían, entonces, un incremento de la morbilidad, e incluso de la mortalidad de los pacientes. Administrar a sujetos NO RESPONDEDORES, algún fármaco, no solo les trae complicaciones sino implica un notable e injustificado incremento en los costos de la atención a la salud pública, circunstancia aún más desventajosa en los países en vías de desarrollo que afrontan presupuestos siempre deficitarios para la atención a la salud.

Los desarrollos mencionados y otros más recientes, como la terapia génica, la transformación de células somáticas, el empleo de células embrionarias y las prodigiosas herramientas surgidas de la Edición de Genes, con las enormes potencialidades derivadas de la Edición de Genes con las Técnicas de CRISPR/Cas9 y la manipulación del genoma de células somáticas y células embrionarias se ha revolucionado el Asesoramiento Genético y han surgido numerosas inquietudes y preocupaciones Éticas, Legales y Sociales.

Todos estos desarrollos, han cambiado radicalmente el panorama de la atención a la Salud, con el nacimiento de la SALUD GLOBAL: Por consiguiente, La GENÓMICA es la Ciencia que estudia el contenido, el funcionamiento, el origen y la evolución de los genomas de los seres vivos. Se ha enriquecido con el aporte de otras disciplinas y metodologías, como la bioquímica, la biología molecular, la informática, la estadística, la física, la antropología, la paleo arqueología, y la inteligencia artificial, entre otras. Asimismo, guarda estrecha relación con áreas más recientes de estudio tales como la proteómica, la Sus prodigiosos avances deben mucho a las tecnologías de secuenciación del DNA, a las técnicas para analizar genomas completos de los organismos, a los avances de la bioinformática, de la inteligencia artificial y, más recientemente, de la edición de genes con las técnicas de CRISPR/Cas9, así como la manipulación del genoma de células somáticas y células embrionarias, han surgido numerosas inquietudes y repercusiones Éticas, Legales y Sociales.

En el campo de la oncogenética, por ejemplo, el avance ha sido sorprendente: No solo se han descrito alteraciones cromosómicas útiles para establecer el diagnóstico y el pronóstico de entidades malignas, sino ha permitido también establecer con claridad el apotegma que el gen NO es necesariamente destino: Se necesita la ejecución de esta maravillosa sinfonía que todos llevamos en nuestro genoma, con la precisa intervención de factores ambientales que participan en el fenómeno de la regulación genética!

Si el genoma es una partitura, conviene recordar que no fue escrita de una sola vez, ni para responder a las necesidades del mundo actual, por el contrario, es el resultado de una larga historia evolutiva, elaborada no con perfección, sino con ajustes sucesivos y soluciones provisionales acumuladas a lo largo del tiempo.

Con frecuencia contemplamos a la enfermedad como si fuera una anomalía que altera un diseño biológico esencialmente correcto. Pero la evolución nos obliga a matizar esa intuición. La selección Natural no implica una ingeniería de precisión. Es, más bien, un proceso histórico ciego que favorece rasgos útiles en determinados ambientes y en ciertos momentos, sin garantía alguna de que esos mismos rasgos sigan siendo exitosos en entornos distintos.

Ésa es una de las lecciones más importantes del pensamiento evolutivo aplicado a la medicina y a la salud pública: muchas de nuestras vulnerabilidades actuales no son simples “errores” del organismo, sino el resultado de compromisos biológicos que en algún momento ofrecieron ventajas relativas. La evolución, por decirlo así, no produce organismos ideales; produce organismos suficientemente viables para sobrevivir y reproducirse en contextos concretos.

Esto se aprecia con claridad en los llamados trade-offs evolutivos. Un rasgo que ofrece protección en un aspecto puede generar fragilidad en otro. La respuesta inflamatoria, por ejemplo, es indispensable para defendernos de infecciones y reparar tejidos; pero esa misma capacidad protectora puede, en determinadas circunstancias, contribuir a enfermedades autoinmunes o inflamatorias crónicas. Lo que en un contexto fue defensa, en otro puede convertirse en carga.

