

*Cuarenta años de la Sociedad Española
de Bioquímica y Biología Molecular*
(1963-2003)

Director
Emilio Muñoz

Editores
María Jesús Santesmases, Ana Romero y Jesús Ávila

Madrid, 2004



Bioquímica y clínica

PEDRO GARCÍA BARRENO

Facultad de Medicina, Universidad Complutense.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón

*“Conocer no es suficiente; debemos resolver.
Desear no es suficiente; debemos hacer”*

GOETHE

Escribe William R. Hazzard que: “cuando alguien me pregunta qué valoro más como médico académico senior, respondo sin dudar: la investigación clínica; una actividad que, para mí, significa conocer y resolver problemas de los enfermos y de sus patologías. Especialmente cuando la pregunta viene de un colega de una disciplina no clínica, mi contestación preferida a otra cuestión —pero por qué— es corta y concisa: porque soy médico. Como médico académico —continúa Hazzard— la investigación es algo central en mi actividad profesional”.

Hace unas cuantas décadas, los departamentos clínicos de los hospitales académicos más avanzados defendían el punto de vista de que el médico-clínico-investigador (médico que hace clínica —trata con pacientes— y, además, realiza investigación en el laboratorio) es un científico con una amplia y sólida base; un profesional capaz, a partir de la observación clínica, de realizar un trabajo de investigación científica de calidad conducente a descubrir las bases científicas de la enfermedad; conocimiento directamente aplicable para mejorar la capacidad de diagnóstico y/o el tratamiento de aquella. Goldstein y Brown, en un editorial hoy clásico¹, ejemplificaron tal perfil en la figura de James Shannon (1904-1994), padre de los modernos Institutos Nacionales de la Salud (NIHs) de Estados Unidos y creador del sistema de investigación

1.— Goldstein, J. L. y Brown, M. S., “The clinical investigator: bewitched, bothered, and bewildered - but still beloved”, *J. Clin. Invest.* 99 (1997), pp. 2803-2812.

biomédica de aquel país. Como director de los NHIs, Shannon defendió que la enfermedad sería vencida únicamente cuando el avance científico biomédico —bioquímica y biología molecular— proporcionara el suficiente conocimiento fisiopatológico. Transmitió este punto de vista y convenció a los líderes a políticos; ello promovió, tras la segunda guerra mundial, el enorme crecimiento de los departamentos de ciencia básica en las facultades de medicina y en los hospitales de los NHIs. Al aplicar la investigación y las bases científicas a la enfermedad, Shannon imaginó un cuadro de médicos científicos que trasladarían los descubrimientos del laboratorio a la cama del enfermo. Este modelo produjo una revolución sin precedentes en Biología, cuyas implicaciones clínicas están en vías de entrar en cuarentena. Paradójicamente, alcanzado el éxito, el modelo se ha visto amenazado. Le Fanu señala cuatro paradojas a primera vista incompatibles con el aparente éxito científico: médicos desilusionados, espiral de costes sanitarios, *healthism* (la salud como obsesión o como patología) y la espectacular popularidad de las medicinas alternativas o complementarias.

La carrera profesional de Shannon comprende cuatro etapas distintas separadas en el tiempo y en el espacio: investigación básica en la New York University School of Medicine (1931-1941); investigación clínica en el Goldwater Memorial Hospital (1941-1946); desarrollo de fármacos en el Squibb Institute of Medical Research (1946-1949), y gestión y administración de la investigación en los NHIs (1949-1968). Desde el punto de vista del médico-clínico-científico, la carrera de Shannon aporta una lección clara: todo el mundo puede hacer todo, pero no al mismo tiempo. Pero el modelo representado por Shannon, aunque fructífero no perduró largo tiempo.

En 1979, James B. Wyngaarden, quien llegaría a dirigir los NIHs entre 1982 y 1989, fue el primero en expresar públicamente la preocupación por la pérdida de interés de los médicos en la investigación clínica, refiriéndose al investigador clínico como una especie en peligro de extinción. “La investigación clínica —escribía Wyngaarden— incluye un amplio espectro de actividades que se extiende desde la epidemiología y el estudio directo de los pacientes, hasta el estudio de especímenes biológicos procedentes de aquellos mediante las técnicas de la bioquímica y de la biología molecular. La investigación clínica ha sido realizada, tradicionalmente, por médicos investigadores. Desde hace años se detecta un descenso en el interés de los médicos clínicos por la investigación. Las razones son complejas. Una es la reevaluación de los objetivos sociales tras el conflicto de Vietnam, que ha conducido a un mayor énfasis hacia la atención médica en detrimento de la investigación biomédica básica en la mejora de la salud y la conquista de la enfermedad. Un segundo factor es la inestabilidad del apoyo federal a la investigación biomédica. Un tercer factor es la revisión de los currículos.”

