



La configuración del conocimiento y la práctica médica actual

The Configuration of Knowledge and Current Medical Practice

■ Juan M. V. Pons Rafols y Juan Rodés Teixidor

Resumen

El artículo examina el papel de la investigación en la génesis del conocimiento médico y la práctica médica actual, atendiendo a la singularidad de cada una. El declive de la investigación clínica y los factores socioeconómicos actuales tienen su impronta en la investigación y la atención médica que se dispensa. La medicina no es, simplemente, un sinónimo de biología, por eso debe insistirse en cuáles son sus fines.

Palabras clave

Conocimiento científico. Práctica médica. Investigación en ciencias de la salud.

Abstract

This article examines the role of research in the genesis of medical knowledge and current medical practice, the uniqueness of both aspects being addressed. The decline in clinical research and current socioeconomic factors have an impact on both research and the provision of health care. Medicine is not simply synonymous with Biology, and so it is necessary to stress what its goals are.

Key words

Medical knowledge. Medical practice. Biomedical research.

Los autores son respectivamente: Director de la Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques (AATRM), Barcelona (España), y Director General del Hospital Clínic (Barcelona, España) y President del Consell d'Administració de l'AATRM. Autor para la correspondencia: Juan MV Pons Rafols, e-mail: direccio@aatrm.cat.

■ **Introducción**

No es casual la elección de este título, a pesar de parecer obvia la diferenciación entre conocimiento y utilidad, entre saber y hacer. Hoy en día parece como si en ninguna época anterior en la historia de la medicina y de la ciencia en general, fuesen mayores las expectativas de grandes avances, abundando las predicciones, como un nuevo paradigma, en el ámbito del conocimiento y la práctica médica.

Sin embargo, la transferencia de estos avances científicos a la práctica clínica persiste como una grieta entre dos campos que parecen alejarse, no sólo por los obstáculos intelectuales y prácticos de llevar este conocimiento obtenido en el laboratorio a la cabecera del enfermo, sino también por el creciente desequilibrio en ambos lados de la ecuación: el número de personas dedicadas a la investigación básica supera con creces al de las dedicadas a la investigación clínica y a la atención de los pacientes, las que deberían llevar a cabo esta traslación del conocimiento novedoso a su práctica habitual (1, 2). No obstante, como se desarrollará seguidamente, no son estos los únicos obstáculos.

El objetivo de este trabajo es presentar la desigual constitución del conocimiento y su aplicación tecnológica en la práctica de la medicina. Para los autores de este texto y como requisito extensivo a los lectores, medicina no es sinónimo de biología. Otros campos del conocimiento, soslayados hoy en día especialmente en los contenidos curriculares de las facultades donde se forman los futuros profesionales, deben considerarse al tener como finalidad la curación de los enfermos: psicología, sociología, filosofía (moral), incluso economía; sin olvidar nunca, como elemento básico, el conocimiento preciso y profundo de la naturaleza humana.

La experimentación en la ciencia básica y aplicada

No existe una única vía para llegar a un nuevo o mejor conocimiento de la naturaleza y de la vida, así como a las técnicas que contribuyen a prevenir y tratar las enfermedades. El propio proceso de avance científico y tecnológico ha sido objeto de un continuo debate desde los albores de la ciencia moderna, discutiéndose su origen y describiéndose sus etapas en distintas formas o tipos.

La diferenciación entre investigación básica y aplicada tiende hoy a desdibujarse, no sólo por el hecho de su continuidad y retroalimentación constante, sino especialmente por la predominancia de la primera, al aceptarse sin más que la investigación básica, la ciencia "pura", surge y antecede siempre a su aplicación, como si fuesen etapas sucesivas (3). Sin embargo, ambos tipos de investigación, básica y aplicada, utilizan métodos y materiales (como sujetos de estudio) diferentes y persiguen también objetivos distintos (4). No debería persistir, dentro de la misma comunidad científica, la falsa creencia de que la investigación básica supone una actividad intelectual más elevada y trascendental.

Desde un punto de vista histórico, la conexión entre ciencia y tecnología es un fruto reciente, ya que nace a mediados del siglo XIX. A partir de entonces la tecnología pasa a ser un elemento catalizador en la generación de nuevo conocimiento. La investigación, sin embargo, aun la del tipo ensayo-error, también ha estado presente desde tiempos inmemoriales en la práctica médica, con el fin de probar las técnicas más apropiadas para solucionar los problemas, las debilidades y limitaciones que los humanos encuentran en su entorno. En el campo de la medicina se ha procurado el alivio y confort ante el sufrimiento, la decrepitud, la debilidad y, en última instancia, la muerte, la conciencia de la cual es "privilegio" (sólo) de la especie humana.

Se considera que el método experimental fue introducido en medicina por Claude Bernard (1813-1878), con la publicación en 1865 de su libro *Introducción al estudio de la medicina experimental* (5). Deberían pasar casi cien años para que el ensayo clínico controlado y aleatorizado se convirtiera en el diseño de referencia en la investigación clínica. El método experimental, al intervenir sobre los procesos bajo condiciones controladas, permite entender el cambio e interpretar sus causas (etiología y patogénesis), establecer predicciones (pronóstico) y evaluar más nítidamente los efectos de las intervenciones médicas (6).

Por otra parte, una tecnología, muchas veces invisible pero que ha contribuido como pocas al progreso científico, ha sido la medida y dominio del tiempo. Con ella los ritmos biológicos han podido transformarse en medidas, en registros gráficos, como versiones (visiones) mecanizadas de series de eventos a lo largo de un período. Estos gráficos, generados por tecnologías, adquieren un carácter de objetividad, a la vez que permiten su reproducción y generalización¹.

La investigación básica, también conocida como fundamental, la ciencia pura como aún se la denomina, se dirige a problemas sobre las leyes y principios que rigen a los seres humanos, la sociedad y la naturaleza. Hasta hace poco tiempo no había en ese campo de la investigación un interés tecnológico o práctico, industrial ni comercial. Por el contrario, la investigación práctica persigue un fin utilitario, respondiendo a intereses externos que requieren solución o, si se considera la innovación, a mejorar la tecnología actualmente aplicada (4).

La investigación básica persigue "la verdad", como hecho que se establece y es independiente del lugar, la cultura o los individuos; mientras que la investigación aplicada se relaciona con la utilidad, casi siempre relativa y dependiente de las circunstancias externas. Así, la ciencia básica genera un conocimiento, en principio verdadero (hasta que no es refutado) y generalizable (no dependiente de lugar o cultura) sobre la naturaleza humana; mientras que la ciencia aplicada ha de adaptarse a las circunstancias y en el caso de la medicina, a los problemas del paciente, sus necesidades de salud y el entorno en que se actúa.

