

Nuevos escenarios en salud e investigación clínica

FUNDACIÓ
VÍCTOR
GRÍFOLS
i LUCAS

Nuevos escenarios en salud e investigación clínica

Cuadernos de la Fundació Víctor Grífols i Lucas
Nuevos escenarios en salud e investigación clínica Nº 53 (2019)
Edita: Fundació Víctor Grífols i Lucas. c/ Jesús i Maria, 6 - 08022 Barcelona
fundacio.grifols@grifols.com www.fundaciogrifols.org
ISBN 978-84-09-17625-0 Depósito Legal: B 2130-2020

Cuadernos
de la Fundació 53
Víctor Grífols i Lucas

SUMARIO

	Pág.
Presentación	
<i>Pere Ibern</i>	7
Nuevos escenarios en salud	
Predicciones sobre la atención médica para los próximos diez años	
<i>Ezekiel J. Emanuel</i>	14
La investigación biomédica en nuestro entorno	
La investigación biomédica, en la encrucijada	
<i>Joan MV Pons</i>	36
Enfermedad de Alzheimer un modelo de investigación biosocial basado en la cooperación, la competencia y la excelencia	
<i>Mercè Boada</i>	50
Evolución de la investigación sobre el sida hacia otras enfermedades vinculadas	
<i>Bonaventura Clotet</i>	58
Investigación biomédica en Cataluña: historia reciente, presente y deseos para el futuro	
<i>Manel Esteller</i>	63
Relación de ponentes	68
Títulos publicados	70

INTRODUCCIÓN

En la XI edición de las Conferencias Egozcue se ofrecieron dos sesiones. En la primera se presentó una ponencia del doctor Ezekiel J. Emanuel sobre «Megatrends in Medicine: Predicting the Next 10 Years of Health Care». En ella nos explicó su percepción de hacia dónde se dirige la sanidad en los países desarrollados. En esencia, lo que expuso fue un resumen de su libro *Which Country Has the World's Best Health Care?*, que tendrá una traducción al castellano prevista para junio de 2020: *¿Qué país tiene el mejor sistema sanitario del mundo?*^a Su enfoque se centró en las seis tendencias fundamentales que configuran los sistemas de salud del futuro más próximo. La primera de ellas es la preponderancia de las enfermedades crónicas y las exigencias de atención que representan. La segunda se refiere a la coordinación asistencial, a la necesidad de la gestión secuencial de los cuidados. Al respecto, la incorporación de los gestores de casos como profesionales que ordenan los cuidados necesarios a los profesionales existentes contribuirán a esta coordinación. La tercera tendencia tiene que ver con la desinstitucionalización de la asistencia: la reducción de las actividades de hospitalización crecerá todavía más, y su implementación puede ser distinta y más difícil en el caso de los sistemas públicos por el impacto político que tienen las decisiones de cerrar camas. La cuarta tendencia será una mayor medida de los resultados y de la actividad: sabremos mejor qué hacen los hospitales y cómo lo hacen. Conocer los resultados relativos se convertirá en algo habitual y ello debe impulsar estrategias de mejora de la eficiencia. La quinta tendencia será el cambio en los sistemas de pago. La forma como los médicos y hospitales son retribuidos obligará a tener en cuenta los episodios de asistencia en lugar de los actos singulares. Por último, la sexta tendencia tiene que ver con el aumento de los costes de los medicamentos. Los gobiernos se verán obligados a una regulación de precios distinta a la actual.

a <https://www.publicaffairsbooks.com/titles/ezekiel-j-emanuel/which-country-has-the-worlds-best-health-care/9781541797734/>

Estas seis tendencias afectarán a todos los países, pero su impacto será distinto atendiendo a sus características específicas. En cualquier caso, la presentación de Ezekiel Emanuel planteó un futuro de la salud en positivo, con múltiples retos para afrontar.

En la segunda de las conferencias, Ezekiel Emanuel se centró en «The ethics of “Second Best” care: conducting research in developing countries», explicando su perspectiva con respecto a la ética de la investigación clínica en los países en desarrollo. El contenido de la ponencia no se presenta en este número de *Cuadernos de Bioética*, reflejándose tan solo el debate posterior que tuvo lugar.

En el primero de los artículos relativos al debate, Joan MV Pons expone su perspectiva sobre la investigación biomédica y las tensiones actuales que la llevan hacia una encrucijada. En él reformula cuestiones fundamentales tales como si se investiga lo que conviene investigar y si se hace correctamente. Las ineficiencias en la investigación, así como la falta de reproducibilidad en la ciencia, han ido en aumento, considerando, en su opinión, que este proceso «degenerativo» se ha agudizado, en el caso de los fármacos, como fruto de la externalización de la investigación. Desde hace unos años, los laboratorios han ido adquiriendo progresivamente otros laboratorios que disponen de moléculas ya desarrolladas y que potencialmente convertirán en medicamentos. De esta forma, se ha reducido la investigación interna y se ha trasladado el riesgo inherente a las fases más tempranas de la investigación. En cualquier caso, la innovación es incentivada (posiblemente en exceso) por las patentes y la protección intelectual que ofrecen, una cuestión controvertida a la que no hay salida satisfactoria por el momento. Por otra parte, los incentivos a la publicación y la competencia por fondos de investigación dan lugar a tensiones crecientes. Asimismo, las conductas inapropiadas en la investigación biomédica y la retracción de artículos publicados va también creciendo. Si a ello le sumamos la crisis de reproducibilidad de los resultados clínicos, el panorama resulta insatisfactorio. De todo ello se deriva una situación compleja para la investigación biomédica, donde la competitividad acaba al mismo tiempo reflejando problemas de gobernanza no resueltos (conflictos de interés, mala praxis, despilfarro). El autor admite que quizá vea el vaso medio vacío. Previsiblemente, el diagnóstico definitivo sea todavía incierto. Porque, si bien pueden confir-

marse mediante la observación todas las tendencias anteriores, también es cierto que los avances de las últimas décadas en las ciencias de la vida han sido cuantitativa y cualitativamente impresionantes.

En la contribución de Mercè Boada se expone cómo el esfuerzo en investigación en enfermedades crónicas y discapacitantes no se corresponde con su prevalencia e importancia en la sociedad. A partir de aquí se centra en la enfermedad de Alzheimer y expone las directrices que han desarrollado desde la Fundació ACE, que facilita los medios a los profesionales que quieren compaginar la actividad clínica con la investigación y apuesta por una política de recursos humanos que favorece la conciliación entre la vida laboral y la vida personal. Esta fundación es un ejemplo de contribución a la sociedad en una de las cuestiones que más preocupa a la ciudadanía ante el envejecimiento: el riesgo de enfermar de Alzheimer. Es por ello que, en la actualidad, están abordando un enfoque preventivo.

La tercera aportación nos refleja el momento actual de la investigación biomédica en Catalunya. Manel Esteller nos habla de la relevancia de la investigación como motor de crecimiento económico y del impacto de un contexto global. Resulta fundamental disponer de recursos para la investigación de calidad porque de otro modo el talento se desplaza hacia países que están dispuestos a captarlo. La competencia por el talento es una exigencia más del entorno de la investigación actual. Y a partir de aquí nos describe lo que serían los «costes de oportunidad» de la investigación. En su opinión, lo que es caro no es investigar sino dejar de hacerlo, por las consecuencias que tiene en la población. Podríamos añadir que si un investigador consigue resultados en la investigación traslacional revertirá sus beneficios al conjunto de la sociedad, mientras que, sin investigación, un país deberá comprar al mercado tales moléculas. La falta de recursos también tiene que ver con la capacidad de tomar decisiones en el ámbito político, en la medida que Catalunya no tiene competencias al respecto y ve limitada su actuación. A pesar de ello se repasan las diversas iniciativas que han tratado de paliar las limitaciones citadas y que han conseguido resultados ampliamente reconocidos.

Finalmente, Bonaventura Clotet hace un repaso a las investigaciones sobre el sida y otras enfermedades vinculadas. El VIH destruye el sistema inmune y

ello lleva a la aparición de otras enfermedades que inicialmente no tienen que ver con el VIH. Así, por ejemplo, se ha demostrado que los procesos inflamatorios que suceden en el intestino tienen impacto en el envejecimiento prematuro. Es en este entorno donde se sitúa la investigación sobre el microbioma y hasta qué punto es posible disponer de una respuesta inmunogénica a la vacuna terapéutica contra el VIH. El artículo repasa el contenido de cada uno de los ámbitos de investigación del Instituto IrsiCaixa y cómo un enfoque a una enfermedad poco prevalente ha aportado mucha investigación y resultados sobre problemas de salud más comunes.

En definitiva, el conjunto de todas estas aportaciones nos describe una perspectiva amplia acerca de cómo evolucionan los sistemas de salud y el papel de la investigación biomédica. En este sentido, es un reflejo del estado de situación.

Pere Ibern

Centre de Recerca en Economia i Salut
(Universitat Pompeu Fabra)

**Nuevos escenarios
en salud**

Predicciones sobre la atención médica para los próximos diez años

Ezekiel J. Emanuel

Catedrático de Ética Médica y Política Sanitaria de la Universidad de Pensilvania

En este texto voy a examinar los aspectos fundamentales del sistema sanitario y las predicciones de futuro para los diferentes sistemas del mundo.

El primer requisito ético de cualquier sistema sanitario es trabajar en beneficio de los pacientes y contribuir a que disfruten de una mejor salud. Expondré cómo se presenta el futuro en este tema. Sabemos que ninguno de los sistemas sanitarios de los países ricos y avanzados está funcionando tan bien como debería: todos podrían mejorar. Si miramos hacia el mañana, mi opinión es que mejorarán: tendremos sistemas que proporcionarán una mejor atención al paciente. Sin embargo, mirar hacia el futuro es muy arriesgado y peligroso. En marzo del 2010 se aprobó en Estados Unidos la Ley de Protección al Paciente y Cuidado de Salud Asequible (PPACA por sus siglas en inglés). Los republicanos la recurrieron alegando que violaba la Constitución de Estados Unidos y el Tribunal Supremo tuvo que decidir a favor o en contra de la demanda. El día del fallo, un periodista leyó la primera frase de la resolución y pensó que sabía cuál era la decisión. Salió a toda prisa para ser el primero que informaba sobre el tema, pero resultó que lo había entendido mal. El presidente Obama fue fotografiado con una copia de la noticia que daba cuenta de que el Tribunal Supremo dictaminaba que era inconstitucional cuando, en realidad, el dictamen fue que la Ley PPACA es perfectamente compatible con la Constitución de Estados Unidos.

En YouTube puede verse un vídeo (<https://www.youtube.com/watch?v=whB4FX7FJ7g>) en el que Leonard Schaeffer predijo con acierto sobre nuestro futuro más inmediato: avanzó el fenómeno del *Big Data*. Cuando les paso este vídeo a mis estudiantes, les hago dos preguntas: en primer lugar, de qué año es el vídeo. En la parte superior, se puede observar que es de 1979.

Hace casi cuarenta años, Schaeffer pronosticó Google, Facebook e internet. Resulta increíble que tuviera tal olfato visionario. También predijo que juntaríamos toda esa información y que algunos ganarían mucho dinero con eso. Y si bien Schaeffer no se hizo rico gracias a internet, sí que lo consiguió operando en el sector de los seguros médicos estadounidenses.

A continuación, planteo a mis estudiantes la segunda pregunta: ¿quién es? Ningún alumno o alumna sabe la respuesta. En 1979, fecha de grabación del vídeo, Schaeffer era el administrador del programa Medicare de Estados Unidos, que proporciona un seguro de salud a las personas de edad avanzada. El más joven en ocupar ese puesto, con solo treinta y cuatro años. Luego pasó a colaborar con dos compañías de seguros y después creó la segunda aseguradora más grande de Estados Unidos, que es donde ganó millones de dólares. Mucho antes de que sucediera, Schaeffer sabía muy bien hacia dónde circularía la información.

No pretendo avanzar cuarenta años en el tiempo, pero sí veo factible aventurar una predicción de futuro del sistema sanitario para los próximos diez años. Al respecto, debemos considerar seis tendencias. Después de examinar a fondo el sistema de salud estadounidense —y a medio escribir un libro sobre doce sistemas de salud de diferentes lugares del mundo— llegué a la siguiente conclusión: si estás en un país rico y desarrollado, esas seis tendencias son universales. Sucederán en momentos ligeramente distintos: en Suiza, por ejemplo, acontecerá más tarde, debido a que son muy conservadores, y en otros lugares, un poco antes.

1. Atención sanitaria vip para enfermedades crónicas

La primera tendencia es que cambiaremos el enfoque para dedicar más tiempo a la atención continuada de las personas que sufren enfermedades crónicas. En primer lugar, implementaremos un tratamiento especial hacia ellas. En Estados Unidos, uno de cada cuatro adultos padece dos o más enfermedades crónicas: asma, presión arterial alta, colesterol elevado, diabetes, cáncer... Son problemas muy comunes, sobre todo a medida que envejecemos. El

coste de las enfermedades crónicas es una parte sustancial del gasto total de los países desarrollados. No se trata de problemas agudos (romperse un brazo o tener un accidente). En Estados Unidos, el gasto principal va destinado a enfermedades crónicas: 86 centavos de cada dólar.

Ahora sabemos cómo mejorar la atención de los pacientes con enfermedades crónicas. He viajado por Estados Unidos y he estudiado los sistemas de salud que realizan un trabajo excepcional, ofreciendo una atención médica de muy alta calidad a costes muy bajos. Resulta que todos lo consiguen de la misma manera. Lo primero que hacen es identificar a los pacientes con alto riesgo de sufrir un problema de salud. No todos los pacientes con enfermedades crónicas tendrán un problema grave en los próximos meses, pero algunos de ellos sí. En Estados Unidos hay muchas empresas que venden sofisticados programas informáticos que analizan los datos de los historiales médicos electrónicos y los datos de facturación para detectar a estos pacientes. Por supuesto, el personal sanitario no identifica a estos pacientes usando un *software* sofisticado; saben bien quiénes son: son los que siempre llaman, los que acuden a menudo al hospital. Los médicos y enfermeras ya conocen al 80% de los pacientes que necesitan atención especial. Es con el 20% restante —los perdidos en el sistema— cuando la informática puede ser de gran ayuda.

En segundo lugar, y este es uno de los pasos cruciales, habría que integrar a los gestores sanitarios con los médicos, para que trabajaran juntos en la misma oficina. Los médicos hacen ciertas cosas muy bien, pero la coordinación asistencial no es una de ellas. Su objetivo no es asegurarse de que cuando los pacientes salgan del hospital alguien los visite en su casa al cabo de siete días para comprobar que tienen los medicamentos adecuados o que se les realizan las pruebas y los tratamientos apropiados. En cuestiones administrativas, los médicos no son buenos. Tienden a identificar bien los problemas y las intervenciones necesarias para resolverlos, pero no destacan por ser buenos gestores. Tener a alguien cuyo único trabajo sea gestionar las necesidades de los pacientes (habitualmente una persona puede hacerse cargo de unos cincuenta pacientes) es algo muy especial, y esa persona necesita trabajar junto al médico.

