

¿Se está apoyando la investigación clínica independiente en España?

M. Praga

Servicio de Nefrología. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

Nefrología 2008; 28 (6) 575-582

1. INTRODUCCIÓN

El presente escrito no debe de leerse como un análisis profundo sobre el estado de la investigación clínica en nuestro país, estudio que requeriría más tiempo y capacidad de la que dispongo. Pretende modestamente llevar al papel una serie de reflexiones acerca de una actividad sobre la que sí creo tener cierta autoridad o experiencia: la investigación clínica independiente que se ha realizado y se realiza en los hospitales españoles y la ceguera o incapacidad para apoyarla. Tras muchos años de complementar mi actividad asistencial con estudios clínicos, he generado un apreciable currículum de investigación, pero que ostenta un record de dudoso orgullo: la ausencia prácticamente total de ayudas oficiales. Creo obligado hacer las siguientes reflexiones pues me consta que son compartidas por muchos otros colegas (nefrólogos y no nefrólogos) y porque además existe un notable déficit de discusión escrita acerca de este tema crucial. No solamente desahogará penas y lamentos, sino que plantearé algunas posibles ayudas concretas, con la más bien lejana esperanza de que sean oídas por nuestras autoridades sanitarias y científicas. Y, en fin, si esta editorial sirve para crear algo de polémica, bienvenida sea en este más bien mortecino panorama actual de la Nefrología española.

2. ACOTACIÓN DEL TERRENO; DE QUÉ HABLO CUANDO HABLO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA INDEPENDIENTE

Para centrar bien el tema, dejaré claro a qué me refiero con el término de investigación clínica independiente o, mejor dicho, qué tipos de investigación no incluyo en esta editorial.

2.1. Excluyo lógicamente toda la investigación básica, del tipo que sea, que se hace (y creo que con una categoría progresivamente creciente) en nuestros hospitales y en multitud de organismos conectados o no con ellos. También excluyo todos aquellos estudios (aunque estén centrados en

pacientes) que requieren la dotación de medios técnicos más o menos complejos o costosos (laboratorios, animales de investigación, técnicas concretas, etc.). Adentrándome con cautela en este terreno, por mi poca experiencia en él, mi impresión es que, particularmente desde la creación y desarrollo del Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS), hemos asistido a un importante y sostenido apoyo institucional a este tipo de estudios. El problema, como he intuído en algunas de mis charlas con responsables sanitarios, es que, al igual que el público profano en la materia, se resisten a concebir como investigación (y por tanto a apoyarla con medidas concretas) algo que no utiliza tubos de ensayo, microscopios... es decir que no se corresponde con la imagen típica y típica del científico investigando en su laboratorio. ¿Cómo vamos a llamar investigador a un médico asistencial que se pasa las tardes revisando las historias de sus pacientes?

2.2. También excluyo, por definición, toda la investigación clínica promovida y dirigida por los laboratorios farmacéuticos. Es evidente que la mayoría de los estudios prospectivos, controlados y randomizados, publicados en las revistas médicas de mayor prestigio y que constituyen (y este es un tema demasiado olvidado) la herramienta de mayor valor analizada por la Medicina Basada en la Evidencia (MBE), son financiados y en la mayoría de los casos promovidos por la industria. No quiero con ello cuestionar ni poner en duda la excelencia científica y la seriedad de la mayoría de estos trabajos. No obstante, como es lógico, los laboratorios promocionan principalmente aquellos estudios que a corto o largo plazo le resulten rentables, y no hay nada que criticar en ello. La inversión requerida para desarrollar uno de esos estudios multicéntricos o multicontinentales que acostumbramos a leer en el *New England Journal of Medicine* o similares, y que demuestran o desmienten la eficacia de un determinado fármaco o intervención terapéutica, es enorme, como lo es (y cada vez más) la complejidad administrativa y organizativa que requieren. Esto hace que la mayoría de los laboratorios se muestren muy reticentes a apoyar estudios no ideados en su entorno o que tengan objetivos alejados de sus intereses concretos. Con este panorama asistimos, como era de esperar, a estudios de impecable diseño e interesantísimos resultados, pero casi siempre centrados en fármacos novedosos (y generalmente muy caros). Y, repito,

Correspondencia: Manuel Praga
Servicio de Nefrología
Hospital 12 de Octubre
Avda. de Córdoba, s/n
28041 Madrid
mpragat@senefro.org

no se debe de culpar de ello a la industria farmacéutica, que tiene sus lógicos intereses y objetivos, con unas imperiosas exigencias de rentabilidad económica. Incluso deberíamos de reflexionar y discutir más en profundidad sobre cómo la dejación por parte de las instituciones públicas de campos como formación continuada, congresos médicos, investigación... nos ha hecho dependientes en un grado extremo de la ayuda de la industria.