Algo semejante ocurre con las enfermedades metabólicas. Durante gran parte de la historia humana, la escasez fue una amenaza mucho más frecuente que la abundancia. En ese marco, resultaban ventajosos ciertos mecanismos orientados a conservar energía y aprovechar al máximo los recursos disponibles. Sin embargo, esos mismos mecanismos, en ambientes caracterizados por sedentarismo y disponibilidad constante de alimentos hipercalóricos, pueden favorecer obesidad, diabetes y otras alteraciones metabólicas. No hemos cambiado biológicamente al ritmo con que ha cambiado nuestro entorno.

Ese desfase entre adaptaciones antiguas y ambientes nuevos —lo que hoy llamamos evolutionary mismatch— ayuda a entender por qué enfermamos como enfermamos. Y ayuda también a comprender que la

susceptibilidad a las infecciones, a los trastornos inmunológicos o a múltiples enfermedades crónicas no puede interpretarse únicamente como falla individual. En muchos casos, expresa la persistencia de una biología moldeada para condiciones que ya no son las nuestras.

La perspectiva evolutiva tiene, por ello, un valor intelectual y práctico considerable. Nos recuerda que la genética no sólo puede señalar asociaciones entre variantes y enfermedades; también puede iluminar la lógica histórica de nuestras vulnerabilidades. No responde únicamente a la pregunta de por qué enfermamos, sino a una pregunta más profunda: por qué enfermamos precisamente de esta manera y no de otra. Por eso, la perspectiva evolutiva tiene valor intelectual y práctico considerable. Nos recuerda que la Genética no sólo señala asociaciones entre variantes y enfermedades, sino ilumina con claridad meridiana la lógica histórica de nuestras vulnerabilidades. No responde solamente a la pregunta de por qué enfermamos sino a una pregunta más profunda: por qué lo hacemos precisamente de esa manera y no de otra.

No escapan las implicaciones trascendentales que esta visión tiene para la Salud Pública. Porque una política sanitaria verdaderamente inteligente no debería limitarse a corregir daños una vez que aparecen; debería también entender las tensiones entre nuestro patrimonio genético heredado y los ambientes que hemos modificado y construido. En esta íntima interacción entre pasado evolutivo y presente social se juega una parte decisiva del perfil contemporáneo de la enfermedad.

El enfoque epigenético

Si la perspectiva evolutiva muestra claramente que la Genética Humana es también una herencia de compromisos históricos, la Epigenética permite entender algo igualmente trascendente: que la herencia no se expresa nunca en el vacío. Por el contrario, se expresa en el tiempo, en un organismo en desarrollo, y en una sutil y permanente interacción con el entorno.

Conviene, desde luego, ser precisos. La epigenética no significa que los genes dejen de importar, ni que el ambiente pueda reescribir a voluntad la biología humana. Tampoco autoriza esas versiones simplificadas, tan seductoras como engañosas, según las cuales casi todo sería moldeable con suficiente voluntad o con la intervención adecuada. La Epigenética no sustituye a la Genética: la complementa. Nos ayuda a comprender

cómo una misma secuencia de ADN puede dar lugar a patrones distintos de actividad genómica según el contexto celular, el momento del desarrollo y las influencias ambientales acumuladas.

Para expresarlo de una manera directa, la partitura genética permanece, pero su interpretación puede variar. Y, por supuesto, la variación no es arbitraria. Está modulada por mecanismos biológicos concretos que regulan cuáles segmentos del genoma se activan, cuáles se silencian, en qué tejidos, en qué momentos y con qué intensidad. Lo decisivo aquí es que entre la secuencia genética y el fenotipo observable media una regulación dinámica, sensible al tiempo y al ambiente.

Esta idea adquiere mayor relevancia cuando consideramos las llamadas “ventanas críticas del desarrollo”. Hay periodos críticos tales como la gestación, las etapas tempranas de la diferenciación y el desarrollo, la infancia y la adolescencia, en los que el organismo muestra una especial plasticidad biológica. En esas etapas, la nutrición, el estrés, las infecciones, las exposiciones a agente tóxicos o mutagénicos, o las condiciones sociales adversas pueden dejar huellas duraderas en la organización y funcionamiento de algunos sistemas biológicos.