En 1984, Gordon N. Gill publicó: “¿El fin del médico científico? Cuando, como residente de medicina, fui a mi primera reunión médica en 1966, la investigación clínica en la medicina americana estaba en su cenit. Cuando volví a una reunión similar, en 1983, el panorama había cambiado; los médicos académicos habían sido desplazados de su posición dominante en investigación biomédica. La primera fuerza para el cambio fue práctica y económica. La segunda fuerza fue la transformación de la biología molecular y la verdadera ciencia básica con la llegada de la tecnología del ADN recombinante; el cambio fue tan rápido que la revolución molecular pasó por alto el mundo médico. Había ocurrido una revolución en la ciencia; los biólogos moleculares dominaban la ciencia biomédica. Hubo una tercera fuerza; Vietnam propagó una crítica al sistema. Los estudiantes de medicina pasaban los veranos en los suburbios atendiendo a los más desfavorecidos, no en los laboratorios. Las Facultades de Medicina introdujeron cursos orientados hacia los aspectos ambientales y sociales de la medicina en vez de a sus bases bioquímicas. La separación de científicos y de clínicos es una realidad. Pero hoy la práctica de la medicina es la práctica de la ciencia. Ello hace que aunque la separación de funciones es inevitable, la colaboración es imprescindible”.

En 1986, Joseph L. Goldstein mostró su preocupación señalando que el desplazamiento de médicos clínicos científicos hacia la investigación básica había creado un vacío en la investigación clínica que, con frecuencia, era llenado con médicos carentes de mínimas y fundamentales habilidades de investigación. Goldstein hizo un nuevo diagnóstico de la situación a la que denominó PAIDS: Paralyzed Academic Investigator's Disease Syndrome. Médicos con PAIDS son incapaces de resolver problemas biológicos dado que carecen del entrenamiento necesario en ciencia básica para utilizar creativamente nuevos enfoques y técnicas. Goldstein atribuyó la patogénesis del PAIDS a un único fenómeno: el rápido avance de la investigación científica hace extraordinariamente difícil para una persona ser, a la vez, un buen clínico y un buen investigador. Él apostó por el modelo del médico científico que ve pacientes por la mañana y clona genes por la tarde; en ocasiones el modelo tiene éxito pero otras predispone al PAIDS. Ante la necesidad de elegir entre ciencia básica o investigación clínica, los médicos mejor entrenados en investigación biológica eligen la primera.

El médico con orientación hacia la investigación puede elegir entre tres tipos de investigación: básica, orientada a la enfermedad y orientada al paciente. La distinción entre las dos últimas es importante porque las dos primeras están boyantes, mientras que la última va a la zaga. Goldstein y Brown definen “investigación orientada a la enfermedad” (*disease-oriented research*, DOR) como aquella investigación interesada en comprender la patogénesis o el tratamiento de una enfermedad, pero no requiere el contacto directo con el paciente; utiliza especímenes provenientes de

Tabla 1. Médicos que realizaron DOR

<i>Médico-científico</i>	<i>Campo de trabajo</i>
Michael Bishop y Harold Varmus.....	Oncogenes
Francis Collins.....	Clonaje posicional de genes patológicos
Yuet Wai Kan.....	Polimorfismos de fragmentos de restricción
Robert Lefkowitz.....	Receptores acoplados a proteínas G
Stuart Orkin.....	Trascricpción del gen <i>globina</i>
Stanley Prusiner.....	Priones y enfermedades neurodegenerativas
Janet Rowley.....	Citogenética del cáncer
Bert Vogelstein.....	Mutaciones p53, ciclo celular y cáncer

aquel, pero no al enfermo. Como regla del nueve, si el investigador estrecha las manos del paciente en el curso de la investigación está haciendo investigación orientada al paciente (*patient-oriented disease*, POR).