3. NECESIDAD DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA INDEPENDIENTE

No debería de gastar muchas líneas en algo cuya trascendencia salta a la vista. En síntesis, esta investigación supone una reflexión y un análisis continuo sobre la esencia misma de nuestra profesión de médicos clínicos. En su vertiente retrospectiva es la vía que permite la descripción y caracterización de entidades, asociaciones o hechos clínicos no registrados o poco conocidos. La evolución, marcadores pronósticos e intervenciones terapéuticas que pueden alterar el curso de una determinada enfermedad sólo pueden ser descritos con el seguimiento de cohortes a largo plazo y con el análisis inteligente y concienzudo de las mismas. Tras años de veneración un tanto irracional del ensayo prospectivo y controlado (como decíamos antes casi siempre promovido por la industria farmacéutica) como pilar básico de la MBE, numerosas voces autorizadas están señalando en los últimos años el valor crucial de estos estudios clínicos retrospectivos¹. Al fin y al cabo, el análisis de estas cohortes supone revisar la más estricta realidad de nuestros pacientes, sin el artificio que siempre conllevan los estudios clínicos prospectivos: exclusión de muchos pacientes con esa misma enfermedad pero que no «dan» el perfil adecuado (por ser viejos, estar demasiado graves, ser algo díscolos...), realización de controles analíticos que no se corresponden con los que en la actividad clínica habitual se programan, etc. Esta disociación con la «vida normal» explica en gran medida la aparente sinrazón de resultados diametralmente opuestos en estudios prospectivos de similar diseño, o que resultados beneficiosos de una determinada medida demostrada en un ensayo prospectivo no sean reproducibles en la actividad común. Un ejemplo paradigmático de tal peligro lo hemos vivido con el estudio RALES², que demostró el efecto beneficioso de la espironolactona en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, en un diseño impecable que incluía rigurosos controles de función renal y potasio séricos. Pero algunos años después, un estudio, esta vez retrospectivo³, mostró cómo la incidencia de muertes atribuibles a hiperpotasemia se había disparado tras la publicación del RALES... y son muchos otros los ejemplos que podríamos señalar.

Lo anterior no debe de interpretarse, por supuesto, como una descalificación absurda de los ensayos prospectivos

controlados, que son hoy en día la mejor herramienta científica de que disponemos para analizar y evaluar muchas cuestiones de nuestra actividad como clínicos, sobre todo lo que concierne a la eficacia y seguridad de las medidas terapéuticas. Pero los estudios retrospectivos de cohortes, durante muchos años menospreciados, suponen un contrapeso totalmente necesario para situar los resultados de los ensayos prospectivos en su justa dimensión, además de cubrir todos los terrenos de investigación clínica (análisis de marcadores pronósticos, asociaciones clínicas, caracterización de entidades...) que no pueden desarrollarse mediante ensayos prospectivos.

Pero también el proceloso mundo de los ensayos clínicos prospectivos necesita imperiosamente la entrada de una investigación promovida y dirigida por clínicos con total independencia de la industria. Los investigadores clínicos deberían de gozar de un apoyo eficaz (hablaremos de esto más adelante) para poder responder a sus inquietudes sobre la valía de muchos medicamentos cuyo bajo coste hace que estén fuera del interés de la industria. Una de mis críticas al uso acientífico y acrítico de la MBE es que no es capaz de percatarse de esta monumental desviación que introduce la financiación selectiva de determinados ensayos por la industria; por ejemplo, disponemos de numerosos estudios prospectivos con antagonistas de receptores de angiotensina, pero ¿quién va a investigar el valor de los esteroides en la glomeruloesclerosis segmentaria y focal idiopática? ¿o quién el poderoso efecto antiproteinúrico de la modesta y escandalosamente barata espironolactona?... y todavía tenemos encima que leer u oír reiteradamente que «... no existe evidencia disponible de calidad acerca del valor de los esteroides en el síndrome nefrótico, etc, etc., etc.». ¿Y qué veremos con el actual estado de cosas? Por todo ello es fundamental que se mantenga un espíritu de análisis crítico e independiente de la actividad científica⁴, como el que en nuestra especialidad están desarrollando modélicamente los suplementos de «Nefrología basada en la evidencia».

4. ¿SE ESTÁ HACIENDO INVESTIGACIÓN CLÍNICA INDEPENDIENTE EN NUESTRO PAÍS?

