



INSTITUTO DE ESPAÑA
REAL ACADEMIA
DE MEDICINA DE GALICIA

■

**GEMELOS DIGITALES INTELIGENTES
APLICADOS A LA FARMACOLOGÍA DE
PRECISIÓN**

Discurso para la recepción pública del académico electo
ILMO. SR. D. MANUEL FREIRE-GARABAL NÚÑEZ

■

y contestación del académico numerario
ILMO. SR. D. FRANCISCO JAVIER JORGE BARREIRO



A CORUÑA 27 DE MARZO DE 2026



INSTITUTO DE ESPAÑA
REAL ACADEMIA
DE MEDICINA DE GALICIA

■

**GEMELOS DIGITALES INTELIGENTES
APLICADOS A LA FARMACOLOGÍA DE
PRECISIÓN**

Discurso para la recepción pública del académico electo
ILMO. SR. D. MANUEL FREIRE-GARABAL NÚÑEZ

■

y contestación del académico numerario
ILMO. SR. D. FRANCISCO JAVIER JORGE BARREIRO



A CORUÑA 27 DE MARZO DE 2026

Diseño, Maquetación e Impresión:

GRAFISANT, S.L.

D. Legal: C 418-2026

Índice

■ SALUTACIÓN DEL PRESIDENTE.....	7
■ DISCURSO DE INGRESO.....	11
■ GEMELOS DIGITALES INTELIGENTES APLICADOS A LA FARMACOLOGÍA DE PRECISIÓN	15
■ 1. SALUTACIÓN Y AGRADECIMIENTOS	17
■ 2. JUSTIFICACIÓN DEL DISCURSO	25
■ 3. GEMELOS DIGITALES INTELIGENTES APLICADOS A LA FARMACOLOGÍA DE PRECISIÓN	25
■ 3.1. Gemelos digitales inteligentes en la terapéutica farmacológica de precisión	32
■ 3.2. Gemelos digitales inteligentes en el descubrimiento y desarrollo de fármacos	41
■ 3.3. Limitaciones y desafíos de los gemelos digitales inteligentes	54
■ 3.4. Hacia un modelo centrado en el ser humano.....	56
■ 3.5. El papel de la IA y los gemelos digitales en la formación médica.....	57
■ 4. REFLEXIÓN FINAL.....	59
■ 5 BIBLIOGRAFÍA.....	60
■ ABREVIATURAS	74
■ DISCURSO DE C ONTESTACIÓN	75
■ I. ELOGIO DEL NUEVO ACADÉMICO	79

■ SALUTACIÓN AL ILMO. SR. D. MANUEL FREIRE-GARABAL NÚÑEZ

Por el presidente de la Real Academia de Medicina de Galicia Excmo. Sr. D. Francisco Martelo Villar.



Gracias al Ilustrísimo Sr. Francisco Javier Jorge Barreiro, Académico numerario del sillón de Anatomía, por su excelente “laudatio” y la calidad y el rigor de su discurso de respuesta al de recepción, preceptivo para poder acceder al sillón de Farmacología de la Real Academia de Medicina de Galicia, pronunciado por el nuevo académico numerario Dr. D. Manuel Freire-Garabal Núñez, titulado: “Gemelos digitales inteligentes aplicados a la Farmacología de Precisión”.

El Dr. Freire -Garabal ha empezado presentándonos, orgulloso, a los que le dieron la vida y a continuación a las personas cercanas a su vida, que le han ayudado a descubrirla y disfrutarla.

Este acto de fiesta académica, lo hace todavía más grato, el hecho de que su predecesor y mentor, el profesor Ángel Belmonte Vicente; aunque no pueda acompañarnos hoy, prosiga como Académico Emérito, viviendo en su querida Compostela, donde trabajó tantos años renunciando al regreso a su natal y querida Salamanca.

Catedrático como usted de la Universidad de Santiago, ingresó en esta Real Academia el 27 de mayo de 1988, haciendo un discurso titulado “Mecanismos neuroquímicos de la acción de los opiáceos” línea de

investigación en su laboratorio de Farmacología y de gran actualidad, en ese momento, en que se había descubierto que el cerebro forma péptidos que reproducen la acción de la morfina y actúan como neurotransmisores cerebrales.

Ese mismo año, usted, llevó el tema a la Reunión Nacional de la Sociedad Española de Farmacología en la Manga (Murcia) y el siguiente, 1989, leyó su tesis titulada: "Efectos de agonistas y antagonistas dopaminérgicos sobre el comportamiento animal y las concentraciones plasmáticas e hipotalámicas de betaendorfina". Quién a los suyos se parece, honra merece.

Si. Reconocimiento merece su trayectoria en el Departamento de Farmacología, que se enriquece con mentores y colaboradores internacionales (Lennart Levi, George Klein, Claude Charles Bernard, o Matt Wayner), que le ayudaron en algo que no quiero dejar de subrayar, la creación del Grupo Compostela de Universidades (164 universidades de 41 países), y la consolidación del grupo SNL-Lennart Levi con líneas en estrés, neuroinmunología y cáncer, y cribado de nuevas moléculas en mama y próstata.

En su discurso, comentado, de manera próxima y accesible, por el Dr. Francisco Javier Jorge Barreiro, ha intentado explicarnos desde la densidad del conocimiento de los Gemelos Digitales Inteligentes (GDI) como esa infraestructura mejora la farmacología clínica, integrando Internet de las cosas (IoT) o mejor "Internet of Medical Things (IoMT), Big Data, Inteligencia Artificial (IA) tanto generativa como agéntica, computación en la nube y redes 5G/6G.

Llega a la medicina el conocimiento de las profesionales de otras ramas de la ciencia, que nos aportan aplicaciones de sistemas de lazo cerrado, biosensores (enfoque metamérico), que permiten personalizar tratamientos, optimizar dosis y monitorizar en tiempo real, como en

su experiencia ha podido comprobar, en situaciones prioritarias como las vividas en la UCI, en Psiquiatría y en Oncología mediante GDI del microambiente tumoral.

Este nuevo mundo tecnológico, aporta nuevas oportunidades, pero, acompañadas, como bien usted señala, de retos éticos y necesidades regulatorias.

Le agradecemos que su discurso quiera llevarnos desde la innovación permanente del conocimiento médico a una visión humanista, hacia Healthcare 5.0/6.0, la formación médica apoyada en IA y GDI, y la responsabilidad de una farmacología de precisión. Necesitamos mirar a la persona antes que a su enfermedad.

Entra usted en un templo de la visión humanista de la medicina. Necesitamos a profesionales como usted, profesor Freire-Garabal, que sabe que no estamos ante nuevos dioses, sino ante tecnologías, hasta ahora insólitas, que ayudan a centrar la actuación del profesional médico en la persona enferma.

Nuestra felicitación a usted, a su esposa María Jesús, a su hijo, a su nieto, familia y amigos desde la alegría y el orgullo con que le recibimos en la Real Academia de Medicina de Galicia, en la convicción, también, que sus padres, con su espíritu y gran corazón, lo comparten con nosotros.

Gracias.

He dicho

The background of the page features a large, stylized seal of the University of the Pacific. The seal is circular and contains a central figure of a woman in traditional attire, holding a book and a staff. The text "UNIVERSITY OF THE PACIFIC" is written around the perimeter of the seal.

■
DISCURSO DE INGRESO
■



FREIRE-GARABAL NÚÑEZ, Manuel
Académico numerario del "sillón" de
Farmacología Clínica

Número 46 del escalafón

Ingreso: día 27 de marzo de 2026

**GEMELOS DIGITALES INTELIGENTES
APLICADOS A LA FARMACOLOGÍA DE
PRECISIÓN**

■ 1. SALUTACIÓN Y AGRADECIMIENTOS

- Excmo. Sr. presidente de la Real Academia de Medicina de Galicia,
- Excmas. e Ilmas. Autoridades,
- Ilmos. Sras. y Sres. Académicos Numerarios,
- Sras. y Sres. Académicos Correspondientes,
- Queridos familiares, compañeros y amigos,
- Sras. y Sres.:

Es para mí un gran honor dirigirme a todos ustedes en este acto solemne, con motivo de mi recepción como académico numerario de Farmacología Clínica de la Real Academia de Medicina de Galicia

Hoy es un día profundamente feliz para mí, y deseo compartir este sentimiento con las personas a las que más quiero: mi esposa María Jesús, mi hijo Manuel y mi nieto Mololo; con mi familia y amigos; y, de modo muy especial, con mis padres, que me acompañan siempre en el corazón y en el pensamiento. Estoy seguro de que, allí donde estén, contemplan este momento con orgullo y alegría.

En el verano de 1960, una dulce y hermosa enfermera zamorana, Nena, y un apuesto comerciante gallego, Manolo, cruzaron sus destinos a orillas de la playa de la Lanzada. Aquel encuentro, sencillo y luminoso, dio origen al amor más puro y apasionado que haya conocido el océano Atlántico.

Dos años más tarde, fruto de ese amor, comenzó la historia de quien hoy les habla.

Mis padres me lo dieron todo en vida y, por encima de cualquier otro legado, me entregaron la herencia más valiosa que un hijo puede recibir: el ejemplo. Me enseñaron a ser una buena persona,

convencidos de que esa era la única manera de poder compartir mi vida con gente de bien como todos ustedes.

Gracias a sus enseñanzas, he tenido la fortuna de formarme junto a grandes maestros, como los profesores Javier Jorge Barreiro, Jesús Pino Mínguez y Javier de Toro Santos, a quienes agradezco profundamente su amistad y haber promovido mi candidatura para unirme a esta Institución. Mi gratitud es doble hacia el profesor Jorge Barreiro por haber aceptado pronunciar hoy el discurso de contestación. Quiero expresar también mi reconocimiento a una extraordinaria compañera de curso durante mi etapa de licenciatura, la profesora Carmen Vidal Pan, y a uno de nuestros jóvenes y prometedores docentes en aquella época, el profesor Miguel Caínzos Fernández, ahora ilustres académicos, por haberme acompañado hasta esta noble sala.

Hace quince años obtuve la Cátedra de Farmacología que había dejado vacante el profesor Ángel Belmonte Vicente en la Facultad de Medicina. Hoy, tras su paso a la condición de emérito en esta Academia, tengo de nuevo el privilegio de compartir con él un sillón dedicado a nuestra especialidad.

Mi ya largo camino en la Medicina se inició, en el año 1980, cuando me convertí en alumno de licenciatura de la Universidad de Santiago de Compostela (USC). Pese a que el acceso a este título estaba restringido a unos pocos centenares de bachilleres, tengo el recuerdo de un edificio lleno de gente, no solo de alumnos, sino también de profesores y de un entrañable personal de administración y servicios.

Cualquier espacio, las aulas, la cafetería, los bares ubicados en la acera de enfrente de la Facultad reflejaban la vitalidad de una generación que creció sin medios digitales para comunicarse. Para nuestra fortuna, no teníamos otra opción que conversar, mientras compartíamos un café y, a veces, el aire contaminado por el humo de decenas de cigarrillos.

En aquellos pasillos, impregnados de entusiasmo por la Medicina, cedíamos el paso a eminentes profesores que acudían a impartir sus lecciones magistrales. Nos movía una mezcla de admiración y curiosidad. En nuestro imaginario juvenil se entrelazaban mitos y certezas sobre sus gestas científicas. Los periódicos de la época también se hacían eco de las intervenciones más vanguardistas —como el primer trasplante de riñón, realizado por los doctores Marcelino González Martín y José García Buitrón en 1981— así como de otros logros diagnósticos y terapéuticos sin precedentes en los hospitales gallegos.

Pueden imaginarse la emoción y el profundo agradecimiento que experimenta hoy aquel joven estudiante —con algunos años más a sus espaldas— al recibir la confianza y la cálida acogida de aquellos referentes de la Medicina, con quienes desde ahora tendré el privilegio de compartir asiento en esta Real Academia.

En mi tercer año de carrera tuve la oportunidad de integrarme en el Departamento de Farmacología. Comencé formando parte de un pequeño grupo de voluntarios que colaboraba en la preparación de las clases prácticas. En una época sin sistemas inalámbricos, también nos correspondía la tarea —tan discreta como imprescindible— de sincronizar manualmente el paso de las diapositivas mientras los profesores de la asignatura explicaban su contenido.

Al año siguiente ingresé como alumno interno en el Departamento. Desde entonces, tuve el privilegio de disfrutar de la cercanía y el afecto de los profesores Ramón Villarino Ulloa— ya catedrático honorario de la asignatura—, Ángel Belmonte Vicente, Francisco González Ruiz, María José Meizoso Coya, Manola Otero Fariña, Leandro Rodríguez Buján, Fernando Tato Herrero, así como de la entrañable Consuelo Araújo Villaverde y de su hija Rosa Pazos Araújo. Al año siguiente, se incorporó también como alumna interna María del Pilar Fernández Rodríguez, con quien tengo el gran placer de compartir docencia hasta el día de hoy.

Al finalizar la carrera decidí orientar mis intereses hacia dos ámbitos terapéuticos que me apasionaban: la cirugía y la farmacología, dejando de lado la medicina física, que, en su versión más radiactiva, también formaba parte de los intereses del profesor Belmonte. Compaginé la investigación con la práctica en el hospital. Quería sentirme plenamente médico y emular algún día a los profesionales de los que aprendía, como los doctores Manuel Villar Núñez, Saturnino Martínez Couceiro y, más tarde, el profesor José Couceiro Follente.

Fue este último quien me aconsejó cursar la especialidad de Cirugía Ortopédica en el Reino Unido. Acepté su ofrecimiento para formarme en las habilidades necesarias que me permitieran acceder al Nuffield Orthopaedic Centre de Oxford, donde él había coincidido con el doctor John Goodfellow, reconocido por su contribución al desarrollo del implante de rodilla. Paralelamente, apuraba la presentación de mi tesis doctoral, con el objetivo de culminar en *cum laude* una de las etapas más felices de mi juventud.

El profesor Belmonte, mi director de tesis, y el profesor Felipe Sánchez de la Cuesta, catedrático en la Universidad de Málaga que había presidido mi tribunal, me aconsejaron seguir con mi carrera docente e investigadora en Farmacología. De forma muy convincente, alguien próximo me argumentó que el número de personas a las que podría beneficiar descubriendo un nuevo fármaco superaría con creces a los que aliviaría siendo cirujano. Mi respuesta fue quizás demasiado ambiciosa: “haré ambas cosas”. De entrada, me aseguré una plaza de profesor titular interino que convocó el Departamento, en espera de poder compaginarla, lo antes posible, con la formación clínica.

Un acontecimiento trágico alteró mis planes. Una enfermedad inesperada —cáncer— segó en pocos meses la vida de mi madre. Mi padre, considerablemente mayor que ella, quedó al cuidado de mi hermana y de mí. Aquella circunstancia contribuyó a consolidar mi dedicación en

exclusiva a la universidad. La decisión respondió a un doble impulso: humano, al buscar estabilidad para mi familia; y científico, al asumir que necesitaba obtener respuestas que quizás hoy habrían evitado la pérdida de mi madre y la tristeza inconsolable de mi padre.

Así comenzó una trayectoria dedicada plenamente a mis alumnos y a mi laboratorio de investigación en la USC que me ha hecho plenamente feliz.

Nunca, sin embargo, dejé de sentirme médico en el ámbito clínico. He mantenido un intercambio constante de conocimiento con colegas de diversas especialidades, con quienes he compartido proyectos, publicaciones, congresos, tesis doctorales y, sobre todo, con los que he vivido experiencias inolvidables. A ese entusiasmo se han sumado biólogos, farmacéuticos, químicos, enfermeros y psicólogos que han enriquecido nuestra visión de la biomedicina. Ellos, al igual que todos ustedes, dan el verdadero significado a la palabra amistad.

Poco después de ser nombrado profesor titular, tuve la fortuna de conocer al profesor Manuel Rey Méndez, quien me abrió camino tanto en la ciencia como en la gestión universitaria. De un encuentro casual nació una conexión extraordinaria que, con el paso del tiempo, he llegado a considerar un regalo del destino.

Gracias a su mediación, en 1992 participé como conferenciante en un curso de verano sobre "Estrés y Salud", organizado por el profesor Domingo Esteban Gómez. Mis trabajos sobre la interacción entre el sistema nervioso y el sistema inmunitario despertaron el interés de varios investigadores que acabarían marcando de manera decisiva mi trayectoria científica. Entre ellos, el profesor Lennart Levi, catedrático del Instituto Karolinska, Marc Richelle, de la Universidad de Lieja, Charles Spielberger, presidente de la American Psychological Association, y Gerard Jacobs, profesor de la Universidad de Dakota del Sur.

La complicidad con el profesor Levi se prolongó hasta su fallecimiento en 2024, cuando, a pesar de cumplir los 93 años, se mantenía extraordinariamente activo. Compartíamos intereses comunes y una forma muy parecida de afrontar la vida. En su caso, fue el Premio Nobel Ulf von Euler quien le había animado a estudiar las respuestas biológicas que provoca el estrés, y sus efectos sobre los sistemas inmunológico y cardiovascular.

En vísperas de una Navidad de los años noventa, Lennart me convocó a una reunión con su amigo Georg Klein. Pretendía que analizásemos conjuntamente nuestros resultados sobre la influencia del estrés psicológico y los psicofármacos en el inicio y la progresión del cáncer. En la década de 1960, Klein y sus colaboradores habían sentado las bases de la inmunología tumoral moderna, demostrando que la constitución genética de las células sanas podría suprimir el comportamiento maligno de las células cancerosas. Asimismo, llevó a cabo amplios estudios sobre el virus de Epstein-Barr, y su papel en el linfoma y otras formas de cáncer. A mi regreso de Estocolmo, recibí un correo de Georg Klein cuyo contenido solo rezaba *"intriguing"* lo que, según mi amigo Lennart, constituía una buena declaración de intenciones. En sus últimos años, Georg, también se interesó por el problema aparentemente inverso al que le había ocupado anteriormente: ¿por qué dos tercios de todas las personas no desarrollan cáncer?