Esto constituye un terreno fértil y de enorme interés para la Salud Pública porque muchas exposiciones relevantes para la distribución de la enfermedad en las poblaciones no operan únicamente como causas inmediatas, sino también como influencias que, acumuladas a lo largo del curso de vida, modelan trayectorias de salud y vulnerabilidad. La desnutrición temprana, por ejemplo, no sólo puede producir carencias momentáneas; puede también alterar de forma persistente la regulación metabólica. De igual manera, el estrés crónico, especialmente cuando ocurre en etapas tempranas, puede afectar sistemas neuroendocrinos e inmunológicos con consecuencias permanentes.

Es conveniente precisar, sin embargo, que no todo efecto epigenético es permanente, ni toda modificación es necesariamente transmisible entre generaciones, ni mucho menos irreversible. Una de las virtudes de este campo es precisamente haber mostrado una combinación compleja de estabilidad y plasticidad. Algunos cambios pueden persistir; otros son parciales, reversibles o susceptibles de modulación ulterior. Y esta posibilidad de reversibilidad parcial tiene una importancia enorme: introduce una nota de prudencia, pero también de esperanza.

Desde la perspectiva de la Salud Pública, esto significa que el entorno importa biológicamente. Las desigualdades sociales, las condiciones ambientales, la calidad de la alimentación, la exposición a violencia o a contaminantes, y las experiencias acumuladas a lo largo de la vida no son simples “factores externos” yuxtapuestos a la biología. En muchos sentidos, penetran en ella, la modulan y contribuyen a configurar sus expresiones concretas.

La epigenética, bien entendida, ofrece, entonces, un puente particularmente fecundo entre la biología y el ambiente. Nos recuerda que la salud no depende sólo del genoma que heredamos sino también del modo cómo esa herencia es interpretada en circunstancias determinadas. Y, por ello mismo, refuerza la intuición central para la Salud Pública contemporánea: intervenir oportunamente sobre las condiciones de vida no significa actuar al margen de la biología, sino intervenir sobre uno de los caminos que transita la biología misma para expresarse.

De los individuos a las poblaciones

Hasta aquí he sugerido que la genética humana no puede entenderse como un guion rígido, sino como una partitura cuya interpretación depende de la historia evolutiva y del contexto biológico y ambiental. Pero cuando pasamos de la medicina individual a la salud pública, el cambio no es solamente de escala: es también de perspectiva.

La medicina clínica se pregunta, de manera muy legítima, qué significa un hallazgo genético para una persona concreta. La salud pública, en cambio, debe formular una pregunta distinta: qué significa ese hallazgo cuando se observa en el conjunto de una población. Y esa diferencia es decisiva. Porque lo que puede ser relevante a nivel individual no se traduce de manera automática en conocimiento útil para orientar políticas, prioridades o intervenciones colectivas.

En el ámbito clínico, el interés suele concentrarse en el riesgo individual: la probabilidad de que una persona desarrolle una enfermedad, responda a un tratamiento o presente determinada susceptibilidad. En salud pública, en cambio, lo que importa son las distribuciones. Importa cómo se reparte ese riesgo, cómo se agrupa en ciertos sectores sociales, cómo interactúa con condiciones ambientales, y cómo contribuye, junto con muchos otros factores, a configurar patrones de salud y enfermedad en poblaciones enteras.

Éste es un punto central. La genética, vista desde la salud pública, no puede leerse nota por nota, como si cada variante hablara por sí sola. Debe leerse como una partitura colectiva, en la que cuentan no sólo los elementos individuales, sino también su frecuencia, su distribución, su interacción y su significado dentro de contextos demográficos, sociales e históricos específicos.