En tercer lugar, habría que dar a los gestores sanitarios el poder para eliminar la «desigualdad en la atención médica», como la llamamos en Estados

Unidos: es decir, poder pedir las pruebas, los análisis y medicamentos que necesita el paciente para no tener que molestar al médico continuamente. Y, de nuevo, estos gestores sanitarios solo son responsables de un número muy reducido de pacientes.

En cuarto lugar, habría que llevar a cabo tareas para identificar a los pacientes de alto riesgo. ¿Cómo sabe el médico que un paciente está enfermo? Tradicionalmente, cuando el paciente tiene un problema de salud llama o se presenta en la consulta del médico, o se dirige al hospital. Con este nuevo sistema, los médicos y enfermeras no esperarán a que los pacientes llamen: ellos mismos llamarán a aquellos que estén enfermos frecuentemente, quizá todos los días si acaban de salir del hospital, o una vez a la semana si están inestables, pero en casa. Se pondrán en contacto con ellos para asegurarse de que todo va bien y de que no haya ningún percance que los lleve de nuevo al hospital.

El último punto de esta primera tendencia que estamos describiendo es muy importante: consiste en educar a los pacientes sobre la enfermedad que padecen y qué pueden esperar de ella. Soy oncólogo, un médico especialista en cáncer. Uno de los grandes problemas que tenía cuando trataba a mis pacientes era prepararles para lo que debían esperar después de la quimioterapia: cuándo tendrían náuseas y durante cuánto tiempo, cómo prevenir problemas, qué podían hacer si estos surgían y cuándo debían llamarme. Esto es fundamental, pero, de nuevo, no es algo que los médicos puedan hacer bien, más aún cuando tratan a un paciente cada veinte o treinta minutos. Los gestores sanitarios sí que lo pueden hacer... y además mucho mejor.

2. Salud mental

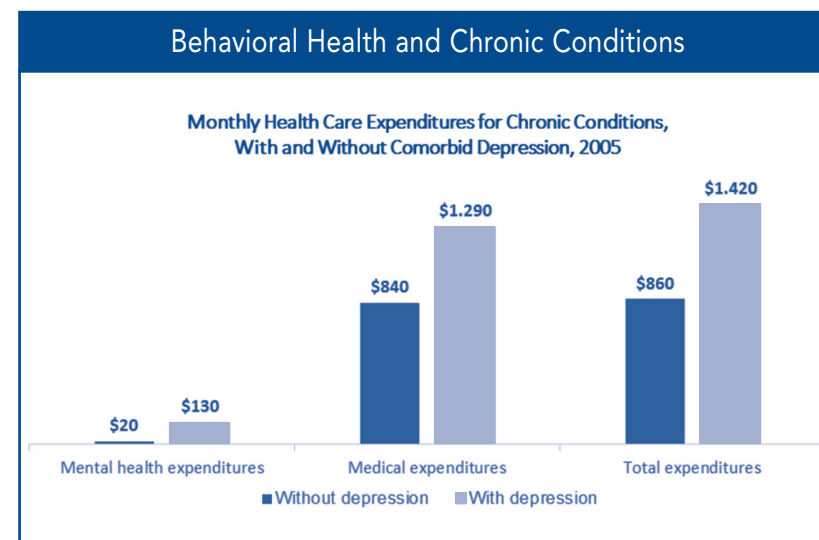
La segunda tendencia concierne a la salud mental, cuya atención hemos desviado durante mucho tiempo hacia instituciones alejadas del sistema sanitario. A partir de ya será mucho más primordial para la atención médica pública. Estuve en Ginebra recientemente y hablé con el jefe del sistema sanitario ginebrino sobre salud mental. En esta ciudad, el hospital psiquiátrico se encuentra en el extremo más alejado del cantón. Una práctica muy común:

todos los países construían hospitales aparte para las personas con problemas de salud mental alejados de todos los otros médicos. Así se hizo en Gran Bretaña (Bedlam era el hospital británico para enfermos mentales), o en Estados Unidos, en donde no tenemos suficientes psiquiatras y los registros clínicos de estos se mantienen separados de los de los otros médicos. A pesar de los cambios experimentados por la psiquiatría en las últimas décadas, hay mucho camino por recorrer. En el futuro, vamos a asistir a la unión de la medicina somática y la salud mental, y los pacientes recibirán, cada vez más, una atención sanitaria conjunta. ¿Por qué? Porque, por ejemplo, al 38% de la población europea se le ha diagnosticado una enfermedad mental: depresión, ansiedad, trastorno obsesivo compulsivo, por no mencionar enfermedades graves como la esquizofrenia, el trastorno maníaco depresivo o el trastorno bipolar.

Es una cifra muy alta: en España se gastan más de 7.000 millones de euros en enfermedades mentales cada año. Una parte corresponde a costes directos, pero la cantidad concerniente a la pérdida de productividad laboral es muy elevada. En Estados Unidos, los problemas de salud mental (depresión, ansiedad, esquizofrenia, etc.) ocupan la cuarta posición dentro del gasto del sistema sanitario. Se gastan cantidades enormes de dinero en este concepto, siendo también una de las principales causas de discapacidad. Casi una cuarta parte de los pacientes con cáncer padece depresión. Es un problema muy serio, que a menudo no tenemos en cuenta.

Me formé en oncología en el Instituto de Cáncer Dana Farber, de la Universidad de Harvard. Cuando estaba haciendo la residencia teníamos miles de pacientes. ¿Cuántos psiquiatras había para ocuparse de los problemas de salud mental? Uno, y no trabajaba mucho. No teníamos en cuenta los problemas de salud mental de nuestros pacientes ni se los remitíamos. Ni siquiera preguntábamos a nuestros pacientes con cáncer si estaban deprimidos. Simplemente, no pensábamos en ello. Y eso que, como apuntaba más arriba, en Estados Unidos los problemas de salud mental son la cuarta partida más costosa del sistema de atención médica.

Este gráfico es importante. Se refiere a Estados Unidos, pero es probable que guarde muchas similitudes con el sistema sanitario de cualquier país desarro-



llado. Si miramos las dos últimas barras del gráfico, la de color azul más oscuro indica que un paciente con una enfermedad crónica que no tiene problemas de salud mental cuesta mensualmente 860 dólares (somos muy caros). La barra azul más claro corresponde al coste de ese paciente si además padece una depresión. Se puede observar que, al añadir la depresión, no se llega a doblar la cantidad gastada, pero aumenta alrededor del 70%. Cuando vi este dato y me puse a pensar en mis pacientes con cáncer, se me ocurrió el motivo. No es debido a que reciban una atención de gran calidad para sus problemas de salud mental y se gaste mucho en este concepto, sino a que son pacientes que reciben una gran cantidad de otros tipos de atención médica. Por ejemplo, mis pacientes con cáncer de mama que ya habían sido tratadas y estaban curadas tenían miedo de que el mal volviera a aparecer y con cada molestia que experimentaban pensaban que «el cáncer de mama ha vuelto». Si estaban deprimidas o padecían ansiedad, corrían a urgencias y querían que se les practicara un TAC, o se les midieran los marcadores tumorales, o cualquier otra prueba muy cara. Y esto pasaba una y otra vez. Ocurre lo mismo con los pacientes de cardiología que perciben un dolor en el pecho: aquellos que ade-

más sufren de ansiedad tienen un umbral de tolerancia mucho más bajo para acudir a urgencias, porque les preocupa que puedan padecer un ataque al corazón. Por lo tanto, si el paciente tiene problemas de salud mental adicionales, resulta mucho más caro, y no por la atención médica derivada directamente del problema de salud mental, sino por otros motivos.

Hay varios enfoques posibles para resolver este problema, aunque todavía no sabemos cuál es el mejor. Uno sería poner a un especialista en salud mental junto con los otros médicos y hacer que trabajen juntos. El segundo sería conectar a los médicos de atención primaria con profesionales de la salud mental que tengan horas disponibles. Y el último utilizar la tecnología e internet, especialmente cuando los pacientes sufren una crisis o tienen miedo a enfrentarse a determinadas situaciones sociales.

A continuación, presentaré el caso de un médico de Hawái que forma parte de un grupo de quince profesionales en un hospital que no es muy grande. Describe a una mujer que sufría depresión posparto y tenía tendencias suicidas, algo que no es infrecuente. Ella insistía en que no quería ver a un psiquiatra. Sus familiares no sabían qué hacer para ayudarla y tenían miedo de que se suicidara. La llevaron a su médico habitual, el doctor Nagoshi. Al final de su cita con ella, incluso después de que la paciente le dijera que «No voy a ir a ver a un psiquiatra», la acompañó por el pasillo hasta el despacho de un psicólogo que trabajaba con él y se lo presentó. Y allí mismo empezó a visitarla para asegurarse de que no se suicidara. Su familia atribuye a esta intervención el hecho de que se recuperara de su depresión y no se quitara la vida. Cuando el doctor Nagoshi empezó, tenía psicólogos en su consulta dos tardes a la semana. Ahora, cuando lo entrevistamos, son cuatro días completos a la semana y no tratan solo la depresión, sino que también se ocupan de otras cuestiones como el tabaquismo, de los pacientes que no se toman los medicamentos, o de aquellos que no duermen bien. Tienen la agenda llena. Esta es una forma de integrar la atención a la salud mental con los médicos.

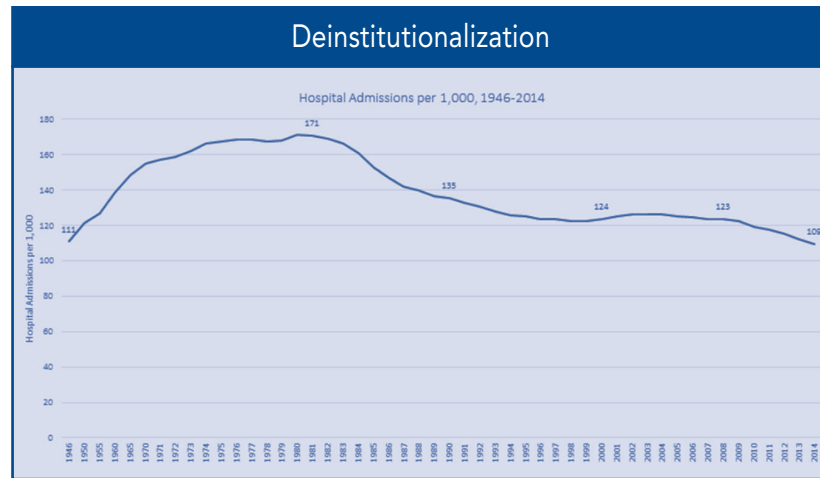
En otra consulta que estudiamos en Chicago, cuando hicieron lo mismo, el gasto en la atención a pacientes crónicos descendió por debajo del relativo al resto de pacientes, lo que sugiere que algunos de estos también tenían problemas de salud mental que no habían sido diagnosticados. Trabajo con una

empresa llamada Quartet, con sede en Nueva York, que dispone de una plataforma en internet donde los pacientes que están esperando ver a su médico rellenan un cuestionario que detecta la depresión o la ansiedad. Si están deprimidos, se les hace una prueba más extensa y luego se les pregunta cómo les gustaría ser atendidos: por un psiquiatra en línea a través de la red o en persona. Asimismo, se les proporciona una lista de los terapeutas que hay en un radio de cinco millas en torno a su casa y les gestionan la obtención de una cita, todo por internet. Entre un 40% y un 50% de los pacientes que son derivados a especialistas son atendidos en el plazo de dos semanas. En Estados Unidos esto resulta al menos curioso, puesto que, si les aconsejo que vayan a ver a un psiquiatra, tendrán suerte si obtienen una cita para los próximos tres meses. No creo que sea más rápido en España: ningún país tiene suficientes psiquiatras. Solo el 15% de los pacientes faltó a su primera cita, cuando la cifra habitual en Estados Unidos es del 40%. Así que algo están haciendo bien. Todavía falta por ver si tiene éxito, si funciona o no.

A continuación una cita de Arun Gupta, director de Quartet: «La colaboración entre médicos de atención primaria y el trabajo del especialista en salud mental es una necesidad si queremos que la salud general de nuestro país mejore algún día. El puente entre la salud mental y física se está construyendo, y la tecnología es la que lidera la carga». Creo que todavía queda por juzgar si se conseguirá a través de la tecnología o a partir de integrar a los psicólogos y los trabajadores sociales con los médicos. Necesitaremos intervenciones múltiples, pero la única cosa de la que puedo estar seguro es de que esta conexión entre salud física y mental será muy acusada en todos los países del mundo, porque es un problema clave que hemos ignorado durante mucho tiempo, exiliándolo al otro extremo del cantón, del Estado o de donde sea.

3. La desinstitucionalización de la asistencia sanitaria

La tercera tendencia de la medicina del futuro es que se va a trasladar la atención sanitaria fuera de los hospitales y de las consultas médicas, llevándola de vuelta al hogar del paciente; algo parecido a como se hacía en el siglo XIX.



Este gráfico muestra el número de ingresos hospitalarios por cada mil personas en Estados Unidos. Se puede observar que, al inicio, en 1946, justo después de la Segunda Guerra Mundial, se hospitalizaron a 111 personas de cada mil, una cifra que creció progresivamente hasta alcanzar en 1981 su valor máximo. Pregunté a diversos expertos en políticas de salud estadounidenses cuándo creían que ese valor había sido más alto y ninguno de ellos acertó (todos dijeron que en 1995 o 2000). Lo cierto es que esta ratio ha ido disminuyendo también de forma progresiva y hoy en día es incluso menor que en 1946: muy pronto habrá menos de cien personas hospitalizadas por cada mil.

Estados Unidos no es el único país en donde se da este fenómeno. Estuve en Alemania no hace mucho y también ahí se está reduciendo el número de camas en los hospitales. Igualmente sucede en Suiza. Esta tendencia a proporcionar más atención médica fuera de los centros hospitalarios es bastante común. Se debe a que ahora se practica mucha más cirugía ambulatoria que no requiere hospitalización: las cataratas, las prótesis de cadera y las hernias ya no precisan ocupar camas. Cuando empecé a practicar la oncología, solíamos administrar quimioterapia en el hospital durante la noche. Hoy en día ya no es así: el tratamiento se administra en un local o en el domicilio del propio

paciente. A veces es incluso una simple pastilla. Por lo tanto, hay muchas razones por las que estamos alejándonos de los hospitales.

La otra cara de la moneda es el número de visitas ambulatorias, ya sea en un centro de especialistas o en la consulta de un médico de atención primaria. En Estados Unidos hemos sobrepasado los 1.000 millones al año. Y esta tendencia no es exclusividad nuestra: está sucediendo en distintos países a diferentes velocidades. Pueden estar seguros de que en Alemania y Suiza el arraigo de esta tendencia será más lento, debido, sobre todo, a que el pago a los hospitales es un pago político realizado por el Gobierno. A la ciudadanía no le gusta que se cierren hospitales y a los políticos no les gusta perder elecciones. Es decir, aunque saben que deben clausurar hospitales, no lo hacen porque quieren mantenerse en el poder. Es una situación cuando menos paradójica, pero, al final, la economía les obligará a cerrarlos.