Un día antes de la muerte de Levi, mientras organizaba un viaje urgente a Suecia para despedirme de él, recibí el que probablemente fue su último correo electrónico. Su asunto era *"la última cortina"*. En él me hacía partícipe de sus inquietudes más allá del umbral que estaba a punto de cruzar y me animaba, como nunca, a perseguir que mis sueños se hiciesen realidad. Hoy, sin duda, se cumple uno de ellos.

En mi recorrido científico he tenido la fortuna de colaborar con otros grandes científicos como Claude Charles Bernard, profesor de la

Universidad de la Trobe en Australia, con quien tuve la oportunidad de avanzar en la fisiopatología y tratamiento de la esclerosis múltiple; o Matthew J. Wayner, neuropsicólogo de la Universidad de Texas, al que ayudé a fundar la International Behavioural Neuroscience Society.

Otra importante faceta en mi vida académica fue la gestión universitaria, que desarrollé durante diez años en el rectorado de la USC. En noviembre de 1992, otra vez por mediación del Manolo Rey, fui invitado por el rector Ramón Villares Paz a asumir la responsabilidad de las Relaciones Internacionales de la Universidad. Acepté con entusiasmo su encargo, en un momento en el que se construía el Espacio Europeo de Educación Superior. Una parte esencial de nuestra estrategia fue la creación del Grupo Compostela de Universidades, una red que hoy ocupa una posición destacada entre los consorcios internacionales y que ha sido posible gracias a la participación de 164 universidades procedentes de 41 países. Tras unas reñidas elecciones, el nuevo rector, el profesor Darío Villanueva Prieto, me ofreció continuar en mi puesto, con la previa aprobación del profesor Villares, y ayudarle en las extraordinarias actividades que había proyectado para su mandato. Este gesto consolidó una profunda admiración y amistad hacia Ramón y Darío, de las que sigo disfrutando hoy en día.

Gracias a estas y otras muchas personas, he asumido como propia la célebre metáfora de Isaac Newton "*Subido a hombros de gigantes*", cuando se refería a que sus hallazgos sobre la ley de la gravitación universal se sustentaban en las bases establecidas por otros pensadores. En mi caso, a ese legado intelectual he sumado la confianza y la generosidad de mis maestros.

Hoy afronto mi última década como catedrático en la Facultad de Medicina, en un momento particularmente estimulante en la ciencia y la educación, orientadas hacia la traslación del conocimiento y la medicina de precisión.

Nuestro grupo de investigación se denomina SNL “Lennart Levi”. El acrónimo SNL hace referencia a dos de nuestras principales líneas de trabajo: “*Stress and Neuroimmunology Laboratory*” y “*Screening New Libraries*”.

La primera línea se orienta al estudiar la influencia de señales neuroquímicas en el microambiente tumoral y como convertirlas en dianas terapéuticas frente al cáncer.

La segunda obedece al estudio del potencial antitumoral de nuevas moléculas frente al cáncer de mama y de próstata. Algunas han sido obtenidas por nosotros a partir de microalgas marinas; otras sintetizadas por el profesor Eddy Sotelo y sus colaboradores en el Centro Singular de Investigación en Química Biológica y Materiales Moleculares de la USC (CIQUS). A estas se suman los compuestos identificados a partir de fuentes naturales en el Centro Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) por los equipos liderados por las doctoras Elena Cartea González y Carmen Martínez Rodríguez.

Antes de continuar, deseo expresar mi más sincero agradecimiento a un nutrido grupo de investigadores, dotados de talento y calidad humana verdaderamente excepcionales, con quienes tengo el privilegio de trabajar a diario: María Jesús Núñez Iglesias, Silvia Novío Mallón, ellas dos son el “alma mater” de nuestro equipo desde hace muchos años, Julia Cabo del Riego, Miguel Ángel Iglesias Blanco, Fernando Eiras Abalde, Marta Gómez Ramiro, Iria Miguens Blanco, Paula Carracedo Reboredo y Mélida García Martul.

Quiero hacer extensivo este reconocimiento a una larga lista de investigadores que, a lo largo de estos años, han compartido con nosotros una parte muy significativa de sus vidas y de su vocación científica. Me ocuparía demasiado tiempo citar todos sus nombres, y no quiero aburrirles, pero todos ellos saben que les considero mis grandes amigos; el mejor tesoro que cualquier persona puede tener.

■ 2. JUSTIFICACIÓN DEL DISCURSO

Cuando llegó el momento de elegir el título de mi discurso de ingreso en esta Academia, consideré que abordar el tema de los “*Gemelos Digitales Inteligentes aplicados a la Farmacología de Precisión*” era una excelente opción. Se trata de una tecnología innovadora, con un amplio abanico de aplicaciones, capaz de despertar el interés tanto de los profesionales sanitarios como de la sociedad en general.

Además, se trata de una tecnología que estamos incorporando para optimizar nuestras líneas de investigación experimental y para desarrollar una nueva área de trabajo en terapéutica de precisión. Esto me brinda la oportunidad de compartir con ustedes el entusiasmo por una innovación que está transformando la práctica médica, haciéndola más precisa y, sobre todo, más centrada en el paciente.

■ 3. GEMELOS DIGITALES INTELIGENTES APLICADOS A LA FARMACOLOGÍA DE PRECISIÓN

Frente al modelo tradicional, sustentado en promedios poblacionales, la *medicina de precisión* —y, dentro de ella, la *farmacología de precisión*— parte del reconocimiento de que cada individuo es biológica y clínicamente único, y de que su enfermedad está condicionada por un amplio espectro de factores, tanto propios como externos.

La idea de fondo no es nueva. Ya en el siglo XIX, Sir William Osler afirmaba: “*Es mucho más importante saber qué tipo de paciente tiene una enfermedad que qué tipo de enfermedad tiene un paciente*” (Osler, 1892).

En las últimas décadas hemos avanzado de manera notable en la incorporación de los aspectos moleculares al eje de la decisión clínica (Collins y Varmus, 2015; Ashley, 2016). Un ejemplo paradigmático es la introducción, a finales del siglo XX, del trastuzumab, dirigido contra una diana molecular específica en el cáncer de mama HER2 positivo (Hudis, 2007).

Sin embargo, no debemos descuidar una visión más holística de la Medicina. Existe el riesgo de que el modelo asistencial vuelva a centrarse de forma exclusiva en la enfermedad —ahora definida por su perfil genético— relegando otros factores biológicos, psicológicos y ambientales que pueden condicionar de manera decisiva la respuesta terapéutica.

Desde el punto de vista conceptual, la medicina de precisión se sustenta en tres pilares fundamentales: heterogeneidad, estratificación y adaptación terapéutica (Ashley, 2016).

La *heterogeneidad* parte del reconocimiento de que los pacientes no responden de igual manera a los fármacos, debido a diferencias en su genética, su biología y su exposoma (Collins y Varmus, 2015). La *estratificación* busca agrupar a aquellos pacientes que comparten mecanismos patogénicos o patrones de respuesta similares (Jameson y Longo, 2015). Por su parte, la *adaptación* terapéutica propone ajustar el tratamiento —tanto en la selección de fármacos como en la dosificación— a las características individuales de cada persona, con el objetivo de maximizar la eficacia y minimizar los efectos adversos (Ashley, 2016).

Todo ello se apoya en un volumen creciente de datos. Entre las fuentes más relevantes destacan las tecnologías ómicas, que permiten obtener una visión integral de los sistemas biológicos, desde la información genética y sus mecanismos de regulación, hasta los productos funcionales finales y su interacción con el entorno (Collins y Varmus, 2015; Topol, 2019).

El desafío reside en que el volumen, la variedad y la velocidad de generación de estos datos —lo que denominamos *Big Data* en salud— superan con creces la capacidad de análisis humano convencional. Esta realidad exige infraestructuras computacionales avanzadas y técnicas automatizadas capaces de procesar y analizar la información de forma eficiente y rigurosa (Rajkomar y cols., 2019).

Afortunadamente, hoy disponemos de tecnologías digitales que contribuyen a afrontar estos retos y a modernizar los sistemas sanitarios. En primer lugar, el *Internet de las Cosas* (IoT), entendido como una red de sensores y dispositivos conectados —equipos médicos, implantes o dispositivos portátiles— capaces de recoger datos sobre el estado del paciente de manera continua y en tiempo real, incluso durante su vida cotidiana y fuera del entorno hospitalario (Chi y cols., 2023). Esto permite monitorizar la salud de forma constante, anticipar posibles complicaciones y realizar un seguimiento más preciso de la evolución clínica.

En segundo lugar, destaca la *inteligencia artificial* (IA), capaz de analizar ese ingente volumen de datos y transformarlo en información clínicamente relevante, facilitando así la toma de decisiones por parte de los profesionales sanitarios (Elayan y cols., 2021; Topol, 2019).

En tercer lugar, se sitúan las redes inalámbricas 5G y, en un futuro inmediato, las 6G, que proporcionan conexiones mucho más rápidas, fiables y con menor latencia que las generaciones previas. Estas redes permiten transmitir grandes volúmenes de datos casi en tiempo real, conectar simultáneamente miles de dispositivos y operar a velocidades muy elevadas. Además, incorporan sistemas avanzados de detección y están concebidas para integrar la IA desde su propia arquitectura (Ullah y cols., 2024; Younesi y cols., 2026).

Sin embargo, lo verdaderamente transformador no es cada tecnología por separado, sino su integración. El IoT capta los datos, las redes 5G o 6G los transmiten de forma inmediata y la IA los procesa e interpreta. En conjunto, configuran un ecosistema interconectado capaz de generar respuestas automatizadas y adaptarse en tiempo real, contribuyendo a una atención sanitaria más precisa, ágil y personalizada (Younesi y cols., 2026).

En este contexto de medicina de precisión, los *gemelos digitales* han adquirido un protagonismo creciente (Shen y cols., 2024).

Según el *Digital Twin Consortium*, un gemelo digital es una representación virtual de un objeto o sistema real, creada a partir de datos históricos y actualizada de forma continua para reproducir con la mayor fidelidad posible su comportamiento en el mundo físico (Hananan y Weinberg, 2011).

Se trata de herramientas que permiten monitorizar de forma continua distintos indicadores, simular posibles escenarios y anticipar necesidades de intervención. De este modo, facilitan una toma de decisiones más informada y proactiva, orientada a prevenir problemas antes de que se manifiesten (Kabir y cols., 2025).

El origen del concepto se remonta a las simulaciones espaciales desarrolladas por la NASA en la década de 1960. Alcanzó especial relevancia durante la misión Apolo 13, cuando los ingenieros recrearon en la Tierra las condiciones de la nave para resolver una avería crítica (Allen, 2021). El término fue propuesto por Michael Grieves en 2002, en el ámbito de la gestión del ciclo de vida de productos (Grieves, 2014), y hacia 2010 fue adoptado y formalizado por ingenieros de la NASA, como John Vickers. Desde entonces, los gemelos digitales se han expandido rápidamente, primero en el ámbito de la Industria 4.0 y 5.0, donde se utilizan para predecir el comportamiento de sistemas complejos, supervisar su funcionamiento y anticipar decisiones como el mantenimiento preventivo (Venkatesh y cols., 2024).

Con el tiempo, este concepto se trasladó al ámbito sanitario, donde ha ido adquiriendo un papel cada vez más relevante, tanto en la práctica clínica como en el descubrimiento y desarrollo de nuevos medicamentos.

En cuanto a su construcción, los gemelos digitales pueden desarrollarse mediante distintos enfoques: modelos mecánicos, basados en leyes

biológicas y matemáticas; modelos basados en IA, que aprenden directamente de los datos; o modelos híbridos que combinan ambas aproximaciones (Lotfollahi y cols., 2023).

El modelo *mecanístico* concibe el cuerpo humano como una máquina extraordinariamente compleja, integrada por células, tejidos y órganos que actúan de manera coordinada. Desde esta perspectiva, la enfermedad se interpreta como un fallo o desajuste en alguno de sus componentes, y la labor del médico consiste en identificar ese punto de disfunción y corregirlo (Bordukova y cols., 2024).

Estos modelos permiten realizar simulaciones claras y relativamente fáciles de interpretar, ya que se basan en relaciones de causa y efecto bien definidas. Sin embargo, requieren datos muy precisos y suelen trabajar con un número limitado de variables, lo que puede dificultar que reflejen toda la complejidad del funcionamiento biológico (Bordukova y cols., 2024; 2025).

La IA ha contribuido a superar parte de estas limitaciones (Bordukova y cols., 2024), al permitir la construcción de modelos predictivos incluso cuando los mecanismos biológicos subyacentes no se comprenden en su totalidad (Sadée y cols., 2025).

Más que una tecnología única, la IA es un conjunto de herramientas y enfoques que permiten a las máquinas aprender a partir de los datos, razonar y realizar tareas que tradicionalmente requerían inteligencia humana. Entre estas capacidades se encuentran la comprensión del lenguaje natural, el análisis de información compleja y la formulación de recomendaciones fundamentadas.

El funcionamiento de estos sistemas requiere grandes volúmenes de datos —ya sean textos, imágenes, vídeos u otros formatos— que, en una primera etapa, deben ser depurados y estructurados con el fin de eliminar errores e información irrelevante. Posteriormente, dichos

datos se incorporan a algoritmos diseñados para identificar patrones y relaciones significativas.

A partir de este procesamiento, el sistema construye un modelo capaz de aprender las reglas implícitas contenidas en los datos. Una vez completado el entrenamiento, el modelo puede analizar nueva información, generar predicciones y respaldar la toma de decisiones. Además, su desempeño puede mejorar progresivamente mediante la incorporación de nuevos datos y procesos de retroalimentación continua.

Dentro de la IA pueden distinguirse diversas áreas especializadas. El *aprendizaje automático* (“*machine learning*”) permite que los sistemas aprendan a partir de los datos para realizar predicciones o tomar decisiones, como ocurre cuando una plataforma recomienda contenidos en función de las preferencias previas del usuario.

El *aprendizaje profundo* (“*deep learning*”) constituye una evolución de este enfoque y se basa en redes neuronales artificiales de múltiples capas, capaces de identificar patrones de alta complejidad, como los implicados en el reconocimiento de voz o de imágenes.

Por su parte, el *procesamiento del lenguaje natural* posibilita que las máquinas comprendan, interpreten y generen lenguaje humano, tal como sucede en asistentes virtuales o traductores automáticos. Finalmente, la *visión por computador* permite analizar e interpretar imágenes y vídeos, con aplicaciones que abarcan desde la conducción autónoma hasta el análisis de imágenes médicas.

La *IA generativa* constituye un paso adicional: no solo analiza información, sino que es capaz de crear contenido nuevo —texto, imágenes, audio o código— en respuesta a las solicitudes del usuario. Así funcionan herramientas como ChatGPT® o plataformas especializadas en salud, como Open Evidence® (Stryker y Scapicchio, 2026).

Los *agentes de IA* son sistemas diseñados para alcanzar objetivos concretos. Basados en grandes modelos de lenguaje, pueden razonar, planificar y actuar con cierto grado de autonomía dentro de límites definidos (Bommasani y cols., 2021).

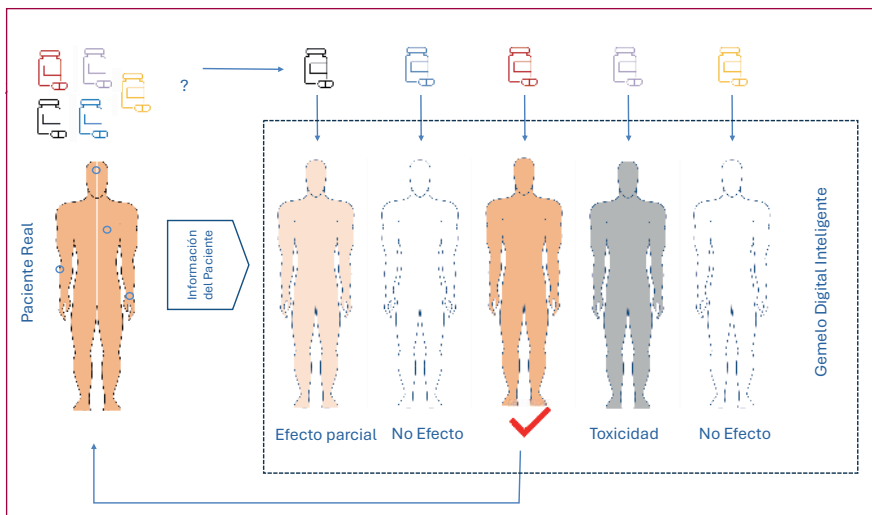
Finalmente, la *IA agéntica* amplía este concepto al coordinar múltiples agentes especializados que colaboran para resolver metas complejas. Estos sistemas pueden actuar de forma proactiva, utilizar herramientas externas, adaptarse en tiempo real y gestionar tareas con una supervisión humana mínima (OpenAI, 2023). Un ejemplo es el modelado basado en agentes (*Agent-Based Modeling*, ABM) desarrollado por la Clínica Mayo para simular el comportamiento de células tumorales, mejorar la detección precoz del cáncer y avanzar hacia tratamientos más personalizados (Eriksson y cols., 2023).