Muchos científicos eminentes, incluyendo a los premios Nobel Arthur Kornberg (1918-; Premio Nobel de Fisiología o Medicina —PNFoM— 1959: ADN polimerasa), Françoise Jacob (1920-; PNFoM 1965: operon *lac*) o Daniel Nathans (1928-; PNFoM 1978: enzimas de restricción) fueron médicos entrenados en la clínica y que se orientaron hacia la investigación básica. Los tres realizaron residencias en medicina o cirugía pero se decantaron hacia temas de investigación que respondían a retos exclusivos de la pura ciencia fundamental. Sus descubrimientos cambiaron las actitudes con las que los científicos se enfrentaban a los problemas biológicos.

Kart Landsteiner (PNFoM 1930), Rudolph Schoenheimer y Oswald Avery son tres científicos históricos que realizaron, junto con otros, DOR (tabla 1). Habiendo sido estimulados por una determinada enfermedad, abrieron caminos que les separaron de los enfermos, pero mantuvieron sus objetivos en las enfermedades. Landsteiner (1868-1943), espoleado por el problema clínico de la hemólisis tras transfusión masiva de sangre, descubrió los grupos sanguíneos A, B y O, y avanzó la teoría de la inmunidad química, antecedente inmediato de inmunogenética. Interesado en un paciente con hipercolesterolemia, Schoenheimer (1898-1941) ideó una forma de cuantificar los flujos de colesterol y otros metabolitos in vivo. Avery (1887-1955), un médico clínico interesado en la neumonía pneumocócica, estudió el mecanismo por el que una cepa avirulenta de la bacteria se transforma en otra virulenta, descubriendo que los genes están confeccionados de ADN. Ellos tres iniciaron sus carreras profesionales haciendo POR, pero su investigación se fue haciendo cada vez más básica, hasta independizarse de los enfermos; en ese momento hicie-

Tabla 2. Médicos que realizaron POR

<i>Médico</i>	<i>Especialidad médica</i>	<i>Descubrimiento</i>
Allen Steere y Steve Malawisa	Reumatología	Enfermedad de Lyme
Michael Gottlieb	Alergia/inmunología	Sida
William Waddell y Richard Loughry	Cirugía	NSAID y cáncer de colon
Marcus Rachlie y Antonio Damasio	Neurología	Imagen RM y mapeo cerebral
Michael Thorner	Endocrinología	GHRF
Mary Claire King	Genética	Gen cáncer de mama (<i>BRCA1</i>)
Barry Marshall	Gastroenterología	<i>Helicobacter</i> y úlcera gástrica

ron DOR. La misma travesía realizaron Joseph L. Goldstein (1940-) y Michael S. Brown (1941-) en su descubrimiento del receptor de LDL (PNFoM 1985).

El padre de la moderna POR fue Archibald Garrod (1857-1936) quien, intrigado por el color oscuro de la orina de un paciente con alcaptonuria, estableció el concepto de “error innato del metabolismo”. En colaboración con William Bateson (1861-1926), un genetista, sugirieron que los errores del metabolismo están causados por defectos genéticos de las enzimas que catalizan diversos pasos en las vías metabólicas. Su conclusión, en 1908, de que los genes codifican enzimas se adelantó treinta y cinco años a la concesión del Premio Nobel por el redescubrimiento del mismo fenómeno en *Neurospora* por George W. Beadle (1903-1989) y Edward L. Tatum (1909-1975), dos científicos básicos galardonados con el PNFoM 1958. La investigación tipo POR llevada a cabo por Garrod ha seguido cosechando éxitos (tabla 2). Los individuos que realizaron POR comparten con frecuencia —comentan Goldstein y Brown— cuatro Ps: pacientes, paciencia, pasión y pobreza.

“Durante la década de 1990s, escribe Sten Lindahl, soplaron vientos de cambio en el mundo de la medicina académica. Productividad, eficiencia, procesos, flujos de pacientes y un ambiente economicista dominaron —dominan— tal escenario. Una situación que se produjo en el momento más inoportuno; aquel que se dispone a introducir la medicina académica en la era postgenómica.” Ante el descubrimiento de los genes de tres trastornos génicos —distrofia muscular de Duchenne, enfermedad granulomatosa crónica y retinoblastoma— Stuart Orkin escribió, en 1986: “Ha comenzado una nueva fase en la aplicación de la genética molecular para abordar la enfermedad hereditaria humana”. La publicación del genoma humano en febrero de 2001 completó esa fase y Kevin Davies se apresuro a apuntar que “la secuencia es sólo el principio...”. En *Nature*, el Consorcio Internacional para la Secuencia del Genoma Humano indicó que “the sequence of the human genome is of interest in several respects”; una frase con estilo muy parecido a otra cita clásica publicada en la misma revista hace cin-

cuenta años: "It has not escaped our notice that the specific pairing we have postulated immediately suggests a possible copying mechanisms for the genetic material"².