¹ El primer número de enero de 2000 de los *Annals of Internal Medicine* (2000; 132(1)) está dedicado monográficamente a "El tiempo y la medicina" y al importante papel histórico que la medida, control y sentido del tiempo ha tenido en el desarrollo de la medicina y de las ciencias en general. Piénsese, por ejemplo, en el campo de la navegación transoceánica, o en el de la observación y registro de fenómenos biológicos evanescentes.

La investigación aplicada en medicina, la que de forma definida busca una utilidad específica, no hace referencia sólo a la investigación realizada en humanos. Un panel de los National Institutes of Health (NIH) diferenciaba distintos subtipos con sus particularidades. Así, existiría investigación traslacional, tanto en el sentido de traducción como de transferencia, que desarrolla nuevas técnicas, estudia los mecanismos de las enfermedades en los humanos y evalúa intervenciones terapéuticas. También existirían, dentro de este mismo campo de la investigación clínica, los ensayos clínicos, la investigación en resultados y servicios sanitarios, y los estudios sobre la conducta humana y epidemiología (7, 8).

Por otra parte, dentro de esta investigación orientada a una utilidad práctica, podía distinguirse entre la orientada a la enfermedad y la orientada al enfermo; la primera tiene su diana principal en la patogénesis y el tratamiento de la enfermedad, pero sin requerir el contacto directo entre paciente e investigador. Incluiría toda aquella investigación que pretende abordar una particularidad o una enfermedad específica, aunque se lleve a cabo con "material" de origen humano, en modelos animales o, incluso, la investigación desarrollada en células procariontas. A su vez, el médico investigador orientado a los pacientes, característicamente investiga en individuos y esa actividad supone su interacción con otros colegas, además de con grupos de pacientes. Mientras los requerimientos éticos pueden diferir hasta cierto punto entre ambos tipos de investigación orientada hacia una utilidad práctica, para algunos autores la diferencia esencial en el investigador clínico puede ser el simple, pero significativo, contacto con el enfermo al darle la mano (9, 10).

El contraste puede estar también en el carácter reduccionista de la investigación básica, con su foco en las propiedades fundamentales de los seres vivos. La complejidad inherente a los sistemas orgánicos, la integración de diversos órganos en un conjunto que interacciona con su medio externo, en especial si la enfermedad lo trastorna o modifica, es deliberadamente marginada para así poder alcanzar las propiedades fundamentales que se investigan. Por el contrario, el principal interés del clínico investigador es precisamente el complejo mundo de la enfermedad (9).

La frontera más tenue entre estos distintos tipos de investigación, se da, sin duda, entre la investigación biomédica básica y la investigación clínica orientada a las enfermedades (8). Posiblemente hayan sido los mismos NIH los que han contribuido a dicha borrosidad y confusión, cuando incluyeron dentro de la investigación clínica el desarrollo de nuevas tecnologías y el estudio de la patogenia de las enfermedades, sin añadir más precisión a estos términos (11). Por el contrario, otros autores consideran que la investigación clínica no puede conllevar estudios en modelos animales o incluso en levaduras, ya que dichos estudios no pueden entenderse como investigación clínica; a pesar de que los investigadores que los lleven a cabo los consideren muy relevantes para la comprensión de las enfermedades humanas, su diagnóstico o tratamiento (12).

El potencial impacto tecnológico y sobre la salud que poseen ciertas investigaciones de carácter básico, bien sea en cultivos celulares o en modelos animales, o la difusión prematu-

ra de resultados de investigaciones clínicas en un número pequeño de pacientes y tras un corto período de observación, acaba produciendo expectativas casi siempre exageradas o infundadas, que conducen a la decepción y la desconfianza. Aunque diversos factores intervinen en este proceso, podría citarse el caso de la terapia génica y las promesas de la gran influencia que tendría en un vasto campo de enfermedades monogénicas (13 14). Y, sin querer hacer profecías, no nos sorprendería que algo semejante pudiera ocurrir con la tan debatida y seductora investigación y terapia con células madre.

La comunicación científica y médica

Uno de los principales impulsos de la ciencia moderna fue el desarrollo de la imprenta de tipos móviles al posibilitar la reproducción de textos en multiplicidad de ejemplares. La imprenta favoreció la comunicación entre estudiosos que, hasta entonces, no iba más allá del contacto epistolar y siempre tardío. Este papel se vio acelerado cuando los filósofos naturales de aquel entonces se agruparon para compartir y discutir sus progresos en las primeras sociedades científicas del siglo XVII. Fruto de las mismas surgieron las primeras revistas científicas periódicas (15). Estos avances, junto con otros en transporte y comunicación, posibilitaron un mayor intercambio de conocimientos y, dentro del carácter progresivo y acumulativo de la ciencia, facilitaron los pasos subsiguientes sobre trabajos precedentes.

Así, las revistas médicas juegan un papel fundamental en la configuración del conocimiento médico al soportar una teoría, desafiar otra con hechos o promoviendo otras explicaciones nuevas (16). De ahí el papel fundamental de los editores, de los revisores de los artículos que se publican y de las críticas pospublicación a través de cartas y comentarios. La mejora de estos procesos en la selección de los trabajos más relevantes, intentando reducir al máximo el sesgo de publicación, la estandarización en la presentación de manuscritos de acuerdo con el diseño seleccionado, los indicadores cualitativos en los distintos tipos de manuscritos, los aspectos de autoría y conflicto de intereses, constituyen temas recurrentes en las mismas publicaciones científicas, precisamente, por el afán de depurar y mejorar su contenido².

Hoy en día, la interconexión de ordenadores en red, o el gran desarrollo de las tecnologías de la información y comunicación, están produciendo un fenómeno parecido, aunque a otra escala, de rápida difusión del conocimiento, provocando a su vez, un nuevo impulso en su progreso (15). Las últimas décadas han pasado a considerarse como las de la nueva era de la información, con el desarrollo de la microelectrónica, el desplazamiento de su representación

² Existe la sociedad internacional sobre la revisión (*peer-review*) de las publicaciones biomédicas y cuyo IV congreso se celebró en Barcelona el 2001. Los principales trabajos discutidos en este foro fueron publicados en un número monográfico del JAMA en junio de 2002 (JAMA 2002;281[21]). El V congreso internacional (*on Peer-Review and Biomedical Publication*) se realizará en Chicago en septiembre de 2005.

analógica a digital y el auge de la economía de la información, también denominada del conocimiento, aunque ambos términos no puedan ser considerados sinónimos (17).

Característicamente, y desde el siglo XVI al menos, el progreso científico se ha visto empujado, y también reconocido, a través de la comunicación, bien sea oral, en el ámbito de debate en las incipientes sociedades para el estudio de la filosofía natural, o bien escrita, a través de las primeras publicaciones que dichas sociedades generaron. La semejanza, como ha sido referido, puede estar en considerar la comunicación como el sistema circulatorio de la ciencia, cuando no su propio corazón (pálpito) (17).