Los *gemelos digitales* potenciados con IA o *gemelos digitales inteligentes* ("*smart digital twins*") son réplicas virtuales dinámicas y de alta fidelidad de objetos, procesos, personas o sistemas físicos, que se actualizan continuamente con datos en tiempo real. A diferencia de los modelos tridimensionales estáticos, estos sistemas no se limitan a representar una estructura, sino que permiten simular comportamientos, anticipar posibles fallos y optimizar el rendimiento de forma continua (Allen y cols., 2021; Armeni y cols., 2022; Bordukova y cols., 2025; Elayan y cols., 2021).

El funcionamiento de un gemelo digital inteligente (GDi) se basa en un ciclo bidireccional continuo que conecta el sistema físico con su representación virtual. Este proceso utiliza sensores, infraestructuras en la nube y modelos analíticos avanzados, creando un flujo constante de datos que alimenta y actualiza el modelo digital. Gracias a este bucle de retroalimentación, es posible detectar anomalías, simular escenarios futuros y optimizar recursos en tiempo real, lo que mejora la capacidad de análisis y la toma de decisiones (Bordukova y cols., 2025).

■ 3.1. Gemelos digitales inteligentes en la terapéutica farmacológica de precisión

En Medicina, un GDi es una copia virtual y dinámica de un paciente, construida a partir de sus datos de salud y actualizada en tiempo real. Gracias a esta representación digital, es posible conocer con mayor precisión su estado clínico, prever la evolución de una enfermedad y analizar distintas opciones de tratamiento antes de aplicarlas en la práctica (Corral-Acero y cols., 2020). Al integrar IA y modelos computacionales, el GDi contribuye a ofrecer una atención más personalizada y a apoyar la toma de decisiones médicas con mayor fundamento (Figura 1).



► **Figura 1.** Los gemelos digitales en la farmacología de precisión ayudan a seleccionar el tratamiento más adecuado para cada paciente.

Para desarrollarlo se integran diversas tecnologías. Por un lado, el IoT, que permite recoger datos de forma continua mediante sensores y dispositivos conectados (AIOTI, 2025). Estos datos incluyen

información biológica —como datos genéticos y moleculares—, datos clínicos, información sobre cómo actúan los fármacos en el organismo y cómo varía su concentración a lo largo del tiempo, así como factores ambientales y de estilo de vida del paciente (AIOTI, 2025; De Domenico y cols., 2025).

Dado el gran volumen de información que se genera, se requieren sistemas capaces de almacenarla y analizarla de forma eficiente. En este proceso interviene la IA, que permite organizar los datos, identificar patrones y generar predicciones útiles para la práctica clínica (AIOTI, 2025; Chen y cols., 2025). La IA agéntica hace posible que el sistema actúe con mayor autonomía en situaciones complejas. La computación en la nube facilita el manejo de grandes volúmenes de información, mientras que las redes de alta velocidad, como 5G y en el futuro 6G, permiten que el intercambio y el análisis de datos se realicen prácticamente en tiempo real (De Domenico y cols., 2025; Srinivasu, 2026).

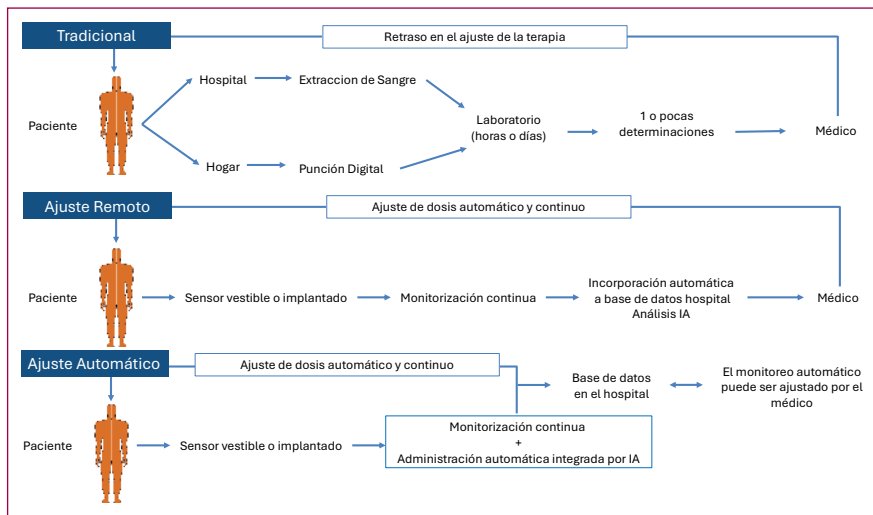
La evidencia disponible sugiere beneficios claros del uso de los GDi en medicina de precisión. Una revisión reciente (Shen y cols., 2024) identificó tres grandes ámbitos de aplicación: el cuidado personalizado de la salud, la evaluación de tratamientos individualizados y la predicción del riesgo específico de cada paciente. De los 45 resultados analizados, el 80 % (36 de 45) mostraron efectos positivos en las poblaciones estudiadas, sin que se detectaran problemas metodológicos graves. Por ello, los autores recomiendan avanzar desde la fase de desarrollo hacia una aplicación más amplia y sistemática en la práctica clínica.

En 2024 se produjo una notable aceleración en la adopción de estos sistemas en el ámbito sanitario, hasta el punto de que ya se habla del "*paciente in silico*", entendido como una representación digital y dinámica que integra datos fisiológicos, genéticos y conductuales del paciente real (Handler, 2025). El mercado global de gemelos digitales en salud alcanzó aproximadamente 1.300 millones de dólares en

2023 y se prevé que crezca a una tasa anual del 42,6 % hasta 2032 (Saratkar y cols., 2025), lo que refleja tanto el interés científico como el impulso industrial y económico que acompaña a esta transformación.

Nuestro grupo está desarrollando *sistemas de lazo cerrado* destinados a permitir la monitorización y el ajuste continuo de fármacos en pacientes. Asimismo, trabajamos en su integración con la tecnología de los GDi, con el objetivo de avanzar hacia estrategias de dosificación más personalizadas, dinámicas y seguras.

Un sistema de lazo cerrado incluye cuatro componentes: sensores que recogen datos continuos, modelos PK/PD (farmacocinética/farmacodinamia) específicos del paciente (Rowland y Tozer, 2011), algoritmos que toman decisiones y dispositivos que administran el medicamento (Figura 2).



► **Figura 2:** Sistemas de lazo cerrado destinados a permitir la monitorización y el ajuste continuo de fármacos en pacientes. Representación esquemática del sistema tradicional basado en la monitorización terapéutica de fármacos mediante uno o pocos puntos de datos y práctica fundamentada en la monitorización continua de fármacos en cualquier momento. (Bian y cols., 2020).

La recogida de datos debe ser poco invasiva, rápida y fácil de interpretar. Técnicas actuales, como los inmunoensayos o la cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas en tándem, requieren análisis fuera del cuerpo del paciente, lo que dificulta la monitorización continua en tiempo real (Mishi y cols., 2023; Topol, 2019).

Una alternativa es la dosificación de precisión informada por modelos, que estima la exposición a un fármaco a partir de varias mediciones realizadas durante el intervalo de dosificación, combinando modelos matemáticos con las características individuales del paciente (Mishi y cols., 2023). Sin embargo, estos modelos no siempre reflejan adecuadamente la gran variabilidad presente en poblaciones heterogéneas, como los pacientes críticos o pediátricos, en los que los cambios fisiológicos pueden ser más complejos e impredecibles (Heus y cols., 2022).

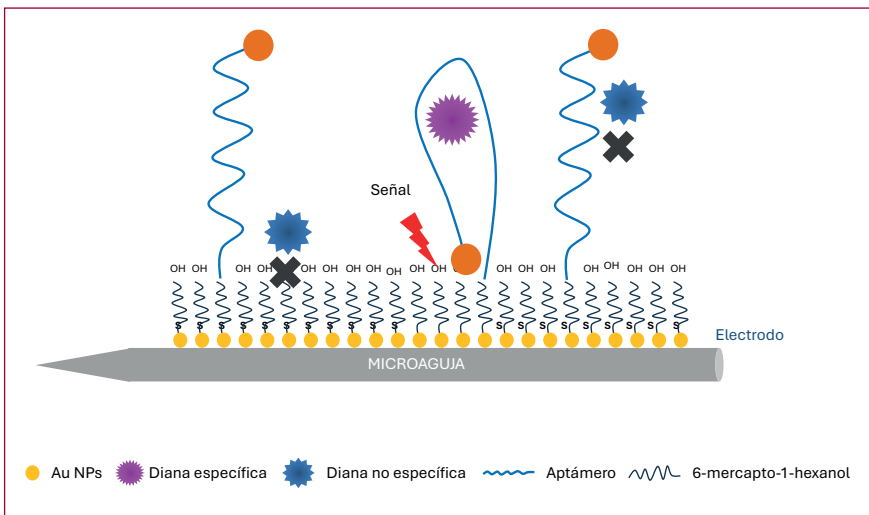
Para avanzar hacia una medicina verdaderamente predictiva y personalizada, se necesitan sistemas de monitorización continua que integren datos moleculares en tiempo real (Topol y cols., 2019). En este contexto, los biosensores ofrecen soluciones prometedoras.

Un *biosensor* es un dispositivo que une dos partes. Por un lado, tiene un elemento biológico muy específico, como un anticuerpo, un aptámero, una enzima o un polímero de impresión molecular. Por otro lado, incluye un transductor físico (por ejemplo, térmico, magnético u óptico) o químico (como uno electroquímico). Cuando el elemento biológico reconoce la sustancia de interés, el transductor convierte esa interacción en una señal que puede medirse y analizarse.

Gracias a los avances en nanotecnología y microfluídica, estos dispositivos son hoy más pequeños, sensibles y fáciles de utilizar, lo que facilita su empleo fuera del laboratorio (Aswini y cols., 2025; Mello y cols., 2025; Sing y Tiwari, 2025).

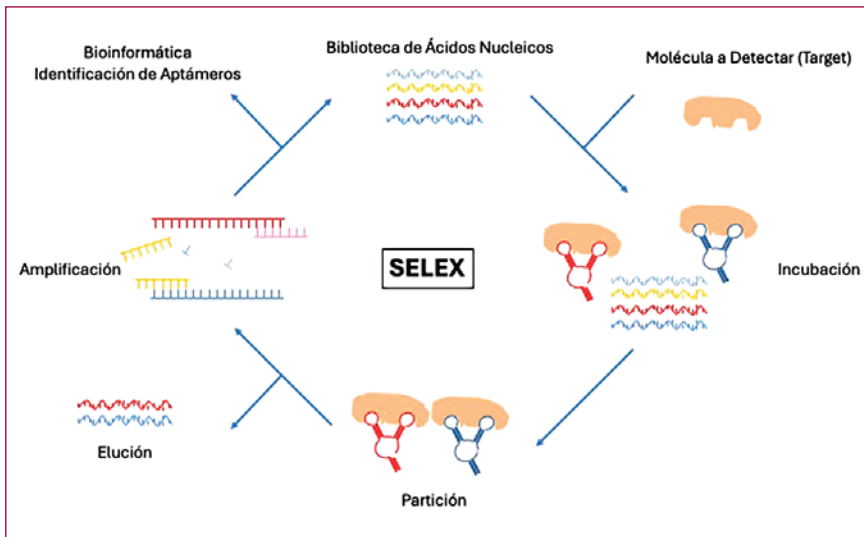
Algunos, como los sistemas de tipo *lab-on-a-chip*[®], pueden realizar análisis complejos directamente en el lugar de atención al paciente y utilizando cantidades muy pequeñas de muestra (Sing y Tiwari, 2025). Por otra parte, los biosensores portátiles o implantables permiten medir de forma continua los niveles de fármacos en el organismo. Esto hace posible un control terapéutico más directo y preciso, tanto en el hospital como fuera de él (Aswini y cols., 2025; Mello y cols., 2025).

Nuestro grupo está valorando la tecnología de *biosensores aptaméricos* debido a su respuesta rápida, alta especificidad, estabilidad y rentabilidad. Los *aptámeros* son oligonucleótidos monocatenarios de ADN o ARN capaces de adoptar estructuras tridimensionales que les permiten unirse con alta afinidad y especificidad a diversas moléculas diana, incluidos fármacos de bajo peso molecular y proteínas (Wang y cols., 2025) (Figura 3).



► **Figura 3.** Esquema general de un biosensor aptamérico con transductor electroquímico. Cuando el aptámero se une al fármaco, su estructura cambia: pasa de una forma más abierta a una forma plegada que rodea la molécula. Este cambio de forma modifica la interacción con el electrodo y altera la señal eléctrica, lo que permite detectar la presencia y cantidad del fármaco (Gaber y cols., 2025).

Se obtienen mediante el proceso conocido como *evolución sistemática de ligandos por enriquecimiento exponencial* (“*systematic evolution of ligands by exponential enrichment*” - SELEX) (Figura 4), metodología con alta afinidad y especificidad hacia una diana particular a partir de una biblioteca altamente diversa de secuencias (Shi y cols., 2026).



► **Figura 4.** Esquema general del proceso SELEX. Una biblioteca de ácidos nucleicos se mezcla con la molécula diana para permitir la interacción entre ellos. Posteriormente, las secuencias que se unen al objetivo se separan de las que no presentan afinidad. Las secuencias unidas se amplifican durante la selección positiva, mientras que la selección negativa o contraselección permite eliminar secuencias no deseadas. El material genético amplificado en cada ciclo enriquece progresivamente la biblioteca con secuencias con mayor afinidad, que se emplean en rondas sucesivas de SELEX. Finalmente, tras varias rondas de selección, se aplican técnicas de secuenciación y análisis bioinformático para identificar los aptámeros candidatos (Nguyen y cols., 2025).

Debido a su naturaleza sintética, los aptámeros presentan ventajas frente a los anticuerpos tradicionales, tales como menor inmunogenicidad, mayor estabilidad térmica y facilidad de modificación química (Keefe y cols., 2010). Se están desarrollando biosensores aptaméricos que

permiten la monitorización terapéutica de antibióticos, antitumorales, analgésicos, anticuerpos monoclonales, inmunomoduladores, fármacos cardiovasculares, antivirales, etc. (Shi y cols., 2026).

La información recogida por estos dispositivos, combinada con los modelos PK/PD adaptados a cada paciente, se procesa mediante IA (Aswini y cols., 2025). Ésta desempeña un papel clave porque permite integrar distintos tipos de datos, identificar patrones relevantes y generar recomendaciones que se actualizan de forma continua (Padiya, 2026). Además, el aprendizaje por refuerzo puede ajustar el tratamiento cuando cambian las señales clínicas del paciente. En un enfoque agéntico, el sistema puede incluso comparar varias alternativas terapéuticas y seleccionar de forma autónoma la más adecuada, de acuerdo con los objetivos clínicos previamente establecidos (Venkatesh y cols., 2024).

Dispositivos como las *bombas de infusión inteligentes* pueden aplicar de forma automática los ajustes indicados por el algoritmo. Estas bombas se adaptan en tiempo real a los cambios del paciente detectados por los sensores, ya sean fisiológicos o patológicos. De este modo, la administración del tratamiento deja de ser un proceso estático y pasa a convertirse en un sistema dinámico y continuo (Vallée, 2025).

En definitiva, esta arquitectura permite establecer un circuito cerrado que va desde la monitorización hasta la toma de decisiones terapéuticas —ya sea de forma manual o automatizada—, lo que mejora significativamente la eficiencia y la precisión del proceso (Li y cols., 2023).

A su vez, estos sistemas pueden comunicarse en tiempo real con los equipos de monitorización remota de los centros sanitarios, lo que garantiza que los datos estén siempre actualizados y que el proceso se desarrolle con seguridad (Krukowski y cols., 2023). Además, las herramientas de optimización permiten aprovechar mejor los recursos

disponibles y facilitan la coordinación de los equipos clínicos cuando se producen cambios relevantes en el estado del paciente (Reddy y cols., 2022).

Esta tecnología de lazo cerrado resulta especialmente relevante en escenarios clínicos caracterizados por una alta complejidad, una gran variabilidad entre pacientes y la necesidad de tomar decisiones rápidas (Sadée, 2025).

En la actualidad, estamos centrando nuestros esfuerzos en diseños aplicables en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) y en el ámbito de la Psiquiatría, mediante un trabajo coordinado con los doctores Manuel Arrojo Romero, Ana Bermejo Barrera, Fernando Eiras Abalde y Marta Gómez Ramiro. Se trata de una línea de trabajo muy ilusionante en la que ya se están diseñando colaboraciones con instituciones y compañías de proyección internacional.

Las UCI son uno de los entornos donde su aplicación resulta más prometedora (Boussi Rahmouni y cols., 2025). Los pacientes críticos generan enormes cantidades de datos. Los sistemas de monitorización pueden aportar más de 1.440 datos por hora, una cifra que supera la capacidad de análisis humano (Pinsky y cols., 2024). Todo ello ocurre en un contexto de gran dificultad clínica y con tasas de mortalidad globales altas, que pueden llegar al 20–25 % en algunas patologías (Schell y cols., 2025). La pandemia de COVID-19 ya puso de manifiesto la necesidad de sistemas inteligentes que ayuden en la toma de decisiones clínicas (Grasselli y cols., 2020). En este ámbito, los modelos basados en aprendizaje automático han demostrado un rendimiento superior al de las escalas clínicas tradicionales en la predicción de eventos críticos (Suresh y cols., 2024). La disponibilidad de grandes bases de datos clínicas, como MIMIC-III, ha permitido mejoras significativas en la estimación de la mortalidad (Pang y cols., 2022). Asimismo, determinados algoritmos de aprendizaje por

refuerzo, como XGBoost®, han alcanzado valores del área bajo la curva superiores a 0,80 en la predicción de sepsis (Moor y cols., 2021).