La medicina molecular ha tenido un profundo impacto en la comprensión de la enfermedad. "En las últimas dos décadas, la medicina clínica ha sido desplazada —escribe John Bell— por la investigación en el laboratorio de moléculas y células; ello en un intento de aplicar el pensamiento reduccionista para resolver los misterios de la enfermedad humana. Este cambio conceptual coincidió con un desplazamiento en el criterio de la distribución de los fondos para investigación hacia los estudios moleculares." Las mejores cabezas fueron atraídas por los laboratorios de medicina molecular. El médico científico de corte clásico, capaz de estudiar la fisiología de los sistemas y la fisiopatología en sus pacientes, está en amenaza de extinción por la competencia de cartógrafos de ligamientos, clonadores de genes y biólogos del desarrollo. Tales cambios reflejan una transición desde una investigación descriptiva basada en los acontecimientos asociados con un proceso patológico, a una actividad en la que los datos proporcionan información sobre los mecanismos patológicos que incluyen los hechos bioquímicos y celulares que conducen a la patología. Una transición desde la ciencia clínica a un enfoque molecular sistematizado. El éxito de la aproximación reduccionista a la biología y enfermedad humanas es evidente y se traduce, entre otros, en una nueva taxonomía de las enfermedades, desde una perspectiva fenotípica a otra basada en los elementos causales de ellas.

Otra característica de la era biomolecular es la utilización, a gran escala, de estudios sistemáticos. La secuencia del genoma humano, la secuenciación de ESTs, la detección de SNPs, rastreos mutagénicos y la determinación de la estructura proteica, han producido bancos de datos que permiten la identificación casi inmediata de compuestos importantes de los diferentes sistemas biológicos. Hoy, no es posible tratar a un paciente desconociendo que una gran parte de las moléculas participantes en un proceso patológico ha sido clonada y sus genes secuenciados, y que toda esa información está disponible en la mayoría de las terminales de las computadoras. Este escenario es también representativo de que muchos avances importantes en la comprensión de las enfermedades emergen de grupos, la mayoría de las veces, sin experiencia clínica alguna. Por otro lado, la "nueva" investigación clínica se ha visto robustecida por una avalancha de nuevas tecnologías surgidas en la arena de la medicina molecular, y ello ha disparado las alarmas respecto a las precauciones que deben adoptarse ante una adopción sin criterio de los métodos de la medicina molecular por el contexto clínico.

2.— Watson, J. D. y Crick, F. H. C., "A structure for deoxyribose nucleic acid", *Nature* 171 (1953), pp. 737-738.

Judith Vaitukaitis, directora del Programa de investigación clínica de los Institutos Nacionales de la Salud de Estados Unidos, escribía: “No hay algo que incite más demandas, sea más difícil, más frustrante, consuma más tiempo y requiera más creatividad, que la investigación clínica. Sin embargo, la investigación clínica en el siglo veintiuno dependerá del acceso a herramientas complejas y caras, de una estrategia colaboradora y multidisciplinar y de sistemas eficaces de gestión de la información”. Con todo, la reestructuración de la medicina clínica ha continuado en la línea del presupuesto, la eficiencia y la productividad, con poca consideración hacia la academia. Igual de inválidas son la visión economicista y la postura científicista; más torpe la primera. Una postura que afecta, de pleno, al comentario de Irwin Arias: “Cada vez más, la sociedad demanda la solución de los problemas de las enfermedades que hoy se escapan al control médico. ¿Quién los resolverá?”. Las oportunidades son, cada vez, mayores; pero el criterio economicista bloquea cualquier posibilidad.