Volviendo a Estados Unidos, la mayoría de los establecimientos hospitalarios son privados, así que es más fácil cerrarlos, pues los administradores te dicen: «No te voy a dar más dinero». En este caso, los economistas están de nuestra parte, en el sentido de que nos pueden ayudar a cerrar hospitales y quizá a que se dedique ese dinero a fortalecer o desarrollar otras estructuras sanitarias más necesarias. En Estados Unidos, y seguramente lo mismo ocurre en España y en todas partes, los hospitales consumen una gran porción del presupuesto total destinado a salud, en concreto un tercio. De ahí que, si se saca a los pacientes de los hospitales, reduciendo el número de camas, se pueda ahorrar ingentes sumas de dinero. En Alemania, por cierto, otro de los motivos por los que se cierran hospitales no es a causa de decisiones políticas, sino porque no hay suficiente personal de enfermería para la cantidad de camas ofertadas. Otra razón más para trasladar la atención médica fuera de los hospitales.

Todos los hospitales deberían adoptar el método Toyota Lean: un modelo de gestión que minimiza las pérdidas a la vez que maximiza la creación de valor. Funciona muy bien en los hospitales y los hace mucho más eficientes. En el sistema hospitalario de la ciudad de Denver (Colorado tiene un sistema sanitario público) lo introdujeron para revisar todos sus procesos, entre otros los de eliminación de residuos: cómo se asean las habitaciones y camas, cómo se limpia y abastece el quirófano, etc. Al respecto, en cinco años ahorraron 170 millones

de dólares y recortaron el número de trabajadores. No hubo despidos; solo jubilaciones. Asimismo, se aumentó un 5% el número de pacientes que se podían visitar cada año. La implementación de este modelo gestor ha hecho que el sistema hospitalario de Denver sea mucho más eficiente... y rentable. Todos los hospitales deberían ser obligados a pasar por un proceso racionalizador como el Toyota Lean (que no es el único, hay otros). He estado trabajando en Israel con un hospital que está a punto de empezar este proceso para tratar de reducir costes. Y, una vez más, en diferentes países, sucederá de diferentes maneras. A veces, los hospitales no quieren ser más eficientes porque el Gobierno de turno les compensa los déficits. Si se ahorra dinero, este les recortará el presupuesto, lo que es una mala manera de actuar, ya que los hospitales tienen que seguir los incentivos que les marcan. Por el contrario, si los gobiernos concretaran una motivación adecuada (por ejemplo, que un hospital que consiga ahorrar dinero se lo quede y mejore su situación o pueda comprar equipo o haga algo con él), puede crear un gran aliciente para que los centros hospitalarios alcancen un mayor grado de eficiencia.

Estos tipos de cambios ya están sucediendo. Como muestra, un experimento llevado a cabo también en Estados Unidos, en Nuevo México, con todos los pacientes que acudieron al servicio de urgencias con problemas de salud (neumonía, infección urinaria, insuficiencia cardiaca congestiva, dificultad para respirar...). Una vez en urgencias, o bien eran admitidos en el hospital de la forma habitual, o bien devueltos a sus casas, con una enfermera que les visitaba una o dos veces al día para administrarles antibióticos, nebulizadores o el tratamiento que fuera necesario. Aun tratándose de un ensayo totalmente aleatorio, lo que se pudo observar es que la duración media de la convalecencia fue más corta; que el cumplimiento de los parámetros que miden la calidad mejoró; que el número de caídas fue inferior; que el porcentaje de reingresos hospitalarios debido a tratamientos que no funcionan resultó ser el mismo; y que la cifra de pacientes que murieron fue menor y la satisfacción general de los pacientes mayor. Además, el «hospital en casa» ahorró un 19% del presupuesto, gracias a hacerse menos pruebas y a que los pacientes estuvieron un menor tiempo bajo atención médica. ¿Quién no preferiría ser atendido en casa? Estar en el hospital no es ninguna panacea y tiene sus molestias y riesgos. Te despiertan en medio de la noche para asegurarse de

que todo va bien, para tomarte la presión arterial y la temperatura; puedes contraer infecciones nosocomiales, etc. No son un buen lugar para recuperarse. Nuestro hogar es mucho mejor. Conocemos muy bien nuestras casas, estamos cómodos, dormimos mejor. No debería por tanto sorprendernos que las personas se recuperen más rápido cuando están en sus hogares, y que, por lo tanto, su cuidado resulte más barato.

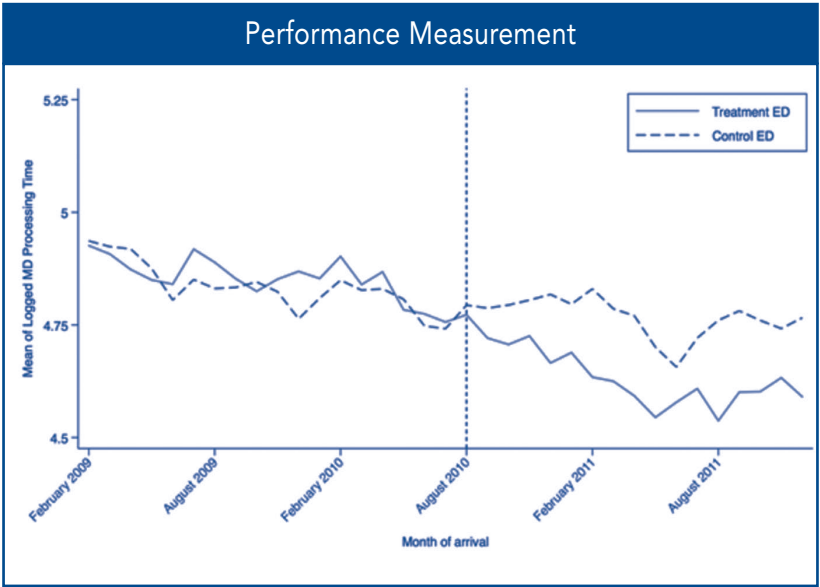
Este tipo de atención médica será cada vez más habitual. Otro ejemplo: en otro estudio que hicimos en Estados Unidos seleccionamos a pacientes ancianos y frágiles y, en lugar de pedirles que fueran a la consulta del médico, les enviamos a este a sus casas. El 6% de los pacientes de Medicare están muy enfermos, siendo destinatarios de una gran parte del gasto en sanidad. Crudamente, son las personas que resultan más caras. Al visitar el médico sus hogares, de promedio, se ahorran casi 8.000 dólares por paciente en un año. No es una cantidad enorme si la comparamos con el gasto total, porque estos pacientes suelen generar un coste muy alto, pero también ahorran por otro lado al disminuir el número de visitas a urgencias y haber menos hospitalizaciones.

4. Evaluación del rendimiento

Averiguar lo bien que hacen su trabajo médicos y hospitales, así como compartir esa información, se convertirá en una práctica habitual. Disponemos de mucha información, recogeremos mucha más y la compartiremos más aún: esta será la cuarta tendencia.

Una de las cosas buenas que tiene la informatización y la obtención de datos que mencionaba el doctor Schaeffer en el vídeo mencionado (ver página 14) anteriormente es que podremos evaluar mejor el rendimiento de los médicos y de los hospitales.

Un colega mío de Wharton examinó las urgencias hospitalarias y analizó el llamado *tiempo de disposición*, es decir, la rapidez con la que el médico decide si debe admitir en el hospital a un paciente de urgencias o enviarlo a su casa. Es una medida clave de la productividad. Si nos fijamos en el gráfico de control (el discontinuo), veremos que los grupos de salas de urgencias son igua-

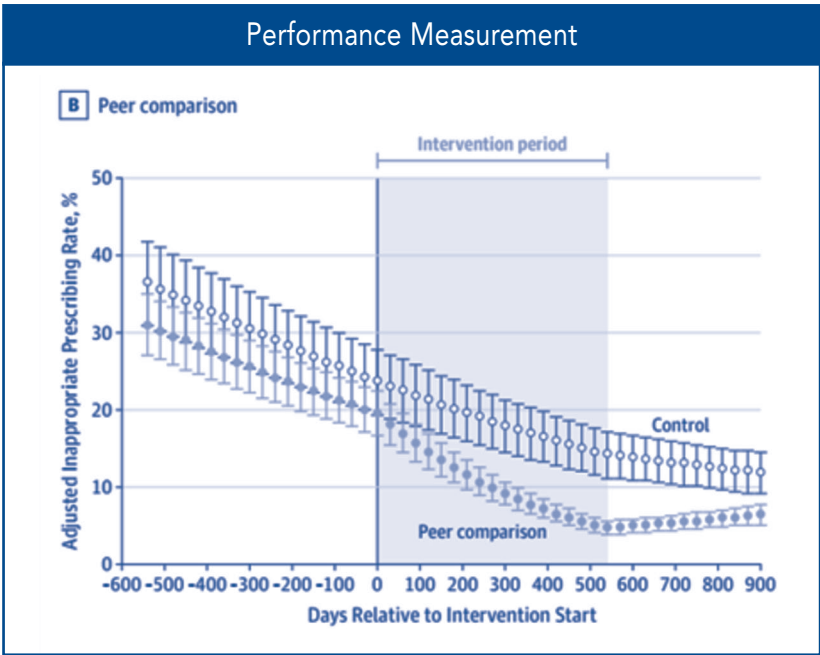


les. En la sala de urgencias (línea continua), el investigador midió la rapidez con la que cada uno de los médicos decidió qué hacer con el paciente y proporcionó esa información al resto de médicos para que cada uno supiera lo que estaba haciendo y pudiera establecer comparaciones con todos los demás. El resultado fue que decidieron mucho más rápido y que la calidad de sus decisiones mejoró notablemente. ¿Por qué? Cuando se investigó más a fondo, se encontraron dos razones: una es que los médicos son competitivos. No les gusta quedar segundos, solo quieren ser los mejores. Pero esta no es la razón más importante. La razón más importante es que, cuando sé que el doctor Jones lo está haciendo bien, puedo preguntarle: «¿Cómo lo estás haciendo?». Esto es, puedo observar al doctor Jones y averiguar qué hace para ser mejor y aplicarlo yo mismo.

En la revista *JAMA (Journal of American Medical Association)* se publicó hace un año aproximadamente un estudio sobre el uso de antibióticos. Es sabido que los médicos los recetan en demasía para tratar infecciones del tracto

respiratorio superior, tos, etc. Es un problema muy serio, que conduce a la resistencia a los antibióticos. En Estados Unidos, se intenta tenazmente que no los receten tanto.

Este gráfico representa la frecuencia con la que los médicos recetan antibióticos en el hospital, en comparación con otros fármacos. Se puede observar una disminución sustancial e, incluso cuando dejaron de publicarse las cifras, la cantidad de prescripciones de antibióticos se mantuvo baja. Ignoro por qué dejaron de publicar esta información, pero la cuestión es que, al compartirla con los médicos, incluyendo las comparativas con los demás fármacos, se pueden cambiar las cosas. Cada vez podremos contar con más y más información de este tipo gracias a los informes médicos electrónicos e internet. Sabremos no solo el rendimiento de los médicos, sino también el de los hospitales en comparación con otros hospitales cercanos.



La doctora Bernadette Loftus, directora de una clínica bastante grande que atiende a más de 400.000 pacientes, me comentó: «Ponemos los nombres de los médicos en los informes. Tienen la oportunidad de salir al pasillo e ir a ver al colega que ha obtenido mejores resultados que ellos y comentarlos... Se empiezan a ver cambios en el rendimiento gracias a estas conversaciones». Una vez más, usar los nombres es importante. Si en su lugar pones lo que rinde un médico en comparación con los médicos *a*, *b*, *c* o *d*, el efecto no será el mismo. Este tipo de valoraciones serán habituales. En diez años, todo lo que hagan los médicos será registrado y su rendimiento será comparado con el de los demás. Se convertirá en una práctica estándar. Sé que a los médicos no les gusta la idea, pero es bueno para sus pacientes.

5. Retribución a los médicos

El formato de las retribuciones también experimentará una profunda transformación. La quinta tendencia es que cambiará la forma de pagar a los médicos y hospitales y, en lugar de que cobren por cada servicio prestado, les daremos incentivos para que mantengan a los pacientes sanos. Durante los últimos cien años, a la mayoría de los médicos se les ha remunerado de la misma manera: si examinan a un paciente en la consulta, se les paga; si ponen una inyección, se les paga; si efectúan una operación, se les paga. En mi opinión, no es una buena manera de retribuir sus servicios. En primer lugar, los anima a intervenir más y, en segundo lugar, impide la coordinación no solo entre médicos, sino entre estos y los hospitales. Sabemos que, cuando hay una enfermedad crónica, uno de los grandes problemas es precisamente coordinar la atención sanitaria, así que no estaría de más empezar a cambiar cómo lo hacemos. La «capitación» significa que pagaremos a los médicos de familia y a los de atención primaria una cantidad fija por atender a los pacientes. En algunos países ya se hace un ajuste habitualmente. Los médicos serán los responsables del coste total de la atención médica de los pacientes o de los caros que son, porque la forma en que los médicos de atención primaria cuidan de sus pacientes afecta al coste total. Hay además lo que se llama el «pago prospectivo» para los especialistas, que comentaré a continuación.

Una de las ideas que defendía con entusiasmo cuando trabajaba en la Administración del presidente Obama era precisamente la de remunerar a los especialistas, en especial a los cirujanos, de manera diferente. En el sistema actual tendemos a pagar cada cosa por separado. Pagamos cuando vemos al médico antes de una operación quirúrgica, pagamos el hospital, pagamos al médico de este, pagamos la atención médica posterior a la hospitalización, pagamos los medicamentos... todo por separado. Es un concepto retributivo pésimo. El «pago prospectivo» significa que pagamos por todo de una sola vez y que es el hospital o el médico (el que sea que reciba el pago) el que tiene que distribuirlo. Por cierto, no nos debería importar si se paga al hospital o al médico: solo deberíamos preocuparnos de quién hace bien su trabajo y hacer que se responsabilice de ello.

En Estados Unidos, cada vez más, la atención médica ya no se limita a la estancia en el hospital. Se continúa atendiendo al paciente durante los noventa días posteriores a su salida del centro hospitalario para asegurarse de que se está haciendo bajo los estándares de calidad establecidos y que a los pacientes no se los echa del hospital porque este recibe una tarifa fija por ellos. Cuando se hace así, por ejemplo con los cirujanos ortopédicos que realizan un implante de prótesis de cadera o de rodilla, se obtiene un ahorro muy significativo, al menos en Estados Unidos. Primero, se paga menos por la prótesis de cadera o los puntos quirúrgicos, ya que los hospitales se encargan de negociar mucho mejor los precios: lo que ahorran es ahora para ellos. Segundo, en lugar de mantener a un paciente en el hospital o mandarlo a rehabilitación, la persona responsable de dispensar este servicio acude al domicilio del paciente. De nuevo, la desinstitucionalización de la atención médica ahorra una gran cantidad de dinero: una práctica cada vez más habitual.

También se observa un aumento de la eficiencia. En la actualidad, los casos se centran en los cirujanos que hacen un muy buen trabajo, son rápidos y producen un resultado de alta calidad. Por cierto, hay una buena relación entre realizar una gran cantidad de casos, ser rápido y tener un resultado de alta calidad, así que estarse mucho tiempo en el quirófano no es necesariamente algo bueno.