Por eso la diversidad genética de las poblaciones no es un detalle secundario, sino una condición fundamental del análisis. Las poblaciones humanas no son biológicamente homogéneas. Tienen historias distintas de migración, patrones reproductivos, aislamiento relativo, adaptación local y exposición ambiental. Esa heterogeneidad influye en la frecuencia de variantes, en los patrones de susceptibilidad y en la manera misma en que se construye el conocimiento genómico. Lo que se observa en una población no puede simplemente extrapolarse, sin más, a otra.

En el campo de la oncogenética el avance ha sido sorprendente: No solo se han descrito alteraciones cromosómicas útiles para establecer el diagnóstico y el pronóstico de entidades malignas, lo que llevó al desarrollo de terapias blanco, sino ha permitido también establecer con claridad el apotegma que el gen NO es necesariamente destino: Se necesita la ejecución de esta maravillosa sinfonía que todos tenemos, con la precisa intervención de factores ambientales que también participan en el fenómeno de la regulación genética!

Un ejemplo notable que quisiera compartir con ustedes esta tarde es el que atañe a las investigaciones realizadas por el grupo de Mary Claire King y, a quien invitamos con Patricia Ostrosky, al Congreso Latinoamericano de Genética celebrado en Puerto Vallarta. El grupo identificó el primer gen de susceptibilidad al cáncer de mama, BRCA1, que como sabemos tiene elevada frecuencia en la población judía de origen Esquenazi. Estudiando pacientes heterocigotas (portadoras) para variantes de los genes BRCA1 y BRCA2 en esa población, Mary Claire King y su grupo demostraron que a los 50 años de edad sólo el 24 por ciento de las portadoras nacidas antes de 1940 presentaba ya cáncer de mama, mientras que, a esas mismas edades, el 67 por ciento de las portadoras nacidas después de 1940 ya presentaba cáncer de mama.

Variables de naturaleza ambiental, tales como, los cambios en la dieta, el incremento de la vida sedentaria

y la aparición de los anticonceptivos, explica las diferencias de estos grupos.

La Genómica ha promovido el advenimiento no sólo de la Medicina Genómica, sino también de otras áreas de gran relevancia social y económica tales como la farmacogenómica, la genómica forense, la genómica ambiental, y la genómica industrial. La Farmacogenómica fue precedida por varias décadas por la Farmacogenética, la cual puso de relieve el efecto de la variabilidad genética que determina si un individuo responde o no a los fármacos que le son recetados por el médico. Por esta razón la administración de fármacos implica una valoración ética, ya que debe tomarse en consideración el equilibrio entre su administración, los beneficios esperados y las reacciones adversas que pudieran presentarse y que, implicarían, entonces, un incremento de la morbilidad, e incluso de la mortalidad de los pacientes. Administrar a sujetos NO RESPONDEDORES, algún fármaco, no solo trae complicaciones sino implica un notable e injustificado incremento en los costos de la atención a la salud pública, circunstancia aún más desventajosa en los países en vías de desarrollo que afrontan presupuestos siempre deficitarios para la atención a la salud.

El punto de partida de estos desarrollos fue el descubrimiento de las enzimas metabolizadoras de fármacos, de las cuales se conocen más de 30 familias y en las cuales los polimorfismos genéticos representan cambios sustanciales en las proteínas correspondientes. De esta manera, los individuos de nuestra especie pueden clasificarse en cuatro fenotipos: Metabolizadores lentos, la enzima codificada no tiene actividad; Metabolizadores normales, tienen al menos una copia del gen activo; Metabolizadores rápidos, poseen dos copias del gen activo; y Metabolizadores ultrarrápidos, tienen múltiples copias del gen activo.

El polimorfismo más relevante de la superfamilia del Citocromo P-450, es el Citocromo P-450 2D6, también conocido como CYP-2D6, el cual constituye el más importante catalizador en la transformación de numerosos agentes terapéuticos, entre ellos los medicamentos para el tratamiento de las enfermedades psiquiátricas, neurológicas y cardiovasculares. Se conocen más de 80 alelos en este polimorfismo. Este tamizaje permite identificar a cada individuo de una población y, por consiguiente la administración adecuada de cada medicamento.