Por supuesto que se está haciendo, y dentro de las limitaciones existentes, de muy elevado nivel. No deja de ser emocionante cómo año tras año, en total ausencia de estímulo curricular o económico, muchos nefrólogos (porque esta editorial va dirigida a nuestra especialidad, pero sería aplicable a todas) siguen aportando a publicaciones y congresos sus series de casos, sus observaciones clínicas... Tengo para mí que esta actividad «gratuita» (nos pagan por ver enfermos, no por hacer esto), al igual que las cada vez menos frecuentes sesiones clínicas hospitalarias, constituyen uno de los más hermosos y estimulantes ejercicios de resistencia intelectual contra esos auténticos cánceres llamados gestión

clínica, gestión por procesos o zarandajas similares que, tras haber arruinado por completo las direcciones médicas de los hospitales, amenazan ahora con invadir directamente los Servicios médicos. Pero este será un tema para otra ocasión...

Son muchos los ejemplos de investigación clínica nacional a los que podría recurrir, pero voy a centrarme en dos trabajos concretos, por haber participado activamente en ellos y porque además ofrecen otras características de interés: carácter multicéntrico y ser ejemplo de estudio retrospectivo uno y prospectivo el otro. En ambos resumiré su desarrollo interno y sus dificultades, para que sirvan de ejemplo al final de esta editorial para propuestas concretas.

4.1. Un estudio retrospectivo: influencia del tratamiento esteroideo en las nefritis intersticiales inmunoalérgicas

Recientemente ha aparecido publicado en *Kidney International* un estudio de 13 hospitales madrileños en el que se recogía una importante serie de nefritis intersticiales inmunoalérgicas⁵ y se analizaba el efecto beneficioso que el tratamiento precoz con esteroides ejerce sobre ellas. El estudio ha tenido ya una considerable repercusión⁶ y seguramente será un estudio de referencia en este tema durante muchos años. Pero lo que quiero destacar de él, dado el objetivo de esta editorial, son los siguientes aspectos: 1) la idea del estudio nació, como ocurre casi siempre en este tipo de investigaciones, de observaciones clínicas aisladas y en la revisión de un pequeño número de casos, que sirvió de pista y de estímulo para un análisis de mayores dimensiones 2) el protocolo utilizado incluía una tabla de recogida de datos, simple pero precisa, precedida de unas breves indicaciones del tipo de pacientes a incluir y excluir. En total, 5 hojas, nada que ver con los agotadores protocolos que son necesarios para la petición de ayudas al FIS u otros organismos públicos. 3) El estudio se inició y se finalizó sin ninguna ayuda concedida 4) Como en todos estos estudios, el gasto material fue nulo (bolígrafos en la primera fase y ordenadores en la segunda). Ahora bien, el esfuerzo desarrollado por los investigadores fue intenso, generoso y sostenido, como bien saben todos los que han peleado para publicar trabajos en revistas de elevado impacto con revisión por pares (y aquí no incluyo la frecuente vía falsa de los suplementos no revisados pagados por la industria). Tal esfuerzo incluye: la recogida de casos (muchos servicios siguen careciendo de un sistema de codificación diagnóstica que permita la rápida identificación de pacientes), la revisión de las historias para fines científicos (que constituye por sí misma una pelea en muchos hospitales), la transcripción de los datos manuales recogidos a una base de datos informatizada, el estudio estadístico, interpretación y discusión de resultados, la escritura del manuscrito (en inglés) y su discusión. Y finalmente el envío a la revista

y la pelea con los revisores. En fin, horas y horas de ímprobos esfuerzos, nunca tenidos en cuenta salvo a la hora de contar con estos estudios para vanagloria del hospital de turno (pero muchas veces sin citar a los autores).

4.2. Un estudio prospectivo: Tacrolimus en la glomerulonefritis membranosa⁷

Al igual que en el caso anterior, la idea nació de observaciones clínicas aisladas con el uso de anticalcineurínicos en la nefropatía membranosa, lo que llevó a un grupo de nefrólogos a plantear un estudio prospectivo randomizado para comparar la monoterapia con tacrolimus versus el tratamiento conservador en esta entidad. Se escribió un protocolo exhaustivo del estudio (rationale, criterios de inclusión y exclusión, tratamiento de ambos grupos, sistema de randomización, valoración de la «n» necesaria, protocolo de visitas...), todo lo habitual en este tipo de protocolos. Este es un punto importante en el que quiero insistir: si bien para un estudio prospectivo de esta naturaleza, que debe de ser evaluado y autorizado por organismos financiadores y comités éticos, es absolutamente necesaria la realización de estos protocolos, no lo es o no lo debiera ser para los estudios retrospectivos como el apuntado en el punto 4.1. En estos, tales protocolos constituyen, si se trata de imponerlos, una pérdida de tiempo, por la diferente dinámica de ambos tipos de estudios.