La dosificación de fármacos en la UCI constituye un desafío clínico de gran complejidad. Esta dificultad se explica por la marcada heterogeneidad de los pacientes, la frecuente polimedicación y las alteraciones fisiopatológicas asociadas a la gravedad de la enfermedad (Smith y cols., 2012). Las modificaciones en la perfusión tisular, la función orgánica y el metabolismo pueden alterar de forma significativa los procesos PK/PD, condicionando tanto la concentración plasmática y tisular de los fármacos como su efecto terapéutico (Morales Castro y cols., 2023). A estos condicionantes se suman intervenciones de soporte vital, como la ventilación mecánica, la terapia renal sustitutiva o la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), que incrementan aún más la variabilidad inter e intraindividual en la respuesta a los medicamentos (Dhaese y cols., 2020).

La Psiquiatría constituye otra especialidad en la que las variaciones PK/PD pueden influir de manera determinante en la respuesta terapéutica. La heterogeneidad clínica es especialmente marcada. Los pacientes no siempre presentan la misma eficacia ante un tratamiento determinado y la aparición de efectos adversos puede variar considerablemente entre individuos.

En este contexto, los sistemas de lazo cerrado podrían integrar información farmacogenómica junto con biomarcadores digitales derivados del comportamiento del fármaco o procedentes de dispositivos de monitorización. Esta integración permitiría anticipar recaídas clínicas o detectar señales tempranas de toxicidad antes de que alcancen una gravedad significativa (Silva y Vale, 2025).

Un ejemplo relevante es la monitorización del tratamiento con antipsicóticos. Muchos de estos fármacos tienen un margen terapéutico

estrecho, es decir, la diferencia entre la dosis eficaz y la dosis tóxica es pequeña, por lo que requieren un seguimiento cuidadoso (Hiemke y cols., 2011). Es importante controlar el peso, el índice de masa corporal, la presión arterial, la glucosa y los lípidos en sangre, especialmente en tratamientos con fármacos como la olanzapina o la risperidona, ya que pueden aumentar el riesgo de síndrome metabólico (ADA, 2004; NICE, 2014). Asimismo, deben vigilarse posibles efectos adversos como la rigidez o los temblores (síntomas extrapiramidales), el aumento de los niveles de prolactina y las alteraciones del ritmo cardíaco, como la prolongación del intervalo QT.

La clozapina requiere un control aún más estricto, ya que puede provocar efectos adversos graves como agranulocitosis, miocarditis y convulsiones. Por este motivo, es obligatorio realizar análisis de sangre periódicos y mantener una vigilancia clínica continua durante todo el tratamiento (AEMPS, 2022; NICE, 2014). La monitorización en tiempo real adquiere especial importancia en pacientes con procesos inflamatorios. Este fármaco se metaboliza principalmente a través de la enzima CYP1A2. En situaciones de inflamación aumentan las citoquinas proinflamatorias, como la interleucina-6 (IL-6), que reducen la actividad de esta enzima. Como consecuencia, el hígado elimina la clozapina con mayor dificultad y sus niveles en sangre pueden incrementarse de forma significativa, aumentando el riesgo de toxicidad (de Leon y cols., 2020).

■ 3.2. Gemelos digitales inteligentes en el descubrimiento y desarrollo de fármacos

La obtención de un nuevo medicamento es un proceso largo, complejo y costoso. Puede tardar entre 10 y 15 años y muchos compuestos fracasan en el camino (DiMasi y cols., 2016). Para afrontar este problema, se ha incorporado la IA, especialmente la *IA generativa*, en

distintas fases del proceso, ya que permite analizar grandes cantidades de datos de forma rápida y estructurada.

La primera etapa en el descubrimiento es elegir correctamente la *diana terapéutica*, es decir, el objetivo biológico sobre el que actuará el fármaco. Esta decisión es clave para el éxito posterior (Cook y cols., 2014). La IA ayuda a analizar datos genéticos, moleculares y clínicos para encontrar las mejores dianas y reducir errores en fases tempranas (Zitnik y cols., 2019).

A continuación, se identifican moléculas que puedan actuar sobre esa diana terapéutica, conocidas como "*hits*". Dado que existen más de 10^{60} moléculas con potencial farmacológico, resulta imposible evaluarlas todas experimentalmente en el laboratorio (Polishchuk y cols., 2013). Por ello se recurre al *cribado virtual*, un análisis computacional que permite seleccionar aquellas moléculas con mayor probabilidad de ser eficaces. En este proceso, los modelos de aprendizaje profundo pueden predecir qué compuestos tienen más posibilidades de funcionar, a menudo con mayor precisión que los métodos tradicionales (Zhavoronkov y cols., 2019).

El diseño *de novo* consiste en crear moléculas nuevas desde cero mediante modelos generativos de IA. Entre ellos se encuentran los *autoencoders variacionales* (VAE), que aprenden representaciones de las moléculas y permiten generar nuevas estructuras, y las *redes generativas adversarias* (GAN), en las que dos redes neuronales compiten entre sí para mejorar progresivamente los resultados. Para describir las moléculas se utilizan representaciones como los SMILES (*Simplified Molecular Input Line Entry System*), un sistema que expresa la estructura molecular en formato de texto y facilita su tratamiento computacional (Krenn y cols., 2020). Además, el aprendizaje por refuerzo —un método en el que el modelo mejora su rendimiento mediante recompensas— permite optimizar estas moléculas para aumentar su eficacia y reducir su toxicidad (Popova y cols., 2018).

Una vez identificadas moléculas prometedoras o compuestos líderes (*leads*), se inicia su optimización para mejorar su eficacia y su perfil de seguridad. En esta fase, la IA permite evaluar y equilibrar simultáneamente múltiples factores, como la potencia farmacológica y la toxicidad (Yang y cols., 2020).

Uno de los principales motivos de fracaso en el descubrimiento de nuevos fármacos son los problemas relacionados con su absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad (ADMET). La IA permite predecir estas posibles dificultades en fases tempranas, antes de realizar estudios posteriores mucho más costosos (Zhang y cols., 2020). Además, facilita la identificación de posibles riesgos toxicológicos, como el daño hepático o cardíaco, lo que contribuye a mejorar la selección de compuestos con mayor probabilidad de éxito (Mayr y cols., 2016).

La *fase preclínica* dura aproximadamente año y medio, y evalúa si el fármaco es suficientemente seguro y eficaz para ser probado en humanos. Incluye estudios *in vitro* (fuera del organismo), utilizando células aisladas, tejidos o componentes biológicos; e *in vivo*, en animales.

Los estudios *in vitro* se utilizan para validar la diana terapéutica, caracterizar el mecanismo de acción y realizar el cribado inicial de compuestos. Por su parte, los estudios *in vivo* permiten evaluar la eficacia biológica y la seguridad sistémica del candidato mediante el análisis de diferentes biomarcadores.

En esta fase se realizan también estudios farmacocinéticos (ADME) y farmacodinámicos, que analizan el efecto que el fármaco produce en el organismo. Con toda esta información, la IA puede mejorar la predicción de cómo se comportará el medicamento en humanos, especialmente cuando los datos obtenidos son muy complejos o cuando las dianas terapéuticas presentan una capacidad predictiva

limitada (Rowland y Tozer, 2011; Vamathevan y cols., 2019). Estos datos resultan además fundamentales para la preparación de la documentación necesaria y la aprobación de una solicitud de medicamento en investigación por parte de organismos reguladores como la EMA o la FDA.

Después comienzan los ensayos clínicos en humanos (fases I-IV) (OMS, 2023). Esta etapa puede durar entre 7 y 10 años. Aproximadamente el 90 % de los compuestos no llegan a ser aprobados por las autoridades regulatorias (Dowden y Munro, 2019), y el coste total del proceso puede superar los 1–2 mil millones de dólares (DiMasi y cols., 2016). A lo largo de varias fases consecutivas se evalúan la seguridad y la tolerabilidad del fármaco, se ajusta la dosis y se determina su eficacia, primero en grupos pequeños de voluntarios y posteriormente en miles de pacientes que padecen la enfermedad para la que ha sido diseñado.

La IA también contribuye a mejorar el desarrollo de los ensayos clínicos. Por ejemplo, puede facilitar el reclutamiento de pacientes mediante el análisis automatizado de historias clínicas (Topol, 2019), permitir la creación de grupos de comparación a partir de datos reales de práctica clínica (Thorlund y cols., 2020) y mejorar el seguimiento de la seguridad en tiempo real durante el estudio (Bauer y cols., 2022).

La IA está jugando una importante función predictiva en los estudios Fase 0, una etapa exploratoria opcional que se realiza en un número muy reducido de pacientes, administrando micro dosis sub-terapéuticas para obtener información preliminar sobre la farmacocinética y la farmacodinamia, con el fin de decidir si el candidato debe continuar su desarrollo clínico.

Una vez superadas estas etapas, los resultados se presentan a las autoridades regulatorias con el objetivo de obtener la autorización para comercializar el medicamento.

La IA también se utiliza en farmacovigilancia —es decir, en el seguimiento de la seguridad de los medicamentos una vez aprobados— para detectar posibles efectos adversos cuando los fármacos se utilizan a gran escala en la población (Harpaz y cols., 2012).

Desde 2018, estas aplicaciones de la IA han pasado de ser conceptuales a prácticas (Fu y Chen, 2025), con un mercado aproximado en 2.600 millones de dólares para 2026 (Smith y García, 2025). Se estima que reducen tiempos y costes preclínicos entre un 25 % y un 50 % (Wan y cols., 2025). Se han iniciado más de 173 programas clínicos con apoyo de IA y se considera que el 30 % de los nuevos fármacos podrían descubrirse con estas tecnologías (Rodríguez y Patel, 2025).

Un caso representativo es DSP-1181. Se trata de un fármaco candidato en fase clínica orientado al tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo. Su desarrollo preclínico se completó en aproximadamente 12 meses, frente a los 4–5 años que requieren los procesos tradicionales (Burki, 2020). En este proyecto, Insilico Medicine® aplicó sistemas de IA que son capaces de analizar y comparar compuestos potencialmente útiles en extensas bases de datos químicas y biológicas. Este enfoque permitió evaluar de forma automática miles de millones de combinaciones y de posibles decisiones moleculares implicadas en la selección y optimización de nuevas entidades químicas, lo que redujo de forma significativa los tiempos y costos asociados al diseño farmacológico.

De forma similar, BenevolentAI® identificó baricitinib —un fármaco aprobado para artritis reumatoide— como posible tratamiento frente a la COVID-19, al detectar su capacidad para modular la respuesta inflamatoria y dificultar la entrada del virus en las células (Richardson y cols., 2020).

La relevancia de estos avances quedó reflejada por la concesión del Premio Nobel de Química 2024, otorgado a David Baker (Universidad

de Washington) por el diseño computacional de proteínas, con Demis Hassabis y John M. Jumper (Google DeepMind®) reconocidos por el desarrollo de AlphaFold2®, una aplicación que predice la estructura de proteínas mediante IA.

Los gemelos digitales inteligentes se están consolidando como herramientas clave en la investigación biomédica. Estos modelos permiten simular *in silico* la interacción entre un fármaco y su diana molecular, así como predecir la respuesta de células, cultivos celulares y tejidos. Para ello, se emplean técnicas avanzadas de IA, como los VAE, GAN y los *transformadores* —arquitecturas neuronales basadas en mecanismos de atención que permiten procesar datos secuenciales en paralelo y capturar relaciones complejas— (Donovan-Maiye y cols., 2022; Yokogawa Insilico Biotechnology GmbH, 2019).

Tras la unión entre un fármaco y su receptor, los GD_i pueden modelizar las consecuencias posteriores sobre la expresión génica y funciones biológicas específicas (Lotfollahi y cols., 2023). Asimismo, posibilitan la creación de una “copia digital” de un cultivo celular, permitiendo simular su crecimiento, el consumo de nutrientes, la producción de metabolitos y la respuesta frente a un medicamento, sin necesidad de replicar todos los experimentos en el laboratorio físico.

Se han desarrollado modelos visuales capaces de reproducir la morfología celular y la dinámica del crecimiento tumoral cuando determinados fármacos modulan funciones celulares clave (Donovan-Maiye y cols., 2022; Yang y cols., 2020). Desde el punto de vista técnico, estos gemelos pueden incluso recomendar las condiciones óptimas de cultivo que favorezcan un mayor crecimiento celular o una producción incrementada de una proteína de interés, así como predecir el momento en que el cultivo comenzará a deteriorarse o perder viabilidad. Esto permite intervenir de forma anticipada y optimizar el uso de tiempo y recursos (Park y cols., 2023).

Estas capacidades resultan especialmente valiosas en la investigación y el desarrollo de nuevos fármacos, ya que posibilitan “probar” virtualmente distintas dosis o combinaciones de compuestos en modelos digitales antes de avanzar hacia experimentos reales, reduciendo costes, optimizando el diseño experimental y acelerando el proceso de descubrimiento.

En la fase preclínica, los GD_i permiten construir modelos digitales de tejidos, órganos e incluso sistemas biológicos completos para simular el comportamiento de un fármaco antes de su administración en estudios *in vivo* (Chen y cols., 2023).

Esta aproximación ofrece varias ventajas. En primer lugar, permite descartar de forma temprana compuestos con alto riesgo de toxicidad, evitando avanzar en el desarrollo de moléculas con una elevada probabilidad de fracaso. En segundo lugar, facilita una selección más precisa de las dosis iniciales y de los parámetros de seguridad antes de iniciar los estudios en humanos. En tercer lugar, contribuye al cumplimiento del principio de las 3R (reemplazo, reducción y refinamiento del uso de animales), al disminuir el número de experimentos necesarios o complementar los estudios tradicionales (Bordukova y cols., 2025).

Los GD_i permiten optimizar la selección de dosis y de combinaciones terapéuticas (Venkatapurapu y cols., 2026), lo que puede mejorar la seguridad en los estudios “*first-in-human*” e incluso anticipar posibles fracasos clínicos antes de iniciar la fase experimental en humanos (Shenton y cols., 2025).

En la fase clínica, los GD_i pueden facilitar un diseño más eficiente de los ensayos clínicos, al ayudar a definir criterios de inclusión más adecuados y a seleccionar variables realmente relevantes para la evaluación de los resultados (Armeni y cols., 2022; Elayan y cols., 2021). Asimismo, permiten simular trayectorias clínicas realistas

y anticipar la evolución de los pacientes bajo distintos regímenes terapéuticos.

Una de las aplicaciones más prometedoras es la creación de *brazos de control virtuales*. En este enfoque, el GDi simula el grupo que recibiría placebo o tratamiento estándar, lo que hace posible reducir el número de pacientes que deben asignarse a estas ramas en la práctica. Esta estrategia resulta especialmente útil en enfermedades raras o graves (Woodcock y cols., 2017), ya que aumenta la proporción de pacientes que pueden beneficiarse de tratamientos activos, mejora la potencia estadística de los estudios y optimiza el tamaño muestral. Además, favorece el desarrollo de ensayos más seguros y adaptativos, al permitir ajustar el tratamiento según la respuesta individual y reducir el riesgo de efectos adversos.

En conjunto, en la fase clínica los GDi contribuyen a diseñar estudios más eficientes, reducir la incertidumbre, mejorar la seguridad de los participantes y aumentar las probabilidades de éxito terapéutico. Este avance es especialmente relevante si se considera que, como dijimos antes, únicamente uno de cada diez compuestos que entra en ensayos clínicos alcanza la aprobación regulatoria (Wong y cols., 2019) y que cerca del 80 % de los ensayos experimenta retrasos por problemas de reclutamiento (Brøgger-Mikkelsen y cols., 2020). Los GDi no sustituyen al ensayo clínico tradicional, pero pueden hacerlo más preciso, ético y alineado con los principios de la medicina personalizada.

Algunas empresas, como Unlearn.AI®, han desarrollado modelos capaces de simular la evolución de enfermedades como el Alzheimer o la esclerosis múltiple (Bertolini y cols., 2020; Walsh y cols., 2020).

Asimismo, otros grupos han aplicado modelos basados en VAE para predecir la evolución funcional de los pacientes tras un accidente cerebrovascular (Allen y cols., 2021).

No obstante, persisten limitaciones importantes. Muchos de estos modelos se han entrenado con cohortes relativamente pequeñas —en ocasiones inferiores a 5.000 pacientes—, lo que limita su capacidad de generalización. Además, presentan desafíos metodológicos, en parte porque todavía no incorporan arquitecturas más avanzadas, como los *modelos de difusión o las ecuaciones diferenciales ordinarias neuronales* (“*neural ordinary differential equations*” - NODE), que permiten modelizar la evolución continua de los datos en el tiempo en lugar de utilizar estructuras discretas organizadas en capas (Croitoru y cols., 2023).

De cara al futuro, se prevé el desarrollo de modelos *multimodales y fundacionales*, es decir, modelos de gran escala entrenados mediante aprendizaje auto-supervisado con volúmenes masivos de datos heterogéneos. Un GDi generativo podría integrar distintos niveles biológicos dentro de un mismo marco, desde la interacción molecular hasta la respuesta de poblaciones de pacientes en un ensayo clínico (Bommasani y cols., 2021). En otras palabras, permitiría conectar el nivel molecular con el nivel clínico dentro de un único modelo coherente.

Si esta integración se consolida, podría avanzarse hacia plataformas ampliamente *in silico* orientadas al descubrimiento y desarrollo de nuevos medicamentos. No se trataría de reemplazar por completo los métodos tradicionales, sino de reducir significativamente su carga experimental, acortar tiempos, disminuir costes y minimizar el riesgo de fracaso en fases tempranas del desarrollo farmacéutico (Bordukova, 2024).

Analizando en perspectiva el trabajo desarrollado por nuestro grupo décadas atrás, resulta inevitable reconocer que la disponibilidad de estas tecnologías digitales habría facilitado la interpretación de los resultados y la orientación estratégica de nuestras investigaciones hacia nuevos objetivos terapéuticos que hoy se plantean.