Y aquí aparece una dificultad particularmente importante de nuestro tiempo: una parte considerable del conocimiento genómico contemporáneo ha sido

producida a partir de muestras insuficientemente diversas. Esto significa que las bases de datos, los estudios de asociación y muchas de las herramientas predictivas disponibles reflejan de manera desproporcionada a ciertos grupos poblacionales, mientras representan de forma precaria o incompleta a muchos otros. El problema no es sólo científico; es también social y político. Cuando el conocimiento se construye sobre una diversidad limitada, los beneficios de la innovación tienden también a distribuirse de manera desigual.

Pensemos, por ejemplo, en los estudios de asociación genómica amplia, que han permitido identificar múltiples variantes relacionadas con distintas enfermedades y rasgos complejos. Han sido instrumentos de enorme valor para la investigación biomédica. Pero sus hallazgos suelen expresar asociaciones probabilísticas, no relaciones simples de causalidad, y su capacidad explicativa depende en gran medida de la población estudiada. Algo semejante ocurre con los puntajes de riesgo poligénico, cuyo atractivo es evidente, pero cuya aplicación requiere una prudencia considerable. Su utilidad predictiva puede variar notablemente entre poblaciones, y el entusiasmo prematuro puede llevar a sobre interpretaciones que la evidencia todavía no justifica.

Desde la perspectiva de la salud pública, esto obliga a una doble prudencia. La primera es metodológica: no confundir sofisticación tecnológica con validez universal. La segunda es política: no permitir que herramientas construidas sobre bases poblacionales estrechas se conviertan en instrumentos que amplíen desigualdades ya existentes. Una genética útil para la salud pública debe ser, por definición, científicamente rigurosa y poblacionalmente inclusiva.

De ahí que el verdadero desafío no consista sólo en acumular información genética, sino en interpretarla dentro de marcos poblacionales adecuados. La pregunta relevante no es únicamente qué puede decirnos la genética sobre individuos aislados, sino qué puede ayudarnos a comprender sobre la distribución colectiva del riesgo, la vulnerabilidad y la oportunidad de intervención.

En ese sentido, la salud pública nos invita a un saludable cambio de modestia. Nos recuerda que, por importante que sea la información genética, ninguna sociedad puede organizar una política sanitaria razonable leyendo exclusivamente el genoma de sus miembros. Hay que leer también las condiciones en que viven, las desigualdades que los atraviesan, las exposiciones que

comparten y las estructuras que determinan quién enferma más, quién recibe atención más tarde y quién se beneficia menos del progreso científico.

La genética, entonces, tiene mucho que aportar a la salud pública, pero sólo cuando acepta entrar en diálogo con la demografía, la epidemiología, las ciencias sociales y la ética. Sólo entonces la partitura colectiva empieza realmente a escucharse.

El enfoque ético: interpretar sin excluir

Si la genética humana ha de entenderse como una partitura, entonces su interpretación nunca es un acto puramente técnico. Toda interpretación relevante —y más aún cuando se proyecta sobre poblaciones— implica también decisiones sobre qué consideramos valioso, qué riesgos estamos dispuestos a aceptar, a quiénes incluimos en los beneficios del conocimiento y a quiénes, acaso sin advertirlo, dejamos al margen.

La historia de la genética nos enseña, con suficiente claridad, que el problema no reside en el conocimiento mismo, sino en la manera en que se le atribuye sentido y en los usos sociales e institucionales que se derivan de él. Cuando la genética se interpreta con exceso de simplificación, puede alimentar formas sutiles, pero profundas, de reducción del ser humano: convertir probabilidades en destinos, diferencias en jerarquías, y vulnerabilidades en estigmas.

No hace falta recurrir siempre a los ejemplos más extremos para advertir ese riesgo. Basta observar algunos de los desafíos contemporáneos. Uno de ellos es la estigmatización. Cuando ciertos rasgos biológicos o ciertas susceptibilidades se asocian de manera precipitada con individuos, grupos o poblaciones, el conocimiento genético puede dejar de ser una herramienta de comprensión para convertirse en un mecanismo de etiquetado. Y una vez que una población queda definida, aunque sea implícitamente, por su supuesto perfil de riesgo, el paso hacia la simplificación social resulta peligrosamente corto.