Llegados al punto actual, e independientemente de si se trata de revistas *on-line* o en soporte papel, de acceso libre o restringido a suscriptores, existen unas 25.000 revistas periódicas de ámbito médico y biomédico donde cada año se publican millones de artículos originales. Esta proliferación de conocimiento, de profundización en el mismo, sea de carácter más básico o aplicado, tiene una estrecha relación con la creciente especialización y subespecialización, que surge y se afianza en el siglo pasado y se materializa y reproduce durante el aprendizaje profesional. Siendo éste un fenómeno común en diversos campos de la ciencia, e incluso necesario dada la mayor complejidad y detalle de la realidad observable, adquiere en la medicina su más definida contradicción, al fragmentar la asistencia de los enfermos y al diluirse la visión y comprensión global de los mismos, su enfermedad y entorno.

La comunicación científica ha sido un campo de estudio para los sociólogos de la ciencia. La difusión del conocimiento que la investigación genera, depende en gran parte de esta comunicación; pero hay otros factores, fácilmente identificables, que también influyen. Así, por ejemplo, el rango de alguno de los investigadores firmantes suele dar más "visibilidad" a los hallazgos, magnificando su valor real, alterando la distribución de recursos para la investigación y el propio carácter del progreso científico y tecnológico resultante de múltiples contribuciones. No habría que olvidar que la investigación científica es una actividad compartida y validada socialmente. El factor de redundancia en los trabajos, que en muchos casos responde a la necesaria replicación, facilita también una mayor difusión y rapidez en su traspaso a la práctica médica (18). Estos factores, independientemente de la contribución del conocimiento científico generado, son los que sirven para explicar el eco que ciertos trabajos generan, o su más rápida y generalizada aplicación práctica.

Cabría añadir, en tiempos más recientes, el papel de los medios de comunicación para el gran público que, respondiendo a un interés creciente sobre los temas de salud, actúan como elementos de resonancia y amplificación. A las propias diferencias en el lenguaje utilizado se añaden efectos de distorsión, ya que la noticia contribuye al prestigio social y al renombre del equipo o de la institución, mejorando notablemente las oportunidades de financiación. Sólo habría que recordar el eco, para bien o para mal, que la divulgación de los resultados preliminares de ciertas investigaciones ha tenido en las cotizaciones bursátiles de empresas biotecnológicas.

La comunicación no sólo posee un papel primordial en la difusión y avance del conocimiento científico; juega también un papel determinante en la práctica de la medicina. La

comunicación adquiere una particular connotación, al permitir al médico adquirir el conocimiento sobre lo que le ocurre al paciente como sujeto que le expresa sus experiencias, e interpretarlas a la luz del conocimiento científico y las explicaciones causales que éste aporta. Se requiere, pues, un conocimiento sobre las teorías científicas biomédicas para poder entender las experiencias subjetivas del paciente; experiencias que, a pesar de su falta de objetividad, no pueden ser relegadas (6).

La investigación básica como previa a la aplicada

La conexión entre ciencia básica y aplicada, con la primera como inductora y previa a la segunda, puede remontarse a Francis Bacon (1561-1626), quien formuló las bases incipientes de la experimentación científica. Para Bacon el fin último de la ciencia estaba en su utilidad práctica y no debía haber conflicto entre la búsqueda de la "luz" o del "fruto", ya que las dos eran necesarias para el progreso de la ciencia y de la sociedad. La observación, la experimentación y el razonamiento inductivo permitirían conocer y controlar la naturaleza para el beneficio y bienestar humano. Posteriormente, los artesanos, técnicos y doctores aplicarían dicho conocimiento a los problemas prácticos que manejaban. Tal vez el mejor símil de la ciencia médica que surge de aquel período pueda ser el de una poderosa lente cuya capacidad de aumento no ha dejado de crecer; una lente capaz de agrandar la comprensión de muchas enfermedades, crear múltiples instrumentos para su mejora y, en algunos casos, erradicarlas (19).

Sin embargo, dicha conexión entre conocimiento y práctica, dado que pueden transcurrir años o siglos hasta dar con su utilidad, ni es lineal, ni tan simple como cabría pensar. En particular, en medicina surgen importantes avances cuya difusión responde al beneficio que aportan, siendo (racionalmente) incomprensibles hasta que tiempos posteriores muestran sus principios básicos, responsables de su acción; o bien, en su inicio, se sustentan sobre premisas que después resultan falsas. Se podrían citar ejemplos de gran utilidad, como la chinchona como febrífugo en el tratamiento de la malaria, la digital para la hidropesía, o las erróneas (a posteriori) explicaciones que argumentaban los promotores de la escarificación con extractos de la viruela de los bovinos (Edward Jenner, 1749-1823), o el minucioso lavado de manos en la prevención de la fiebre puerperal (Ignaz Semmelweis, 1818-1865). Nada se conocía entonces de microbios o de virus y mucho menos de inmunología, sin que esto privara, al examinar sus resultados, de su posterior difusión. El aprendizaje, pues, de hechos constatados a través de la práctica y mucho menos provenientes de las ciencias básicas, contribuye también de forma importante a la base del "conocimiento" médico.

La serendipia (o sucesión de casualidades afortunadas), como azar o imprevisto, también es un factor a considerar en grandes progresos científicos y médicos, como ocurrió con el descubrimiento de la penicilina, los antihistamínicos, algunos antineoplásicos, la prueba de Papanicolau, los rayos X, las cefalosporinas, la ciclosporina, etcétera; por no citar también

aquellos fármacos con una utilidad mejor o no prevista en sus inicios. No obstante, si no hubiera habido una mente abierta e inquisitiva, que no se contentara con contemplar la rareza, la paradoja, o lo que parece fuera de lo normal, no hubiera habido el progreso subsiguiente (20).

Particularmente en medicina, y por la limitada capacidad de predecir el efecto de una nueva intervención, la investigación exitosa, su desarrollo y aplicación, a la vez que pone fin a ciertas incertidumbres, abre otras nuevas (21). Piénsese en la aspirina, el fármaco más utilizado en el mundo, sus indicaciones incipientes y las actuales; o, como constatación más moderna, la prescripción de antibióticos en el tratamiento de la úlcera péptica (15).

La tecnología médica actual depende del progreso científico en múltiples campos, siendo de los más recientes y preponderantes los de la biología molecular y la genética. Sin embargo, la genética molecular, fuertemente influida por el marco filosófico y reduccionista de la biología, asume frecuentemente que las principales amenazas para la salud están programadas en nuestro ADN, en lugar de considerar el entorno social; como si la enfermedad se transmitiera tan sólo a través de alteraciones en la fisiología y no a través de los alimentos, el aire, los microorganismos o el lugar que se ocupa en la jerarquía social (13). Sin duda, puede haber un factor de susceptibilidad y de riesgo hereditario, pero éste sólo se manifiesta con la interacción del individuo en su medio externo, sea éste ambiental o social. Soslayar, en la génesis del conocimiento y en la práctica médica, este segundo factor de predisposición, o actuar simplemente sobre el primero, sólo conduce a una visión fragmentada o distorsionada de la realidad y, en consecuencia, al fracaso terapéutico.