En los años noventa comenzamos a analizar la influencia del sistema nervioso sobre el sistema inmunitario y cómo esta interacción podía afectar a la aparición y al desarrollo del cáncer.

Como resultado de nuestras investigaciones, identificamos la presencia de receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A} en macrófagos, y comprobamos que su activación aumentaba la actividad de estas células (Freire-Garabal y cols., 2003). Del mismo modo, la fluoxetina —un antidepresivo inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina— (Freire-Garabal y cols., 1997; 2002; Núñez y cols., 2006; Novío y cols., 2011), así como otros activadores del sistema serotoninérgico (Freire-Garabal y cols., 2000; Núñez y cols., 2006), incrementaban la respuesta inmunitaria celular y la actividad fagocitaria en ratones (Freire-Garabal y cols., 2000).

También describimos efectos inhibitorios de estos fármacos, incluida la fluoxetina, sobre el desarrollo, el crecimiento y la capacidad metastásica de tumores de diferente etiología en modelos *in vivo* (Freire-Garabal y cols., 1998; 2004).

En aquella época, una parte importante de estos hallazgos se interpretaba principalmente en el contexto del *macroambiente tumoral*, que integra señales metabólicas, inmunes, neuroendocrinas, microbianas e inflamatorias capaces de remodelar los ecosistemas locales y de influir en la evolución del tumor a nivel sistémico (Chen y cols., 2025). Los efectos observados se atribuían en gran medida a la acción inmunoestimulante de estos fármacos, especialmente en situaciones de estrés psicológico. Sin embargo, no podía descartarse la existencia de efectos directos sobre las propias células tumorales, cuya contribución relativa resultaba difícil de determinar con las herramientas experimentales disponibles en aquel momento.

Hoy en día se destaca la importancia del *microambiente tumoral* que condiciona iniciación y la progresión del tumor, así como su

resistencia a la terapéutica. Actúa como un ecosistema dinámico de células tumorales, inmunes y estromales que modulan la angiogénesis, el metabolismo y la evasión inmune (Huang y cols, 2025), elementos clave en la progresión tumoral y la metástasis (Chen y cols., 2025; Hanahan y Weinberg, 2011; Huang y cols., 2025).

Mediante la tecnología de los GD_i sería posible desarrollar modelos del microambiente tumoral cada vez más complejos y cercanos a la realidad, a distintas escalas; tanto para un tipo específico de cáncer como, potencialmente, para el tumor concreto de un paciente determinado. La incorporación de nuestras variables experimentales en estos modelos permitiría generar inferencias más sólidas que orientasen la identificación y priorización de dianas terapéuticas prometedoras, así como la evaluación de su impacto en contextos biológicos complejos.

Apoyándose en parte en nuestros resultados y en los de otros grupos con intereses similares, distintos autores han obtenido hallazgos relevantes en el estudio del microambiente tumoral (Di Rosso y cols., 2018; He y cols., 2024; Mahanti y cols., 2025; Mahantia y cols., 2026; Wu y cols., 2026).

Diversos estudios han demostrado que el tratamiento con fluoxetina reduce de manera significativa el número y la actividad de células inmunosupresoras en el microambiente tumoral, entre ellas las células supresoras derivadas de mieloides, los macrófagos polarizados hacia el fenotipo M2 y las células T reguladoras, en modelos murinos de melanoma B16-F10 y de cáncer de mama 4T1 (Mahantia y cols., 2026; He y cols., 2024). Además, este fármaco ha mostrado efectos directos sobre el crecimiento tumoral, al inducir la detención del ciclo celular y promover la apoptosis. Asimismo, se ha observado una disminución en la expresión de marcadores asociados a células madre tumorales, a la transición epitelio-mesenquimal y al desarrollo de metástasis, lo

que sugiere un posible impacto tanto en la progresión local como en la diseminación sistémica del tumor.

En el caso del cáncer de mama triple negativo, la fluoxetina ha mostrado efectos antitumorales al inducir apoptosis, bloquear la señalización metastásica mediada por Src y potenciar la respuesta inmunitaria antitumoral, lo que respalda su posible utilización en combinación con otras estrategias terapéuticas (Wu y cols., 2026).

En la actualidad, nuestro grupo también participa en un proyecto centrado en nuevos antagonistas de los receptores de adenosina A2A y A2B, sintetizados por el grupo del profesor Eddy Sotelo, y evaluados en modelos de cáncer de mama y de próstata (Majellaro y cols., 2020).

En una revisión elaborada por miembros del grupo del profesor Sotelo (Rodríguez-Pampín y cols., 2025), se describe un microambiente tumoral caracterizado por la acumulación extracelular de adenosina —impulsada por la hipoxia, la inflamación crónica y el aumento de la actividad de ectonucleotidasas—, lo que conduce a una profunda inmunosupresión y favorece la progresión tumoral. La señalización a través del receptor A2A (A2AAR) suprime la actividad efectora de los linfocitos T citotóxicos y de las células NK, mientras que la activación del receptor A2B (A2BAR) ejerce efectos más amplios, al potenciar la inmunosupresión mediada por células mieloides, promover la remodelación del estroma y favorecer la angiogénesis y la diseminación metastásica (Leone y Emens, 2018; Vijayan y cols., 2017).

En el proyecto que compartimos, se desarrollan terapias aisladas y combinadas con antagonistas de A2AAR y A2BAR para contrarrestar estos efectos perniciosos de la adenosina (Vijayan y cols., 2017). Estos posibles tratamientos podrían asociarse a otras estrategias como inhibidores de puntos de control inmunitario, terapias celulares

adoptivas, bloqueo del eje enzimático, radioterapia y quimioterapia convencional (Rodríguez-Pampín y cols., 2025; Majellaro y cols., 2020).

También los trabajos coordinados con el CSIC apuntan a efectos destacados, superiores a los de algunos antitumorales de referencia, por parte de subproductos de la degradación de *glucosinolatos* (Núñez y cols., 2019) y de algunos *isotiocianatos* (Núñez y cols., 2018; Núñez y cols., 2021) en el cáncer de mama y de próstata, que intentamos explicar en la intrincada red deseñales moleculares del microambiente tumoral.

Nuestro objetivo es aplicar enfoques de DGi para mejorar la capacidad predictiva de los modelos experimentales *in vitro* que utilizamos de forma estandarizada en nuestro grupo para estudiar la eficacia de fármacos antitumorales. Actualmente desarrollamos y optimizamos modelos tridimensionales derivados de tumores humanos, como esferoides tumorales, tumoroesferas y organoides, y avanzamos en la adopción de plataformas "*organ-on-a-chip*" y sistemas basados en impresión 3D para recrear estructuras y microambientes tumorales. Los cultivos celulares tridimensionales (3D) y la bioimpresión 3D permiten reproducir de forma más realista la arquitectura tumoral, la heterogeneidad celular y los gradientes de oxígeno, nutrientes y fármacos, generando regiones con distintos estados celulares que influyen en la respuesta a los tratamientos. Además, la impresión 3D permite crear estructuras biomiméticas con organización espacial y componentes de matriz extracelular, mientras que las plataformas "*organ-on-a-chip*" incorporan vascularización, perfusión y microfluídica, factores clave para estudiar la distribución de fármacos. En este contexto, el desarrollo de DGi de estos modelos permitirá integrar datos experimentales con simulaciones computacionales para analizar la difusión y penetración de fármacos, la formación de gradientes de concentración y su impacto en la proliferación y muerte celular, especialmente en regiones internas del tumor con menor exposición al tratamiento.

■ 3.3. Limitaciones y desafíos de los gemelos digitales inteligentes

Uno de los principales retos que tiene la medicina de precisión es lograr que los modelos no solo hagan buenas predicciones, sino que también sean interpretables y susceptibles de evaluación científica rigurosa.

Muchos sistemas basados en IA operan como “cajas negras”, en el sentido de que generan resultados o predicciones sin ofrecer una explicación clara y comprensible de los procesos internos que conducen a dichas conclusiones (Doshi-Velez y Kim, 2017; Rudin, 2019). Esta falta de *explicabilidad* constituye una de las principales barreras para su adopción en entornos clínicos. En contraste, los gemelos digitales, especialmente cuando integran modelos mecanísticos con técnicas de IA, permiten avanzar hacia enfoques más transparentes (también llamados “cajas de cristal”). En estos sistemas híbridos, las predicciones pueden vincularse a mecanismos fisiopatológicos identificables, lo que facilita su validación científica y su interpretación clínica (Björnsson y cols., 2020; Viceconti y cols., 2016).

La integración multiescala que ofrecen los GD_i, desde el nivel molecular hasta el sistémico, permite analizar interacciones no lineales y fenómenos emergentes característicos de enfermedades complejas (Barabási y cols., 2011; Noble, 2006). Esta aproximación favorece la explicabilidad de los resultados, al posibilitar la identificación de las variables o procesos que influyen de manera determinante en una predicción concreta (Samek y cols., 2019). Asimismo, incrementa la *falsabilidad* (Popper, 1959), ya que el modelo genera hipótesis cuantificables susceptibles de confirmación o refutación mediante datos clínicos longitudinales (Kitano, 2002).

En comparación con modelos biológicos avanzados, como los organoides (Corró y cols., 2020; Hofer y Lutolf, 2021), los gemelos digitales presentan la ventaja de integrar simultáneamente múltiples

escalas biológicas junto con datos históricos del paciente, incluyendo su exposoma y microbioma. Además, permiten realizar simulaciones bajo distintos escenarios prospectivos, de forma análoga a la modelización epidemiológica empleada para apoyar decisiones sanitarias (Begley y Ioannidis, 2015; Hofman y cols., 2021).

No obstante, el considerable potencial de los GDi conlleva importantes desafíos éticos y regulatorios. La recopilación masiva de datos clínicos y genómicos incrementa el riesgo de reidentificación de los pacientes (Gymrek y cols., 2013) y cuestiona los modelos tradicionales de consentimiento informado. Como respuesta, se han propuesto sistemas de consentimiento dinámico adaptados a entornos digitales y en constante evolución (Kaye y cols., 2015). Por otra parte, el sesgo algorítmico puede perpetuar o incluso ampliar desigualdades en salud si las bases de datos empleadas no son suficientemente representativas de la diversidad poblacional (Martin y cols., 2019; Obermeyer y cols., 2019).

Desde el punto de vista regulatorio, la *FDA Modernization Act 2.0* permite la utilización de métodos computacionales y modelos alternativos como sustitutos parciales de la experimentación animal en determinadas fases del desarrollo farmacéutico. No obstante, todavía no existe una normativa específica que regule de manera integral el uso de gemelos digitales en ensayos clínicos (Zushin y cols., 2023). Por su parte, la EMA ha aceptado su empleo en el análisis estadístico de brazos de control, siempre que los modelos estén adecuadamente validados. Aun así, persiste la necesidad de establecer criterios claros y suficientemente armonizados a nivel internacional.

En resumen, la implementación responsable de los GDi en medicina de precisión exige marcos sólidos de validación científica, transparencia metodológica, equidad en el acceso y protección rigurosa de los datos. Si estos requisitos se abordan de manera adecuada, los GDi pueden consolidarse como una infraestructura estratégica para el

futuro descubrimiento y desarrollo de fármacos, así como para la práctica clínica orientada a la medicina de precisión. En este ámbito, Galicia se está convirtiendo en una potencia en la aplicación de la GDi en biomedicina, especialmente gracias a ese “hub” genómico de referencia internacional liderado por el profesor Ángel Carracedo Álvarez, a quien admiro profundamente y cuya trayectoria me ha inspirado desde que fui alumno suyo en sexto curso de carrera.

■ 3.4. Hacia un modelo centrado en el ser humano

La incorporación de tecnologías avanzadas al ámbito de la farmacología de precisión, aunque necesaria, no resulta por sí sola suficiente. Es imprescindible situar en el centro del sistema las necesidades humanas, así como promover una colaboración efectiva entre instituciones, estructuras organizativas y profesionales sanitarios (Karri y cols., 2025; Ullah y cols., 2024).

Healthcare 5.0 (Interregeuropa, 2025; Hernández Gil y cols., 2025) constituye una propuesta europea de medicina de precisión inspirada en la iniciativa *Industria 5.0* promovida por la Comisión Europea (European Commission, 2021). A diferencia de enfoques previos, como *Healthcare 4.0*, centrados principalmente en la digitalización y automatización de procesos, este nuevo paradigma sitúa en primer plano la empatía, la sostenibilidad y una personalización más profunda de la atención sanitaria. Para ello, integra tecnologías avanzadas —como la IA, IoT y la robótica— con el objetivo de mejorar no solo los resultados clínicos y el bienestar del paciente, sino también las condiciones de trabajo y la calidad de vida de los profesionales sanitarios (Boussi Rahmouni y cols., 2025).

La iniciativa europea *Industria 6.0* —prevista para el periodo 2030-2035— representa la siguiente etapa de evolución, y supuestamente tendrá su reflejo en *Healthcare 6.0*. Plantea una nueva etapa tecnológica

con sistemas más inteligentes, sostenibles y centrados en las personas. Entre sus propuestas destaca el *internet de todo* (IoX), que amplía la conectividad tradicional al integrar personas, procesos, datos y objetos en un mismo entorno. También incluye el uso del *metaverso* para la interacción virtual, las futuras redes 6G y la *computación en rocío* ("*dew computing*") que acerca el procesamiento de datos al usuario final en lugar de depender solo de grandes centros remotos. Además, contempla el uso de *robots colaborativos* (COBOT) que pueden trabajar de forma segura junto a personas sin necesidad de barreras físicas. Incorpora también *sistemas de seguimiento tridimensional* basados en *aprendizaje profundo* y combinados con *realidad aumentada*, que ayudan a detectar errores y mejorar la toma de decisiones. A ello se suma la *producción nanoasistida* apoyada en *tecnologías cuánticas* y otras soluciones emergentes (Mourtzis, 2023; Verma y cols., 2025).

Este nuevo enfoque no reemplaza los modelos anteriores, sino que los amplía, integrando máquinas inteligentes con estructuras organizativas descentralizadas que permiten tomar decisiones locales en tiempo real, optimizar procesos y adaptarse con rapidez a cambios en la demanda, los recursos o el entorno (Verma y cols., 2025).

■ 3.5. El papel de la IA y los gemelos digitales en la formación médica

Quisiera concluir destacando una de las actividades que mayor satisfacción me ha proporcionado, tanto en el plano profesional como en el humano: la formación médica y el contacto cotidiano con los estudiantes de Medicina.

Tras sus brillantes expedientes académicos se encuentran jóvenes que han asumido un compromiso vocacional profundo, a menudo sin garantías inmediatas de estabilidad o reconocimiento. En ellos no solo he visto talento intelectual, sino también sensibilidad, empatía y un deseo inagotable de mejorar el mundo.

Para ellos, y también para sus profesores, las nuevas tecnologías representan oportunidades extraordinarias para transformar la educación médica. Hoy es posible simular escenarios clínicos complejos, promover un aprendizaje inmersivo y desarrollar competencias transversales en entornos compartidos con profesionales de distintas disciplinas.

Cada curso, en el aula, escenificamos casos clínicos que evolucionan hasta situaciones críticas que culminan en una UCI de simulación avanzada, gestionada por un grupo de estudiantes previamente entrenados. Sus compañeros siguen su trabajo desde el aula a través de una pantalla, participando activamente en el análisis de las decisiones clínicas. Muchas de las intervenciones adoptadas se contrastan en tiempo real con aplicaciones especializadas de IA generativa, que aportan información adicional y favorecen la reflexión.

Sin embargo, la educación médica es, ante todo, un proceso orientado a formar profesionales críticos, responsables y comprometidos con la sociedad (Poznan Declaration, 2014).

Como afirmaba Albert Einstein: *“La educación no es el aprendizaje de hechos, sino el entrenamiento de la mente para pensar”*.

Nuestra responsabilidad como docentes es enseñar a los estudiantes que la tecnología puede ampliar su mirada, pero no sustituir su juicio clínico. La IA no reemplaza su *inteligencia natural*; la potencia y la amplifica, siempre que exista una base sólida de conocimiento y pensamiento crítico.

La *inteligencia emocional* también es insustituible. Ningún algoritmo puede reemplazar la compasión, la prudencia y la responsabilidad moral que definen la práctica médica.

Solo la convergencia equilibrada entre inteligencia artificial, inteligencia natural e inteligencia emocional permitirá avanzar hacia una medicina de precisión técnicamente sofisticada y profundamente humanista.

■ 4. REFLEXIÓN FINAL

Les decía al comienzo de mi presentación que mis raíces son atlánticas. He vivido siempre mirando a ese océano y comparto la fascinación que expresa el doctor Martelo por la profundidad de ese horizonte que, desde lugares como A Lanzada o desde esta gran ciudad que es A Coruña, nos conduce hasta América.

Entiendo, como decía Jacques Cousteau, que *“el mar, una vez que lanza su hechizo, lo mantiene a uno en su red de maravilla para siempre”*, pero también inspira a quienes, como ustedes, intentan ver más allá del presente y anticipar el futuro de la Medicina.

Al incorporarme hoy a esta Real Academia, no solo siento que alcanzo una meta, sino también que asumo una mayor responsabilidad. En un tiempo en el que la Medicina se adentra en territorios fascinantes, no debemos olvidar que nuestro objetivo sigue siendo el mismo: cuidar a la persona enferma y aliviar su sufrimiento.

Esa convicción, inculcada por mis padres y reforzada por mis maestros a través de sus enseñanzas, deberá seguir guiando cada una de mis decisiones.

