

Investigación en Salud: Realidades y perspectivas

Santiago Lamas*

Introducción

EN todas las civilizaciones conocidas siempre ha estado presente la preocupación del hombre por su estado físico. Desde la aproximación de los asirios quienes interpretaban la enfermedad como un castigo divino hasta el reduccionismo de la medicina molecular de nuestros días, el ser humano se ha preguntado por las razones de su proceso de enfermar o, dicho de otro modo, de aquello que le separa de su estado de normalidad propio de otro momento, o del de los que le rodean. Esta inquietud ha sido la fuerza motriz de su actitud investigadora hacia el conocimiento de la situación normal de su organismo (fisiología) o anormal (fisiopatología). Sin embargo, la investigación en salud y enfermedad ha estado marcada siempre por límites de naturaleza diferente según las épocas. Estos límites tienen su fundamento en que el principal objeto de la investigación es el ser humano, suscitándose siempre el conflicto de orden ético. A pesar de

* Doctor en Medicina, colaborador científico del CSIC, representante español en el programa de Biomedicina de la Unión Europea.

todo ello y gracias fundamentalmente al progreso intelectual y técnico en otras disciplinas como la física, la química y la biología, se ha acumulado hasta hoy un gran cuerpo de conocimiento sobre el funcionamiento normal y anormal del ser humano, y lo que es más, se ha progresado enormemente en la capacidad curativa y preventiva de este último. No obstante, la investigación en ciencias relacionadas con la salud sigue presentando hoy día retos importantes y conflictos difíciles de resolver, que nos proponemos analizar a continuación. Entre éstos se sitúan aquellos relacionados con el objeto de la investigación (tanto técnicos como bioéticos), las diferencias sustanciales entre la investigación en medicina clínica y medicina experimental (investigación básica *versus* investigación clínica) y el enorme costo económico y a veces también social generados por la financiación de esta investigación.

El hombre: objeto de la investigación en ciencias de la salud

LAS limitaciones fundamentales impuestas por el hecho de que el ser humano es a la vez sujeto y objeto de investigación son de dos órdenes:

A) En primer lugar, es un ser vivo y por ello, como ente global, puede someterse a manipulación experimental de manera muy limitada: límites técnicos.

B) En segundo lugar, se trata de un ser vivo dotado de raciocinio, con alta capacidad para experimentar dolor y para establecer relaciones con su medio: límites éticos.

Límites técnicos

EL método científico intenta aproximarse a la verdad mediante la proposición de modelos. En lo relacionado con la enfermedad pueden establecerse en general tres tipos de aproximaciones:

1. *Modelos de enfermedad o daño en órganos aislados o partes de estos órganos.* Entre estos modelos se incluyen, por ejemplo, los de estudio de la fisiología cardiaca en un corazón aislado, estudios de contracción en músculos aislados o las investigaciones realizadas en células en cultivo provenientes de un determinado tejido. Esta última aproximación es muy empleada hoy en día por su comodidad, ya que permite reproducir los experimentos un gran

número de veces en unas condiciones bien controladas. Sin embargo, tiene la limitación de que la información obtenida no puede extrapolarse a un órgano completo ni mucho menos a un animal entero. Por ello los estudios en células en cultivo son extremadamente útiles en biología celular y bioquímica de los compartimentos subcelulares, pero poco adecuados para la comprensión global de fenómenos fisiológicos o fisiopatológicos del organismo entero.

2. *Modelos experimentales de enfermedad en animales.* Esto puede conseguirse mediante cruzamiento o manipulación genética, o bien mediante la introducción en el animal de una *noxa* o daño que remede el observado en el hombre. El objetivo que se persigue es reproducir en el animal, de la manera más fiel posible, una determinada enfermedad o trastorno observados en los seres humanos. Existen modelos animales de hipertensión, de diabetes, de obesidad y de diversas enfermedades autoinmunes, por ejemplo. También es posible obtener ratones denominados «knock-out», en los que se ha suprimido de forma selectiva la expresión de un único gen. La caracterización cuidadosa del fenotipo de estos animales (es decir, de sus características físicas externas e internas) permite, tras la comparación con animales donde no se ha producido la eliminación del gen, asociar la falta de dicho gen con una alteración o conjunto de alteraciones características. Con frecuencia, estas alteraciones son similares o recuerdan a ciertas patologías observadas en el hombre, aportando nueva luz sobre el origen de las mismas. Estos abordajes deben practicarse dentro de límites estrictos encaminados a impedir el sufrimiento del animal.