El éxito de la biomedicina ha comportado una focalización, para algunos excesiva, de la enseñanza y práctica médica en la biología de la enfermedad. Siendo este reduccionismo imprescindible para el progreso científico y tecnológico, no debería conducir, como parece hoy en día, a la falsa creencia de que la ciencia es capaz de aliviar cualquier enfermedad y postergar la muerte indefinidamente (19). Se requiere incorporar un marco más amplio para que el médico pueda llegar a entender y atender, no sólo la enfermedad, sino también al paciente y los patrones específicos de algunas enfermedades en sociedades y clases sociales particulares (22).

Algunos autores tienen la sensación de que, a pesar de las importantes inversiones en este campo y del intervalo necesario para que la investigación acabe dando su fruto, la investigación biomédica está siguiendo una dirección equivocada y está perdiendo de vista la realidad; la realidad médica en cuanto a las enfermedades humanas, con toda su complejidad e interacción entre huésped y medio. Parece como si, con el auge de la biología molecular, la genómica y las principales técnicas de investigación médica actual (cultivos celulares, modelos animales tradicionales, modelos animales con modificación genética y fenotípica) se pudiera alcanzar, tarde o temprano, la panacea para todas nuestras aflicciones, (como los anatomistas del Renacimiento, que creían que el conocimiento de la estructura y su detalle bastaba para saber la función) (23).

La singularidad de la medicina

La medicina es una ciencia aplicada que se dirige a prevenir, tratar o aliviar las enfermedades y padecimientos que afligen a los humanos. Siendo, como es, una tarea pragmática, a la vez que se sustenta en el progreso científico y tecnológico, sigue manteniendo su interés principal en aquello que "funciona", aquello con una utilidad definida, respondiendo a las enfermedades, epidemias y lesiones que los humanos padecen.

Por esta razón de utilidad práctica, directa, sobre el paciente singular que el médico tiene ante sí, puede ocurrir que se escapen ciertos elementos, o que se vaya más allá de la simple aplicación de los principios y teorías que surgen del conocimiento científico. Algunos han denominado a estos elementos, en su conjunto, como "arte", bien sea por el carácter artesanal (y gremial) de la práctica médica, o por el necesario juicio (clínico) interpretativo que (siempre) debe realizarse al aplicar un conocimiento general (casi abstracto) a una particularidad real. Pero, "arte" también puede referirse a la acción dirigida a un fin específico (el paciente individual) y a la habilidad en su ejecución. El mismo Aristóteles comentaba que "arte [*techné*] significa el buen uso de la sabiduría [*sophía*]" (24). En este sentido, la medicina sería la aplicación de la ciencia de las probabilidades y el arte de manejar las incertidumbres que estas conllevan. Si, como otros afirman, la práctica médica se sustenta en buena parte en la compasión y el acercamiento al que sufre, puede entonces ser considerada como la más científica de las artes y la más humana de las ciencias (25).

Tal singularidad del paciente supone tener en cuenta sus intereses y valores a la hora de tomar decisiones (racionales), o al hacer específicos unos principios generales. De ahí surge la aseveración de que la práctica médica, sin dejar de ser científica, no deja de ser una ciencia humana aplicada en humanos, no exenta de juicios de valor y, como necesidad, sometida a unos códigos de conducta profesional (deontológicos). Ha sido posteriormente cuando dichos principios han debido hacerse extensivos a la investigación en seres humanos, como freno a los horrores que algunos médicos han realizado bajo un pretendido, pero real, afán científico (26).

Los valores son sociales y como tales, modificables según tiempo y lugar. Para algunos estudiosos, incluso las enfermedades no dejan de ser "artefactos culturales", con un marcado condicionamiento externo y en clara contraposición a la disfunción interna. Sea por los valores, o por el papel de la naturaleza y la cultura (*nature and nurture*) en nuestra configuración como seres sociales no se puede cuestionar la existencia de un conjunto de padecimientos que escapan a la objetivación de una base orgánica; y que, por el contrario, parecen tener condicionantes externos (síndrome de fatiga crónica y fibromialgia, ludopatía y adicciones diversas, bulimia, anorexia nerviosa o la moderna epidemia de obesidad, etcétera). Asimismo, y también como un fenómeno actual, existen trastornos orgánicos, como la menopausia o el envejecimiento, que siendo etapas normales de la vida, pasan a ser objeto de tecnologías médicas y de abordaje terapéutico, dentro de la medicalización creciente en las sociedades desarrolladas.

Sin embargo, el hecho de que pueda haber "constructos" o artefactos de origen social o mediados culturalmente, no significa que no sean reales. Los anglosajones tienden a diferenciar entre *disease* e *illness*, entre enfermedad y padecimiento, incluyéndose en éste la experiencia subjetiva del trastorno. La vivencia personal, que sólo puede aflorar en la comunicación paciente-médico y moldearse a través de ella, al no ser unidireccional el proceso comunicativo, poco tiene que ver con el conocimiento científicobiológico, al menos hasta que la neurociencia aporte datos más concluyentes. Sin dicho conocimiento, subjetivo en todas sus dimensiones, el razonamiento clínico puede fallar ostentosamente (6).

El diagnóstico, la elección y aplicación de la terapia dependen necesariamente de las características del paciente. Incluso, como suele ser cada vez más frecuente, puede haber distintas alternativas para curar o mitigar la enfermedad. Interpretar conjuntamente con el enfermo cuál de estos métodos puede ser más útil, escapa al conocimiento basado sólo en términos de teorías científicas. La ciencia provee de un conocimiento general en forma de modelos, de leyes y probabilidades. Pero, si se pretende tomar decisiones racionales, su aplicación requiere conocer cada caso particular (4).

En el afán de la medicina de la preservación y/o restauración de la salud, una desviación del promedio, un alejamiento de la normalidad, no es suficiente para caracterizar una enfermedad, ya que siempre se requiere un juicio sobre dicha desviación (27). La práctica médica se fundamenta, pues, en una información incompleta del caso individual que se atiende y en una parte del conocimiento médico general que se considera relevante para dicho caso. Esta distancia entre teoría y práctica es lo que algunos, en términos médicos, denominan hiato teórico (2).