Otro desafío importante es la inequidad. La genética promete, con razón, nuevas posibilidades de prevención, diagnóstico y estratificación del riesgo. Pero esas posibilidades no emergen en un vacío social. Se desarrollan en sistemas de salud profundamente desiguales, en contextos donde el acceso al beneficio científico sigue estando distribuido de manera muy imperfecta. Si los avances genómicos se integran sin una reflexión sobre justicia distributiva, corremos el riesgo de que la

innovación no corrija desigualdades, sino que las refine. A ello se suma un tercer problema: el uso inapropiado de la predicción genética. En los últimos años hemos asistido a un entusiasmo considerable por las herramientas predictivas, especialmente cuando adoptan la apariencia de precisión cuantitativa. Pero una predicción, por sofisticada que sea, no equivale por sí sola a una guía legítima para la acción. Entre la capacidad de estimar un riesgo y la decisión de actuar sobre él media siempre una evaluación normativa. Hay que preguntarse qué magnitud de beneficio puede esperarse, qué daños colaterales pueden producirse, qué incertidumbres persisten y qué consecuencias sociales puede tener el uso de esa información.

Por eso, la ética no llega al final del análisis, como una suerte de comentario decorativo una vez concluido el trabajo científico. Está presente desde el principio, porque orienta la manera misma en que definimos los problemas, interpretamos los hallazgos y decidimos qué hacer con ellos. En salud pública, esta exigencia es especialmente clara: no basta con saber más; hay que decidir mejor.

La labor del asesoramiento Genético es fundamental en la Prevención de los Defectos del Nacimiento. Esta labor no debe realizarse dentro de un marco frío de la relación médico-paciente. Por el contrario, el Asesor debe entender la dinámica familiar y los problemas psicológicos derivados de la presencia de un nacimiento con graves malformaciones congénitas o la segregación familiar de una enfermedad muy limitante. Contribuirá a sobrellevar la situación familiar con una intervención cálidamente humana y proporcionar todo recurso preventivo que la pareja libremente decida para su problema. La importancia del Asesoramiento Genético se acrecienta si se considera que en las últimas décadas se ha aumentado el control de las enfermedades infecciosas y ha habido notable mejoría de las condiciones nutricionales y ambientales, en la mayoría de las áreas geográficas del mundo. Lo anterior ha significado una disminución de la mortalidad infantil, lo cual paralelamente implica un incremento relativo de la mortalidad de neonatos y niños por malformaciones congénitas. Por otra parte, el aumento del promedio de edad de las poblaciones ha implicado un incremento significativo de las enfermedades crónico-degenerativas, no trasmisibles, que tienen un importante componente genético y que constituyen en la actualidad un grave problema de salud pública.

Durante el primer año de vida: Una de cada cinco muertes se debe a malformaciones congénitas y la

proporción es aún mayor en los casos de óbitos fetales. En promedio, cerca del 6 por ciento de los recién nacidos presenta alguna malformación; dentro de las más graves resaltan los defectos del cierre del tubo neural, las del aparato cardiovascular, y, en virtud del notable retardo psicomotor que ocasionan, las originadas por aberraciones cromosómicas y por errores innatos del metabolismo, incluyendo las actualmente denominadas enfermedades raras.

Un campo de logros relevantes en los últimos años, lo constituye el Diagnóstico Prenatal temprano, utilizando la técnica de amniocentesis o la biopsia de vellosidades coriales. Por supuesto la decisión de utilizar estas metodologías no corre a cargo del Asesor, sino del libre albedrío de la pareja. Estos avances permiten también la aplicación de oportunas medidas terapéuticas tales como restricciones dietéticas, la implantación de válvulas en la hidrocefalia, o procedimientos de terapia génica cuya potencialidad se ha incrementado con la Edición de Genes CRUSPR/Cas9. Todos estos desarrollos no están exentos de muy relevantes implicaciones Éticas, Legales y Sociales.