Aunque los estudios en modelos animales son necesariamente limitados ya que en ellos se simplifican enormemente las variables, alejándonos de lo que puede estar sucediendo en el ser humano enfermo, es necesario recalcar que constituyen una herramienta de gran importancia que ha permitido un avance sustancial en el conocimiento del origen y desarrollo de muchas enfermedades. Así, por ejemplo, la existencia de una hormona denominada insulina, cuyo déficit constituye la base bioquímica de la diabetes, fue descubierta en perros a los que se les había extirpado el páncreas, ya que precisamente es en este órgano donde residen las células que producen dicha hormona.

3. *Enfermedades que se producen en los seres humanos de forma espontánea.* En el caso de la investigación en seres humanos el escenario es claramente diferente. Se trata en general de agrupar casos con similares manifestaciones clínicas de enfermedad, relacionados con una entidad clínico-patológica o síndrome (descrito previamente o no) y extraer conclusiones a partir de las simi-

litudes y diferencias encontradas. Estos estudios se conocen como retrospectivos o casos control. Un paso ulterior y en general altamente informativo, cuando está bien diseñado, consiste en realizar un estudio con una población enferma y otra sana (reclutada de forma voluntaria) que sirva de control, estudiando las diferencias entre ambas y la posible asociación de la enfermedad con la presencia de determinadas condiciones. La metodología empleada para el estudio de las variables identificadas no deben implicar ningún riesgo para la población sana o enferma. Finalmente, es posible realizar lo que se conoce como estudios prospectivos o de cohortes, cuya finalidad pretende de forma general establecer si un determinado fármaco es o no beneficioso para el tratamiento de una enfermedad concreta. Para que el estudio sea válido debe estar diseñado desde el punto de vista epidemiológico, estadístico y farmacológico. En general, cuando se llega a esta fase de ensayo clínico, existe un soporte importante obtenido mediante las aproximaciones experimentales antes comentadas. Es importante resaltar que, si bien la investigación realizada en pacientes tiene la virtud de que es posible obtener consecuencias prácticas de la misma, tiene también limitaciones en cuanto al proceso investigador *per se*.

Límites éticos

EL respeto hacia la experimentación en seres humanos vivos o muertos siempre ha estado presente de alguna forma a lo largo de la historia, aunque desgraciadamente ha sido perdido en numerosas ocasiones, no pocas de ellas con consecuencias trágicas. En tiempos del famoso médico romano Galeno era poco aceptada la disección anatómica de cadáveres, y ello impidió a este investigador pionero el describir con una exactitud aún mayor una gran parte de la anatomía humana. La palabra bioética ha sido acuñada recientemente para incorporar todo el cuerpo de análisis y discusión que surge de la posibilidad de someter a seres humanos, embriones o adultos, a manipulación experimental con fines curativos. Es en el último cuarto de siglo cuando se empieza a desarrollar el concepto de medicina molecular, a partir del conocimiento preciso de la estructura química de los genes y de las proteínas a las que éstos dan lugar. Así, por ejemplo, es posible concebir, al menos en teoría, tratamientos que consistan en la introducción en el ser vivo de moléculas deficitarias en un ser enfermo, o bien de moléculas portadoras de otras encaminadas a destruir células cancerosas. Existen más de 200 ensayos clínicos, sobre todo en Estados Unidos, basados en terapia génica, la mayoría de los cuales se encuentran todavía en

fase preliminar. En el caso de un defecto genético (carencia del enzima adenosín deaminasa) que produce una grave inmunodeficiencia (los llamados niños burbuja por el aislamiento a que deben someterse ya que no tienen defensas ante infecciones comunes), se han conseguido éxitos parciales, pero lo cierto es que estamos todavía lejos de poder considerar la terapia génica una alternativa terapéutica habitual.