La base científica de la práctica médica

La proliferación del conocimiento científico en todos sus campos y la especialización subsiguiente, han generado una nueva línea de investigación como es la "investigación de la investigación"; es decir, el análisis de los procesos, etapas y canales a través de los cuales se añaden nuevas piezas al puzzle del conocimiento de la diversidad y complejidad de la naturaleza humana, y el desarrollo de tecnologías que contrarresten las debilidades y limitaciones de la investigación. La bibliometría es un importante instrumento de esta investigación, en la que el sujeto de análisis es el mismo proceso de avance en el conocimiento científico y la comunicación del mismo a través, fundamentalmente, de las revistas científicas.

A la hora de evaluar la calidad de la investigación, han surgido indicadores, cada vez más valorados, como es el "índice de citas" que un artículo recibe tras su publicación, llegándose a considerar el más citado como un trabajo seminal (de simiente). También es común utilizar el "factor de impacto", más relacionado con el reconocimiento, también a través de citas, de una revista particular dentro de la comunidad científica y sus campos específicos.

No obstante, algún autor considera que un excesivo énfasis en estos indicadores bibliométricos conduce a una auténtica fiebre de "impactolatría" (28).

Igualmente, mientras se utilizan ampliamente estos indicadores para evaluar la calidad de la investigación y la productividad científica, tiende a soslayarse el resultado principal, es decir, el impacto real de la investigación en la mejora de la salud y el bienestar. Calidad e impacto de la investigación no son aspectos relacionados ni consecutivos. Mientras la calidad puede ser juzgada según la originalidad, metodología y relevancia, y los indicadores de impacto bibliométrico ahí pueden ser útiles, el verdadero impacto final y social resulta mucho más complejo de analizar, y no sólo por el intervalo entre la investigación y su aplicación práctica (29).

Algunos estudios han intentado seguir el curso del progreso científico partiendo de la aplicación práctica de la tecnología. Así, es bien conocido el trabajo de Comroe y Dripps (1976) (30) sobre hasta qué punto la práctica médica de entonces, en campos concretos como las enfermedades cardiovasculares y pulmonares, se sustentaba en estudios previos y en avances de las ciencias básicas, es decir, en investigaciones sin un fin de utilidad a la vista³. Pretendían examinar la importancia relativa de la investigación básica frente a la investigación orientada, y citaban como ejemplo de ésta al funcionario gubernamental Louis Pasteur (1822-1895), cuyos principales logros surgieron por el encargo de resolver un problema concreto.

El estudio de Comroe y Dripps, citado a veces abusivamente para apoyar una mayor financiación de la investigación biomédica básica, mostró que el 41% de los artículos considerados esenciales en avances clínicos posteriores no provenían de la investigación clínicamente orientada, y que el 62% de estos artículos eran resultado de la investigación básica (30). Sin embargo, estudios más recientes, también de carácter bibliométrico, que han intentado reproducir el trabajo precedente y clasificar de otra forma los tipos de investigación (según el tipo de revista científica y dependiendo de su origen hospitalario o universitario), no obtienen los mismos resultados. Para estos autores, tras cuatro generaciones de citas⁴, tan sólo entre

³ El trabajo de Comroe y Dripps pretendía contrarrestar un estudio del Departamento de Defensa de los EEUU que mostraba el nulo papel de las universidades, consideradas principales instituciones generadoras del conocimiento básico o fundamental, en el desarrollo tecnológico armamentístico. Según este estudio, la investigación orientada (*mission oriented*) era mucho más efectiva, al favorecer una mejor transferencia del conocimiento hacia su utilidad práctica. El proyecto Manhattan para el desarrollo de la bomba atómica y el de la síntesis y producción industrial de la penicilina, son ejemplos relevantes de ese tipo de investigación surgidos durante la última gran guerra.

⁴ Los autores de este análisis, centrado también en desarrollos tecnológicos concretos, crean una genealogía de citas. La primera generación son los artículos más recientes y en orden descendente según el número de citas recibidas. El primer 5%, los más citados y, por consiguiente, aquellos en que se puede asumir un mayor impacto en el desarrollo del avance clínico examinado, constituyen la segunda generación, la cual es sometida al mismo proceso de ordenamiento. Así, para cada avance clínico, los investigadores obtienen cuatro generaciones, desde la primera con los artículos más recientes, hasta la cuarta con los más antiguos. Esto permite también analizar el ciclo temporal del conocimiento entre generaciones de citas.

el 2 y el 21% de la investigación es de carácter básico. El papel de la investigación básica en la génesis de un avance clínico concreto se diluye, aunque mantiene su predominio en los artículos más antiguos (cuarta generación) (31, 32).

Otros autores, analizando la investigación traslacional o la investigación básica que surge como altamente prometedora, constataron que de los 101 estudios, publicados entre 1979 y 1983 en revistas de gran impacto y cuyos hallazgos sugerían un importante potencial diagnóstico o terapéutico, tan sólo 27 condujeron posteriormente a ensayos clínicos controlados y aleatorios, cinco acabaron en una aplicación clínica y comercial, y sólo uno de forma extensiva. Llamativamente, uno de los factores que más contribuía al desarrollo y posterior aplicación clínica, era la implicación de la industria desde el inicio (33, 34).

El declive del investigador clínico

Son los médicos, clínicos y cirujanos que se ocupan de la curación de los pacientes, los que, en teoría, tienen la mayor responsabilidad en la traslación del conocimiento que surge de la investigación básica a su aplicación práctica. No obstante, esta transferencia, como se viene constatando desde principios de los 80, se ve cada vez más entorpecida por la cada vez mayor escasez de clínicos o cirujanos investigadores. Para diferentes autores, esta paradoja es la causa principal de la distancia creciente entre la investigación fundamental, que ha acelerado su ritmo gracias a nuevas tecnologías de laboratorio, y su traslado a la mejora de la efectividad y seguridad de las intervenciones médicas. Los resultados de la investigación, como bien se dice, se han perdido durante su transferencia o su traducción práctica (3).

Aunque este declive del investigador clínico, que se ha llegado a considerar como una especie amenazada de extinción, ha sido más estudiado en los EEUU, fácilmente se constata en grado variable en otros contextos. En el caso americano se esgrimen diversas razones, algunas muy particulares de allí. Por una parte, el poder de seducción de la biología molecular está influyendo en la pérdida de atracción e influencia de los médicos orientados a la investigación. Esto ha generado un vacío que ha sido llenado por profesionales *técnicamente competentes*, pero sin interés ni habilidades en la investigación clínica. Surge así el denominado por algunos autores "síndrome de la parálisis del académico investigador de enfermedades" (9).

Al largo y costoso período de preparación en medicina y de especialización profesional, con una fase de aprendizaje en técnicas y métodos de investigación, y un éxito incierto, sólo falta añadir, como es el caso de EEUU, la deuda acumulada en créditos para la formación⁷. Por suerte, este último factor no está tan presente en nuestro caso, aunque entonces también debería mencionarse el muy limitado salario profesional en nuestro país. La decisión entre quedarse por las tardes en el hospital público para seguir investigando, o dedicar este tiempo a la práctica privada en otro centro o en el propio gabinete es relativamente obvia.