Asimismo, la atención sanitaria tenderá hacia el uso de instalaciones de menor coste. En Estados Unidos, las operaciones de cadera ya no se efectúan en el hospital. Se suelen practicar fuera para que resulte más barato. Pagar una tarifa fija y responsabilizar a los médicos u hospitales del servicio prestado supondrá un gran ahorro. El médico es responsable del paciente hasta noventa días después de la hospitalización. Esto significa que, si han hecho algo mal y hay una infección o el implante no funciona y es inestable, los médicos o los hospitales son los responsables. De ahí que tengan un muy buen incentivo por ser cautos y ofrecer una atención de alta calidad.

6. Alto coste de los fármacos

Por último, podemos estar seguros de que van a seguir habiendo fármacos de coste muy elevado y que estos continuarán encareciéndose: la situación no mejorará. Su alto coste será un problema mayor, en lugar de reducirse. Si bien todos los elementos y factores vistos hasta ahora tienden a ir en una dirección positiva, los costes de los fármacos tenderán a ir en una dirección negativa.

Me entristece informar de que, como todo lo demás en atención sanitaria, Estados Unidos es el país que más gasta en medicamentos: 1.443 dólares por persona. Hemos facilitado la existencia de monopolios farmacológicos. Se aprueba un fármaco, se establece que nadie puede competir con esa compañía y no se regula el precio. No debería sorprendernos que sean tan caros. Es lo que cabe esperar si permitimos estos usos monopolísticos. No tiene ningún misterio. El gasto de España es mucho menor, alrededor del 40% de lo que gasta Estados Unidos, menos que Alemania y Francia y ciertamente menos que Suiza, que ocupa el segundo puesto, pero hay otros países que están aún por debajo.

En la tabla se pueden ver los precios de algunos fármacos que se comercializan en Estados Unidos. Si quieren sentirse contentos de vivir en España, no hay más que echar un vistazo al coste de los medicamentos en Estados Unidos, unos precios escandalosamente altos. En este listado de algunos fármacos que están en investigación y desarrollo, se puede observar que, debido al continuo incremento de precios, se están desarrollando 631 fármacos contra el cáncer. ¿Por qué? Porque no hay ningún medicamento anticancerígeno que se intro-

duzca en Estados Unidos que tenga un coste inferior a unos 15.000 dólares al mes. Una cantidad de dinero enorme. Obviamente, se investiga mucho en fármacos para tratar el cáncer porque se puede ganar mucho. En España también tendrán este coste, porque primero se desarrolla para el mercado estadounidense y después llegará aquí. Algunos de estos fármacos son fantásticos, no me malinterpreten, pero no está claro que esté justificado que tengan un coste de 150.000 dólares al año... y cada vez habrá más.

Prices for Specialty Drugs		
Intervention	Disease	Annual Cost (Retail Prices)
Nusinersen (Spinraza), 12 mg/4 months	Spinal muscular atrophy	\$750,000 for year 1, \$375,00 for subsequent years
Eculizumab (Soliris), 600 mg/week for 4 weeks	Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria	\$542,640
Voretigene neparvovec (Luxturna)	Genetic Blindness (RPE 65 defect)	\$475,000 per eye
Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy (Kymriah)	B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia	\$475,000
Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) 2x10(6) CAR-T cells/kg	Lymphoma	\$373,000
Ivacaftor (Kalydeco), 300 mg/day	Cystic Fibrosis	\$368,688
Imiglucerase (Cerezyme)	Gaucher's disease	\$310,250
Bevacizumab (Avastin), 10 mg/kg	Colorectal cancer	\$149,893
Imatinib (Gleevec), 400 mg/day	Chronic myelogenous leukemia	\$145,764
Ipilimumab (Yervoy), 3 mg/kg/3 weeks	Melanoma	\$143,838
Saprotein dihydrochloride (Kuvan), 10 mg/kg/day	Phenylketonuria	\$113,232
Ledipasvir 90/Sofosbuvir 400 (Harvoni)	Hepatitis C	\$94,500
Sofosbuvir (Sovaldi)	Hepatitis C	\$84,000
Deflazacort (Emflaza), 22.75 mg/ml	Duchenne muscular dystrophy	\$35,000

Una de las grandes excusas esgrimidas por las compañías farmacéuticas es que la investigación es muy cara. No es tan costosa como arguyen, pero no entraremos aquí en una discusión tan larga como ardua. Uno de los proble-

mas que veo con los fármacos que tienen un precio tan elevado es que los incentivos para escoger qué se investiga están sumamente distorsionados. Así, en las áreas de mercado en donde se pueden obtener grandes beneficios se aglutinarán la mayoría de los proyectos de investigación, mientras que en aquellas otras donde, por la razón que sea, no se pague mucho dinero por un fármaco, no se invertirá tanto. Esto es cien por cien cierto. El coste promedio de un fármaco contra el cáncer es de aproximadamente 140.000 dólares al año, mientras que los antibióticos cuestan menos de diez dólares. ¿En qué área se está investigando más? Pues exactamente donde es más obvio: hay 630 medicamentos para el cáncer en fase de investigación y menos de cuarenta antibióticos, de los que solo se espera que lleguen al mercado diez nuevos en los próximos cinco años. Y esto está pasando en un momento en que nos enfrentamos a la aparición de múltiples bacterias resistentes a los antibióticos: es decir, lo que realmente necesitamos es que se desarrollen seiscientos antibióticos diferentes. Sin embargo, como no se pagará mucho por un antibiótico, por la razón que sea, a pesar de que salva vidas, y por el contrario sí se hace para tratar el cáncer, las prioridades de investigación están a todas luces distorsionadas. En Estados Unidos, para que se hagan una idea, el coste de nuevos medicamentos al mes solía ser básicamente cero hasta mediados y finales de los años noventa; luego se incrementó hasta más de 10.000 dólares, y ahora está entre los 12.000 y 14.000 dólares al mes para un nuevo fármaco contra el cáncer.

En resumen, he descrito seis tendencias de futuro. En primer lugar, procurar una atención vip para las enfermedades crónicas supone atender mucho mejor a quienes las padecen. Al respecto, ser cuidados en el hospital no siempre es la mejor opción. Las condiciones crónicas se sufren todos los días. Una semana ingresados en un hospital no curará a alguien que padece una dolencia de este tipo. Esta es una de las razones para abogar por una desinstitucionalización de la atención médica. Ello vendrá acompañado de una atención paralela a la salud mental, que se irá integrando progresivamente en el día a día de los profesionales de la salud, ya sea un médico de atención primaria, un oncólogo o un cardiólogo. En cuanto a la medición del rendimiento, sabremos todo lo que hace un médico o un hospital, así como la calidad del servicio. Esta será la norma. Como consecuencia, se materializará poco a

poco una modalidad diferente de pagar a médicos y hospitales y, nuevamente, en distintos países, sucederá en diferentes momentos. Estados Unidos está en la avanzadilla de este cambio de paradigma, liderando los GRD (Grupos Relacionados por el Diagnóstico) para hospitales, y les aseguro que, dentro de diez años, en España se retribuirá a los médicos de otra manera. Y, por último, no veo una solución al coste excesivamente alto de los fármacos hasta que Estados Unidos decida que no va a otorgar el monopolio a las compañías farmacológicas y empiece a regular los precios. ¿Cuándo se hará? Es una pregunta aún sin respuesta. Creo que no será hasta principios de la próxima década, hacia 2022 o 2023, cuando se empiecen a regular los precios, por razones que tienen que ver con Estados Unidos, y eso será bueno para España. Cambiarán los tipos de medicamentos que habrá en su país y los precios que esperan cobrar las compañías farmacéuticas.

Estas seis tendencias, como digo, son inevitables. La lista se me ocurrió observando los datos de Estados Unidos y después de haber visitado Alemania, Suiza y Noruega. Son tendencias evidentes: ciertas para todos los países ricos, pues todos están siguiendo el mismo camino en diferentes momentos, debido sobre todo a que pagan por la atención médica de distinta manera. Si el pago a los hospitales se efectúa a través de un presupuesto estatal y los políticos son responsables de la apertura y cierre de hospitales, llevará más tiempo. Si el sistema es privado, su implementación será más rápida. Sea como sea, todo esto sucederá en los próximos diez años. En algunos lugares, la implantación de estas medidas se puede demorar un poco más, pero este es nuestro futuro. ¿Es bueno o es malo? En general, si consideramos la obligación ética más importante del sistema sanitario, que es mejorar la salud de nuestros pacientes, es sin duda mucho mejor. Ayudará en gran medida a conseguirlo. Y creo que eso es algo que todos deberíamos celebrar.

**La investigación
biomédica en nuestro
entorno**

La investigación biomédica, en la encrucijada

Joan MV Pons

Coordinador científico AQuAS

Toda investigación científica intenta mantener, hoy como ayer, un carácter universal, en el sentido de que la validez de los hallazgos es independiente de la situación política o geográfica de un contexto particular o de los atributos personales del investigador. Por esta razón haremos referencia a las transformaciones que el mundo de la investigación biomédica está presenciando y que se dan tanto aquí como fuera de nuestras fronteras. De ahí el título de este artículo, inspirado en un editorial de *Medicina Clínica* que escribí recientemente junto con una compañera de AQuAS:¹ la investigación biomédica se encuentra hoy en día frente a una encrucijada y conviene no equivocarse en la dirección que se elige. En este texto se analizarán algunos de los problemas que aquejan a la investigación actual, en especial los relativos a la biomédica. Comenzaremos examinando los tipos de investigación biomédica.

La tipología de la investigación

Clásicamente, tal como recogen la mayor parte de los manuales, se diferencia entre investigación básica —aquella que solo persigue aumentar el conocimiento en sí mismo, sin ninguna finalidad práctica a la vista— y la investigación aplicada —aquella que sí tiene un fin de carácter utilitario desde sus inicios—. Podemos delimitar ambos tipos de investigación a partir del denominado por Donald Stokes «cuadrante de Pasteur», que nos permitirá deslindar cuatro tipologías distintas según cuánto persigan incrementar el *stock* de conocimiento o la aplicación práctica que, en el caso de la investigación biomédica, se corresponde con su uso para la mejora de la longevidad o la calidad de vida humana.² Como ejemplos de investigación básica sin aplicabilidad prevista podríamos citar el trabajo de físicos como Niels Bohr en torno

a la estructura del átomo o el de Maria Skłodowska, más conocida como Marie Curie, que supuso el descubrimiento de distintos materiales radioactivos que inicialmente nadie pensaba que pudieran tener aplicaciones médicas como posteriormente se vio que sí tenían. Pasteur, por el contrario, representa mejor que nadie la investigación básica pero orientada (*mission-oriented research*), destinada a resolver problemas importantes, como la enfermedad de los gusanos de seda, la fermentación alcohólica, el carbunco que afectaba a la ganadería francesa, etc. Hay también una investigación claramente aplicada, como podría ser el caso de Thomas Alva Edison, uno de los inventores con más patentes a sus espaldas, o el de Andreas Grüntzig, el primero en desarrollar un catéter con un balón hinchable que permitía realizar la angioplastia coronaria (la dilatación de las arterias estreñidas por las placas de arterioesclerosis). Finalmente, a pesar del reconocimiento que la ciencia merece, hay un último cuadrante ocupado por aquella investigación que no aporta nada o muy poco, ni en conocimiento o aplicabilidad, bien sea por estar mal hecha, por ser redundante sin necesidad o errónea involuntariamente. Es el cuadrante que denominaríamos de «despilfarro», de mal uso de recursos.³ En la encrucijada a la que nos referimos constituye una dirección que hay que vigilar con cuidado.

El desarrollo de fármacos

Este cuadrante de despilfarro inútil adquiere cada vez más importancia por la necesidad de mejorar el rendimiento de unos recursos destinados a la investigación que —siempre escasos— de ninguna manera pueden despilfarrarse sin sentido. Las preguntas que uno debe plantearse girarían entonces alrededor de si se investiga aquello que se debería investigar —es decir, aquellos problemas y enfermedades que afligen a los humanos y en cuyo diagnóstico y tratamiento las soluciones actuales son nulas o deficientes— y si lo investigado se hace correctamente, en el sentido de articular un diseño óptimo, una muestra suficiente, unos resultados relevantes y un análisis pertinente, independientemente de si los hallazgos son favorables o no. Desde hace unos años se habla de la falta de reproducibilidad, esto es, de

estudios que no se consiguen replicar. Retomaremos este tema más adelante. Al respecto, la falta de reproducibilidad es un claro despilfarro, más si tenemos en cuenta la estimación de que un 50% de los estudios preclínicos —aquellos llevados a cabo en laboratorios— no son susceptibles de replicación posterior. Esto supone, en Estados Unidos, un coste que se ha de ver como «coste de oportunidad» (lo que se hubiera podido hacer y no se ha hecho), valorado en unos 28.000 millones de dólares. Las principales causas de este derroche se deben a los reactivos y materiales utilizados, al diseño de los estudios, al análisis de los datos y su publicación y a los mismos protocolos de laboratorio.⁴

Examinemos ahora el *modus operandi* seguido en el desarrollo de fármacos. Hasta hace bien poco, el proceso que lleva del descubrimiento de una sustancia con efectos terapéuticos hasta su puesta en el mercado, su comercialización, ha sido largo y cada vez se ha ido haciendo más costoso. Había (hay aún) una fase preclínica, de laboratorio, de descubrimiento y experimentación animal. A esta etapa, si funciona, le sigue otro periodo, la etapa clínica, bastante estandarizada, que contemplaba estudios clínicos en fase 1 (principalmente de dosificación y seguridad en sujetos sanos o enfermos), ensayos en fase 2 (de eficacia y seguridad en unos pocos pacientes) y, por último, los estudios clínicos en fase 3, la parte más costosa por el número de pacientes y actores implicados. Según los resultados, podrá irse a las agencias reguladoras que, tras examinar las pruebas, permitirán la comercialización de aquellos productos que aporten más beneficios que riesgos para una determinada indicación.

Hasta hace unas décadas todo este proceso se llevaba a cabo dentro de la misma industria farmacéutica, que disponía de unos potentes laboratorios de experimentación, aunque progresivamente se han ido estableciendo alianzas con los hospitales universitarios, inicialmente para llevar a cabo la necesaria experimentación humana, pero más recientemente también para las fases de descubrimiento y preclínicas. A través de estas distintas etapas —preclínica y clínica (estudio clínico fase 1, fase 2 y fase 3)— se produce una eliminación, una criba sucesiva de multitud de productos que o bien no son suficientemente seguros, o bien son de eficacia escasa o nula respecto a las alternativas existentes. Esta debacle —fundamentalmente ubicada en el paso de la preclí-

nica (que ha crecido desmesuradamente) a la clínica (hay quien denomina a este tránsito el «valle de la muerte») — responde a diversas causas, entre otras la pobre validez interna (experimentación animal mal hecha, estudios no aleatorios ni enmascarados, muestras pequeñas y mal descritas, etc.) o la escasa validez externa (modelos animales de enfermedades humanas) de gran parte de la experimentación animal realizada.⁵ Forma parte del cuadrante de despilfarro anteriormente mencionado.