Los resultados de diversos estudios comparativos entre las investigaciones preclínica y clínica coinciden: la investigación orientada al paciente queda muy rezagada con respecto a la investigación básica. Por todas las razones apuntadas hoy es imposible asumir simultáneamente los papeles de clínico y de investigador en ciencia básica. La única manera de cubrir el espectro deseado es mediante la colaboración; pero no una colaboración multidisciplinar a gran escala, entre centros o instituciones, promovida en la actualidad por las agencias financiadoras. La colaboración pretendida se refiere a una entre individuos; entre dos individuos, uno clínico y otro científico básico. Ambos deberían tener un amplio entrenamiento en medicina y en ciencia básica; este tipo de colaboración permitiría, literalmente, estar ambos en dos lugares a la vez: uno en la clínica y otro en el laboratorio, y si, periódicamente, intercambiaran sus papeles temporalmente, podrían mantener ambos conjuntos de habilidades. Lo más importante para el éxito de la colaboración es que médico y científico interaccionen como iguales y cuyas ideas provengan de su propia disciplina. Los emparejamientos basados en subordinación —intelectual o de trabajo— están condenados al fracaso. Las colaboraciones entre médicos clínicos y científicos básicos han generado numerosos avances revolucionarios en medicina. Sirvan de ejemplos de tan ambicioso modelo los ya citados de Garrod (clínico) y Bateson (genetista) y de Goldstein (clínico) y Brown (bioquímico); otro dueto menos conocido es el que descubrió las propiedades antiinflamatorias de la cortisona: el reumatólogo Philip Hench (1896-1965) y el químico Edward Kendall (1886-1972); ambos en la *Mayo Clinic*, en Rochester (Minnesota, Estados Unidos), y a quienes hay que añadir una importante compañía farmacéutica que hizo posible producir, para su utilización farmacológica, una “hormona antiinflamatoria”. La cortisona no hubiera sido conseguida sin la colaboración entre un clínico, un científico básico y una compañía farmacéu-

Tabla 3. Parejas de Premios Nobel en Biomedicina

<i>Pareja</i>	<i>Años</i>	<i>Fechas</i>	<i>Tema</i>	<i>PNFoM</i>
Carl F. Cori (1896-1984) y Gerty T. (Radnitz) Cori (1896-1957)	35	1922-1957	Metabolismo Glucógeno	1947
André F. Cournand (1895-1988) y Dickinson W. Richards (1895-1973)	30	1932-1962	Cateterismo Cardiaco	1956
Michael S. Brown (1941-) y Joseph L. Goldstein (1943-)	30	1972-	Metabolismo Colesterol	1985
George H. Hitchings (1905-1998) y Gertrude B. Elion (1918-1999)	23	1924-1967	Descubrimiento Fármacos	1988
Rosalin (Sussman) Yalow (1921-) y Solomon A. Berson (1918-1972)	22	1950-1972	Radioinmunoanálisis	1977
David H. Hubel (1926-) y Torsten Wiesel (1924-)	20	1958-1978	Sistema visual	1981
J. Michael Bishop (1936-) y Harold E. Varmus (1939-)	19	1971-1990	Oncogenes Retrovirales	1989
Philip S. Hench (1896-1965) y Edward C. Kendall (1886-1972)	16	1934-1950	Cortisol	1950

tica. La clave del proceso fue un médico que tuvo suficiente confianza en su perspicacia clínica para continuar su trabajo a pesar del escepticismo generado por numerosos fallos. Comentan Flowers y Melmon que, “en el complejo proceso de innovación farmacéutica, es decisivo el flujo de información a través de la interfaz entre científicos básicos y médicos clínicos; y que el factor de influencia más importante en dicho flujo es la presencia o ausencia de un ‘campeón clínico’ capaz de orientar la aplicación de principios básicos hacia una terapéutica específica” (tabla 3).

Lo expuesto hasta ahora puede resumirse: en nuestro tiempo —los últimos cincuenta años— la mayor parte de los avances en el conocimiento de la fisiopatología humana ha derivado del estudio directo de pacientes, y, particularmente en Estados Unidos, el médico clínico científico llegó a ser el paradigma de ese escenario. La inauguración del Centro Clínico de los NHIs puede considerarse como una piedra angular en la Medicina. “El Centro Clínico con habitaciones de enfermos en un lado del pasillo y laboratorios de investigación en el otro representó —comenta

Barbara Culliton— el paradigma de la investigación clínica; los médicos de todo el mundo pugnaban por trabajar allí.” Pero el tiempo, inexorablemente, todo lo cambia. En la década de 1970 la revolución molecular, sobre la base de la tecnología del ADN recombinante, abrió el camino a los científicos hacia descubrimientos espectaculares sobre la función de los genes. Los investigadores provenientes de las ciencias básicas, con habilidades tecnológicas recién aprendidas en biología molecular, ganaron pronto la partida a los médicos científicos. Pero en el análisis final, los frutos de la bioquímica y biología molecular deben ser corroborados en el paciente; por ello los médicos científicos siguen siendo necesarios.