Posiblemente, los grandes progresos de los últimos tiempos han hecho cada vez más dificultoso el compatibilizar con destreza ambos campos de actuación. Ante una disyuntiva de este tipo se tiende a escoger la investigación básica, no sólo por el influjo que ejerce, su más alto reconocimiento (mayor factor de impacto) y facilidad de realización, sino también por la carga emocional que supone el contacto con los enfermos (9). Sólo falta añadir factores como la sobrecarga y presión asistencial, el control cada vez más riguroso de las aseguradoras sanitarias o la mayor competición en la búsqueda de financiación de los proyectos de investigación, para que el futuro del investigador clínico sea cada vez más oscuro e incierto. Por lo tanto, no debería sorprender la caricaturización del investigador clínico como el científico con las cuatro P: pasión (curiosidad por la enfermedad), pacientes (con quienes está comprometido), paciencia (infinita) y pobreza (sin esperar galardones) (9).

Otro factor de confusión y declive en la investigación clínica ha sido, sin duda, su falsa equiparación con los ensayos clínicos controlados y aleatorizados, en gran parte promovidos por la industria farmacéutica. Por diversas razones, entre las que las más notorias son la del conflicto de intereses y el equívoco terapéutico (actuar simultáneamente como médico y como investigador) (35), este tipo de investigación clínica también ha contribuido al desprestigio creciente y al retroceso de la investigación clínica (36, 37).

El clima económico en el mundo sanitario, con una mayor presión sobre los costes asistenciales, sustrayendo de estos cualquier coste relacionado con la investigación, ha supuesto para los hospitales universitarios una mayor necesidad de fondos para sostener sus actividades de investigación y que sólo la industria puede proveer. Mientras que una estrecha asociación entre investigadores clínicos o centros de investigación con la industria es imprescindible para la transferencia tecnológica, la cada vez mayor dependencia de los primeros respecto de la segunda, sólo puede conducir, al no ser una alianza sencilla (38), a un mayor conflicto, tanto a nivel científico como ético (37, 39, 40).

Finalmente, el ánimo de lucro acaba extendiéndose en un ámbito que anteriormente se consideraba casi un santuario de integridad profesional, promoviéndose una creciente comercialización de la investigación científica y médica y una ligazón más estrecha con empresas cuya supervivencia depende de los dividendos que repartan entre sus accionistas. Se ha introducido, como consecuencia, el secreto donde antes había comunicación y colaboración abierta; el conocimiento ha acabado privatizándose y los valores comunitarios que antes se compartían han desaparecido. El descubrimiento, en fin, se convierte en un bien comercial cuando, anteriormente y sin retroceder demasiado, el conocimiento científico, especialmente aquel generado por las universidades y los hospitales, se consideraba como un bien público o social (41-44).

Este contraste entre la investigación básica y la aplicada en medicina, puede verse en el desequilibrio que favorece a la primera y por el número de proyectos y becas de formación que adjudican las agencias públicas que financian la investigación (45, 46). Sin embargo, no está definido si primero fue el declive de los profesionales dedicados a la investigación clíni-

ca y orientada a los pacientes; o si fue el progresivo descenso del soporte público y económico lo que condujo a su progresiva merma. Ni que decir tiene que invertir en investigación biomédica básica sin un sostenido y adecuado soporte a la investigación clínica, necesario para traducir los hallazgos en técnicas útiles, sería actuar con una presbicia enorme (1).

La práctica médica actual

Los cambios tecnológicos, culturales, económicos y sociales han ido moldeando la práctica médica actual. Podría mencionarse el auge del modelo hospitalario, con sus costes crecientes y la búsqueda en las últimas décadas de formas de provisión de la asistencia sanitaria más eficientes; o la medicina practicada cada vez más en equipo, precisamente para contrarrestar la especialización y fragmentación de la asistencia, menos invasora o cruenta y más preventiva; aunque también muchas veces esta prevención se sustente en un conocimiento o capacidad de predicción muy débil, y la menor agresividad conduzca a una ampliación de las indicaciones. La longevidad creciente en la población de los países desarrollados por ejemplo, ni siquiera se cuestiona como una línea de investigación prioritaria (o comercialmente muy atractiva), surgiendo finalmente un imperativo en la investigación (47) y en la aplicación tecnológica (48) que dirige o dicta, sin crítica aparente, la investigación y práctica médica actual.

Se podría referir también el mismo proceso de industrialización y mecanización de la práctica médica, no solo en los grandes centros sanitarios, la progresiva "salarización" (proletarización para algunos) de los profesionales, los diferentes sistemas de pago de la práctica médica o los distintos mecanismos, financieros y de otro tipo, que las aseguradoras públicas o privadas prueban con ahínco para reducir el constante incremento del gasto sanitario. Dependiendo de contextos, se podría discutir sobre la práctica de una medicina defensiva y de los distintos papeles que, dentro del específico sistema sanitario, tienen los denominados proveedores, las aseguradoras, la industria biomédica y el gobierno. Sin duda, un factor cada vez más importante en la sociedad y que modela la práctica médica actual surge de los propios pacientes (familiares y asociaciones) con una participación más activa y, en consonancia, con el auge del principio de la autonomía individual del sujeto competente e informado. Se quiera o no, la salud y los instrumentos y mecanismos para su mantenimiento, recuperación o incluso mejora, han pasado a ser otro objeto de consumo.

Se habla y se seguirá escribiendo de una medicina deshumanizada, fría, distante, en buena parte como consecuencia del mismo progreso científico y tecnológico que, haciendo la práctica médica mucho más efectiva, ha introducido barreras, algunas aparentemente insuperables. ¿De qué sirve auscultar largo tiempo y con detenimiento un soplo cardíaco si hoy en día un ecocardiograma mostrará de forma más objetiva y reproducible, muchos más datos sobre la alteración que se explora? Y aquellos neurólogos con sus exploraciones físicas minuciosas

para detallar la probable localización de la lesión cerebral, ¿dónde han ido cuando una tomografía computarizada aporta la misma o mayor información de forma más rápida y fiable?

Se tiende a olvidar, sin embargo, aquello que Gregorio Marañón (1887-1960), uno de los grandes médicos y pensadores españoles de inicios del siglo xx, decía que es el mejor instrumento diagnóstico y muchas veces terapéutico que el médico disponía era, simplemente, la silla: el sentarse a la cabecera de la cama del paciente. El médico, cuando toma el pulso, cuando palpa o presiona, cuando percute o extiende, no está sólo comprobando una serie de supuestos que cruzan su mente. Tal vez, involuntariamente, lo que está también realizando es una sincronización de los tiempos, de la percepción subjetiva del tiempo que, en el sufrimiento y en la enfermedad, se altera sustancialmente (49).