Este proceso, que dominó buena parte del siglo xx, ha ido modificándose a medida que su coste ascendía considerablemente (exigencias reguladoras; rendimientos decrecientes; investigación más costosa, en especial la clínica), en el marco de una persistente debacle de productos fracasados y una creciente dependencia con respecto a las finanzas que no solo daba lugar a fusiones y adquisiciones entre industrias, a la búsqueda de economías de escala y un mayor rendimiento para los grandes accionistas y en bolsa, sino también a la externalización de la investigación preclínica, que cada vez pasaba más a realizarse en centros de investigación o empresas tecnológicas de pequeño tamaño, muchas de ellas de carácter público y académico. Constituye una forma de reducir el riesgo, o mejor dicho de traspasarlo a otros, que lo asumían hasta que el producto parecía lo suficientemente prometedor como para que la industria farmacéutica adquiriera la patente o la empresa biotecnológica. A partir de aquí, se pasaba a completar el desarrollo, con una mejor base, en humanos, pues sin duda es la industria quien mejor sabe manejarse por estos vericuetos de permisos y exigencias reguladoras. Así ha pasado con numerosos fármacos, y valga como ejemplo los recientes medicamentos contra la hepatitis C.⁶ En definitiva, muchas patentes se acaban pagando dos veces: al financiar la investigación pública, que acabará generándola, y cuando el producto sale al mercado. Hay quien arguye que sin la protección de la propiedad intelectual —que en nuestra opinión no es un derecho, sino un privilegio— no habría innovación. No todos compartimos esta visión y prueba de ello es que se han propuesto otras vías para incentivar la innovación que responden a problemas sociales acuciantes y no a satisfacer intereses económicos particulares, una dirección esta última estrechamente ligada al modelo socioeconómico imperante que, en la encrucijada que planteamos, hay que vigilar con atención.

La investigación traslacional

No obstante, la investigación biomédica no se limita al desarrollo de fármacos o dispositivos médicos. Ni mucho menos. Hoy se habla de «investigación traslacional» para reflejar que el paso de lo que sabemos a lo que hacemos no es tan simple como parece. Así, se consideran distintos tipos de traslación: de la investigación básica a la clínica, que comentábamos anteriormente, y de la clínica a la práctica habitual de los profesionales de la salud. Distintos factores influyen en dichos trasposos. Ofrecer la atención precisa al paciente adecuado en el momento idóneo supone discernir, entre multitud de datos y estudios, aquello que mejor conviene a un paciente concreto con sus preferencias, valores y circunstancias. Las guías de práctica clínica, las revisiones de los estudios publicados, la síntesis cuantitativa de dichos estudios (metaanálisis), tan en boga actualmente, ayudan a los profesionales a separar el grano de la paja y a retener aquello importante y probado. Pero no hay guías para el manejo del paciente con distintas enfermedades, con patología múltiple. El cómo se aplican los resultados de la investigación a la práctica cotidiana supone introducirse en otros campos de investigación bien relevantes, pues de poco sirve un gran progreso en el laboratorio si después no hay su traslación práctica y generalizada para todos aquellos pacientes que pueden sacar provecho del mismo. A las evaluaciones de efectividad y seguridad que nadie cuestiona, hay que añadir, necesariamente, en sistemas sanitarios públicos de cobertura universal (a toda la población), consideraciones sobre el coste-efectividad, el verdadero valor añadido a las alternativas existentes y la disposición social a pagar por estas innovaciones.

Cambios sociales y éticos

Hemos conceptualizado distintos términos relacionados con la investigación y la necesaria traslación, que decíamos, del saber al hacer. Veamos ahora, volviendo la vista atrás, los cambios surgidos desde la Segunda Guerra Mundial. Esta, recordarán, termina con los juicios de Núremberg a los jerarcas del nazismo, pero también con la condena de prácticas inmorales de la investigación médica. De aquí surge el que se conoce como Código

de Núremberg, que recoge los principios éticos de la investigación en personas (la predominancia de la ética sobre la ciencia y de la necesidad imperiosa del consentimiento informado para todo participante voluntario en una investigación médica). Podría pensarse que solo los nazis actuarían de esta forma, pero Henry K. Beecher, también un gran estudioso del efecto placebo, denunciaba en 1966 distintas investigaciones científicas realizadas en Estados Unidos con escasa ética y respeto a los principios que deben regir cualquier investigación en humanos.⁷ Dos años antes se había publicado la primera versión de la declaración de Helsinki elaborada por la Asociación Médica Mundial.⁸ A pesar de estos casos, declaraciones y principios, poco después se destapaba el famoso escándalo que afectó al servicio de salud pública de Estados Unidos, el experimento Tuskegee (1932-1972), que, en aras de conocer la historia natural de la sífilis en sus estadios más avanzados, había privado de tratamiento con penicilina a más de seiscientos aparceros afroamericanos de Alabama. Como consecuencia se elabora el informe Belmont, que ha influido internacionalmente en el desarrollo legal de la ética —bioética— de la investigación en humanos.⁹ Todas estas fuentes documentales se pueden encontrar en la página web del Comitè de Bioètica de Catalunya,¹⁰ donde hay todo un apartado sobre la investigación y donde, entre otros documentos, hay uno relativo a lo que la ciudadanía debe saber acerca de la investigación biomédica.¹¹

Pero suceden más cosas a lo largo de este periodo comprendido entre 1945 y 1975 —hasta la primera gran crisis del petróleo— conocido hoy como el de los años dorados del capitalismo, cuando la mayoría de países desarrollados presentan un crecimiento económico sostenido y las desigualdades sociales se reducen como en ningún otro ciclo histórico anterior y se establecen lo que ha pasado a denominarse el estado de bienestar. Son también unos años dorados en la medicina: vacuna contra la polio y otras infecciones infantiles, antibióticos, trasplante de órganos, cirugía cardíaca extracorpórea, etc. Un sociólogo de la ciencia, Robert Merton, caracterizaba por entonces el *ethos* (el conjunto de rasgos éticos que conforman el carácter o la identidad de una persona o un colectivo) de los investigadores científicos en los cuatro principios siguientes: el comunismo o el compartir, en el sentido de que el conocimiento es un bien público, siendo la colaboración imprescindible y el

secretismo su contrario; el universalismo, propio de la ciencia, cuyos postulados y resultados son independientes de regímenes o características del investigador; el desinterés, es decir que las instituciones y los investigadores persiguen la verdad y no un provecho; y, finalmente, el escepticismo organizado que corresponde al escrutinio entre pares de los métodos y hallazgos obtenidos,¹² su replicación y, siguiendo a Karl Popper, su falsabilidad.

Sin embargo, a partir de los años ochenta, no siendo casual la coincidencia con la liberalización económica y financiera que durante este periodo impulsaron Margaret Thatcher y Ronald Reagan, se introducen legislaciones que permiten a los investigadores apropiarse de los resultados derivados de las investigaciones financiadas con fondos públicos o la adjudicación de la primera patente a un organismo vivo modificado genéticamente. Del CUDOS de Robert Merton se ha pasado a lo que se denomina una «ciencia posacadémica», cuyo *ethos* está caracterizado por la apropiación del conocimiento (patentes), un conocimiento muy dirigido a resolver problemas prácticos locales; menos ciencia especulativa; una gestión jerárquica de la ciencia, a menudo autoritaria y con amplios poderes; y una investigación comisionada en el sentido de externalizar encargos en busca de la utilidad práctica y bajo el dominio de expertos con distintas funciones.¹³ Se han sustituido unos principios por otros y esto ha llevado a un conjunto de problemas, no solo sociales y éticos, sino incluso metodológicos.

La competencia entre investigadores por unos fondos limitados es ahora más feroz que nunca, y en el ámbito académico y hospitalario la investigación se valora más que una buena docencia o asistencia. La métrica del engañoso factor de impacto sirve para lustrar carreras profesionales y las instituciones y los investigadores, con sus gabinetes de comunicación, puján para publicar sus hallazgos y generar así expectativas que atraigan la atención y, con ella, los recursos, a pesar de que sean estudios preclínicos o de aplicación práctica muy incierta. Orbitando en torno a esta transformación encontramos las universidades emprendedoras, las *spin-off* académicas, el rol de consultores empresariales de algunos eminentes profesores y profesoras, el reclutamiento de pre o posdoctores para desarrollar líneas de investigación subvencionadas o esponsorizadas, los derechos de propiedad intelectual y los derechos de autor que pueden suponer, la colaboración entre universidades e industria,

los partenariados públicos y privados, las redes globales, los equipos y centros multidisciplinarios y la métrica creciente en las evaluaciones del desempeño y resultados de las universidades y centros de investigación.¹⁴

Mala conducta científica y retracción de artículos científicos

Como consecuencia no ha de extrañar que se hayan incrementado los casos de mala conducta científica, entendida esta como la distorsión intencionada del proceso investigador con la fabricación o falsificación de datos, texto, hipótesis o métodos, o el uso no reconocido del trabajo de otro investigador o publicación. Estamos hablando pues de fabricación, falsificación o plagiarismo, siendo estas conductas más frecuentes hoy en día, tanto por las incesantes presiones para publicar y conseguir fondos externos y así poder prosperar en la carrera investigadora, como también por la mayor facilidad que ofrecen las tecnologías de la información y comunicación (que a la vez también permiten su mejor detección). Como consecuencia se puede observar un incremento de artículos científicos en que alguno de los autores, las instituciones a las que pertenecen o los editores de la revista científica en que se ha publicado el artículo, se retractan del mismo. En los últimos diez años el número de artículos retraídos, retirados, se ha multiplicado por diez.¹⁵ Aunque sigue siendo un porcentaje pequeño, hay un inquietante denominador (investigadores, publicaciones) que sigue creciendo: la mayor parte de retracciones no son por errores que a cualquiera le pueden suceder, sino por fraude, mientras que el plagiarismo sigue avanzando,¹⁶ al igual que la publicación duplicada, práctica consistente en publicar unos mismos resultados en diferentes revistas con algunos cambios en el texto o en el orden de los autores.

Un listado de artículos científicos ampliamente citados y que posteriormente han sido objeto de retracción por parte de sus autores o editores estaría encabezado por un famoso artículo de Andrew Wakefield que pretendía mostrar una (falsa) relación entre la vacuna antivírica (sarampión, rubeola, paperas), una enterocolitis y el trastorno del espectro autista. No solo había fraude, sino también unos conflictos de interés no declarados. La retracción la impulsaron

algunos de los autores y el mismo editor de la revista *The Lancet*, donde se había publicado la investigación fraudulenta. Y podríamos cerrar esa lista (a día de hoy) con un caso más reciente que tuvo gran resonancia, el del investigador surcoreano Hwang Woo-suk, héroe nacional después proscrito, que pretendía demostrar en sus trabajos haber clonado células embrionarias humanas, cosa que no consiguió, añadiéndose a ello la obtención de óvulos de las becarias que trabajaban para él. Un caso más de chovinismo, como el que enfrentó a Louis Pasteur y Robert Koch en el siglo XIX, aún presente en el campo científico, en ese afán de conseguir la primacía que la ciencia otorga (*the first takes all*). Entre ambos casos encontraríamos otros que han sido ampliamente citados. No deja de llamar la atención que, en este listado de artículos originales retirados, la mayor parte de ellos por fraude, hayan sido publicados en revistas científicas de gran renombre, lo cual se comprende fácilmente pues no es solo el afán de publicar, sino de publicar en las mejores revistas, pues un artículo en *Science*, *Nature* o el *New Engl J Med* puede suponer un gran salto en una carrera profesional.

La crisis de reproductibilidad: causas y soluciones

Pero hay otra problemática, en parte consecuencia de todo lo dicho: la denominada «crisis de reproductibilidad»,¹⁷ es decir, el número creciente de trabajos publicados que cuando otro grupo o investigador los replica, al reproducirlos, no dan los mismos resultados, ni tan siquiera parecidos. No es un tema baladí: la replicación de los trabajos no solo añade solidez a las pruebas, sino que, además, constituye uno de los pilares del método científico. Cada vez son más los científicos que consideran esta falta de reproducibilidad como una crisis de gran relevancia. En parte puede deberse a ese afán de publicar: publica o perece, o mejor, publica o desaparece (el *publish or perish*). Es tan desmedida esa pasión que están proliferando revistas, con toda la apariencia de revistas científicas, denominadas «depredadoras», sin revisión por semejantes (*peer-review*) y que solo persiguen ganar dinero de los incautos investigadores que pagan por publicar.¹⁸

Otra falacia común, especialmente en las ciencias biomédicas donde siempre se mantiene algún grado de incertidumbre y se requiere el uso de la estadística, es el exceso de dependencia en lo que ha venido a llamarse significación estadística, la famosa «p» de Ronald Fisher (1890-1962). Esta se interpreta, convencionalmente, como significativa cuando el valor es inferior a 0,05 y en su búsqueda algunos investigadores pierden el aliento. La interpretación de dicha «p» lleva, erróneamente, a concluir sobre la certeza de los resultados. Nada más lejos de la verdad. Hay que diferenciar, siempre, entre la significación estadística y la significación clínica, siendo esta una confusión muy imperante en medicina. El valor de «p» no es ninguna medida sobre la verdad o verosimilitud de la hipótesis evaluada, como tampoco sobre la magnitud del efecto o la importancia de los resultados.¹⁹ Hay también lo que se conoce como el «sesgo de publicación», responsabilidad de investigadores y revistas científicas, que da preferencia a los artículos con resultados favorables. Al igual que nadie se plantea replicar el trabajo de otros (¿para qué? ¿qué originalidad tendría?), nadie quiere publicar resultados negativos, donde no se encuentra el beneficio esperado. ¿Qué interés puede haber en un resultado negativo? ¿Quién lo publicará? Pero lo hay, ni que sea para que algún otro no vuelva sobre lo mismo o para que cuando se realiza una síntesis de diferentes estudios no se sobrestime el beneficio, pues en estos casos se debe evaluar siempre cuán grande es el sesgo de publicación.

Este fallo en la replicación de los estudios científicos puede responder a diversas causas, obviamente en el estudio primario, el que se pretende reproducir. Puede ser un mal control de los sesgos, es decir, no tener en cuenta la vigilancia de aquellos factores o elementos que pueden conducir al error; un bajo poder estadístico o un insuficiente número de casos; la falacia anteriormente comentada con la interpretación de la probabilidad en el valor de *p*; la misma reproducibilidad que el investigador debería llevar a cabo en sus propias investigaciones; o la publicación del artículo sin una clara descripción metodológica o articulado a partir del *HARKing* por sus siglas en inglés (*hypothesizing after the results are known*): plantear la pregunta una vez se tienen ya las respuestas.²⁰ El recientemente publicado manifiesto por una ciencia que sea reproducible plantea toda una serie de recomendaciones y, lo que resulta también importante, dentro de los dife-

rentes actores, observar el máximo celo: los investigadores, las revistas científicas (editores) y los financiadores de la investigación. Así, para poner un ejemplo, el registro de estudios clínicos y la publicación abierta, de acceso libre, es un tema donde las revistas y editores tienen un papel predominante, mientras que los temas metodológicos son, en primera instancia, responsabilidad de investigadores y financiadores de la investigación.