Una vez completado el protocolo, se sometió, no a ningún organismo público, sino a la consideración del laboratorio farmacéutico que detentaba la propiedad del fármaco a estudiar. En esta ocasión (aunque en la experiencia del que esto escribe constituye una agradabilísima pero excepcional fortuna), el laboratorio asumió la financiación del estudio a través de una «Contract Research Organization» (CRO). Y aquí nos encontramos con un elemento clave en este tipo de estudios clínicos prospectivos: las CRO son empresas privadas especializadas en su puesta en marcha y desarrollo. Desde hace ya muchos años se han convertido en elementos imprescindibles, dada la enorme complejidad que conllevan estos ensayos, inasumible para médicos hospitalarios normales: gestión del protocolo a través de los comités de ensayos clínicos (si se trata de un ensayo multicéntrico, como el que nos ocupa, la complejidad se dispara), gestión del seguro necesario para los pacientes... Si un grupo de médicos diseña un estudio prospectivo terapéutico y recibe financiación para el mismo de una entidad pública, será imprescindible la derivación de esos fondos a una CRO, para que ponga en marcha los innumerables trámites que hemos apuntado.

En el caso que nos ocupa estas gestiones fueron positivas y relativamente rápidas, pudiendo disponer los servicios participantes del material habitual en este tipo de estudios

(carpetas de recogida de datos-electrónica en los más modernos-, hojas de consentimiento, y toda la burocracia solucionada). Pero aparte de esto, el esfuerzo de los investigadores fue el mismo y mayor aún que el que describía en 4.1.: recogida de datos de las visitas, volcado en base de datos, estudio estadístico, escritura y discusión del manuscrito, el duro esfuerzo de la publicación... además de conducir a los pacientes incluidos en el protocolo durante los muchos meses que duró el estudio. Debo de señalar aquí una característica de este estudio que, en mi opinión, debería de ser compartida por todos ellos: además de la iniciativa, procedente de los nefrólogos impulsores del estudio, el estudio estadístico, la escritura, discusión y proceso de publicación del manuscrito corrió totalmente a cargo de los mismos nefrólogos, asumiendo el laboratorio, de forma modélica, su exclusiva función de financiador sin participación en la evaluación de resultados.

5. EL INSTITUTO DE SALUD CARLOS III (ISCIII), EL FIS Y LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA INDEPENDIENTE

Dado que esta editorial pretende ser políticamente incorrecta, seré franco en mi opinión como investigador fundamentalmente clínico acerca del ISCIII y FIS. Dije antes que creo que el FIS ha sido muy positivo para la investigación biomédica en nuestros hospitales y supongo que existirán numerosos estudios bibliométricos que avalen esta suposición. Sin embargo, el enfoque en el que ha basado su actividad radica en la investigación básica o, en sentido más amplio, en todos aquellos estudios que requieran un soporte económico evidente, por emplear animales de experimentación, reactivos, material de laboratorio, técnicas especiales o lo que sea. Con ello se ha dejado de lado el apoyo a la investigación puramente clínica, o al menos se ha pretendido de forma errónea el apoyarla aplicando criterios y enfoques trasladados de la investigación básica. Si atendemos a la investigación clínica retrospectiva, que ejemplificaba en el punto 4.1., ¿quién se va a atrever a pedir apoyo al FIS para estudios cuyo gasto en material es nulo? A no ser que se evaluara (y no es broma) económicamente el tiempo y esfuerzo empleado por los investigadores y se solicitara su compensación. Pero la dinámica de este tipo de estudios retrospectivos, ágiles, sin necesidad de material, sin necesidad de laboriosos protocolos, ha hecho que muchos autores (y me incluyo entre ellos) haya prescindido de la tediosa burocracia y lentitud que suponen los apoyos oficiales del FIS. Además, la impresión generalizada entre los investigadores clínicos es que los estudios simplemente clínicos parten con desventaja en la evaluación del FIS, y cuanto más simple y «barato» sea un estudio menos posibilidades de apoyo tiene. Hay que señalar aquí, en contra de cierto «olimpismo» de la investigación básica, que las principales diferencias en los estudios estriban en su originalidad, trascendencia, rigor y categoría de la publicación donde finalmente son difundidos y no en

si son «básicos» o «clínicos». No son excepcionales, por desgracia, los grupos de investigación básica o mixta (clínico-básica) que acumulan subvenciones en base a proyectos (véase después el apartado «Glorificación del proyecto») de investigación que no generan apenas publicaciones ó, si lo hacen, en revistas de bajísimo nivel.