Ahora, otra actitud se suma a la amenaza al médico científico. La reforma de los sistemas de salud, abordada por los países industrializados, prima el dinero y anatematiza la promoción de la investigación clínica que requiere no sólo un elenco de médicos especialmente entrenados, sino un pul de pacientes cuya atención experimental es muy cara. Es difícil imaginar el porvenir en los avances médicos cuando el único objetivo palpable de la reforma indicada es conseguir que los pacientes abandonen el hospital lo antes posible. “Durante más de treinta años —señala Leon Rosenberg— profesores, estudiantes y médicos residentes en formación han escuchado, machaconamente, que los médicos tienen que pensar más en la atención primaria y menos en la especialización”. La investigación, en el mejor de los casos, es indiferente. Tales mensajes no se han contrastado con otros de igual importancia: la mejora de la atención sanitaria requiere mayor y mejor investigación, y que los médicos, por su perspectiva privilegiada, deben ser actores principales en la investigación biomédica.

En 1999, John Bell escribió: “la investigación médica clínica emerge como un proceso iterativo que transfiere el conocimiento de la biología molecular a las observaciones clínicas”. La mayor preocupación no es que la medicina académica clínica esté en un momento de crisis, sino que no está equipada para afrontar la era postgenómica. Hoy, más que en ocasiones previas, la investigación preclínica y la medicina académica clínica deberían ir parejas; ello para verter la avalancha de conocimiento en bioquímica, biología celular y genética molecular, en avances de la medicina clínica. Lo que realmente es importante es la colaboración entre las dos aproximaciones —investigación y clínica—, no el éxito de cada una de ellas por separado. Los hospitales universitarios deberían esforzarse en impulsar la investigación clínica. La cooperación entre investigación y práctica médica debería ser planteada desde la dirección de los hospitales, a la vez de preocuparse en diseñar un medio hospitalario universitario más creativo; ello, asignando más tiempo a la investigación y a la docencia. La investigación, para ser útil e intelectualmente contagiosa, debe ser intensa y orientada, pero también libre, divertida e independiente. Además, recursos intra

y extramurales deberían actuar conjuntamente para incorporar al hospital investigadores externos en el área de las ciencias básicas.

“Los límites de la medicina —establece Edwards S. Golub— no son tecnológicos; son conceptuales y a todos nosotros nos atañe definir el concepto”; y Michael M. E. Johns apunta: “Las futuras generaciones de médicos y de científicos básicos deberán profundizar en la comprensión del conocimiento y de las capacidades de que dispongan a efectos de desempeñar un papel protagonista a la hora de definir y controlar la aplicación de ese conocimiento. De otro modo la medicina será relegada a mera artesanía, los médicos perderán su estatus profesional y la sociedad perderá un gran activo”. La reevaluación de la Medicina (Van de Putte, 1994), a la vista del conocimiento actual y previsiblemente futuro, tendrá consecuencias definidas en la formación y entrenamiento³ de los actores —cínicos y básicos— en el cada vez más amplio escenario de la ciencia y arte de la Medicina; esencial en la formación médica será establecer un interés a largo plazo en ciencia biomédica básica reintroduciendo ésta en los años clínicos. Una vez finalizados los estudios de la licenciatura varias son las recomendaciones apuntadas⁴: enfatizar la importancia de la investigación biomédica como punto de partida de los principios científicos que gobiernan la práctica de la medicina; establecer un programa nacional, incentivado, orientado al entrenamiento riguroso en investigación de médicos ya formados en el sistema de “médicos residentes” en las diferentes especialidades médicas; modificar los sistemas de valoración en la carrera profesional ponderando la actividad investigadora; facilitar la labor de los médicos capaces de tender puentes entre la clínica y el laboratorio; involucrar a la empresa, y potenciar la innovación. Como en todo tipo de investigación, en DOR y en POR las cualidades más preciadas son la originalidad y la creatividad. La comunidad científica debe considerar no sólo lo que el gobierno puede hacer a través de sus agencias financiadoras sino también lo que las universidades y los investigadores hacen. Los médicos con formación en ciencias básicas

3.— Pollard, T. D. y De Angelis, C. D., Basic Sciences: The first year & The clinical years, en: De Angelis, C. D. (ed.), *The Johns Hopkins University School of Medicine Curriculum for the Twenty-first Century*, The Johns Hopkins University Press, Baltimore, 1999, pp. 55-83.