El impacto de la innovación en el presupuesto sanitario

Finalmente, por el mismo sesgo que poseo, no puedo dejar de mencionar la presión que la investigación biomédica y la innovación resultante genera en los presupuestos sanitarios, más aún si se trata de un sistema sanitario público que cubre a toda la población, a cada individuo, desde el útero a la tumba, con un amplio catálogo de prestaciones y con un limitado copago. Se mire como se mire, en cualquier tipo de sistema sanitario se puede comprobar que, si se analiza el incremento anual del gasto, entre el 30% y el 60% del mismo es a causa de la innovación tecnológica y la intensificación en un mismo individuo o proceso.²¹ No se debe a factores demográficos (sea inmigración o envejecimiento) o inflacionarios (una mayor inflación en los servicios sanitarios), ni tampoco a cualquier otro factor que se puede considerar. El factor que explica el mayor porcentaje de incremento del gasto es la innovación tecnológica en fármacos y productos sanitarios y su acúmulo. En nuestro país, el grupo de economía de la salud de la Universitat Pompeu Fabra ha estudiado también la repercusión de la innovación en el incremento del presupuesto sanitario, llegando a las mismas conclusiones y porcentajes.

Los problemas actuales de la investigación; el precio con el que salen al mercado las innovaciones tecnológicas y lo poco que tienen que ver con los costes y fracasos de la investigación, sino más bien con las leyes del mercado (el precio que este aguante); el *marketing* desbocado; las patentes y los conflictos de interés, que más que una excepción pasan a convertirse en regla..., toda esta situación es, a mi entender, insostenible, más aún si entendemos la sostenibilidad como la capacidad de traspasar a nuestros descendientes, ya no un

mundo mejor, sino, como mínimo, no peor de como nuestra generación lo ha encontrado.

Conclusiones

En definitiva, y para concluir, no se puede examinar la investigación científica al margen de los cambios sociales, económicos y tecnológicos que tienen lugar. La investigación biomédica, a nuestro entender, se encuentra en una encrucijada. La competitividad creciente y los incentivos que con facilidad inducen a malas prácticas, la situación de la propiedad intelectual hoy en día, los conflictos de interés, las deficiencias en el diseño y metodología de los estudios preclínicos y clínicos, la crisis de reproductibilidad, suponen una creciente problemática que hay que paliar o prevenir; sino, erraremos el rumbo.

Pensarán ustedes: «¡Menuda visión tan pesimista se ha mostrado en este escrito!». No obstante, en un mundo tan ufano de sus logros, conviene plantear las cautelas necesarias que lleven a una reflexión y una acción comedidas. Favorecer la buena ciencia no puede ser pesimista, sino más bien lo contrario. Con el símil del vaso y de si está medio lleno o medio vacío, se olvida que lo más importante es su contenido. Volviendo a la encrucijada, mejor no equivocarse la elección, pues ya sabemos hacia dónde nos conduce el rumbo actual.

Por último, quiero agradecer a Gaietà Permanyer Miralda sus comentarios a una versión previa de este texto. Las opiniones expresadas en el mismo son de su autor y en ningún caso pueden atribuirse a la institución donde trabaja.

Notas

1. Pons JMV, Adam P. La investigación biomédica en la encrucijada y vías de salida. Med Clin. 2017. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.med-cl.2017.12.013>.

2. https://en.wikipedia.org/wiki/Pasteur%27s_quadrant.
3. Chalmers I, Bracken MB, Djulbegovic B, et al. How to increase value and reduce waste when research priorities are set. *Lancet*. 2016; 387: 1573-1586.
4. Freedman LP, Cockburn IM, Simcoe TS. The economics of reproducibility in preclinical research. *PLoS Biol*. 2015; 13: e1002165. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pbio.1002165>.
5. Pons JMV, Permanyer-Miralda G, Camí J, et al. La experimentación animal y el progreso de la medicina. *Med Clin*. 2014. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.medcli.2014.03.021>.
6. Pons JMV. Inversión pública y beneficios privados: a propósito de los nuevos antivirales de acción directa contra la hepatitis C. *Gestión Clínica y Sanitaria*. 2015; 17(1).
7. Beecher HK. Ethics and clinical research. *New Engl J Med*. 1966; 274: 1354-1360.
8. http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/_Sistema_de_salut/CBC/recursos/documents_tematica/helsinki.pdf.
9. http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/_Sistema_de_salut/CBC/recursos/documents_tematica/belmont.pdf.
10. <http://canalsalut.gencat.cat/ca/sistema-de-salut/comite-de-bioetica-de-catalunya/>.
11. http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/_Sistema_de_salut/CBC/recursos/documents_tematica/guia_recerca_llarga.pdf.
12. Merton RK. The normative structure of science. En: Storer NW, editor. *The Sociology of Science*. Chicago: The University Chicago Press; 1973.
13. Rodriguez V. Merton and Ziman's models of science: the case of biological and similar material transfer agreements. *Science and Public Policy*. 2007; 34: 355-363.
14. Muller JZ. *The tyranny of metrics*. Princeton University Press. New Jersey, 2018.
15. Hall J. Towards a taxonomy of research misconduct: The case of business school research. *Research Policy*. 2018. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.respol.2018.03.006>.
16. Fang FC, Steen RG, Casadevall A. Misconduct accounts for the majority of retracted scientific publications. *PNAS*. 2012; 109(42): 17028-17033. Disponible en: www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1212247109.
17. Harris R. Rigor mortis. How sloppy science creates worthless cures, crushes hope, and wastes billions. Nueva York: Basic Books; 2017.
18. Bagues M. A walk on the wild side: «Predatory» journals and information asymmetries in scientific evaluation. *Research Policy*. 2018. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.respol.2018.04.013>.
19. Goodman S. A Dirty Dozen: Twelve P-Value Misconceptions. *Semin Hematol*; 45: 135-140.
20. Munafo MR, Nosek BA, Bishop DVM, et al. A manifesto for reproducible science. *Nature Human Behaviour*. 2017; 1: 0021. DOI: 10.1038/s41562-016-0021.
21. Sorenson C, Drummond M, Khan BB. Medical technology as a key driver of rising health expenditure: disentangling the relationship. *ClinicoEconomics and Outcomes Research*. 2013; 5: 223-234. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/CEOR.S39634>.

Enfermedad de Alzheimer: un modelo de investigación biosocial basado en la cooperación, la competencia y la excelencia

Mercè Boada

Directora médica de la Fundació ACE

Las enfermedades neurodegenerativas son consideradas enfermedades complejas porque no se deben a una sola causa. Su presentación clínica tiene múltiples y variadas expresiones que aparecen en tiempo y formas diferentes, como la enfermedad de Alzheimer (en adelante, EA).

Si a tal variedad y riqueza clínica añadimos que la EA también presenta una gran complejidad genotípica —lo cual sabemos a través de los resultados del Genome-Wide Association Studies (GWAS), aportados por grandes consorcios colaborativos internacionales—, es fácil entender la dificultad que entraña encontrar alteraciones e interrelaciones entre los sistemas funcionales del cerebro causantes de su etiología, su potencial intervención terapéutica y una posible prevención.

Si hablamos de cifras, se observa un crecimiento ponderado y controlado en los países desarrollados. Por el contrario, en los menos desarrollados o en vías de desarrollo el incremento ya es exponencial.

Pese a los datos de prevalencia, comorbilidades y mortalidad de la EA, resulta significativo destacar que, según apuntaba Alzheimer's Disease International en su Informe Mundial sobre el Alzheimer correspondiente al año 2010, los mayores esfuerzos de inversión en investigación no se correlacionan directamente con la gravedad de las enfermedades crónicas y discapacitantes. En este sentido, una comparativa entre la inversión en la investigación en cáncer, enfermedades cardiovasculares y EA puede poner de manifiesto un claro desequilibrio, indicando que se invierte treinta veces más en investigación sobre el cáncer y quince veces más en investigación sobre enfermedades car-

diovasculares que no sobre la EA. En este contexto, parece que no se evidencia una clara prioridad en los recursos en la investigación contra la llamada «epidemia del siglo XXI», y añadido otro gravamen, pues es una enfermedad con clara diferenciación de género, ya que se asienta en mujeres con EA alrededor de un 70%, y en cuidadoras de estos pacientes, un 70% mujeres y con un envejecimiento (*old-old*) femenino. El Alzheimer es una mujer de mujeres a las que las cuidan las mujeres y donde los escenarios sociales y de salud no están focalizados en las mujeres.

Actualmente el diagnóstico de la EA es clínico. Está sustentado en la alteración de las funciones cognitivas que, en la EA clásica, afectan la memoria, el lenguaje oral y escrito, el cálculo, la capacidad para la toma de decisiones y su ejecución. Alteraciones que, de forma progresiva, incapacitan a la persona para resolver sus problemas cotidianos y vivir de forma independiente. A esto hay que sumar los trastornos de conducta y de estado de ánimo, cuya temprana aparición dificulta el diagnóstico. En este estado, la demencia es el signo de identidad de la EA.

La ruta asistencial para obtener un diagnóstico (robusto) es que los pacientes acudan a centros de referencia expertos (unidades de memoria), derivados por los médicos de familia o especialistas ante quejas persistentes de pérdida de memoria percibida por el propio paciente, por su entorno familiar o por el médico de cabecera.

Una buena anamnesis, realizada con un buen informador, dirigida a detectar los déficits cognitivos relacionados con la actividad diaria de la persona y contrastada con la información que aporta el propio paciente, seguida de una exploración neurológica amplia, focalizada en las funciones corticales superiores y complementada por una extensa exploración neuropsicológica, aportan los datos necesarios para llegar a un diagnóstico, en la mayoría de los casos.

Este proceso diagnóstico debe ser sustentado con una evaluación socioeconómica del entorno familiar, para que la gestión del caso esté centrada en las necesidades de la persona y sus allegados, acompañándolos durante todo el proceso clínico.

En un centro de referencia especializado, como la Unidad de Diagnóstico de Fundació ACE, se efectúa el diagnóstico fenotípico durante dos horas de atención directa con la persona afectada y un familiar.

Fundació ACE es una entidad proveedora de servicios de la Red Pública del Departament de Salut, concertada por CatSalut. Es una fundación privada, sin ánimo de lucro, que integra en su equipo multidisciplinario a especialistas en neurología, geriatría, neuropsicología y psicología clínica y trabajo social.

Esta propuesta holística para el abordaje de las demencias, y en particular de la EA, nos ha permitido poner en práctica las directrices y objetivos recomendados en el *Modelo de atención a las personas con trastornos cognitivos y de la conducta en el sistema sociosanitario* (Pla de Salut, Quadern 10. Boada et al., 1998), focalizada en la atención «centrada en la persona» y su participación en la toma de decisiones en el proceso diagnóstico (*patients empowered*). Esto incluye decisiones terapéuticas como participar en investigaciones con nuevos fármacos o en ensayos clínicos, o dar su consentimiento para estudios genéticos y pruebas con biomarcadores que nos permitan llegar a un diagnóstico etiológico.

El conjunto de la acción institucional de la Fundació ACE se rige por los valores de la excelencia, la pasión por la calidad y el rigor en el trabajo. La responsabilidad con las personas, la vocación, la resiliencia y la capacidad de innovación son también pilares de la fundación. Tiene un compromiso con las personas que se traduce en su vínculo con los ciudadanos y ciudadanas, con la ciencia y con su propio equipo de trabajo, del que valora y respeta su pluralidad e independencia, fomentando el crecimiento personal y el desarrollo profesional de cada uno de sus miembros. En este sentido, Fundació ACE facilita el tiempo y los medios a los profesionales que quieren compaginar la actividad clínica con la investigación y apuesta por una política de recursos humanos que favorece la conciliación entre la vida laboral y la vida personal, donde la calidad de vida de la parte más afectada es el centro y objetivo, para conseguir el respeto y la preservación de una vida digna.

Los avances en biotecnología y proteómica han aportado nuevos elementos a introducir en el algoritmo diagnóstico, consensuados y recomendados

por grupos de expertos internacionales en forma de guías y criterios diagnósticos, no solo de EA, si no en las formas iniciales o prodrómicas de una demencia.

La neuroimagen estructural o funcional permite confirmar la presencia de signos radiológicos concluyentes de enfermedad neurodegenerativa tipo Alzheimer u otras demencias relacionadas (atrofia cortical de predominio posterior, aumento del volumen ventricular y atrofia de hipocampo). Los estudios funcionales con 18-FDG-PET detectan, a través de la alteración del metabolismo de la glucosa, áreas con bajo gasto energético por pérdida neuronal que caracterizan o bien la EA, o bien las demencias frontotemporales.

Los estudios de neuroimagen molecular con radio-trazadores desarrollados después de la llegada a la escena del Pittsburgh Compound-B (PIB) y sus derivados activos permiten visualizar la presencia y carga de B-amiloide en el cerebro *in vivo*.

A partir del año 2000, la nueva era del diagnóstico molecular ha cambiado la percepción y abordaje de las demencias, con el foco puesto en el diagnóstico precoz de personas de riesgo y en la búsqueda de fármacos modificadores del curso de la enfermedad. Tanto los trazadores de B-amiloide como de la proteína tau y el desarrollo de trazadores de neuroglia han hecho aflorar la necesidad imperiosa e incuestionable de invertir en investigación de excelencia en el campo clínico, básico y social.

Nuestro reto es conseguir un sistema sanitario presidido por la equidad, sin discriminación por edad, género y condición económica, y llegar a un equilibrio de sostenibilidad de uno de los mayores problemas de salud que afrontaremos en este siglo: la dependencia y la soledad.

La realidad actual de las necesidades emergentes de esta población, integrando lo inmediato y lo futuro en materia de investigación, se concreta en tres grandes áreas: atención clínica, investigación molecular e investigación ético-legal.

La primera, por proximidad, es la Atención Primaria. El manejo diario de estos profesionales tiene un papel relevante, por no decir crucial. En los médicos de familia recae la detección sutil del declinar cognitivo y funcio-

nal. A pesar de la constricción económica endémica de nuestro sistema público de salud, pongo de relieve la excelente planificación territorial y la calidad de la atención que presta este colectivo.

Su implicación y actitud proactiva en el diagnóstico de la patología cognitiva mejoraría si los sistemas de salud de Europa, no solo de nuestro país, invirtieran aumentando la ratio médica/habitante; en el tiempo dedicado al diagnóstico; en horas de formación especializada y, sin lugar a dudas, en investigación de plataformas *e-tech* en la práctica diaria. La neuropsicología y la atención continuada virtual de procesos crónicos complejos son las dos grandes áreas a explorar, con objetivos bien definidos, para reducir carga y mejorar la calidad asistencial.

Pero pasemos a la investigación básica y/o molecular. El desarrollo de la investigación molecular en el campo de la genética nos llevará, más pronto que tarde, a los tratamientos personalizados. Para ello, hemos de crear una cultura de consorcio, compartir datos —*Big Data*— y fomentar una visión «open access» del conocimiento acumulado, a fin de alcanzar, gracias a una tecnología cada vez más precisa y de más bajo coste, una velocidad de cruce-ro que genere datos casi a tiempo real.