Dice un viejo proverbio: *“Si quieres ir rápido, ve solo; si quieres llegar lejos, ve acompañado”*. He tenido la suerte de recorrer este apasionante camino que es la vida en la mejor compañía posible: mis amigos y mi familia. Gracias a todos vosotros y muy especialmente a mis adorables Chus, Manuel y Mololo.

He dicho.

■ 5 BIBLIOGRAFÍA

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de clozapina y recomendaciones de monitorización hematológica. Madrid: AEMPS; 2022.

AIOTI Working Group Standardisation. AI, IoT and Edge Continuum: Impact and Relation on 5G/6G. Brussels: AIOTI; 2025.

Allen A, Siefkas A, Pellegrini E, et al. A digital twins machine learning model for forecasting disease progression in stroke patients. *Appl Sci*. 2021;11(12):5576. doi:10.3390/app11125576.

American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(2):596-601.

Armeni P, Polat I, De Rossi LM, et al. Digital twins in healthcare: is it the beginning of a new era of evidence-based medicine? A critical review. *J Pers Med*. 2022;12(8):1255. doi:10.3390/jpm12081255.

Ashley EA. Towards precision medicine. *Nat Rev Genet*. 2016;17(9):507-522. doi:10.1038/nrg.2016.86.

Aswini V, Asma Parveen SK, Prapurna Chandra Y et al. A review on recent advances on biosensors in pharmaceutical applications. *J Multidiscip Res*. 2025;5(2):18-27.

Barabási AL, Gulbahce N, Loscalzo J. Network medicine: a network-based approach to human disease. *Nat Rev Genet*. 2011;12:56-68.

Bauer S, Fritsch A, Haug CJ, et al. Artificial intelligence in clinical trials: methodological advances and regulatory considerations. *Clin Pharmacol Ther*. 2022;111(2):321-329.

Begley CG, Ioannidis JPA. Reproducibility in science: improving the standard for basic and preclinical research. *Circ Res*. 2015;116(1):116-126.

Bertolini D, Loukianov AD, Smith AM, et al. Forecasting progression of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease with digital twins. *Alzheimers Dement*. 2020;17(S9). doi:10.1002/alz.054414.

- Bian S, Zhu B, Rong G, et al. Towards wearable and implantable continuous drug monitoring: a review. *J Pharm Anal.* 2021 Feb;11(1):1-14. doi:10.1016/j.jpha.2020.08.001.
- Björnsson B, Borrebaeck C, Elander N, et al. Digital twins to personalize medicine. *Genome Med.* 2020;12:4.
- Bommasani R, Hudson DA, Adeli E, et al. On the opportunities and risks of foundation models. *arXiv [Preprint].* 2021. arXiv:2108.07258.
- Bordukova M, Arneth AJ, Makarov N, et al. Generative AI and digital twins: shaping a paradigm shift from precision to truly personalized medicine. *Expert Opin Drug Discov.* 2025;20(7):821-826. doi:10.1080/17460441.2025.2507376.
- Bordukova M, Makarov N, Rodriguez-Esteban R, et al. Generative artificial intelligence empowers digital twins in drug discovery and clinical trials. *Expert Opin Drug Discov.* 2024;19(1):33-42. doi:10.1080/17460441.2023.2273839.
- Boussi Rahmouni H, Hassine NBEH, Chouchen M, , et al. Healthcare 5.0-driven clinical intelligence: the learn-predict-monitor-detect-correct framework for systematic artificial intelligence integration in critical care. *Healthcare (Basel).* 2025;13(20):2553. doi:10.3390/healthcare13202553.
- Brøgger-Mikkelsen M, Ali Z, Zibert JR, et al. Online patient recruitment in clinical trials: systematic review and meta-analysis. *J Med Internet Res.* 2020;22(11):e22179. doi:10.2196/22179.
- Burki T. Artificial intelligence in drug discovery. *Lancet Digit Health.* 2020;2(6):e297-e298.
- Chander B, Pal S, De D, Buyya R. Artificial intelligence-based internet of things for industry 5.0. In: *Artificial Intelligence-based Internet of Things Systems.* Springer; 2022. p. 3-45.
- Chen G, Liu C, Ooi GA, et al. Generative AI for healthcare: fundamentals, challenges, and perspectives. *arXiv [Preprint].* 2025.
- Chen M, Zhang Z. Integrative analysis using machine learning for precision medicine. *Brief Bioinform.* 2020;21(3):872-884.

-
- Chen Q, Jiang X, Bronze MS, Li W, Houchen CW, Zhang J. Tumor microenvironment and macroenvironment: a new perspective on local and systemic cancer ecology. *Cancer Res Rev*. 2025.
- Chen X, Roberts R, Liu Z, et al. AnimalGAN: a generative adversarial network model alternative to animal studies for clinical pathology assessment. *bioRxiv [Preprint]*. 2023.
- Cheng X, Cai H, Li X, et al. Reversing adenosine-mediated immunosuppression in triple-negative breast cancer by synergistic chemo-immunotherapy via stimuli-responsive nanomedicines. *EBioMedicine*. 2026;123:106059. doi:10.1016/j.ebiom.2025.106059.
- Chi HT, Domingues MF, Zhu H, Li C, Kojima K, Radwan A. Healthcare 5.0: in the perspective of consumer internet-of-things-based fog/cloud computing. *IEEE Trans Consum Electron*. 2023;69(4):745-755.
- Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med*. 2015;372(9):793-795. doi:10.1056/NEJMp1500523.
- Cook D, Brown D, Alexander R, et al. Lessons learned from the fate of AstraZeneca's drug pipeline: a five-dimensional framework. *Nat Rev Drug Discov*. 2014;13(6):419-431.
- Corral-Acero J, Margara F, Marciniak M, et al. The "Digital Twin" to enable the vision of precision cardiology. *Eur Heart J*. 2020;41(48):4556-64.
- Corrò C, Novellademunt L, Li VS. A brief history of organoids. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2020;319:C151-C165.
- Croitoru FA, Hondru V, Ionescu RT, et al. Diffusion models in vision: a survey. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell*. 2023;45(9):10850-10869. doi:10.1109/TPAMI.2023.3261988.
- De Domenico M, Allegri L, Caldarelli G, et al. Challenges and opportunities for digital twins in precision medicine from a complex systems perspective. *NPJ Digit Med*. 2025;8(1):37. doi:10.1038/s41746-024-01402-3.
- de Leon J, Ruan CJ, Schoretsanitis G, De las Cuevas C. A rational use of clozapine based on adverse drug reactions, pharmacokinetics, and clinical pharmacopsychology. *Psychother Psychosom*. 2020;89(4):200-214.
- Dhaese SAM, Farkas A, Colin P, et al. Population pharmacokinetics and evaluation of the predictive performance of pharmacokinetic models

in critically ill patients receiving continuous infusion meropenem: a comparison of eight pharmacokinetic models. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74:432-441.

Di Rosso ME, Sterle HA, Cremaschi GA, Genaro AM. Beneficial effect of fluoxetine and sertraline on chronic stress-induced tumor growth and cell dissemination in a mouse model of lymphoma: crucial role of antitumor immunity. *Front Immunol.* 2018;9:1341. doi:10.3389/fimmu.2018.01341.

DiMasi JA, Grabowski HG, Hansen RW. Innovation in the pharmaceutical industry: new estimates of R&D costs. *J Health Econ.* 2016;47:20-33.

Donovan-Maiye RM, Brown JM, Chan CK, et al. A deep generative model of 3D single-cell organization. *PLoS Comput Biol.* 2022;18(1):e1009155. doi:10.1371/journal.pcbi.1009155.

Doshi-Velez F, Kim B. Towards a rigorous science of interpretable machine learning. *arXiv [Preprint].* 2017. arXiv:1702.08608.

Dowden H, Munro J. Clinical success rates and therapeutic focus. *Nat Rev Drug Discov.* 2019;18(7):495-496.

Elayan H, Aloqaily M, Guizani M. Digital twin for intelligent context-aware IoT healthcare systems. *IEEE Internet Things J.* 2021;8(23):16749-16757.

Eriksson M, Czene K, Lee A, et al. A clinical risk model for personalized screening and prevention of breast cancer using artificial intelligence. *Cancers (Basel).* 2023 Jun 19;15(12):3246. doi: 10.3390/cancers15123246.

European Commission, Directorate-General for Research and Innovation. Industry 5.0: towards a sustainable, human-centric and resilient European industry. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2020. doi:10.2777/308407.

Freire-Garabal M, Núñez MJ, Balboa J, et al. Serotonin upregulates the activity of phagocytosis through 5-HT1A receptors. *Br J Pharmacol.* 2003;139(2):457-463. doi:10.1038/sj.bjp.0705188.

Freire-Garabal M, Núñez MJ, Losada C, et al. Effects of fluoxetine on the immunosuppressive response to stress in mice. *Life Sci.* 1997;60(26):PL403-PL413. doi:10.1016/S0024-3205(97)00329-9.

-
- Freire-Garabal M, Núñez MJ, Pereiro D, et al. Effects of fluoxetine on the development of lung metastases induced by operative stress in rats. *Life Sci.* 1998;63(2):PL31-PL38. doi:10.1016/S0024-3205(98)00253-7.
- Freire-Garabal M, Núñez MJ, Riveiro P, et al. Effects of fluoxetine on the activity of phagocytosis in stressed mice. *Life Sci.* 2002;72(2):173-183. doi:10.1016/s0024-3205(02)02207-5.
- Freire-Garabal M, Rey-Méndez M, García-Vallejo LA, et al. Effects of nefazodone on the development of experimentally induced tumors in stressed rodents. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;176(3-4):233-238. doi:10.1007/s00213-004-1909-4.
- Freire-Garabal M, Varela M, Riveiro P, et al. Effects of nefazodone on the immune system of mice. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2000;10(4):255-264. doi:10.1016/S0924-977X(00)00080-8.
- Fu X, Chen L. The evolution of artificial intelligence in biomedical innovation. *Nat Rev Drug Discov.* 2025;24(1):15-27.
- Gaber AM, Emara HM, Allam NK. Electrochemical biosensors for vancomycin monitoring in blood: advances, strategies, and future perspectives. *RSC Adv.* 2025 Oct 29;15(49):41418-41431. doi:10.1039/d5ra07262j.
- Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical care utilization for the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy: early experience and forecast during an emergency response. *JAMA.* 2020;323:1545-1546. doi:10.1001/jama.2020.4031.
- Grieves M. *Digital twin: manufacturing excellence through virtual factory replication.* Melbourne (FL): Florida Institute of Technology; 2014.
- Gymrek M, McGuire AL, Golan D, et al. Identifying personal genomes by surname inference. *Science.* 2013;339(6117):321-324.
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144(5):646-674. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013.
- Handler R. The virtual you: how medical digital twins are revolutionizing healthcare. *Stanford Med.* 2025 Jun 16.
- Harpaz R, DuMouchel W, Shah NH, et al. Novel data-mining methodologies for adverse drug event discovery and analysis. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;91(6):1010-1021.

- He A, Wu M, Pu Y, et al. Fluoxetine as a potential therapeutic agent for inhibiting melanoma brain and lung metastasis: induction of apoptosis, G0/G1 cell cycle arrest, and disruption of autophagy flux. *J Cancer*. 2024;15(12):3825-3840. doi:10.7150/jca.95592.
- Hernández Gil ÁL, Moya García MI, Pérez Sarabia M, et al. Declaración de Jaén sobre la Medicina 5.0. *Actual Med*. 2025;110(821):51-53.
- Heus A, Uster DW, Grootaert V, et al. Model-informed precision dosing of vancomycin via continuous infusion: a clinical fit-for-purpose evaluation of published pharmacokinetic models. *Int J Antimicrob Agents*. 2022;59:106579.
- Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, et al. AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011. *Pharmacopsychiatry*. 2011;44:195-235.
- Hofer M, Lutolf MP. Engineering organoids. *Nat Rev Mater*. 2021;6:402-420.
- Hofman JM, Watts DJ, Athey S, et al. Integrating explanation and prediction in computational social science. *Nature*. 2021;595:181-188.
- Huang S, Liang Y, Liu N, Ma J. Predictive biomarkers for immunotherapy in nasopharyngeal carcinoma: from tumor microenvironment to macroenvironment. *Front Med*. 2025;19(5):721-742.
- Hudis CA. Trastuzumab—mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med*. 2007;357(1):39-51. doi:10.1056/NEJMra043186.
- Interregeurope. Human [Internet]. 2026. Available from: <https://www.interregeurope.eu/human>
- Jameson JL, Longo DL. Precision medicine—personalized, problematic, and promising. *N Engl J Med*. 2015;372(23):2229-2234.
- Kabir MR, Shishir FS, Shomaji S, Ray S. Digital twins in healthcare IoT: a systematic review. *High-Confid Comput*. 2025;5(3):100340. doi:10.1016/j.hcc.2025.100340.
- Karri C, Garg L, Prakash V, Pawar BD. Healthcare 5.0 opportunities and challenges: a literature review. *Intell Biomed Technol Appl*. 2025:133-146.
- Kaye J, Whitley EA, Lund D, et al. Dynamic consent: a patient interface for twenty-first century research networks. *Eur J Hum Genet*. 2015;23:141-146.

-
- Keefe AD, Pai S, Ellington A. Aptamers as therapeutics. *Nat Rev Drug Discov.* 2010;9(7):537-550.
- Kitano H. Systems biology: a brief overview. *Science.* 2002;295:1662-1664.
- Krenn M, Häse F, Nigam A, Friederich P, Aspuru-Guzik A. Self-referencing embedded strings (SELFIES): a 100% robust molecular string representation. *Mach Learn Sci Technol.* 2020;1(4):045024.
- Krukowski R, Patel V, Singh K. Interoperability standards and FHIR-based integration in digital health ecosystems. *J Med Syst.* 2023;47(8):1-14.
- Leone RD, Emens LA. Targeting adenosine for cancer immunotherapy. *J Immunother Cancer.* 2018;6(1):57.
- Li X, Feng M, Ran Y, et al. Big data in earth system science and progress towards a digital twin. *Nat Rev Earth Environ.* 2023;4(5):319-332.
- Lotfollahi M, Klimovskaia Susmelj A, De Donno C, et al. Predicting cellular responses to complex perturbations in high-throughput screens. *Mol Syst Biol.* 2023;19(6):e11517. doi:10.15252/msb.202211517.
- Mahanti K, Saha J, Sarkar D, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine alters gene expression patterns of sarcoma and significantly reduces tumor load through modulation of the tumor microenvironment and restoration of the host antitumor immune system. *ACS Pharmacol Transl Sci.* 2025;8(7):2132-2152. doi:10.1021/acspsci.5c00199.
- Mahantia K, Saha J, Mondala P, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine reduces solid tumor burden and metastasis through activation of host anti-tumor immune response and modulation of tumor microenvironment. *J Pharmacol Exp Ther.* 2026. In press.
- Majellaro M, Jaspers W, Crespo A, Núñez MJ, et al. 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones as antagonists of the human A2B adenosine receptor: optimization, structure-activity relationship studies, and enantiospecific recognition. *J Med Chem.* 2021;64(1):458-480. doi:10.1021/acs.jmedchem.0c01431.
- Martin AR, Kanai M, Kamatani Y, et al. Clinical use of current polygenic risk scores may exacerbate health disparities. *Nat Genet.* 2019;51:584-591.
- Mayr A, Klambauer G, Untertiner T, Hochreiter S. DeepTox: Toxicity prediction using deep learning. *Front Environ Sci.* 2016;3:80.

- Mello GAB, Benjamin SR, de Lima F, Dutra RF. Recent advances in electrochemical sensors for the detection of anti-inflammatory and antibiotic drugs: a comprehensive review. *Biosensors*. 2025;15(10):676. doi:10.3390/bios15100676.
- Mishi RD, Stokes MA, Campbell CA, Plaxco KW, Stocker SL. Real-time monitoring of antibiotics in the critically ill using biosensors. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(10):1478. doi:10.3390/antibiotics12101478.
- Moor M, Rieck B, Horn M, Jutzeler CR, Borgwardt K. Early prediction of sepsis in the ICU using machine learning: a systematic review. *Front Med*. 2021;8:607952. doi:10.3389/fmed.2021.607952.
- Morales Castro D, Dresser L, Granton J, Fan E. Pharmacokinetic alterations associated with critical illness. *Clin Pharmacokinet*. 2023;62(2):209-220.
- Mourtzis D. The metaverse in Industry 5.0: a human-centric approach towards personalized value creation. *Encyclopedia*. 2023;3(3):1105-1120. doi:10.3390/encyclopedia3030080.
- National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management (CG178). London: NICE; 2014.
- Noble D. *The music of life: biology beyond genes*. Oxford: Oxford University Press; 2006.
- Novío S, Núñez MJ, Amigo G, Freire-Garabal M. Effects of fluoxetine on the oxidative status of peripheral blood leucocytes of restraint-stressed mice. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2011;109(5):365-371. doi:10.1111/j.1742-7843.2011.00736.x.
- Núñez MJ, Balboa J, Rodrigo E, Brenlla J, González-Peteiro M, Freire-Garabal M. Effects of fluoxetine on cellular immune response in stressed mice. *Neurosci Lett*. 2006;396(3):247-251. doi:10.1016/j.neulet.2005.11.042.
- Núñez-Iglesias MJ, Novio S, García C, et al. Co-adjuvant therapy efficacy of catechin and procyanidin B2 with docetaxel on hormone-related cancers in vitro. *Int J Mol Sci*. 2021;22(13):7178. doi:10.3390/ijms22137178.
- Núñez-Iglesias MJ, Novio S, García C, et al. Effects of 3-butenyl isothiocyanate on phenotypically different prostate cancer cells. *Int J Oncol*. 2018;53(5):2213-2223.