4.— Goldstein, J. L. y Brown, M. S., “The clinical investigator: bewitched, bothered, and bewildered - but still beloved”, *J. Clin. Invest.* 99 (1997), pp. 2803-2812.

Healey, B., “Innovators for the 21st Century: Will we face a crisis in biomedical-research brainpower?”, *N. Eng. J. Med.* 319 (1988), pp. 1058-1064.

Nathan, D. G., “Clinical research. Perceptions, reality, and proposed solutions”, *J Am Med Ass* 280 (1998), pp. 1427-1431.

Zemlo, T. R., Garrison, H. H., Partridge, N. C. y Ley, T. J., “The physician-scientist: career issues and challenges at the year 2000 (Life sciences forum)”, *FASEB J* 14 (2000), pp. 221-230.

representan un eslabón crítico en el sistema de ciencia y tecnología médico, conectando la ciencia básica a la investigación aplicada (DOR y POR); por su parte, es indispensable que los científicos básicos estén formados en fisiopatología médica. Por todo ello, el ingrediente indispensable es lo que Jay Berzofsky denominó “fertilización cruzada” entre médicos clínicos e investigadores básicos, un antídoto necesario para la fragmentación centrífuga de la ciencia biomédica. Tal aspiración, recurrente, es un tema clásico. Emile Terroine tituló su autobiografía *Cincuenta años de unión entre Bioquímica y Fisiología*; lo justificó sobre la creencia en que la indisolubilidad entre ellas es un requisito esencial para el progreso de ambas.

Todos esos cambios ayudarían a recuperar la investigación clínica de calidad basada, cada vez más, en nuevos avances de la biología celular y molecular. La consecución de tal objetivo estimularía una segunda ola de investigación clínica beneficiosa, sin duda alguna, para el progreso de la práctica médica en la que están involucrados profesionales y legos⁵. En todo caso, no existen contradicciones fundamentales entre la aproximación científica —necesaria en el mundo actual— al estudio, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, y los aspectos del arte de la atención a los enfermos. Al contrario, cuanto más sofisticada se hace la práctica médica con la avalancha de nuevos temas ético-legales que de ella deriva, más acuciante es la necesidad de tratar a los enfermos como personas en vez de como a enfermedades. El futuro de la investigación biomédica y de la innovación tecnológica sanitaria depende, en primer lugar, del talento que se desarrolle hoy para mañana. James Bryant Conant, quien ocupó la presidencia de la Universidad de Harvard, advirtió en 1945 y es válido hoy, que “sólo hay un método probado para asegurar el avance de la ciencia básica: reconocer el genio, apoyarle sin reservas y darle alas”. Y muchos componentes de nuestra sociedad pueden influir y apoyar y con ello beneficiarse, de la ciencia biomédica: gobierno, universidades, industria y, sobre todo, los ciudadanos.

Antes de terminar el itinerario a través del laberinto de la ciencia y de la práctica médicas, debe retornarse a un tema perenne: los pacientes. Aunque es evidente que el objetivo último de la Medicina es preservar y mejorar la calidad del trato al enfermo, ello se olvida a veces ante la frenética exaltación de la investigación o en aras de la eficiencia y del encorsetamiento economicista que dominan la escena de la medicina actual. Tampoco es válido el punto de vista de quienes señalan a la medi-

5.— Aungst, J., Haas, A., Ommaya, A. y Green, L.W. (eds.), *Exploring Challenges, Progress, and New Models for Engaging the Public in the Clinical Research Enterprise*, Institute of Medicine - The National Academies Press, Washington DC, 2003. En: www.nap.edu.

Kalfoglou, A. L., Boenning, D. A. y Korn, D. (eds.), *Exploring the Map of Clinical Research for the Coming Decade*, Institute of Medicine - The National Academies Press, Washington DC, 2000. En: www.nap.edu.

cina moderna como una actividad deshumanizada e impersonal. No hay dato alguno que evidencie que los médicos del pasado trataran mucho mejor a sus pacientes.