Se me dirá, y con bastante razón, que es muy difícil que el FIS u otros organismos públicos similares, puedan evaluar este tipo de investigación retrospectiva clínica. Para hacerlo se hubiera requerido un esfuerzo imaginativo que no se ha hecho, buscando mecanismos novedosos de apoyo. Pero ¿y qué ocurre con la investigación clínica prospectiva, el estudio randomizado hoy en día totalmente dependiente de la industria farmacéutica?. Tampoco ha tenido ningún tipo de apoyo oficial como lo prueba el que sólo muy recientemente se haya creado una figura de apoyo específico para este tipo de estudios: el subprograma de *Proyectos de investigación clínica no comercial con medicamentos de uso humano*. Se trata de una iniciativa muy interesante, que podría empezar a paliar el déficit de apoyo institucional que venimos comentando. Pero, y ya empezamos a reproducir los tradicionales problemas, la burocracia ataca de nuevo: ¡sólo existe una convocatoria anual para solicitar estos apoyos, y además con un margen de tiempo muy escaso entre la publicación de la ayuda y el fin del plazo de petición! Opino que si el ISCIII o el FIS quieren constituirse en serio como una alternativa a la industria para apoyar estos estudios debe de reproducir el modelo y la agilidad de los apoyos que los clínicos obtenemos (aunque raramente) de la industria, y que ilustra con el trabajo del punto 4.2.

6. GLORIFICACIÓN DEL PROYECTO. DE PROYECTO A PROYECTO Y TIRO PORQUE ME TOCA

En toda la comunidad investigadora se acepta que la publicación en una revista científica (y cuanto mayor sea la difusión e índice de impacto de ésta, mejor) es la culminación y el objetivo último de cualquier estudio, sea éste básico, clínico o del tipo que sea. La presentación de los resultados en congresos es otro tipo de difusión complementaria y muy estimable, pero que no debe de suplantar la publicación. Todo autor de publicaciones científicas en revistas exigentes sabe del ímprobo esfuerzo que supone y esta perspectiva hay que enseñársela a los investigadores jóvenes. La perseverancia y la capacidad de sobreponerse a los desengaños (¿cuántos trabajos publicamos en revistas buenas pero tras haber sufrido la negativa previa de otras dos o tres;) es fundamental si se quiere hacer algo en este campo.

Lo que antecede quiero que sirva de preámbulo a un curioso fenómeno aparecido en los últimos años, pero que está teniendo un preocupante crecimiento: la valoración del proyecto de un estudio sometido al FIS u otros organismos

públicos y privados *independientemente* de si ha sido publicado o no. En la mayoría de las evaluaciones curriculares actuales se concede un margen importante de valoración para la participación en estos proyectos, e incluso en algún baremo de universidades para complementos por méritos de investigación he visto que sólo hay espacio para los dichos proyectos, sin ninguna referencia a publicaciones o incluso congresos. Uno entiende que se pueda conceder alguna valoración a estos apartados, pero desde luego un proyecto de investigación que ha recibido una suculenta ayuda y a pesar de ello no ha generado ninguna publicación científica relevante no debiera de ser presentado como un mérito por el/los investigadores... si no más bien penalizados por dilapidación del erario público. Bromas aparte, esta peligrosa tendencia puede llevar al disparate de grupos que autoperpetúan su financiación por llevar años «en el redil», acumulando seudoméritos en base a proyectos concedidos pero sin apenas publicaciones. Y por el contrario, grupos de investigación con una producción «real» de publicaciones pero que han trabajado fuera «del redil», sin proyectos oficiales subvencionados, son penalizados absurdamente. Como decía al principio, en este último grupo entran muchos de los grupos que han hecho investigación clínica independiente en nuestro país, por lo que es urgente frenar este desaguisado. Además, como decía también antes (ver apartado 4.1), la investigación clínica retrospectiva es intrínsecamente independiente de este tipo de proyectos previos, por lo que debe de valorarse solamente en base a publicaciones científicas contantes y sonantes. En resumen, vayamos al grano: valoremos la investigación real (publicaciones); y no los proyectos, por muy rimbombantes que sean.

7. LA INVESTIGACIÓN MULTICÉNTRICA Y TRASLACIONAL

El carácter multicéntrico de una investigación potencia sus posibilidades, y este aserto es particularmente aplicable a la nefrología. En nuestra especialidad existen enfermedades que por su escasa prevalencia precisan de aportaciones de varios Servicios: un buen ejemplo es el de las enfermedades glomerulares. Desde hace años he tenido la fortuna de participar o dirigir estudios multicéntricos, como los que ilustraba en los puntos 4.1 y 4.2. Además desde hace poco más de un año he vivido en primera línea la experiencia de creación de un grupo de trabajo de la SEN (GLOSEN), cuyo objetivo básico es el estudio multicéntrico de las enfermedades glomerulares. Pues bien, de todas estas experiencias puedo afirmar, por una parte, que las ganas de colaborar de muchos nefrólogos son realmente llamativas. Dada la homogeneidad y el buen nivel medio de los Servicios de nuestro país, el potencial que estos grupos multicéntricos tienen es enorme y debieran ser receptores privilegiados de ayudas para la investigación clínica independiente, tanto en su fa-

ceta retrospectiva (por ejemplo, dentro de GLOSEN se están recogiendo estudios retrospectivos de cohortes sin comparación con lo publicado hasta ahora) como prospectiva (fundamentalmente estudios prospectivos terapéuticos). Pero otra conclusión importante es que los médicos participan con entusiasmo en estos estudios cuando las ideas son atractivas, cuando las trabas burocráticas son mínimas o nulas, cuando existe un clima de transparencia y colaboración y cuando queda claro que se está investigando por «amor al arte», es decir por amor a nuestra profesión y a nuestros enfermos, que en el fondo es lo que nos mueve o nos debiera mover a todos.