El desarrollo de marcadores moleculares predictivos y diagnósticos fiables, asumibles, no invasivos y de uso generalizado es aún una asignatura pendiente, un reto que todavía no está al alcance de nuestras manos.

A pesar de ello, quedarnos al margen de esta área de investigación por un criterio reduccionista económico, por una visión «miope» de la inversión, es una decisión que nos dejaría en una posición de no retorno. Todos —las personas afectadas, las personas en riesgo y los investigadores— seríamos perdedores. Perderíamos conocimiento, talento y competitividad académica, así como posibles tratamientos.

Como enfermedad crónica que es, asentada en la séptima década de la vida, la EA aún es hoy el paradigma de la aceptación generalizada del proceso natural al que todos estamos abocados. Una consideración que, corroborada por la falta de un tratamiento eficaz, no solo nos conduce a un nihilismo terapéutico, sino también social.

La pérdida del «yo» está suplantada por otro «yo» —la familia, el médico, la sociedad— que toma decisiones relativas a las personas afectadas, desnudándolas en ocasiones de su dignidad social y personal.

Este «vacío» se controla y llena en los núcleos familiares bien estructurados y con responsabilidades definidas de cuidado respecto a la persona afectada. Por el contrario, las situaciones de esta índole explotan de forma incontrolada y sin estrategias de contención planificadas en núcleos familiares más frágiles, poco informados o desinformados donde la realidad está distorsionada por la «normalidad» aceptada del proceso patológico.

Los aspectos éticos relativos al consentimiento informado de pruebas, tratamientos de investigación o ingreso residencial son un tema que ha de estar más a la vista y que se ha de tratar desde la Atención Primaria y especializada. No es un asunto banal, pero queda reducido a centros y unidades expertas.

Incluyo la urgente necesidad de inversión en investigación social y jurídica para dar respuesta a necesidades concretas y protección jurídica en casos de pacientes jóvenes con diagnóstico de demencia, familias con poco contacto personal o casos de malos tratos o abuso económico. Situaciones que se producen contra personas que presentan una alteración cognitiva y que son objeto de abandono por ello.

Retomando la importancia de invertir en investigación en la EA, esta insuficiente inversión puede explicarse —pero no justificarse— por la existencia de varios factores concomitantes: déficit de dilucidación de datos previos; existencia de varias hipótesis sobre el origen de la enfermedad, que están en fase de verificación; la falta de resultados en la búsqueda de tratamientos farmacológicos eficaces; la escasa presión que aún ejercen los enfermos de Alzheimer o sus familiares, absorbidos por una realidad muy demandante de atención permanente; la escasez de los presupuestos públicos dedicados a la investigación, en general; y la falta de estímulos (leyes de mecenazgo, fiscales y de otro orden) en el sector privado y los particulares para que inviertan en investigación. Todo ello hace que exista una escasez del global de recursos destinados a la investigación en esta patología.

Existiendo causas exógenas y endógenas que condicionan el devenir de la enfermedad, parece que lo más indicado es efectuar un abordaje integral también en el campo de la investigación. Por ello, la Fundació ACE se plantea la investigación con una visión holística que tiene en cuenta varias líneas de trabajo: básica, aplicada, clínica y social; que es consciente de la necesidad de contar con una perspectiva amplia y poliédrica y, por tanto, de la necesidad de establecer convenios para llevar adelante proyectos comunes con universidades, asociaciones, otras instituciones de investigación, centros sanitarios y compañías farmacéuticas y biotecnológicas.

A título de conclusión y mensaje para debatir recomendaría que, en primer lugar, se incorporara la investigación como un área cercana a la ciudadanía con beneficios muy palpables a corto y medio plazo. No es una rareza circunscrita a laboratorios y universidades, sino una realidad tangible y necesaria que pasea por nuestra ciudad y vive con nosotros para mejorar nuestra calidad de vida y mantener el respeto a nuestra dignidad y voluntades que como personas tenemos desde que nacemos hasta nuestro punto final.

La enfermedad de Alzheimer requiere entender a la persona y su entorno, incluir todos los aspectos que definen su personalidad, estilo de vida, voluntades y creencias en el manejo de su diagnóstico. Fundació ACE se define como una institución que trabaja con personas, por las personas y para las personas, siendo el binomio paciente y familia el centro y motivo que nos impulsa a conseguir la excelencia en nuestro trabajo.

Bibliografía

- Boada M, Robles A. Documento Sitges. Capacidad para tomar decisiones durante la evolución de una demencia: reflexiones, derechos y propuestas de evaluación. Barcelona: Glosa; 2009.
- Boada M, Tárraga L, Hernández I, et al. Design of a comprehensive Alzheimer's disease clinic and research center in Spain to meet critical patient and family needs. Fundació ACE Alzheimer Research Center and Memory Clinic. *Alzheimers Dement*. 2014(3); 10: 409-415.

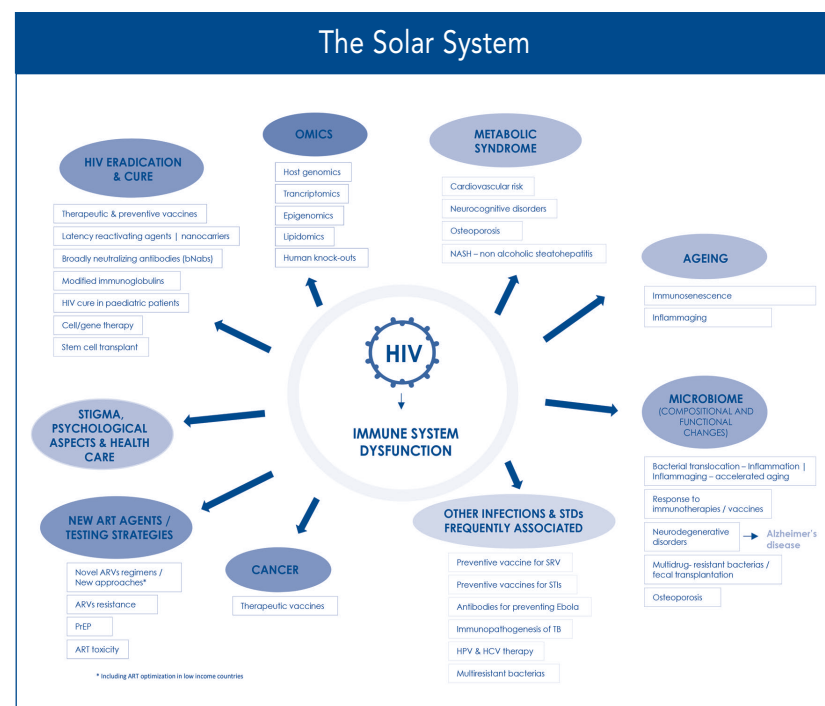
Cañabate P, Martínez G, Rosende-Roca M, et al. Social Representation of Dementia: An Analysis of 5,792 Consecutive Cases Evaluated in a Memory Clinic. *Alzheimers Dis*. 2017(4); 58: 1099-1108.

Evolución de la investigación sobre el sida hacia otras enfermedades vinculadas

Bonaventura Clotet

Director de IrsiCaixa

Quisiera iniciar este texto con un esquema explicativo sobre el sida y toda la investigación que genera a su alrededor, emulando el funcionamiento del sistema solar.



Este esquema sitúa simbólicamente como centro del «sistema solar» el sistema inmunitario que, una vez alterado y con disfunciones diversas, debido a la infección por VIH, desencadena una serie de trastornos que conducen a una gran diversidad de enfermedades. Algunas de ellas aparentemente muy alejadas del sida, pero siempre vinculadas al trastorno del sistema inmunitario. Esto nos ha permitido iniciar una investigación muy diversificada en un amplio abanico de enfermedades que afectan a toda la sociedad. Esta gran diversidad de patologías está representada en forma de círculos (planetas) alrededor del Sol. De aquí el hecho de haber escogido el nombre del sistema solar para resumir el alcance de toda nuestra investigación actual.

Tomar como eje la afectación inmunitaria nos ha ayudado a explicar a la sociedad que hay que dar apoyo a la investigación sobre el sida, pues gracias al avance en el conocimiento de la etiopatogenia de esta enfermedad hemos avanzado en el estudio de muchas otras enfermedades.

Esta información ha sido muy útil para todas las actividades de *fundraising* para investigación, pues lamentablemente el sida todavía está estigmatizado y muchas personas no quieren ayudar a la investigación en este campo. Para cambiar este punto de vista ha sido clave poder explicarles el siguiente relato. Conocer bien cómo el sistema inmunitario sufría la acción destructiva del VIH y las consecuencias que se derivaban nos ha llevado a poder estudiar muchas otras enfermedades, aparentemente muy alejadas del sida pero con el vínculo de la disfunción inmunitaria. En algunos «planetas», como el Alzheimer o las bacterias multirresistentes a la mayoría de antibióticos, o en muchos otros, el hecho de adentrarnos a ellos ha llegado a lo que llamamos «efectos metadisfunción inmune debidos al VIH». Por ejemplo, el VIH altera el sistema inmunitario y esto ocasiona un trastorno importante de la microbiota intestinal. La experiencia y conocimiento sobre la misma desarrollados por el equipo de Roger Paredes y Marc Noguera, en el IrsiCaixa, nos ha llevado a estudiar muchos de los trastornos posiblemente relacionados con nuestro microbioma.

A continuación, destacaré una pequeña muestra de la investigación más importante que estamos haciendo en todas estas «otras enfermedades» relacionadas con el VIH.

Como ya he mencionado el VIH destruye el sistema inmune y esto hace que se produzcan una serie de enfermedades. Por ejemplo, afecta al tejido linfoide asociado al intestino (GALT) de forma muy rápida durante las primeras semanas de infección; este hecho y el descenso progresivo de linfocitos CD4 a lo largo del tiempo en que la infección no recibe tratamiento, altera mucho el microbioma intestinal. Roger Paredes y su equipo iniciaron la investigación en este campo hace ya siete años. El trastorno de las bacterias promueve el predominio de los inflamatorios con el consecuente trastorno de la barrera mucosa y de la permeabilidad del intestino (*leaky gut*), pasando a la sangre los productos bacterianos (translocación bacteriana) y promoviendo la liberación de citosinas inflamatorias. La inflamación mantenida favorece la inmunosenescencia y el envejecimiento acelerado que conocemos como *inflamaging*.

El estudio del microbioma intestinal nos ha llevado a poder evaluar su papel en la recuperación de los linfocitos CD4 en los pacientes con tratamiento antirretroviral. La correlación entre las cifras bajas de CD4 y la poca diversidad y riqueza de la microbiota en la infección por el VIH ha hecho que iniciemos estudios para ver el rol de los probióticos en la normalización de la respuesta con terapia antirretroviral.

El conocimiento de que una mayor riqueza y diversidad del microbioma intestinal y de que la presencia de ciertas bacterias, como el *Bifidobacterium lungo*, son responsables de una mayor eficacia de las inmunoterapias en el cáncer, nos hizo especular que en lo que hacía referencia a las vacunas podía ocurrir algo parecido. Podría ser que a más riqueza y diversidad de microbioma intestinal consiguiéramos una respuesta más inmunogénica a la vacuna terapéutica contra el VIH. A tal fin hemos empezado también estudios en modelos murinos para averiguar si un consorcio de bacterias muy beneficiosa (antiinflamatoria) podría tener impacto en mejorar la respuesta CD8 a las vacunas terapéuticas contra el sida.

Cambiando de planeta, y dirigiéndonos al de las vacunas, disponemos del modelo patentado por Julià Blanco y Jorge Carrillo, de IrsiCaixa, basado en el diseño VLP (*virus-like particles*). Esta vacuna nos está permitiendo desarrollar líneas de investigación muy prometedoras. Actualmente trabajamos en su aplicación preventiva y terapéutica a un amplio campo de enfermedades infec-

ciosas y de tumores. La modificación del virus del sida, eliminando el núcleo y, por tanto, su capacidad infectiva, pero no su capacidad inmunogénica, da lugar a un tipo de VLP. Las VLP son aparentemente una partícula viral (pseudovirus) y por ello las células dendríticas las capturan, procesan y presentan a los linfocitos T (MHC I y II), generando inmunidad humoral y celular. Las VLP ya eran conocidas, pero nuestra patente produce un aumento cien veces mayor de antígeno a la superficie de las VLP y por tanto una mayor respuesta inmunogénica a la que ya se conseguía con las VLP clásicas.

Es ilustrativo explicarlo diciendo que las VLP que hemos diseñado enseñan cien veces más la fotografía del virus que nuestro sistema inmunitario debe reconocer y destruir. Esto mismo conseguiremos con los neoantígenos de diferente tipo de tumores. Esperamos poder desarrollar vacunas terapéuticas contra el cáncer. Acabamos de empezar la prueba del concepto en el modelo murino para melanoma. Aquí se demuestra lo importante que es la colaboración entre distintos grupos para conseguir sinergias que beneficien a todos. El desarrollo de las vacunas contra el cáncer lo estamos haciendo en estrecha colaboración con el equipo del doctor Josep Tabernero y el Barcelona Supercomputing Center (BSC) de Mateo Valero.

Para terminar, he escogido otro planeta que también representa un excelente ejemplo de cómo podemos hacer llegar la investigación sobre una enfermedad, aparentemente tan concreta como el sida, a toda la sociedad. Quiero mencionar el trabajo realizado por el equipo de Xavier Martínez-Picado, de IrsiCaixa. Xavier y Nuria Izquierdo, investigadora sénior de su equipo, han conseguido describir cómo se disemina el VIH por todo el organismo. Estaba claro que era a través de las células dendríticas, pero se desconocía cómo estas capturaban el VIH. Xavier y Nuria encontraron que había un receptor, conocido como Siglect-1, en la superficie de las dendríticas que se unía a los gangliósidos de la envoltura del VIH y esto permitiría capturar el virus por la célula dendrítica. Es conocido que estas células capturan, en unas vesículas, el VIH y que, sin sufrir ningún daño, lo transportan hacia el tejido linfoide, donde se liberan. Una vez averiguado este mecanismo se pensó que quizá podrían construirse nanopartículas que en su exterior tuvieran el gangliósido y que, por tanto, pudieran ser capturadas tal como sucede con el VIH. Esto podría utilizar las dendríticas como transportadores de nanovehículos que en

su interior tuvieran distintas sustancias. Si administramos vacunas contra el VIH o fármacos reactivadores de la latencia viral en los reservorios, obtendremos una mayor eficacia. También podemos incluir, dentro de las nanopartículas, citostáticos, y entonces conseguiremos una menor cantidad y por ende una menor toxicidad, en definitiva mucha más eficacia (49-62). También podríamos utilizar bloqueadores de esta unión Siglect-1 con los gangliósidos para evitar la infectividad de otros virus. Curiosamente, el virus del Ébola tiene una cubierta rica en gangliósidos. El equipo de Xavier Martínez-Picado ha producido un anticuerpo que inhibe la captura del virus que causa esta terrible enfermedad que es el Ébola. Los virus mutan y podría ser que las vacunas en desarrollo contra esta enfermedad no cubriesen todas las variantes virales que van apareciendo; en cambio, un anticuerpo que inhibe la unión Siglect-1 y gangliósidos funcionaría ante todas las variantes. Así pues, podríamos disponer de un tratamiento preventivo ideal para el personal sanitario o militar que trabaja en zonas endémicas del Ébola.