También es posible, como ha sido noticia ampliamente divulgada en medios de comunicación, obtener mamíferos superiores a partir de células no progenitoras de un ejemplar adulto (caso de la oveja Dolly). Aunque se trata de un logro científico de indudable trascendencia, suscita temores justificados en la sociedad ya que estos experimentos sientan las bases para una posible manipulación de seres humanos realizada con fines de explotación, incorporando además un sentimiento de pérdida de control y de libertad sobre nuestras propias vidas o la de nuestros seres queridos. La respuesta de la comunidad científica y de los dirigentes políticos ha sido esperanzadora hasta el momento actual, ya que se pretende establecer límites a la clonación en seres humanos, al menos hasta que exista un conocimiento más profundo sobre estas técnicas y un debate ético adecuado. Un aspecto en el que tanto la comunidad científica como la sociedad parecen haber alcanzado un acuerdo es la utilidad de la terapia génica llevada a cabo en enfermedades sin alternativa terapéutica como única forma de ofrecer una esperanza a este tipo de pacientes. Otros problemas relacionados con la bioética, tales como la utilización de órganos provenientes de fetos para trasplante o la investigación en embriones humanos, son objeto de polémica y será necesaria una amplia reflexión desde múltiples ámbitos y disciplinas.

Características diferenciales de la investigación básica o experimental frente a la investigación clínica

EN las ciencias relacionadas con la salud humana, investigación básica es aquella dirigida al conocimiento de los procesos celulares y moleculares relacionados con el estado de salud y enfermedad. Sus protagonistas principales suelen ser biólogos, bioquímicos o médicos con una formación experimental amplia. La investigación clínica es desarrollada casi exclusivamente por médicos en contacto diario con el cuidado de sus pacientes. La primera suele desarrollarse en laboratorios, la segunda necesariamente en centros hospitalarios. Uno de los problemas tradicional-

mente mal resueltos es la escasa capacidad de comunicación que los investigadores clínicos y básicos tienen entre sí. Las razones de ello descansan en parte sobre la diferente esencia de una y otra actividades. El clínico es alguien que debe ofrecer a sus pacientes certidumbres, seguridad y una respuesta relativamente rápida a los problemas que le son planteados en su quehacer cotidiano. El investigador asienta su progreso sobre la duda, el análisis pormenorizado y la revisión permanente de todas sus convicciones. Parece claro que ambos tipos de investigación deben asentarse en una misma raíz común, la del método científico, si bien las herramientas metodológicas empleadas –experimentación o epidemiología– poseen una naturaleza bien diferente.

En general, cuando el material de experimentación consiste en productos aislados (por ejemplo un gen que se ha clonado o una proteína purificada), células en cultivo o animales de experimentación, existe la capacidad de variar las condiciones de experimentación dentro de un amplio margen, con el fin de establecer las circunstancias que se adapten a la premisa de la hipótesis planteada. Ello tiene enormes ventajas, ya que permite aislar e identificar los resultados derivados de la variación de cada condición. Por ejemplo, es posible exponer células o animales a diferentes combinaciones de estímulos y evaluar luego la respuesta celular mediante un determinado bioensayo u otro parámetro cuantificable que permita confirmar o refutar la hipótesis planteada. Además, se obtiene mucha información adicional dado que puede introducirse en el experimento una panoplia de condiciones similares o contrarias a la condición que es objeto de investigación. De aquí se deriva un concepto importante y es la posibilidad y necesidad de introducir controles positivos y negativos del experimento. Por ejemplo, una manera de discriminar si un experimento no ha funcionado porque la hipótesis es incorrecta o por un problema exclusivamente técnico consiste en introducir en el experimento un estímulo *que sabemos con certeza* produce el efecto esperado. Éste sería el control positivo. Asimismo se debe introducir como control negativo una condición en la que el estímulo no debe producir el efecto esperado. En presencia de un efecto esperado producido en las condiciones del control positivo y ausente en las del control negativo puede concluirse con cierto grado de fiabilidad si la hipótesis de partida es o no correcta, comparando con dichos controles lo sucedido en las condiciones experimentales que se pretende evaluar. Aunque un resultado negativo no descarta necesariamente la hipótesis de trabajo, la debilita, y rara vez constituye por sí mismo un incremento de información significativo.

Una ventaja adicional de la investigación experimental consiste en la

capacidad de intervención con el fin de corroborar una determinada hipótesis. Pongamos por caso que en un conjunto de animales de experimentación se reproduce un efecto B ante un estímulo A. Una posibilidad para probar la relación entre A y B (no hablamos aquí todavía de relación causa-efecto sino simplemente de descartar que la asociación entre A y B sea un epifenómeno) consiste en establecer una determinada condición experimental que bloquee de forma selectiva y específica el estímulo A una vez haya tenido lugar, y comprobando si aparece o no el efecto B.