Pero no son estos los elementos que, configurando la práctica médica actual, suponen el principal elemento dialéctico en el quehacer profesional. Hace más de 20 años, Paul Besson comparaba los tratamientos recomendados en la primera edición (1927) del *Cecil Textbook of Medicine* con los que se incluían en la decimocuarta edición (1975). En el intervalo de 48 años, los regímenes efectivos se habían multiplicado por siete (anteriormente solo representaban un 3%) y lo dudosos habían disminuido dos tercios (del 60% inicial) (22).

Esta mayor efectividad en el diagnóstico y en la terapia ha sido a costa, paradójicamente, del pronóstico, como si un mayor conocimiento comportara una menor capacidad de predicción o de su transmisión. La identificación de la enfermedad, su eliminación o alivio ha supuesto, pues, una pérdida en la predicción de su curso cuando, en claro contraste con los antiguos, la función principal del médico era la de atisbar el futuro en relación con el pasado y los signos y síntomas actuales. Nicholas A. Christakis así lo constataba al examinar los textos sobre la neumonía lobular en ediciones sucesivas (de 1892 a 1988) de *The Principles and Practice of Medicine* de William Osler (50). En ediciones contemporáneas y en la mayoría de enfermedades se siguen demarcando explícitamente aspectos de etiología, patogénesis, clínica, diagnóstico y tratamiento. Sin embargo, discusiones sobre el pronóstico son cada vez menos frecuentes y, en general, resueltas en un breve párrafo (51). Sólo una visión extremadamente reduccionista de la enfermedad, en que esta es considerada una entidad genérica e independiente de su misma expresión individual en el paciente, puede explicar esta tendencia en la que el pronóstico pasa a ser una elipsis en el conocimiento sobre una enfermedad, determinando también el carácter de la práctica médica que se realiza (50, 51).

La práctica médica actual, configurada a lo largo del siglo pasado, ha supuesto el pasar de una noción individual de la enfermedad a otra centrada en categorías diagnósticas y agentes causales específicos. Factores propios del paciente, como edad, sexo, ocupación, nivel económico o síntomas precisos han ido perdiendo importancia a la vez que la actividad pronóstica se ha diluido como si fuera simplemente intrínseca al diagnóstico (51). Los fines de la medicina, sin embargo, no se han modificado y siguen siendo la prevención, el alivio y la atención al sufrimiento humano, curando cuando se puede y confortando siempre (52). Tampoco deberían olvidarse que los fines de la investigación en ciencias de la salud, a diferencia de otros

campos científicos donde la generación de conocimiento puede ser de por sí (sin interés práctico) una razón suficiente, ha de perseguir, en primer y último lugar, la mejora en la salud, a nivel individual y también colectivo (29).

Tal vez, la mejor manera de caracterizar estos cambios en la práctica médica sea a nivel de un elemento abstracto cuya percepción caracteriza a nuestra especie: el tiempo. Podría decirse, en general, que en cualquier forma de gestión, donde primeramente se actúa, es en la cantidad y calidad de tiempo que los profesionales dedican a sus pacientes. No debería extrañar, pues, independientemente del sistema de pago a los profesionales que, es el tiempo lo que se acaba remunerando y no tanto los resultados. La eficiencia tiende a considerarse más como productividad, cantidad por unidad de tiempo, en vez de por la calidad de los resultados. Los médicos hoy en día ven, atienden, más pacientes que nunca aunque, siendo el tiempo un recurso limitado, esto suponga una menor dedicación a los enfermos que en muchos casos pueden esperar, ya que su tiempo no recibe la misma consideración que el tiempo de los profesionales.

Conclusiones y recomendaciones

Los tiempos actuales, con la sociedad de la información y la economía del conocimiento, suponen una aceleración en el progreso científico y tecnológico, siendo los campos de la medicina y ciencias de la vida los que más expectativas generan. La industria biotecnológica ofrece grandes esperanzas en el descubrimiento de terapéuticas radicalmente nuevas y efectivas para múltiples enfermedades y padecimientos. Sin embargo, el proceso de desarrollo, aprobación y aplicación de los productos, sigue siendo dolorosamente lento. El factor limitante en la transferencia del conocimiento a la práctica, no está tanto en la falta de imaginación de los investigadores básicos y su habilidad para aislar genes, producir proteínas recombinantes o desarrollar pequeñas moléculas agonistas y antagonistas. No, la dificultad está en la escasez de investigadores clínicos dispuestos a probar las nuevas terapéuticas que emergen y en la falta de concordancia entre la investigación básica y la investigación aplicada, orientada a los enfermos y a la necesaria resolución de problemas prácticos (*from bedside to bench*).

La mejor solución debe pasar por un reequilibrio de esta balanza y una más estrecha colaboración entre investigadores. El principal mensaje debería ser que la ciencia básica, la investigación clínica y la orientada hacia los pacientes constituyen un proceso interdependiente y no necesariamente un conjunto de etapas sucesivas. Sólo así podrá superarse la brecha entre lo que sabemos y lo que necesitamos saber; entre aquello que conocemos y lo que hacemos. En forma de símil se podría afirmar que debe corregirse la lente pues está desenfocando la realidad.

Los cambios en la práctica médica reflejan los cambios en la sociedad y viceversa: un sesgo hacia la curación (*cure*) valorándose menos la atención (*care*); una población más envejecida;

la demanda del público y la acción del mercado, siendo la salud y los instrumentos para su recuperación, mejora o potenciación simples bienes de consumo; los progresos contemporáneos de la ciencia que parece generar unas expectativas como una frontera sin límites y la medicalización de la vida humana en sus distintas fases.

Tal vez, la práctica médica deba replantearse de nuevo sus objetivos básicos en su contexto actual. Posiblemente estos no hayan dejado de tener, como núcleo central (*core*) que se exterioriza en distintas formas (sociotipo, a semejanza del genio y fenotipo), los mismos objetivos de siempre: prevenir las enfermedades y lesiones a la vez que se promueve y mantiene la salud; el alivio del dolor y sufrimiento causado por las enfermedades; la atención y cura de aquellos enfermos y de los que no pueden ser curados y, finalmente, el evitar la muerte prematura y el confortar hacia una muerte digna y tranquila.

Estos fines de la medicina, sobre los cuales se debería reflexionar repetidamente, no sólo deben inspirar su práctica, sino también la formación de los futuros profesionales y la investigación en ciencias de la salud. Asistencia, docencia e investigación deberían perseguir, fundamentalmente y a través de los profesionales que actúan, la obtención de nuevo y mejor conocimiento y de tecnologías médicas que permitan una mejora en la consecución de los fines de la medicina.