A mi juicio, tres principios deberían guiarnos en esta tarea. El primero es la justicia: asegurar que los beneficios del conocimiento genético no se concentren en unos cuantos, ni se construyan a costa de la exclusión de otros. El segundo es la proporcionalidad: reconocer que no todo lo que puede medirse o predecirse justifica una intervención, especialmente si los beneficios son inciertos y los costos sociales o simbólicos pueden ser altos. Y el tercero es el beneficio poblacional: recordar que, en salud pública, el valor del conocimiento no depende sólo de su novedad científica, sino de su capacidad para contribuir de manera razonable y equitativa al bienestar colectivo.

Interpretar bien la partitura genética, por lo tanto, no es únicamente un desafío de inteligencia científica. Es también una responsabilidad ética. Exige discernimiento para no confundir diversidad con desviación, riesgo con condena, ni promesa tecnológica con legitimidad social. Exige, en suma, una genética capaz de ampliar nuestra comprensión de la enfermedad sin estrechar nuestra comprensión de lo humano.

Y quizá allí resida una de las tareas más delicadas de nuestro tiempo: aprender a usar un conocimiento cada vez más poderoso sin perder, en el proceso, el sentido de prudencia, de justicia y de humanidad que debe orientar toda práctica genuinamente pública de la medicina.

Hacia una genética con sentido social

He querido proponer, a lo largo de esta reflexión, una manera distinta de pensar la genética humana. No como un plano rígido, ni como un destino inscrito de una vez y para siempre en la biología, sino como una partitura: una estructura de enorme complejidad cuya interpretación depende del tiempo, del contexto, de la historia evolutiva, del ambiente y de las condiciones sociales en que la vida transcurre.

Esa imagen nos permite comprender mejor algo fundamental: que la genética, por sí sola, no basta. No basta leer la secuencia; hay que entender su expresión. No basta identificar variantes; hay que situarlas en trayectorias biográficas, en poblaciones concretas y en mundos sociales desiguales. No basta admirar el poder creciente de nuestras herramientas; hay que preguntarse con qué fines habrán de usarse y al servicio de quiénes deberán ponerse.

Ése es, me parece, uno de los grandes desafíos de la salud pública en el siglo XXI. Aprender a incorporar el conocimiento genético sin ceder a la ilusión del determinismo; aprovechar su capacidad explicativa sin olvidar la importancia decisiva de los contextos; reconocer su valor científico sin desligarlo de la responsabilidad ética que acompaña toda intervención sobre la vida humana.

Necesitamos, por ello, una genética científicamente sólida, capaz de resistir la simplificación y el entusiasmo precipitado. Necesitamos también una genética poblacionalmente informada, atenta a la diversidad humana y consciente de que los beneficios del conocimiento no pueden construirse sobre la exclusión sistemática de amplios sectores de la población. Y necesitamos, sobre todo, una genética éticamente orientada, que no reduzca a las personas a su perfil de riesgo, ni transforme la promesa del conocimiento en una nueva fuente de desigualdad.

Porque, en última instancia, el verdadero valor de la genética no reside únicamente en su capacidad para describir mecanismos biológicos cada vez con mayor precisión. Reside también en su potencial para ayudarnos a construir políticas más lúcidas, intervenciones más justas y formas más inteligentes de cuidado colectivo. Reside, en otras palabras, en su contribución al bien común.

La salud pública tiene aquí una tarea irrenunciable. Le corresponde recordar que ninguna innovación es

verdaderamente valiosa si no amplía, al mismo tiempo, la equidad, la prudencia y la responsabilidad social con que organizamos nuestra respuesta ante la enfermedad. Le corresponde insistir en que el conocimiento biológico más sofisticado no sustituye la deliberación pública, sino que la vuelve aún más necesaria. Y le corresponde, finalmente, defender una visión de la medicina y de la ciencia que no se contente con saber más, sino Reside también en su potencial para ayudarnos a construir políticas más lúcidas, intervenciones más justas y formas más inteligentes de cuidado colectivo. que aspire también a servir mejor.