Si bien hasta ahora he hablado sólo de investigación clínica pura, una consecuencia por así decir inevitable, pero también totalmente deseable, es que las publicaciones sobre hechos o datos meramente clínicos pongan sobre la pista de investigaciones más básicas y en muy diversas direcciones (estudios genéticos, moleculares, modelos animales, etc.). El que esto suscribe ha tenido muy interesantes experiencias en este sentido, que si tuviera más espacio me gustaría describir, pues ilustran cómo de la observación y descripción de un pequeño número de casos⁸ pueden nacer estudios o colaboraciones de enorme proyección en muchos otros campos⁹. Es decir, una vía excelente para promover la investigación básica o traslacional es apoyar también las investigaciones clínicas, por «puramente clínicas» que sean. Ya crecerán y se ramificarán ellas, si las ideas son buenas.

8. ¿CÓMO ES POSIBLE QUE LOS MÉDICOS CLÍNICOS INVESTIGUEN?

Una afirmación repetida a manera de mantra por cualquier gerente, sea del hospital que sea, es la de que «hay que investigar, la investigación es fundamental...». Creo que la pregunta correcta es otra: ¿cómo es posible que los médicos clínicos investiguen en el actual panorama hospitalario? Como decía antes, mi experiencia me indica que los médicos investigan sobre todo por amor a la verdad en su profesión. Porque en realidad, estímulos concretos a la investigación clínica independiente no existen. Veámoslo:

8.1. ¿Se gana dinero investigando?

Por supuesto que sí, pero no con la investigación clínica independiente. Se gana dinero participando en la investigación promovida por la industria, y de hecho creo que es uno de los principales móviles para participar en los numerosos «protocolos» de investigación por ella promovidos. Comenté antes los pros y contras que veo en la investigación promovida y organizada por la industria farmacéutica, pero además, en la mayoría de estos protocolos el médico participante desarrolla una labor pasiva, aplicando solamente las ideas y los criterios generados en otros ámbitos. No debe de confundirse por tanto

esta investigación con la meritoria y sufrida investigación independiente que vengo defendiendo. No obstante, la participación en estos protocolos conlleva varias ventajas: está suponiendo una inyección de dinero fundamental para el sostenimiento de las Fundaciones Hospitalarias de Investigación y, en sentido amplio, suponen un reconocimiento de la capacidad y prestigio del Servicio requerido para participar en ellas.

Pero, volviendo a nuestro tema, ¿por qué no se puede ganar dinero por la investigación independiente?. Por ejemplo, cuantificando las publicaciones (no los proyectos, por favor) generadas anualmente por un Servicio o por una persona concreta, con criterios bibliométricos modernos (índice de impacto, citas recibidas, índice «h») y dotándolas con un dinero que puede ser remunerado a través de la productividad variable. Veo ya a doctos tribunales rasgándose las vestiduras, pero atención: en los hospitales hay cada vez más personas a las que se paga por investigar o por ayudar a la investigación (personal de unidades de investigación, fundaciones...). Y sin embargo (y este es un tema que se mantiene interesadamente oculto en la mayoría de los hospitales) un muy elevado porcentaje de la producción científica de los mismos se genera por médicos asistenciales, cuya remuneración deriva de ver enfermos.

8.2. ¿Se nos da tiempo, personal o medios materiales para investigar?

Rotundamente, no. La investigación independiente, para un médico clínico, supone (y puedo afirmarlo de primera mano) tardes y tardes y fines de semana completos dedicados a ella. Y la solución no es alejar a este investigador de su actividad asistencial. La investigación clínica independiente está estrechamente ligada a la actividad clínica, pues de ella derivan las experiencias, las ideas o «chispas» de observación clínica... Por ello, sistemas como los actualmente desarrollados en algunos hospitales de adscribir becarios o médicos con contratos temporales (6 meses, 1 año...) para ayudar a la investigación clínica poco futuro tienen: de nuevo es una idea copiada de la investigación básica (becario en laboratorio...) y además, en una época de escasez alarmante de médicos, nadie (ya está ocurriendo) va a aceptar este tipo de subcontrataciones. Por tanto, la solución es reconocer la actividad científica de un determinado Servicio (publicaciones, insisto, es bien fácil si se quiere) y dimensionar su plantilla de acuerdo con ella. Por ejemplo, Servicios con una producción sostenida de calidad, recibirían uno, dos, tres (dependiendo de parámetros cuantificables que no sería muy difícil consensuar) contratos indefinidos eventuales para médicos que actuarían como miembro de la plantilla a todos los efectos, asistenciales y de investigación. Eso sí, tales ampliaciones serían revisables, si ese mismo Servicio deja de publicar perdería tales contratos.