-
- Núñez-Iglesias MJ, Novio S, García-Santiago C, et al. Glucosinolate-degradation products as co-adjuvant therapy on prostate cancer in vitro. *Int J Mol Sci.* 2019;20:4977. doi:10.3390/ijms20204977.
- Nguyen JVL, Meziadi A, Brunner C, et al. Aptamer engineering: strategies for discovering functional nucleic acids for next-generation diagnostics and biosensing. *Adv Sci (Weinh).* 2026 Jan;13(2):e16852. doi:10.1002/adv.202516852.
- Obermeyer Z, Powers B, Vogeli C, et al. Dissecting racial bias in an algorithm used to manage the health of populations. *Science.* 2019;366(6464):447-453.
- OpenAI. GPT-4 technical report. San Francisco (CA): OpenAI; 2023.
- Osler W. The principles and practice of medicine. New York: D Appleton and Company; 1892.
- Padiya R. Digital twins in precision medicine: multimodal data integration and predictive simulation. *IEEE J Biomed Health Inform.* 2026;30(2):455-468.
- Pang K, Li L, Ouyang W, Liu X, Tang Y. Establishment of ICU mortality risk prediction models with machine learning algorithm using MIMIC-IV database. *Diagnostics (Basel).* 2022;12:1068. doi:10.3390/diagnostics12051068.
- Park SY, Kim SJ, Park CH, et al. Data-driven prediction models for forecasting multistep ahead profiles of mammalian cell culture toward bioprocess digital twins. *Biotechnol Bioeng.* 2023;120(9):2494-2508. doi:10.1002/bit.28405.
- Pinsky MR, Bedoya A, Bihorac A, et al. Use of artificial intelligence in critical care: opportunities and obstacles. *Crit Care.* 2024;28:113. doi:10.1186/s13054-024-04860-z.
- Polishchuk PG, Madzhidov TI, Varnek A. Estimation of the size of drug-like chemical space based on GDB-17 data. *J Comput Aided Mol Des.* 2013;27(8):675-679.
- Popova M, Isayev O, Tropsha A. Deep reinforcement learning for de novo drug design. *Sci Adv.* 2018;4(7):eaap7885.
- Popper KR. The logic of scientific discovery. London: Routledge; 1959.

- Poznan Declaration: whole-of-university promotion of social capital, health and development. Poznan (Poland); 2014 Sep 26.
- Rajkomar A, Dean J, Kohane I. Machine learning in medicine. *N Engl J Med*. 2019;380(14):1347-1358.
- Reddy S, Allan S, Coghlan S, Cooper P. A governance model for the application of AI in healthcare. *J Am Med Inform Assoc*. 2022;29(3):491-497.
- Richardson P, Griffin I, Tucker C, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet*. 2020;395(10223):e30-e31. doi:10.1016/S0140-6736(20)30304-4.
- Rodríguez M, Patel K. AI-driven clinical pipelines: trends and projections in pharmaceutical innovation. *Front Pharmacol*. 2025;16:1456789.
- Rodríguez-Pampín I, González-Pico L, Selas A, Andújar A, Prieto-Díaz R, Sotelo E. Targeting the adenosinergic axis in cancer immunotherapy: insights into A2A and A2B receptors and novel clinical combination strategies. *Pharmacol Rev*. 2025;77(6):100092. doi:10.1016/j.pharmr.2025.100092.
- Rowland M, Tozer TN. *Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics: concepts and applications*. 4th ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
- Rudin C. Stop explaining black box machine learning models for high stakes decisions and use interpretable models instead. *Nat Mach Intell*. 2019;1:206-215.
- Sadée C, Testa S, Barba T, et al. Medical digital twins: enabling precision medicine and medical artificial intelligence. *Lancet Digit Health*. 2025;7(7):100864. doi:10.1016/j.landig.2025.02.004.
- Samek W, Montavon G, Vedaldi A, Hansen LK, Müller KR. *Explainable AI: interpreting, explaining and visualizing deep learning*. Cham: Springer; 2019.
- Saratkar SY, Langote M, Kumar P, Gote P, Weerathna IN, Mishra GV. Digital twin for personalized medicine development. *Front Digit Health*. 2025;7:1583466. doi:10.3389/fgth.2025.1583466.
- Schell CO, Kayambankadzanja RK, Beane A, et al. Hospital burden of critical illness across global settings: a point prevalence and cohort study in

-
- Malawi, Sri Lanka and Sweden. *BMJ Glob Health*. 2025;10(3):e017119. doi:10.1136/bmjgh-2024-017119.
- Shen M, Chen S, Ding X. The effectiveness of digital twins in promoting precision health across the entire population: a systematic review. *NPJ Digit Med*. 2024;7:145.
- Shenton J, Bousnina I, Oropallo M, et al. Opportunities and insights from pharmaceutical companies on the current use of new approach methodologies in nonclinical safety assessment. *Drug Discov Today*. 2025;30:104328. doi:10.1016/j.drudis.2025.104328.
- Shi C, Li Q, Tang T, et al. Comprehensive review of the application of aptamer-based point-of-care sensors for therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit*. 2026;48(1):27-41. doi:10.1097/FTD.0000000000001383.
- Silva A, Vale N. Digital twins in personalized medicine: bridging innovation and clinical reality. *J Pers Med*. 2025;15(11):503. doi:10.3390/jpm15110503.
- Sing AK, Tiwari I. Smarter chips, safer lives: lab-on-a-chip biosensors for pharmacological applications and healthcare transformation. *ESMED J*. 2025;13(3).
- Smith BS, Yogaratnam D, Levasseur-Franklin KE, Forni A, Fong J. Introduction to drug pharmacokinetics in the critically ill patient. *Chest*. 2012;141(5):1327-1336.
- Smith J, García R. Global artificial intelligence market in life sciences: forecasts to 2026. *J Commer Biotechnol*. 2025;31(2):89-102.
- Srinivasu PN. Exploring agentic AI in healthcare: a study on its working with applications in remote robotic surgery. 2026.
- Stryker C, Scapicchio M. What is generative AI? [Internet]. 2026. Available from: <https://www.ibm.com>
- Suresh V, Singh KK, Vaish E, et al. Artificial intelligence in the intensive care unit: current evidence on an inevitable future tool. *Cureus*. 2024;16:e59797. doi:10.7759/cureus.59797.
- Swinney DC, Anthony J. How were new medicines discovered? *Nat Rev Drug Discov*. 2011;10(7):507-519.

- The Nobel Prize. The Nobel Prize in Chemistry 2024 – press release [Internet]. 2024. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2024/press-release/>
- Thorlund K, Dron L, Park J, Hsu G. Synthetic and external controls in clinical trials: a primer for researchers. *Clin Epidemiol*. 2020;12:457-467.
- Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med*. 2019;25(1):44-56. doi:10.1038/s41591-018-0300-7.
- Tuerk C, Gold L. Systematic evolution of ligands by exponential enrichment: RNA ligands to bacteriophage T4 DNA polymerase. *Science*. 1990;249(4968):505-510.
- Ullah S, Li J, Chen J, Ali I, et al. A survey on emerging trends and applications of 5G and 6G to healthcare environments. *ACM Comput Surv*. 2024;57(4):1-36.
- Vallée A. Digital twins for personalized medicine require epidemiological data and mathematical modeling: viewpoint. *J Med Internet Res*. 2025;27:e72411. doi:10.2196/72411.
- Vamathevan J, Clark D, Czodrowski P, et al. Applications of machine learning in drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov*. 2019;18(6):463-477.
- Venkatapurapu SP, Clegg L, Nowojewski A, et al. Digital twins for accelerating drug discovery and development: opportunities and challenges. *Drug Discov Today*. 2026;104617. doi:10.1016/j.drudis.2026.104617.
- Venkatesh KP, Brito G, Kamel Boulos MN. Health digital twins in life science and health care innovation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2024;64:159-170.
- Verma A, Prasad VK, Kumari A, et al. Industry 6.0: vision, technical landscape, and opportunities. *Alexandria Eng J*. 2025;130:139-174.
- Viceconti M, Hunter P, Hose R. Big data, big knowledge: big data for personalized healthcare. *IEEE J Biomed Health Inform*. 2016;20(4):1209-1215.
- Vijayan D, Young A, Teng MWL, Smyth MJ. Targeting immunosuppressive adenosine in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2017;17(12):709-724.

-
- Walsh JR, Smith AM, Pouliot Y, et al. Generating digital twins with multiple sclerosis using probabilistic neural networks. arXiv [Preprint]. 2020. arXiv:2002.02779.
- Wan F, Zhu Y, Hu H, et al. Deep learning enables rapid identification of potent DDR1 kinase inhibitors. *Nat Biotechnol.* 2025;43(2):156-162.
- Wang W. A brief review of aptamer-based biosensors in recent years. *Biosensors.* 2025;15(2):120. doi:10.3390/bios15020120.
- Woillard JB, Benzekry S, Josse J, et al. Digital pharmacological twins: bridging multi-scale modelling and artificial intelligence for precision medicine: the DIGPHAT consortium. *Therapie.* 2025:S0040-5957(25)00112-X. doi:10.1016/j.therap.2025.09.006.
- Wong CH, Siah KW, Lo AW. Estimation of clinical trial success rates and related parameters. *Biostatistics.* 2019;20(2):273-286. doi:10.1093/biostatistics/kxx069.
- Woodcock J, LaVange LM, Drazen JM, et al. Master protocols to study multiple therapies, multiple diseases, or both. *N Engl J Med.* 2017;377(1):62-70. doi:10.1056/NEJMra1510062.
- World Health Organization. Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products [Internet]. 2023 [cited 2026 Feb 28]. Available from: <https://www.who.int>
- Wu HJ, Weng YS, Liu YC, et al. Fluoxetine suppresses triple-negative breast cancer progression by inducing apoptosis, inhibiting Src-mediated invasiveness, and enhancing anti-tumor immunity. *Mol Med.* 2026. doi:10.1186/s10020-026-01432-5.
- Yang KD, Damodaran K, Venkatachalapathy S, et al. Predicting cell lineages using autoencoders and optimal transport. *PLoS Comput Biol.* 2020;16(4):e1007828. doi:10.1371/journal.pcbi.1007828.
- Yokogawa Insilico Biotechnology GmbH. Insilico launches comprehensive portfolio of predictive digital twins for cell culture process development [Internet]. 2019 Jun 12. Available from: <https://www.insilico-biotechnology.com/news/insilico-launches-comprehensive-portfolio-of-predictive-digital-twins>

- Younesi A, Oustad E, Ansari M, Fahringer T, Buyya R. HealthCare 5.0: an Industry 5.0 perspective for next-generation medical systems with synergistic integration of IoT, AI, and 6G. *Internet Things*. 2026;35:101815.
- Zhang B, Chen C, Lee I. A survey on security and privacy issues in wearable health monitoring devices. *Comput Secur*. 2025;155:104453. doi:10.1016/j.cose.2025.104453.
- Zhang H, Lounkine E, Urban L, Whitebread S, Bajorath J. Predicting drug-target interactions using machine learning approaches. *Wiley Interdiscip Rev Comput Mol Sci*. 2020;10(2):e1478.
- Zhavoronkov A, Ivanenkov YA, Aliper A, et al. Deep learning enables rapid identification of potent DDR1 kinase inhibitors. *Nat Biotechnol*. 2019;37(9):1038-1040.
- Zitnik M, Agrawal M, Leskovec J. Modeling polypharmacy side effects with graph convolutional networks. *Bioinformatics*. 2019;35(14):i457-i466.
- Zushin PJH, Mukherjee S, Wu JC. FDA Modernization Act 2.0: transitioning beyond animal models with human cells, organoids, and AI/ML-based approaches. *J Clin Invest*. 2023;133(21):e175824. doi:10.1172/JCI175824.

■ ABREVIATURAS

A2AAR: Adenosine A2A Receptor

A2BAR: Adenosine A2B Receptor

ABM: Agent-Based Modeling

ADA: American Diabetes Association

ADMET: Absorción, Distribución, Metabolismo, Excreción y Toxicidad

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

CIQUS: Centro Singular de Investigación en Química Biológica y Materiales Moleculares de la Universidad de Santiago

COBOT: Collaborative robOT

CSIC: Consejo Superior de Investigaciones Científicas

ECMO: Extracorporeal Membrane Oxygenation

EMA: European Medicines Agency

FDA: The U.S. Food and Drug Administration

GAN: Generative Adversarial Networks

GDi: Gemelo Digital inteligente

IA: Inteligencia Artificial

IoT: Internet of the Things

IoX: Internet of Everything

NODE: Neural Ordinary Differential Equations

OMS: Organización Mundial de la Salud

PK/PD: Pharmacokinetics/Pharmacodynamics

SELEX: Systematic Evolution of Ligands by Exponential Enrichment

SMILES: Simplified Molecular Input Line Entry System

UCI: Unidades de Cuidados Intensivos

USC: Universidade de Santiago de Compostela

VAE: Variational Autoencoders



■
DISCURSO DE CONTESTACION
■



JORGE BARREIRO, Fco. Javier
Académico numerario del "sillón" de
Anatomía Humana

Número 3 del escalafón

Ingreso: día 26 de octubre de 1994

- Excelentísimo Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina de Galicia
- Excelentísimas e Ilustrísimas Autoridades
- Compañeros Académicos
- Familiares y Amigos del nuevo académico
- Señoras y Señores:

■ ELOGIO DEL NUEVO ACADÉMICO

Hoy es un día muy feliz para nuestra Academia por la entrada de un nuevo académico, que sustituye al Profesor Belmonte en el sillón de farmacología, por pasar este último a académico emérito.

Es para mí un elevado honor participar en este acto, por lo que tengo que mostrar mi agradecimiento a la Junta Directiva de la Academia al haberme concedido la responsabilidad, de mostrar la excelencia y acierto de haber elegido al Profesor Dr. Freire-Garabal Núñez como académico numerario del Sillón de Farmacología, y al mismo tiempo contestar a su discurso de recepción.

■ APUNTES BIOGRÁFICOS DEL DR. D. FREIRE GARABAL NÚÑEZ

Manuel Alejandro Freire-Garabal Núñez nació, en Santiago de Compostela, el 23 de agosto de 1962. Hijo de Manuel Freire-Garabal y de M^a. José Núñez Alonso. Sus padres eran personas muy queridas y populares en Santiago, siendo su madre enfermera de titulación, aunque nunca ejerció, y su padre dedicado al comercio de tejidos, que marcó una época en Compostela por su carácter abierto, su simpatía personal, y por los nuevos métodos innovadores de entender el comercio. El matrimonio ha tenido dos hijos Manuel y M^a. José, esta última, licenciada en Derecho y dedicada a la abogacía. El apellido

Garabal en Santiago se recuerda ligado al comercio y al arte, ya que algunos de sus parientes han sido excelentes pintores y/o escultores que marcaron huella en nuestra ciudad.

El Dr. Freire Grabal Núñez, no ha tenido antecedentes médicos en la familia, ya que su madre, aunque enfermera, al casarse dejó de ejercer, y una tía suya, Maruja, empezó a estudiar medicina en Santiago y finalizó sus estudios, pero nunca ejerció. Vivió siempre en la zona antigua de la ciudad donde vivir, jugar y pasear por las calles de las Huérfanas, el Preguntoiro, la plaza do Toural y la Rúas imprime cierto carácter.

Realizó sus primeros estudios en el Colegio Junior, y el bachillerato en el Colegio La Salle de Santiago.

■ ESTUDIOS DE MEDICINA Y DOCENCIA

Comenzó sus estudios de Medicina en su ciudad natal en 1980, en una época convulsa con movimientos estudiantiles por protestas por la Ley de Autonomía Universitaria, por los pisos caros, y por la carencia de servicios universitarios, lo que provocó un clima de inseguridad y disturbios en el ensanche, y curiosamente, una huelga de consumo de copas en los bares. Vivió la última época del Santiago estudiantil clásico con su dinamismo propio y original, en el que los estudiantes constituían el 25% de la población de la ciudad. Durante su carrera fue testigo de la aprobación del Estatuto de Autonomía de Galicia, y pudo vivir la “movida estudiantil” Compostelana, pero siempre siendo un estudiante brillante y comprometido.

En las diversas cátedras de la Facultad de Medicina los alumnos comenzaban precozmente la carrera docente ayudando a los profesores en la preparación y ejecución de las prácticas. Primero entraban voluntariamente como colaboradores docentes, que podían

ser 8 o 10 por materia, los más interesados y vocacionales hacían una oposición dura a la plaza de Alumno Interno, que era muy restringida y competitiva, ya que había un máximo de dos alumnos internos por cátedra. Tenían responsabilidades docentes, recibían un nombramiento oficial, matrícula gratuita, y un sueldo de 253 pesetas al mes hasta la finalización de la carrera. La mayor parte de los profesores comenzábamos nuestra carrera docente siendo Alumnos Internos. El Dr. Freire Garabal fue colaborador docente de la asignatura de Farmacología en el curso académico 1982-83, y al año siguiente obtuvo la plaza de Alumno Interno de Farmacología, plaza que desempeñó hasta la finalización de la carrera. En el departamento de farmacología tuvo la suerte de formarse con el Profesor Belmonte que fue un adelantado a su tiempo al haber sido el introductor en Galicia de los isótopos radiactivos como método de diagnóstico, tratamiento e investigación. También coincidió con los Drs. González Ruíz, Rodríguez Buján, Tato, Meizoso y Otero, que el ayudaron en sus primeras fases de dedicación a la universidad. Leyó su tesis doctoral en 1989 en la Facultad de Medicina de Santiago, siendo su director el Profesor Belmonte, y su trabajo titulado "Efectos de los fármacos agonistas y antagonistas dopaminérgicos sobre el comportamiento animal y las concentraciones plasmáticas, hipotalámicas y adenohipofisarias de beta endorfinas", que fue pionero en su época.