El problema con la investigación clínica deviene del hecho de que el objeto de experimentación es cualitativamente diferente (no desde el punto de vista biológico pero sí desde el bioético) a los casos anteriores. Ello impide manipular las condiciones experimentales más allá de un cierto límite. Asimismo, la intervención queda limitada a situaciones donde se cumplan todos los requisitos éticos que el caso requiera. Sin embargo, es importante resaltar que las mismas leyes de la lógica y el mismo rigor en las fases de elaboración y contrastación de la hipótesis son aplicables a la investigación clínica. Lo que varía son las herramientas de análisis. En la aproximación propuesta por la corriente de «medicina basada en el hecho probado» (*evidence-based medicine*) se insiste en dos aspectos fundamentales: la capacidad de seleccionar la información críticamente y el conocimiento profundo de la metodología epidemiológica y de la ciencia estadística. Este último aspecto es de una importancia capital ya que permite establecer el criterio adecuado en cuanto al número y composición de la población control y población de estudio, introducir todos los elementos necesarios para que se pueda realizar un análisis estadístico correcto a posteriori y definir los criterios de aleatoriedad (doble ciego, placebo controlado, asignación al azar, características prospectivas y duración del estudio) necesarios para optimizar la fiabilidad de los resultados obtenidos.

Con frecuencia ocurre que un ensayo clínico bien diseñado y llevado a cabo sugiere que en un determinado problema la presencia de un dato A se asocia con el desarrollo de un efecto B. Aun cuando todos los criterios de fiabilidad del estudio se cumplan, es importante subrayar que una mera asociación entre dos fenómenos no determina una relación causa-efecto. Probar esta relación exige requisitos, de acuerdo con criterios de lógica formal, que son a veces difíciles de cumplir en el terreno de la investigación clínica y más abordables en el campo de la experimentación. Por ello es necesario que exista complementariedad entre ambos enfoques para que la información generada se transforme en verdadero conocimiento.

El modo y el modelo sobre los que se debe basar la citada complemen-

tariedad están lejos de haber sido resueltos. Es evidente que aquellos países que lideran el área de investigación conocida como biomedicina, y que no es sino la simbiosis de los dos tipos de investigación analizados, son los que han conseguido un mayor grado de colaboración entre investigadores básicos y clínicos. Ello puede lograrse a través de programas de formación específicos de clínicos y básicos, de modificaciones estructurales de los currículos universitarios en las carreras universitarias implicadas, pero sobre todo a través del establecimiento en los departamentos hospitalarios de una masa crítica de origen multidisciplinar, basada en la selección rigurosa de clínicos e investigadores básicos y en el respeto mutuo entre los mismos.

Investigación en salud: modos de gestión y situación en España

DESGRACIADAMENTE, sólo una treintena de países privilegiados en todo el mundo pueden permitirse el lujo de desarrollar programas de investigación dedicando a ellos una parte significativa de su producto interior bruto. En la mayoría de los países, la perentoriedad de la supervivencia del ciudadano común, combinada con la corrupción de sus líderes y la explotación de sus países por los del primer mundo, impide cualquier planteamiento de investigación. Una excepción la constituyen los programas de desarrollo de vacunas, generalmente promovidos por científicos de otros países o agencias de cooperación internacional. Así, por ejemplo, existen varios proyectos para probar la eficacia de determinadas vacunas contra el paludismo, en regiones de África donde esta enfermedad constituye una causa mayor de morbilidad y mortalidad.