En el caso de la edición genética, ¿es aceptable manipular el genoma de células germinales cuando aún no conocemos plenamente las consecuencias de introducir cambios artificiales que podrían transmitirse a las generaciones futuras? ¿Deben las ventajas indudables de la farmacogenómica quedar restringidas a sectores privilegiados de la población? Y, en países en vías de desarrollo, ¿deben los beneficios de la terapia génica o de las nuevas vacunas frente a pandemias limitarse sólo a las poblaciones del llamado primer mundo?

En el caso de la Edición de Genes, manipular el genoma de células gaméticas cuando no se conocen bien las consecuencias de cambios artificiales en el genoma de gametos que se transmitirán a generaciones futuras? Las ventajas indudables de la farmacogenómica aplicarlas sólo a algunos sectores privilegiados de la población? Y los beneficios de la Terapia Génica, o los desarrollos de nuevas vacunas frente a pandemias, y esto es muy importante para los países en vías de desarrollo, sólo aplicados a las poblaciones del primer mundo?

Todo lo anterior, nos lleva necesariamente a reflexionar sobre el mundo de hoy: el terrible desequilibrio entre la fragilidad- todos estamos expuestos- y las aparentes fortalezas, debidas en gran parte al predominio de las redes y de los likes. Mientras los sectores académicos y científicos, a pesar de circunstancias no favorables e incluso adversas, siguen luchando por ofrecer mejores condiciones para nuestra población !

Deseo Felicitar efusivamente a esta joven generación de nuevas académicas y académicos que ingresan hoy, como Miembros Numerarios y a quienes lo hacen como Correspondientes, que estoy cierto, contribuirán al engrandecimiento de nuestra Academia- Para ellas y

ellos y sus familias mis cordiales parabienes! También una calurosa FELICITACIÓN a quienes han sido promovidos a la Categoría de Miembros Titulares y a quienes han recibido el altísimo reconocimiento de alcanzar la Categoría de Miembros Honorarios !

No quisiera terminar sin abrir un sendero para contemplar horizontes más amplios y definitivos en la interpretación de esta maravillosa partitura genómica en los próximos años: Tal vez una pregunta fundamental para responder en el futuro cercano sea desentrañar científicamente , con el auxilio de poderosas herramientas emergentes, como las propias surgidas de la Genómica, los mecanismos de Regulación Epigenética, la Terapia Génica y la Terapia de Células Madre, la Edición de Genes, Nanotecnología, la Informática, y la Inteligencia Artificial, la esencia y los mecanismos más íntimos que desencadenan y mantienen el inexorable proceso del envejecimiento, su punto de inicio y su interacción con variables tan importantes como la actividad mental.

En este sentido es imperioso evocar a Francisco de Quevedo y Villegas, el gran poeta del Siglo de Oro español. En uno de sus versos más memorables escribió: " Mis huesos polvo serán más polvo enamorado" Y en otro lugar nos recordó con igual profundidad que " Antes que sepa andar, el pie se mueve camino de la muerte". La biología nos confronta con la finitud, la medicina intenta hacerla más comprensible, más llevadera y, cuando es posible, más justa.

Para quienes firmemente consideramos que la investigación científica, en particular en el campo de la Genética, la Genómica y la Medicina Traslacional, seguirá contribuyendo al bienestar de las generaciones futuras, con crecientes repercusiones en nuestras poblaciones del mundo en desarrollo, nos alienta el pensamiento de Gerald Holton en su libro "La Imaginación Científica" " Así como una sociedad no puede hacer lo que sus miembros no pueden soñar, tampoco puede dejar de hacer aquello que es parte de sus sueños"

Tal vez esta sea la lección más importante de nuestro tiempo. El reto del Siglo XXI no es simplemente leer mejor el genoma. El verdadero reto es interpretarlo mejor para el bien común.

Muchas gracias!