Al finalizar sus estudios de medicina, le surgieron las dudas de todos los recién licenciados sobre su futuro, aunque siempre supo que tenía vocación docente. Tenía dudas para continuar su formación como farmacólogo o como cirujano. En esta época estuvo interesado por la Urología por su relación con los Drs. Manuel Villar y Saturnino Martínez, pero su relación con el traumatólogo Dr. Couceiro Follente, le cambió su orientación y llegó a convencerle de que su futuro era la cirugía del aparato locomotor, ofreciéndole hacer la especialidad de traumatología y cirugía ortopédica en Inglaterra, en el mismo hospital en donde se había

formado él. Estando con el Dr. Couceiro tuvo la fortuna de conocer a la Dra. Dña. María Jesús Núñez Iglesias, que en aquella época llevaba el laboratorio de investigación del Dr. Couceiro. Desde ese momento la Dra. Núñez Iglesias ha sido su compañera de toda su vida en el terreno personal, ya que la relación terminó en matrimonio, y en el terreno científico han trabajado y crecido juntos como investigadores, lo que los llevó a obtener a él la Cátedra de Farmacología, y a ella la Cátedra de Enfermería. La precoz muerte de su madre hizo que se decantara por la Farmacología y no por la traumatología, aunque también influyó la capacidad de convicción del Profesor Belmonte.

Desde el Punto de vista Docente el Dr. Freire Garabal es un profesor muy querido en la Facultad por ser muy cercano a sus alumnos, ser un extraordinario docente, y mejor compañero. Tiene un temperamento abierto, con gran imaginación y visión de futuro, y además heredó de su padre la capacidad de negociación, simpatía y bondad. Por todo ello es una persona muy apreciada por sus compañeros, por sus alumnos, y por todas las personas con las que se relaciona.

A lo largo de su formación pasó por todos los puestos docentes con dedicación exclusiva a la Universidad, iniciándose como alumno interno y becario, obteniendo por oposición la Plaza de Profesor Titular de Farmacología de la Universidad de Santiago en el año 1991, y la Plaza de Catedrático de Universidad de la misma especialidad en el año 2011, plaza que desempeña en la actualidad.

Ha impartido docencia en las asignaturas de Grado, Posgrado y Doctorado, entre las que cito: Farmacología Clínica y Farmacoterapia, Farmacología, y Desarrollo clínico de medicamentos.

Su formación se completó en 10 Universidades entre las que cito Pensilvania, Johns Hopkins University, Yale, y Stanford, realizando estancias de investigación y formación complementaria en Medicina

Digital e Inteligencia Artificial (Royal Society of Medicine), Innovación en Salud (Wharton), Economía Sanitaria (Wharton), Ensayos Clínicos (Xunta, Johns Hopkins), Salud Global (Yale, Duke), Gestión y Análisis de Organizaciones (Stanford, London Business School).

Entabló relaciones estrechas con los Profesores Lennart Levi (Karolinska Institute), C.A. Bernard (La Trobe University de Australia), Mathew J. Wayner (University San Antonio Texas), y Marc Richele (Université de Liège), a los que considera también sus maestros.

■ LINEAS DE INVESTIGACIÓN:

Creó y es el Investigador principal del grupo SNL "Lennart Levi" de la USC, que integra una unidad asociada de I+D+I al Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Destaco 5 grandes líneas de investigación y sus aportaciones:

■ 1.- Farmacología Neuro-Endocrina:

Descubrió la presencia de receptores opioides en el cartílago articular y de crecimiento, y en la glándula tiroides, y demostró su funcionalidad.

■ 2.- Odontología:

En colaboración con los profesores de Medicina y Cirugía Oral de Odontología, su grupo fue el primero en conseguir la diferenciación de odontoblastos en cultivo tisular. Evaluó la respuesta de biocompatibilidad de diversos materiales utilizados en odontología, que permitió a su vez que sus resultados se comercializaran por la casa Implants, actualmente Phibo.

También trabajó sobre la expresión del factor de crecimiento vascular endotelial en fibroblastos gingivales humanos.

■ 3.- Neuro-Inmuno Farmacología:

a.- Su grupo comprobó que fármacos ansiolíticos y antidepresivos revertían de forma significativa el stress quirúrgico y psicosocial sobre parámetros inmunitarios, aportando información valiosa sobre cómo tiene lugar la comunicación entre el sistema nervioso central y el sistema inmune.

b.- En un modelo experimental de esclerosis múltiple demostró que la administración del antagonista del receptor de 5- hidroxitriptamina (WAY100365) suprime la encefalomiелitis alérgica experimental aguda. Este hallazgo fue considerado por Lead Discovery como uno de los 10.000 más relevantes en el año.

c.- Descubrió receptores de HT en fagocitos, los cuales influyen en las actividades celulares que regulan la entrada de diversas familias de virus y proporcionan una nueva vía para el desarrollo de fármacos antivirales.

d.- En colaboración con la Universidad de Trobe (Australia) estudiaron la auto tolerancia a la glicoproteína oligodendrocítica de mielina (MOG), que modula el potencial encefalogénico de las células T autoreactivas a esta glicoproteína, habiendo permitido evaluar nuevos fármacos en modelos experimentales de esclerosis múltiple.

e.- Estudió la respuesta de la comunicación neuro-inmunitaria a terapéuticas no farmacológicas como la musicoterapia. Ha sido invitado a formar parte del Comité Científico Asesor de Sensogenomics.

■ 4.- Descubrimiento y desarrollo de fármacos antitumorales:

En los últimos años su laboratorio ha obtenido nuevos compuestos, unos de origen sintético y otros de fuentes naturales, que han mostrado una eficacia superior a los fármacos de referencia en modelos

experimentales de cáncer de próstata y mama. En la actualidad están gestionando patentes, lo que ha motivado que parte de estos resultados no hayan sido publicados todavía.

Esta línea de trabajo es fruto de proyectos conjuntos con el Departamento de Química Orgánica, el CIMUS y el CIQUS de la Universidad de Santiago, junto con el Departamento de Biología Molecular y Celular de la Universidad de Uppsala, y el Departamento de Farmacia- Ciencia del Fármaco de la Universidad degli Studi de Bari Aldo Moro.

■ 5.- Medicina de precisión e inteligencia artificial:

En los últimos años, en su laboratorio creó un grupo de trabajo de diseño e implementación de biosensores e inteligencia artificial, con el objetivo de adaptar terapias específicas a la anatomía y fisiología única de cada individuo, analizar simulación de tratamientos, y desarrollar gemelos digitales, de los que nos ha hablado hoy en su discurso.

■ MÉRITOS DE INVESTIGACIÓN

Las líneas de investigación que hemos citado fueron financiadas por 14 proyectos de investigación públicos competitivos, y 7 proyectos subvencionados por la empresa privada. Por proyectos públicos obtuvo la cantidad de 16 millones de pesetas antes de la entrada en vigor del euro en España, y 1,5 millones de euros después.

Ha dirigido 25 Tesis Doctorales, y 27 Trabajos de Tesinas y Fin de grado.

Ha sido Revisor Externo de 21 Revistas con factor de Impacto, y es miembro del Consejo Editorial de 3 revistas científicas.

Ha contribuido con más de 70 conferencias y ponencias, y más de 150 comunicaciones en congresos. Como resultado de sus trabajos ha patentado 2 modelos de utilidad, y actualmente están en proceso de protección intelectual compuestos antitumorales.

Ha recibido 20 Premios Nacionales e Internacionales por su actividad docente e investigadora, entre el que incluyo el Premio Barrié de la Maza, concedido por esta Real Academia en 1989.

Ha publicado más de 100 artículos científicos, 26 libros o capítulos de libros y 9 monografías, teniendo un índice H= 23; y se le han concedido por la ANECA 5 sexenios de investigación y 6 quinquenios docentes.

Ha sido Miembro del grupo de evaluadores de la Agencia Nacional de Evaluación de Calidad y Acreditación (ANECA), Evaluador de Proyectos de Excelencia del Ministerio de Innovación, Ciencia y Empresa de la Junta de Andalucía, y Miembro del grupo de expertos de la Agencia Nacional de Evaluación y Prospectiva (ANEP).

■ GESTION INSTITUCIONAL Y EXTENSIÓN UNIVERSITARIA

Además de su ingente actividad docente e investigadora ha realizado una continua labor en la gestión y extensión universitaria, entre las que cito: durante 10 años gestionó las relaciones internacionales de la Universidad de Santiago, siendo pilar fundamental en la creación y desarrollo del Grupo Compostela de Universidades, comprometiendo a 164 Universidades de 41 países. Hoy el Grupo Compostela lo forman 60 Universidades.

Formó parte del Comité de Organización del V Centenario de la Universidad de Santiago, y tuvo responsabilidad en la coordinación de la 46ª Reunión de la Conferencia Europea de Rectores.

Ha sido Profesor de la Universidad de Verano y de la Universidad Senior de la USC, y para finalizar de exponer sus méritos, creo importante citar sus responsabilidades ejecutivas y de asesoramiento en la UNESCO.

■ CONSIDERACIONES AL DISCURSO

Uno de los éxitos de la Real Academia de Medicina de Galicia es el darnos la oportunidad, a través de las disertaciones en las sesiones científicas, de observar la evolución y el futuro de la medicina. Podemos considerar tres tipos de atención que se repiten en los discursos de los últimos años: una la inclusión de la moderna tecnología en el arte médico en beneficio del enfermo como la medicina personalizada, otra la humanización de los actos médicos que tengan en cuenta la ética, el escuchar y comprender al hombre enfermo, entender sus preocupaciones, que el enfermo se sienta cuidado, y que tenga la seguridad de que el médico hace todo lo posible por él, y la tercera es la ineludible necesidad de la investigación, no solo en la medicina de forma genérica, sino también en cualquier acto médico.

En el discurso que hoy nos ha expuesto el Profesor Freire Garabal continúa en esta línea de la Academia, al llevarnos a los límites de la farmacología actual con su disertación sobre: "Gemelos Digitales Inteligentes aplicados a la Farmacología Clínica de Precisión", tema sobre el cual tiene experiencia personal.

Analiza los conceptos de medicina de precisión que nos lleva hacia una medicina personalizada, predictiva, preventiva, participativa y poblacional, también considera la necesidad de las tecnologías digitales que ayudan al manejo de la infinidad de datos que se generan, y que son superiores a la capacidad de análisis de nuestro cerebro, para lo que se precisan el internet de las cosas, la inteligencia artificial

y las redes inalámbricas, que permitan integrar en un todo los datos biológicos, clínicos, personales, y ambientales. Hace un estudio de los diferentes tipos de inteligencia artificial que se utilizan en medicina, en especial de la inteligencia artificial generativa y de la inteligencia artificial agéntica. Esta última se caracteriza por su capacidad de actuar de forma autónoma, tomar decisiones basadas en objetivos, y ejecutar planes complejos con mínima o nula intervención humana directa.

Los gemelos digitales inteligentes en medicina son réplicas virtuales dinámicas de un paciente, de un órgano, de una célula o de cualquier sistema biológico, que se nutre de datos que deben ser recogidos por sensores en tiempo real. Hoy ya se aplican en la medicina personalizada y de precisión, en la simulación de tratamientos, para predecir respuestas y sinergias farmacológicas, para anticipar enfermedades crónicas antes de que se manifiesten, y para optimización de los centros sanitarios. En definitiva, los gemelos digitales inteligentes se integrarán como infraestructuras clínicas básicas tanto para el manejo de enfermos y de enfermedades como para facilitar la investigación.

El Dr. Freire Garabal nos introduce en los simuladores *in silico*, que consisten en utilizar la inteligencia artificial, modelos computacionales y software especializado para emular experimentos biológicos o procesos físicos dentro de una computadora, sin utilizar organismos vivos. Esta tecnología permite investigar interacciones moleculares, desarrollar nuevos fármacos, predecir estructura ADN/ARN, y diseñar dispositivos médicos con mayor rapidez y menores costes que los métodos tradicionales *in vitro* o *in vivo*.

Para la mayor eficacia de todas estas nuevas tecnologías son precisas estructuras europeas, nacionales y locales, públicas y público-privadas, que las desarrollen, y que aprovechen el potencial de la información genómica y genética asociadas con otros datos clínicos y de salud, con el objetivo de facilitar la investigación, así como realizar tratamientos

más equitativos y personalizados, siempre velando por la ética de las aplicaciones. Los Gemelos Virtuales Humanos a nivel europeo permitirán que cualquier Hospital de Galicia “hable” el mismo idioma que uno de Hamburgo, que tengan una misma ley de inteligencia artificial, y que estén abiertos a la colaboración para que todos los hospitales, centros de salud y centros de investigación pequeños tengan la posibilidad de utilizar la tecnología más avanzada.

En el portal de la Comisión Europea se publicó oficialmente el 21 de diciembre de 2023 el Manifiesto oficial sobre los Gemelos Humanos Virtuales (VHT), cuyos puntos más importantes son la ética en el diseño para garantizar que los gemelos no tengan sesgos de género o etnia, que los algoritmos sean transparentes, es decir explicables para que los médicos puedan entender por qué el gemelo digital sugiere un tratamiento específico, y que las herramientas desarrolladas con dinero público sean accesibles a toda la comunidad científica europea. En 2024 se crea el Consorcio de Infraestructura Digital Europeo (EDIC), y se firmó el manifiesto de colaboración entre los Estados miembros. Entre 2024 y 2026 se realizará la conexión entre el Consorcio Europeo y las infraestructuras nacionales. España está conectada como infraestructura por IMPaCT- Data. Uno de los objetivos de esta conexión es que para 2030 exista una biblioteca europea de modelos de gemelos digitales disponibles para hospitales y centros de investigación de toda la Unión Europea, integrados con el Espacio Europeo de Datos de Salud (EHDS). España es uno de los países más activos gracias a la Estrategia Española de Medicina de Precisión.

La infraestructura pública IMPaCT es una iniciativa del Instituto Carlos III, siendo uno de sus tres coordinadores científicos el Profesor Ángel Carracedo, incluye, entre otros, unidades y proyectos que trabajan directamente en el desarrollo de gemelos humanos virtuales y medicina

personalizada en sintonía con la Unión Europea. Están integrados en el proyecto los Institutos Universitarios y los Hospitales de Santiago, Coruña y Vigo junto con el Centro de Supercomputación de Galicia. El IDIS de Santiago es un nodo Central en Galicia para la Cohorte IMPaCT, y para la integración de datos genómicos, y el Centro de Supercomputación de Galicia, proporciona a los centros la capacidad de cálculo necesaria para procesar los algoritmos de inteligencia artificial.

En Galicia existen unidades punteras que utilizan modelos in vitro traslacionales de alta complejidad y de farmacogenómica, como la plataforma INNOPHARMA, que dirigen los profesores Mabel Loza y Ángel Carracedo del CIMUS de Santiago de Compostela.

Más allá de los estudios estrictos de salud, Galicia lidera el Proyecto TWIN, una iniciativa para crear Gemelos Digitales que gestionen infraestructuras y predigan el impacto de políticas públicas mediante inteligencia artificial. Se halla dentro del Proyecto RETECHT (Redes Territoriales de Especialización Tecnológica), iniciado por el Gobierno de España para impulsar la transformación digital regional utilizando fondos de Next Generation, en nuestra autonomía esta infraestructura es coordinada por la Agencia para la modernización de Galicia, con el objetivo de posicionar a Galicia como líder en sectores digitales clave.

El Dr. Freire-Garabal nos explica concienzudamente su experiencia personal en inteligencia artificial generativa y en gemelos digitales inteligentes para la obtención de nuevos medicamentos, indicándonos la necesidad del desarrollo de nuevos microbiosensores aptamétricos para la utilización clínica. También nos muestra su experiencia sobre el tema en unidades de cuidados intensivos, psiquiatría, y en el tratamiento del cáncer.

Nos preguntamos de quién es la responsabilidad civil y penal cuando se producen fallos y secuelas: Del sistema, de los científicos, de las

empresas comerciales, del médico que aplica la tecnología, o de todos. Sobre estas cuestiones, que ya son de actualidad, se discutirá mucho más en el futuro. Él analiza los desafíos éticos y regulatorios, y los nuevos problemas de responsabilidades que se avecinan. Cree necesario que, para el uso responsable de los gemelos digitales inteligentes, se requiere disponer de marcos sólidos de validación científica, transparencia, equidad, y protección de datos, debiendo priorizarse también la empatía y la sostenibilidad.

Finaliza su disertación analizando el papel de la Inteligencia artificial y los gemelos digitales en la formación médica, indicando que las nuevas tecnologías nos pueden ayudar a ser mejores médicos, pero nunca sustituir su juicio clínico y su responsabilidad, pudiendo añadir, que liberará al médico de tareas rutinarias para permitir una medicina más humana y centrada en el paciente.

Quiero finalizar haciendo constar mis felicitaciones a la Academia de Medicina y Cirugía de Galicia por haber elegido con tanto acierto al académico que representa a la Farmacología, y también en nombre de la Academia y en el mío propio dar la enhorabuena al Profesor Dr. D. Manuel Freire-Garabal Núñez, a su familia, en especial a su mujer María Jesús, a su hijo Manuel y a su nieto Mololo, y también a sus compañeros y amigos.

He dicho.



REAL ACADEMIA
DE MEDICINA DE GALICIA



BAJO EL ALTO PATROCINIO
DE LA CORONA



REAL ACADEMIA TRANSFERIDA A LA
XUNTA DE GALICIA

PLACA DE ORO AL MÉRITO SANITARIO DE GALICIA
MEDALLA DE ORO DE LA CIUDAD DE A CORUÑA
MEDALLA DE ORO DE GALICIA