“Ciencia y arte sosegado. La investigación médica en beneficio de los pacientes”, concluye Sir David Weatherall, *Regius Professor* de Medicina y Director del Instituto de Medicina Molecular de la Universidad de Oxford: “El papel cada vez más importante de la ciencia en la medicina y los difíciles temas sociales y éticos que de ello derivan, hacen imperativo un mayor conocimiento científico. Los políticos deben conocer los rudimentos de la evidencia científica, y la sociedad toda debe estar suficientemente informada para comprender cómo llevar una vida saludable y participar activamente en el debate de las complejas oportunidades que seguirán emergiendo a partir de los avances en las investigaciones médica y biológica. La enfermedad es un problema biológico extraordinariamente complejo que tiene que comprenderse desde el nivel molecular hasta el comunitario. Mientras que haya enfermos que tratar la medicina, junto con su bagaje científico cada vez más relevante, es probable que mantenga mucho de arte”.

Bibliografía

- Arias, I. M., “Training basic scientists to bridge the gap between basic science and its application to human disease - Sounding board”, *N. Eng. J. Med.* 321 (1989), pp. 972-974.
- Bell, J. I. “Clinical research is dead: long live clinical research”, *Nature Med* 5 (1999), pp. 477-478.
- Berzofsky, J. A., “Cross-fertilization among fields: A seminal event in the progress of biomedical research. Presidential address to the American Society for Clinical Investigation - Baltimore MD, 30 April 1994”, *J. Clin. Invest.* 94 (1994), pp. 911-918.
- Conant, J. B., “National research argued”, *New York Times*, 13 de agosto de 1945, p. 18.
- Culliton, B. J., “Clinical investigation: an endangered science”, *Nature Med* 1 (1995), p. 281.
- Davies, K., “After genome: DNA and human disease”, *Cell* 104 (2001), pp. 465-467.
- Flowers, C. R. y Melmon, K. L., “Clinical investigators as critical determinants in pharmaceutical innovation”, *Nature Med* 3 (1997), pp. 136-143.
- Gill, G. N., “The end of the physician-scientist?”, *Am Scholar* 53 (1984), pp. 353-368.
- Goldstein, J. L., “On the origin and prevention of PAIDS (Paralyzed Academic Investigator’s Syndrome). Presidential Address delivered before the 78th Annual Meeting of the American Society for Clinical Investigation - Washington DC, 3 May 1986”, *J. Clin. Invest.* 78 (1986), pp. 848-854.

- Golub, E. S., "Finale: Changing the metaphor", en: *The Limits of Medicine. How science shapes our hope for the cure*, Times Books-Random House, New York, 1994, pp. 224-226.
- Hazzard, W. R., "Clinical investigation: but why?", *Proc Soc Exp. Biol. Med.* 226 (2001), pp. 871-872.
- International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome, *Nature* 409 (2001), pp. 860-921.
- Johns, M. M. E., "New knowledge for health: Response", en: Institute of Medicine (ed.), *2020 Vision. Health in the 21st Century* - Institute of Medicine 25th Anniversary Symposium. National Academy Press, Washington DC, 1996, pp. 89-92.
- Le Fanu J., "Introducción", en: *The Rise and Fall of Modern Medicine*, Carroll & Graf Publishers Inc, New York, 1999, pp. xv-xxi.
- Lindahl, S., "Academic medicine sets focus on clinical research", *Lancet Perspectives* 356 (2000): s54.
- Orkin, S. H., "Reverse genetics and human disease", *Cell* 47 (1986), pp. 845-850.
- Rosenberg, L. E., "Physician-scientists - endangered and essential", *Science* 283 (1999), pp. 331-332.
- Terroine, E. F., "Fifty-five years of union between Biochemistry and Physiology", *Annu. Rev. Biochem.* 28 (1959), pp. 1-16.
- Vaitukaitis, J., Panel 1: The impact of genomics and bioinformatics on clinical research, en: Andrea L. Kalfoglou y cols., 2000.
- Van de Putte, L. B. A., "Defining the discipline of Medicine: Impact for teaching and training", en: Querido, A. (ed.), *The Discipline of Medicine. Emerging concepts and their impact upon medical research and medical education*, North-Holland, Amsterdam, 1994, pp. 193-199.
- Weatherall, D., "Introduction: Why does modern medicine seem to have lost its way?", en: *Science and the Quiet Art. Medical research and patient care*, Oxford University Press, Oxford, 1995, pp. 18-22.
- Wyngaarden, J. B., "The clinical investigator as an endangered species", *N. Eng. J. Med.* 301 (1979), pp. 1254-1259.
- Zemlo, T. R., Garrison, H. H., Partridge, N. C. y Ley, T. J., "The physician-scientists need more support from NIH, other research sponsors", *FASEB News* 33 (2000), pp. 1, 5, 7.