En aquel grupo de países donde se investiga en biomedicina surge de modo inevitable un conflicto: los científicos necesitan dinero para financiar sus investigaciones, y cuanto más complejas y sofisticadas sean éstas mayor es la cantidad de dinero solicitado, con el subsiguiente aumento del gasto del erario público. Estas solicitudes se traducen en general en proyectos de investigación cuya viabilidad y calidad suelen ser estructuradas por los pares de los solicitantes. Las agencias que financian estos proyectos están sufragadas generalmente por entes públicos bien sean de orden local, regional, nacional o internacional. En países como Estados Unidos, una parte significativa del peso de la investigación biomédica es soportada por la industria farmacéutica, con una clara finalidad de beneficio económico. Además, en la

última década ha proliferado lo que se conoce como industria biotecnológica, que intenta obtener beneficios a través de la producción de reactivos y productos con finalidad investigadora, diagnóstica o terapéutica. Aunque en España la cantidad dedicada a investigación en salud ha crecido de manera progresiva durante los últimos veinticinco años, en el momento actual sigue estando por debajo de la media de lo dedicado por otros países de su entorno geográfico y económico. Puede afirmarse, sin embargo, que el nivel de calidad en asistencia médica es alto y es difícil encontrar ejemplos de situaciones clínicas o enfermedades que no puedan ser resueltas adecuadamente dentro del territorio nacional. En el terreno de la investigación existen en España varias agencias específicamente dedicadas a financiar proyectos sobre investigación en salud, como el Fondo de Investigaciones Sanitarias, pertenecientes al Ministerio de Sanidad. También el Ministerio de Educación y otras agencias interdisciplinares destinan parte de sus fondos a este fin. Ello ha posibilitado un aumento en la producción científica y un incremento en el número de investigadores bien formados. Sin embargo, España se encuentra todavía muy por debajo de su potencial en este campo y serán necesarios períodos prolongados de inversión pública correctamente orientada para constituirse en una potencia internacional en biomedicina. El problema se agudiza porque, en España, el sector privado encuadrado en el área de la salud (fundamentalmente la industria farmacéutica) está infradesarrollado, invierte muy escasamente en investigación y desarrollo o es cautivo de empresas multinacionales.

Investigar en salud: por qué y para qué

AUNQUE pueda resultar obvio, es necesario comentar brevemente el interés de este tipo de investigación. En primer lugar, está claro que el nivel de bienestar físico, traducido en esperanza de vida y tasa de mortalidad infantil, alcanzado en los países desarrollados y la capacidad de curación propia de la medicina actual se asientan sobre siglos de investigación. En segundo lugar, y apartándonos de un enfoque finalista, es importante investigar para saber cómo estamos hechos y cómo enfermamos. Es decir, la curiosidad intelectual debe ser considerada una fuerza positiva, generadora de investigación, con los límites propios de la naturaleza de este tipo de investigación a los que nos hemos referido. No hay que olvidar, por otra parte, que en muchos casos –las vacunas y los rayos X podrían ser dos ejemplos– es el esfuerzo invertido en investigación básica el que posibi-

lita el desarrollo ulterior de métodos diagnósticos o terapéuticos de enorme utilidad y aplicación. Es necesario mantener un balance adecuado entre investigación clínica y básica como elemento integrador de dos modelos de investigación bien diferenciados pero complementarios. Finalmente, nada de lo anterior tiene sentido si no somos capaces de dirigir una parte importante de todos los esfuerzos de investigación en salud hacia los sectores sociales menos favorecidos, que son los que con mayor frecuencia experimentan enfermedades, tanto en cantidad como en intensidad. Entre las obligaciones más inmediatas de los países que pueden investigar en salud se sitúa el traspasar los conocimientos y tecnologías generados a aquel grupo de países, mucho más numeroso, donde la investigación está encaminada fundamentalmente a mantenerse vivo por un tiempo muy limitado en la gran mayoría de casos. Precisamente porque el dolor y la enfermedad son elementos homogeneizadores de todos los seres humanos, la búsqueda de su desaparición debe ser también un acicate para promover la solidaridad entre los mismos.

Bibliografía

1. Weatherall, D.: *Science and the Quiet Art*. Oxford University Press, 1995.
2. Laín Entralgo, P.: *Historia de la Medicina*. Editorial Salvat, 1978.
3. Himsforth, H.: *Scientific Knowledge and Philosophic Thought*. The Johns Hopkins University Press. Baltimore and London, 1986.
4. Verma, I. M. y Somia, N.: «Gene therapy - promises, problems and prospects». *Nature*, vol. 389: págs. 239-242, 1997.
5. Ricoy, J. R.; Guasch, M. F.; Claveria, L. E.: *Fondo de Investigación Sanitaria (1988-1995). Una aproximación al análisis de un programa I+D*. Edita: Instituto Nacional de la Salud, 1996.