Como he ido repitiendo a lo largo de este escrito, la investigación que hemos desarrollado en el campo del sida nos ha permitido aumentar mucho el conocimiento respecto a otras enfermedades aparentemente no muy relacionadas. Haciendo investigación sobre una enfermedad relativamente poco prevalente en nuestro entorno estamos avanzando en el control de patologías que afectan ampliamente a toda la sociedad.

La investigación en biomedicina —cuando es buena— permite avanzar en todos los campos interrelacionados y proporcionar pruebas de concepto que ayuden a aumentar el conocimiento relativo a muchas enfermedades. Por este motivo, siempre que desde el mundo de la investigación se pide ayuda a la sociedad a través de acciones de *fundraising* hay que saber transmitir que el apoyo recibido revertirá sobre un amplio abanico de enfermedades y que el filántropo no debe pensar que una enfermedad determinada no va con él. Por nuestra parte, los científicos debemos saber explicar bien que toda ayuda a la investigación en biomedicina revierte en una ayuda global a la sociedad.

Ahora solo nos hace falta una ley de mecenazgo que favorezca las donaciones. Esto nos permitiría dar un salto hacia delante y ser un gran país también en investigación.

Investigación biomédica en Cataluña: historia reciente, presente y deseos para el futuro

Manel Esteller

*Catedrático de Genética de la Universitat de Barcelona
y profesor de la ICREA*

Junto con la educación y la salud, el otro gran pilar de un país, que debe enfrentarse a una economía globalizada y en entornos sociales cambiantes, es la investigación. No se puede rebajar la financiación en ninguno de estos tres campos porque los tres son fundamentales para el crecimiento de la sociedad.

Debemos tener en cuenta que la investigación, además de generar conocimiento, genera un beneficio económico. Reducirla hace que el país se empobrezca. Contrariamente a lo que cabría pensar, es una herramienta de transformación social y financiera. Los investigadores son capaces de atraer recursos hacia un territorio provenientes de otros Estados, de asociaciones político-económicas como la Unión Europea, de agencias de investigación y fundaciones de todo tipo. Se establece un diálogo entre el investigador y la industria que, además de beneficiar al receptor de aquel invento o descubrimiento, procura riqueza económica. Si se recortan las inversiones en investigación, los afectados en primera instancia serán los investigadores, pero entonces, como «aves estacionales», lo que harán es migrar a regiones más «cálidas» —Estados Unidos, Alemania, Suiza, el Reino Unido...—, y los verdaderos afectados serán todo el tejido industrial y la masa laboral asociada (personal de soporte, administrativos, logística, etc.).

También debemos evitar que aquellas personas con capacidad económica y voluntad para ayudar al desarrollo científico del país terminen marchando o abandonando su empeño. Los mecenas y benefactores deben ser reconocidos, bien tratados y recompensados fiscalmente de forma adecuada, y se deben aprobar leyes que así lo establezcan. En Estados Unidos, el país número uno en investigación, los grandes millonarios destinan una buena parte de su patri-

monio a programas de investigación y por ello reciben exenciones de Hacienda que también deberíamos aplicar aquí. Un dato a recordar para aquellos a quienes les gusten las grandes cifras: la partida dedicada a investigación de los Presupuestos Generales del Estado no permitiría rescatar ni al banco más pequeño del mundo. Deberíamos tomar nota y, cuando disponemos de la capacidad de decidir qué se hace con nuestro dinero, invertir decididamente en investigación y conocimiento. Cataluña no puede depender tanto del turismo y debe diversificar su oferta económica. Tenemos mucho talento y conocimiento, pero debemos reconocer su tarea debidamente.

La frase siguiente, que todos hemos oído o leído alguna vez, es muy cierta: «un país no investiga porque es rico, sino que es rico porque investiga». La investigación no es cara; lo costoso es dejar de investigar, porque esto conlleva más enfermedades, más pacientes, más mortalidad, más morbilidad y más gasto sanitario. Cataluña ha contado con grandes investigadores desde el siglo XVIII —Antoni Gimbernat— hasta el siglo XX —Joan Oró, Josep Trueta o Moisès Broggi, entre muchos otros—. Este espíritu tendente al conocimiento y la innovación aún encuentra aliados gracias al apoyo privado de la gran empresa y las grandes fundaciones. En nuestro país, la apuesta por la investigación ha tenido en los últimos veinte años, además, una peculiaridad única y muy apreciada: los gobiernos de la Generalitat de Catalunya, de todas las tendencias políticas, han apostado por la investigación y han asumido responsabilidades decisorias. Cada uno ha aportado su granito de arena para intentar mantener un cierto nivel aceptable. Esta apuesta transversal para fomentar y consolidar la investigación catalana ha sido un rasgo característico de nuestra tierra. Buena parte del éxito de las dos últimas décadas en nuestro ámbito de investigación se debe a una inteligente aplicación del dinero derivado de la «burbuja» inmobiliaria y los fondos europeos FEDER, que permiten a ciertas regiones del continente dar un salto hacia delante en la calidad de su producción científica. Este último punto es ciertamente importante, ya que Cataluña siempre ha mirado a Europa para su investigación y muchos de los experimentos que hacemos en los laboratorios no se podrían realizar sin las ayudas de Bruselas aportadas por todos los Estados miembros. Aquí es interesante recordar que en la actualidad Cataluña aporta globalmente a Europa más dinero del que recibe, por lo que siempre será un *partner* deseado para nues-

tros conciudadanos y gestores de la Unión Europea. Además, figuras destacadas de la planificación científica en Europa han sido o son catalanes, como el doctor Andreu Mas-Colell —expresidente del European Research Council y exconsejero de Economía y Conocimiento de la Generalitat de Catalunya—, una auténtica figura académica imbuido de una verdadera pasión por la ciencia que en su momento incidió en las directrices políticas de investigación, o el doctor Octavi Quintana —director del Área Europea de Investigación de la Comisión Europea—, que también hizo una gran aportación.

Por tamaño y población, Cataluña podría hacer investigación de un nivel similar a la de países como Holanda, Dinamarca, Austria o algún cantón de Suiza, donde encontramos investigadores de la categoría del Premio Nobel y se desarrollan experimentos que cambiarán las ciencias biomédicas, químicas, físicas y matemáticas. Pero uno de los principales problemas es que no tenemos ni transferido este paquete de competencias desde el gobierno central, a diferencia, por ejemplo, del País Vasco, que sí puede gestionar libremente su investigación. A pesar de la limitada autogestión de los recursos dedicados a la investigación que nos viene impuesta desde fuera, desde Cataluña se han llevado a cabo iniciativas muy buenas. A continuación, expondré cuatro ejemplos: los premios CIRIT, la Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats (ICREA), los grandes centros de investigación y la Marató de TV3. Vamos por el primero.

La CIRIT (Comissió Interdepartamental de Recerca e Innovació Tecnològica) depende de la Generalitat. Una de sus principales misiones es fomentar el espíritu científico y la investigación entre la juventud. Los premios CIRIT se otorgan a los alumnos y alumnas de ESO, bachillerato y ciclos formativos de grado medio y superior por los trabajos de investigación que han llevado a cabo. Tienen como objetivo recompensar su esfuerzo y los de los centros que fomentan la participación en tales convocatorias. El acto de entrega de los premios —en donde coinciden alumnado, profesorado, familiares, amigos, políticos y científicos— es muy emotivo. La chica que con dieciséis años ve galardonado su trabajo sobre la fotosíntesis no olvidará ese día —como yo no lo he hecho tampoco—, y quién sabe si tal vez en un futuro doblará el rendimiento de ciertos cultivos utilizando la mitad de agua.

Otra herramienta rompedora originada en Cataluña y que ahora se intenta importar en otros territorios es el sistema ICREA. La Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats tiene como misión captar talento científico para Cataluña. Es un mecanismo dinámico que valora los méritos y cualidades investigadoras de los candidatos que lo soliciten. Se intenta elegir a los mejores investigadores científicos que quieran venir a trabajar a Cataluña. Este programa ha permitido contratar a excelentes profesionales andaluces, londinenses, milaneses o neoyorquinos... y, personalizando el comentario, si no se hubiese creado, yo todavía estaría investigando en Madrid. El punto fuerte de este modelo es que la posición de investigador no es permanente, sino que se somete a revisiones periódicas a fin de comprobar que estas incorporaciones dan buen rendimiento, son productivas y generan sinergias en su entorno.

Cataluña también dispone de centros de investigación biomédica de alto nivel reconocidos internacionalmente entre los mejores del mundo, como el Institut de Recerca Biomèdica (IRB), el Centre de Regulació Genòmica (CRG), el Institut de Ciències Fotòniques (ICFO) o la Barcelona Graduate School of Economics (BGSE). Incluso las fundaciones de investigación asociadas a los grandes hospitales están empezando a movilizarse buscando formas más imaginativas de estimular la investigación más cercana a los enfermos. Siempre es un orgullo ver que los centros mencionados figuran en las posiciones más destacadas de los *rankings* internacionales y que, además, establecen alianzas estratégicas muy importantes para la visibilidad de la investigación catalana con otras instituciones, como el Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nueva York, el Salk Institute de San Diego o el European Molecular Biology Laboratory de Heidelberg. Sin embargo, debemos recordar que, si bien es relativamente fácil inaugurar centros de investigación para generar rédito electoral en un momento dado, lo difícil es mantener su funcionamiento en el tiempo. Estos centros deben recibir un apoyo económico anual estable.

El cuarto modelo que quisiera destacar es la Marató de TV3. El mejor ejemplo de solidaridad y altruismo que rompe con falsos mitos sobre los catalanes. Esta maratón representa la contribución más generosa a la financiación de la investigación, con una sociedad civil que se pone al frente de un país para apoyar proyectos importantes y para estar más cerca de vencer una enferme-

dad. Con iniciativas como esta —que por sí sola ya justifica la existencia de TV3 como herramienta de servicio público—, Cataluña lleva veintisiete años recaudando fondos para la investigación, con casi 200 millones de euros que se han destinado a proyectos diversos de investigación biomédica. Tras el éxito del programa cada año, comienza el duro proceso de distribuir la ayuda de la manera más justa y exigir también un rendimiento de las investigaciones que se lleven a cabo con este apoyo. Recibir y dar. Dar y recibir. Como siempre hemos hecho.

A pesar de estas iniciativas, está claro que es insuficiente y que debemos seguir trabajando para fomentar una mayor conciencia de la necesidad de mejorar la investigación en este país y de conseguir más apoyo político en presupuesto público y en medidas fiscales incentivadoras, con un convencimiento claro de que es riqueza para todos, un conocimiento que redundará en un bienestar para las personas y, también, en un beneficio para la economía.

Relación de ponentes

- Mercè Boada, directora médica de la Fundació ACE.
- Bonaventura Clotet, director de IrsiCaixa y jefe del servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.
- Ezekiel J. Emanuel, catedrático de Ética Médica y Política Sanitaria de la Universidad de Pensilvania.
- Manel Esteller, catedrático de Genética de la Universitat de Barcelona y profesor de la ICREA.
- Pere Ibern, investigador del Centre de Recerca en Economia i Salut (Universitat Pompeu Fabra).
- Joan MV Pons, coordinador científico de AQuAS.

Títulos publicados

Cuadernos de Bioética

52. *Ética y promoción de la salud. Libertad-paternalismo*
51. *Una mirada ética en la gestión de conflictos*
50. *Pensar la maternidad*
49. *Publicidad y salud*
48. *Prioridades y políticas sanitarias*
47. *Ética y donación de plasma: una mirada global*
46. *Comités de Ética y consultores clínicos: ¿complemento o alternativa en la ética asistencial?*
45. *CRISPR... ¿debemos poner límites a la edición genética?*
44. *Crisis y salud mental en niños y jóvenes: ¿causa o consecuencia?*
43. *¿Debemos revisar el concepto de muerte?*
42. *Iatrogenia y medicina defensiva*
41. *Eutanasia y suicidio asistido*
40. *Ethical aspects of research with children*
39. *Discapacidad, nuevos enfoques y retos éticos a la luz de la Convención de la ONU*
38. *Ética, salud y dispendio del conocimiento*
37. *Determinantes personales y colectivos de los problemas de la salud*
36. *Ética y altruismo*
35. *Treinta años de técnicas de reproducción asistida*
34. *Ética de la comunicación corporativa e institucional en el sector de la salud*
33. *Alcance y límites de la solidaridad en tiempos de crisis*
32. *Ética y salud pública en tiempos de crisis*
31. *Transparencia en el sistema sanitario público*
30. *La ética del cuidado*
29. *Casos prácticos de ética y salud pública*
28. *La ética en las instituciones sanitarias: entre la lógica asistencial y la lógica gerencial*
27. *Ética y salud pública*
26. *Las tres edades de la medicina y la relación médico-paciente*
25. *La ética, esencia de la comunicación científica y médica*
24. *Maleficencia en los programas de prevención*
23. *Ética e investigación clínica*
22. *Consentimiento por representación*
21. *La ética en los servicios de atención a las personas con discapacidad intelectual severa*
20. *Retos éticos de la e-salud*
19. *La persona como sujeto de la medicina*
18. *Listas de espera: ¿lo podemos hacer mejor?*
17. *El bien individual y el bien común en bioética*
16. *Autonomía y dependencia en la vejez*
15. *Consentimiento informado y diversidad cultural*
14. *Aproximación al problema de la competencia del enfermo*
13. *La información sanitaria y la participación activa de los usuarios*
12. *La gestión del cuidado en enfermería*
11. *Los fines de la medicina*
10. *Corresponsabilidad empresarial en el desarrollo sostenible*
9. *Ética y sedación al final de la vida*
8. *Uso racional de los medicamentos. Aspectos éticos*
7. *La gestión de los errores médicos*
6. *Ética de la comunicación médica*

5. *Problemas prácticos del consentimiento informado*
4. *Medicina predictiva y discriminación*
3. *Industria farmacéutica y progreso médico*
2. *Estándares éticos y científicos en la investigación*
1. *Libertad y salud*

Informes de la Fundació

6. *La interacción público-privado en sanidad*
5. *Ética y biología sintética: cuatro corrientes, tres informes*
4. *Las prestaciones privadas en las organizaciones sanitarias públicas*
3. *Clonación terapéutica: perspectivas científicas, legales y éticas*
2. *Un marco de referencia ético entre empresa y centro de investigación*
1. *Percepción social de la biotecnología*

Interrogantes éticos

5. *Pedagogía de la Bioética*
4. *Repensar el cuerpo*
3. *La subrogación uterina: análisis de la situación actual*
2. *Afectividad y sexualidad. ¿Son educables?*
1. *¿Qué hacer con los agresores sexuales reincidentes?*

Para más información: www.fundaciongrifols.org

FUNDACIÓ
VÍCTOR
GRÍFOLS
i LUCAS