El aumento de plantilla, justificado por la actividad investigadora, libera parcialmente a los médicos que la generan y les concede en definitiva más tiempo. Pero no solamente con personal y tiempo se nos puede ayudar. Como describía en el apartado 4.1. sobre investigación retrospectiva, la disponibilidad de los registros de historias clínicas para ayudar al investigador, la creación de sistemas de codificación de diagnósticos para los Servicios (aspecto absolutamente crucial para poder revisar con garantías una determinada enfermedad: muchos servicios trabajan «de memoria»), la contratación de estadísticos clínicos, documentalistas, personal de secretaría, enfocados a la ayuda de los investigadores clínicos supondría ayudas enormemente valiosas.

8.3. ¿Se sube en el escalafón por investigar?

En absoluto. Hace ya tiempo que la mediocridad ganó la batalla en todas las evaluaciones curriculares, hospitalarias y universitarias. En el apartado de investigación existe siempre una valoración por puntos pero con un «tope» que hace de cariñoso protector de la medianía ambiental. Hagan la prueba, con un número apañadito, 10 ó 15 publicaciones nacionales, tampoco hay que exagerar, se llega al tope. Con ello es lo mismo tener 10-20 publicaciones nacionales que 100 *New England*, *Lancet*, *JASN* o lo que se tercié y, eso sí, respetando escrupulosamente la legalidad.

Y lo mismo ocurre con la carrera profesional, que como cabría esperar se ha transformado en un sistema para premiar la antigüedad, sin que la calidad asistencial (¿cómo evaluamos esto?: otro tema pendiente) o la actividad científica (seguro que aquí encontramos también el famoso «tope» protector) tengan realmente un reflejo estimulante en ella.

9. EL PAPEL DE LAS FUNDACIONES HOSPITALARIAS DE INVESTIGACIÓN

En los últimos años muchos hospitales han empezado a contar con organismos idóneos en teoría para solventar o al menos paliar los problemas y trabas que he tratado de resumir hasta ahora: las Fundaciones de Investigación Hospitalarias. Si bien he hablado de los defectos del ISCIII y FIS respecto a la investigación clínica independiente, creo o deseo que en los próximos años estas peticiones sean resueltas a un nivel más próximo, dentro de los mismos hospitales, pero atendiendo a criterios comunes de sensatez y estímulo a la investigación real hospitalaria. Y, claro está, suponiendo que no reproduzcan los defectos comentados.

Como es lógico, toda la investigación básica y traslacional hospitalaria debe de salir reforzada también con estas Fundaciones. Pero esperemos que sean la herramienta definitiva que reconozca y potencie la investigación clínica independiente,

en todas sus facetas comentadas. Teniendo en cuenta que una de sus grandes fuentes de financiación es el porcentaje que retienen sobre los pagos que la industria farmacéutica hace por sus proyectos de investigación y que éstos son atraídos y desarrollados por los médicos clínicos, lo esperable y exigible es que estos fondos sirvan para apoyar la investigación clínica independiente.

Ahora bien, es necesario primero definir bien el campo y clarificar en cada hospital qué tipo de investigación se hace, la calidad de la misma y quienes la hacen. Curiosamente, estamos asistiendo en muchos hospitales a perfectos ejercicios de bibliometría «global», describiendo la producción científica del mismo en términos generales, o como mucho por áreas de conocimiento, pero manteniendo un cuidadoso anonimato sobre las personas físicas cuyo esfuerzo, ideas e iniciativa han permitido esos logros. Por supuesto, uno de los objetivos fundamentales de estas Fundaciones es que el mayor número posible de Servicios y Unidades desarrollen actividades de investigación, pero sin rebajar el mérito de las que ya lo hacen y sin caer en el habitual error interesado de la «uniformación por abajo». A ver si algún preboste o profesional de la investigación hospitalaria (nunca debe de servir ésta para «escapar» de la pobrecita asistencia clínica) se ve desenmascarado... Una publicación periódica en cada hospital con las clasificaciones bibliométricas por Servicios y por personas físicas sería muy estimulante.

Las Fundaciones deberían también clarificar las funciones y objetivos de las unidades de investigación actualmente existentes: comenté antes la importancia decisiva de dotar de unidades de apoyo a los investigadores clínicos (estadísticos, documentalistas...). Pero el objetivo debiera de ser ése, *apoyar y no competir* con los Servicios por recursos, fondos de investigación, etc, como ocurre en algunos hospitales. Este malentendido debiera de ser también resuelto por las Fundaciones, esperando en ellas una claridad de ideas y transparencia que haga la investigación hospitalaria, del tipo que sea, un ejercicio fácil y amable, además de apasionante.

10. ALGUNAS PROPUESTAS CONCRETAS PARA FINALIZAR

Y ya para acabar, resumo algunas propuestas concretas que he ido desgranando, más por orden de aparición en el texto que por importancia.

- Facilitar la revisión de historias para los estudios retrospectivos: documentalistas, personal de secretaría, organización «ad hoc» de los Registros de Historias.
- Facilitar y apoyar la creación de sistemas de codificación diagnóstica inteligente y científica (no administrativa), a nivel hospitalario o (mejor) por servicios y unidades.

- Disponibilidad de estadísticos clínicos, epidemiólogos, traductores... «liberados» para el apoyo a los investigadores clínicos, no del tipo de «tengo mi propias investigaciones, no tengo tiempo» o «te ayudo si me pones en el trabajo».

- Para los ensayos terapéuticos prospectivos y controlados, perfeccionar la «lucecita» abierta por el programa de Proyectos de investigación clínica no comercial con medicamentos de uso humano, mediante las siguientes sugerencias:

- a) Abandono de la lentitud y burocracia decimonónica, con «ventanilla» continuamente abierta para peticiones de ensayo o al menos con convocatorias trimestrales.
- b) Reproducción por los organismos públicos de las facilidades y agilidad que brinda (cuando se consigue) la industria farmacéutica para estos ensayos. Contratación automática de una CRO (¿porqué no la creación de una CRO pública?) que libere a los investigadores de los múltiples y cada vez más agobiantes trabajos burocráticos.

- Apoyo primordial a la investigación multicéntrica, del tipo que sea, con apoyo y financiación de sus necesidades específicas.

- Reconocimiento de la investigación clínica independiente por parte de las Fundaciones hospitalarias, identificando los Servicios que la están realizando y atendiendo a sus demandas específicas. Y procurar divulgar esta mentalidad en los muchos Servicios que la han abandonado.

- Reconocer la realidad de la investigación a través de su resultado final: *publicaciones*, valorando cuantitativa y cualitativamente (índice de impacto, citas, índice «h») la producción científica de cada Servicio y de cada investigador.

- Abandonar la hipervaloración actual del proyecto subvencionado como mérito en sí mismo, independientemente de las publicaciones que haya generado.

- Valorar posibilidad de retribución económica (a través de la productividad variable u otros sistemas) de la producción científica.

- Reconocimiento de la producción científica de los Servicios, promoviendo plazas de médicos de plantilla, con contratos eventuales indefinidos revisables, en función de parámetros consensuados para valorar dicha producción.

- Eliminar los actuales «topes» que impiden la valoración real de la actividad investigadora en los baremos curriculares para hospitales y universidades.

Por supuesto que habrá otras muchas vías de estimular e incentivar el objetivo de esta editorial, la investigación clínica independiente, y que son muchos los temas y matices que he tenido que dejar en el tintero. Pero si alguna de estas ideas, o más bien la necesidad general de apoyo que he querido reflejar en el texto, «prende» en los responsables sanitarios y científicos, me daría sobradamente por satisfecho.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stel VS, Jager KJ, Zoccali C, Wanner C, Dekker FW. The randomized clinical trial: an unbeatable standard in clinical research? *Kidney Int* 2007; 72: 539-542.
2. Pitt B, Zannad F, Remme WJ y cols. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717.
3. Juurlink DN, Mandami MM, Lee DS y cols. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004; 351: 543-51.
4. Quereda C, Pascual J, García-López F y cols. Nefrología basada en investigación clínica: bases conceptuales para la constitución de un grupo de trabajo en Nefrología Basada en la Evidencia de la Sociedad Española de Nefrología. *Nefrología* 2006; 26: 163-172.
5. González E, Gutiérrez E, Galeano C y cols. Early steroid treatment improves renal function recovery in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2008; 73: 940-946.
6. Appel GB. The treatment of acute interstitial nephritis: More data at last. *Kidney Int* 73: 905-907.
7. Praga M, Barrio V, Fernández-Juárez G, Luño J for the Grupo Español de Estudio de la Nefropatía Membranosa. Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy: a randomized controlled trial. *Kidney Int* 2007; 71: 924-930.
8. Praga M, Vara J, González-Parra E y cols. Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. *Kidney Int* 1995; 37: 1419-1425.
9. Simon DB, Lu Y, Choats KA y cols. Paracellin-1, a renal tight junction protein required for paracellular Mg²⁺ resorption. *Science* 1999; 284: 103-106.