Agradecimientos

A M. Noël Marsal por el soporte bibliográfico y a Imma Guillamón por la corrección lingüística del texto. Juan M. V. Pons y l'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdica a la que pertenece han dispuesto del soporte financiero parcial del Instituto de Salud Carlos III en el marco de la Red de Investigación Cooperativa IRYSS (Investigación en Resultados y Servicios Sanitarios) G03/202.

Bibliografía

- 1 Cech TR, Egan LW, Doyle C, Gallin E, Lichtman MA, Queenan CJ, III et al. The biomedical research bottleneck. *Science*. 2001; 293: 573.
- 2 Paul N. Incurable suffering from the "hiatus theoreticus"? Some epistemological problems in modern medicine and the clinical relevance of philosophy of medicine. *Theor Med Bioeth*. 1998; 19: 229-51.
- 3 Lenfant C. Shattuck lecture--clinical research to clinical practice--lost in translation? *N Engl J Med*. 2003; 349: 868-74.
- 4 Nordin I. The role of science in medicine. *Theor Med Bioeth*. 1999; 20: 229-44.
- 5 Bernard C. Introducció a l'estudi de la medicina experimental. Barcelona: Edicions Científiques Catalanes; 1983.
- 6 Widder J. The origins of medical evidence: communication and experimentation. *Med Health Care Philos*. 2004; 7: 99-104.

- 7 Drazen JM. Allocating limited resources. *N Engl J Med.* 2002; 346: 368.
- 8 Nathan DG. Educational-debt relief for clinical investigators--a vote of confidence. *N Engl J Med.* 2002; 346: 372-4.
- 9 Goldstein JL, Brown MS. The clinical investigator: bewitched, bothered, and bewildered--but still beloved [editorial]. *J Clin Invest.* 1997; 99: 2803-12.
- 10 Rodés J, Trilla A. Investigación clínica: del laboratorio al paciente. *Med Clin (Barc).* 2003; 121: 189-91.
- 11 Nathan DG. Clinical research: perceptions, reality, and proposed solutions. National Institutes of Health Director's Panel on Clinical Research. *JAMA.* 1998; 280: 1427-31.
- 12 Schechter AN. The crisis in clinical research: endangering the half-century National Institutes of Health Consensus. *JAMA.* 1998; 280: 1440-2.
- 13 Cooper RS, Psaty BM. Genomics and medicine: distraction, incremental progress, or the dawn of a new age? *Ann Intern Med.* 2003; 138: 576-80.
- 14 Somia N, Verma IM. Gene therapy: trials and tribulations. *Nat Rev Genet.* 2000; 1: 91-9.
- 15 Thagard P. How scientists explain disease. New Jersey: Princenton University Press; 1999.
- 16 Vandenbroucke JP. 175th anniversary lecture. Medical journals and the shaping of medical knowledge. *Lancet.* 1998; 352: 2001-6.
- 17 Lucky R. The quickening of science communication. *Science.* 2000; 289: 259-64.
- 18 Merton RK. The Matthew effect in science. The reward and communication systems of science are considered. *Science.* 1968; 159: 56-63.
- 19 LeBaron S. Can the Future of Medicine Be Saved from the Success of Science? *Acad Med.* 2004; 79: 661-5.
- 20 Roberts RM. Serendipia. Descubrimientos accidentales en la ciencia. Madrid: Alianza Editorial SA; 1992.
- 21 Gelijns AC, Rosenberg N, Moskowitz AJ. Capturing the unexpected benefits of medical research. *N Engl J Med.* 1998; 339: 693-8.
- 22 Eisenberg L. Science in medicine: too much or too little and too limited in scope? *Am J Med.* 1988; 84: 483-91.
- 23 Horrobin DF. Modern biomedical research: an internally self-consistent universe with little contact with medical reality? *Nat Rev Drug Discov.* 2003; 2: 151-4.
- 24 Gremy F. Random reflections on science, art and technique applied to medicine and its evaluation. *J Eval Clin Pract.* 1999; 5: 117-23.
- 25 Torralba F. Filosofía de la Medicina en torno a la obra de ED. Pellegrino. Madrid: Institut Borja de Bioética; 2001. Mapfre Medicina
- 26 Beecher HK. Ethics and clinical research. *N Engl J Med.* 1966; 274: 1354-60.
- 27 Buzzoni M. On medicine as a human science. *Theor Med Bioeth.* 2003; 24: 79-94.
- 28 Cami J. Impactología: diagnóstico y tratamiento. *Med Clin (Barc).* 1997; 109: 515-24.
- 29 Smith R. Measuring the social impact of research [editorial]. *BMJ.* 2001; 323: 528.
- 30 Comroe JH, Jr., Dripps RD. Scientific basis for the support of biomedical science. *Science.* 1976; 192: 105-11.
- 31 Grant J, Green L, Mason B. From Bedside to Bench: Comroe and Dripps revisited. Uxbridge, Middlesex: Health Economics Research Group, Brunel University; 2003. Informe Núm. 30.
- 32 Hanney S, Frame I, Grant J, Green P, Buxton M. From Bench to Bedside: tracing the payback forwards from basic or early clinical research. A preliminary exercise and proposals for a future study. Uxbridge, Middlesex: Health Economics Research Group, Brunel University; 2003. Informe Núm. 31.
- 33 Contopoulos-Ioannidis DG, Ntzani E, Ioannidis JP. Translation of highly promising basic science research into clinical applications. *Am J Med.* 2003; 114: 477-84.
- 34 Lost in clinical translation [editorial]. *Nat Med.* 2004; 10: 879.
- 35 Miller FG, Rosenstein DL. The therapeutic orientation to clinical trials. *N Engl J Med.* 2003; 348: 1383-6.
- 36 Kelch RP. Maintaining the public trust in clinical research. *N Engl J Med.* 2002; 346:285-7.

- 37 Angell M. Is academic medicine for sale? *N Engl J Med.* 2000; 342: 1516-8.
- 38 Bodenheimer T. Uneasy alliance--clinical investigators and the pharmaceutical industry. *N Engl J Med.* 2000; 342: 1539-44.
- 39 Nathan DG, Weatherall DJ. Academic freedom in clinical research. *N Engl J Med.* 2002; 347: 1368-71.
- 40 Altman E, Herson P. Research misconduct. Issues, implications, and strategies. London, UK: Altman E, Herson P; 1997. Ablex Publishing Corporation
- 41 Ziman J. Is science losing its objectivity? *Nature.* 1996; 382: 751-4.
- 42 Blumenthal D, Campbell EG, Weissman JS. The social missions of academic health centers. *N Engl J Med.* 1997; 337: 1550-3.
- 43 Krinsky S. Science in the private interest. Has the lure of profits corrupted biomedical research?. Maryland, USA: Rowman & Littlefield Publisher I; 2003.
- 44 Mehta S. The emerging role of academia in commercializing innovation. *Nat Biotechnol.* 2004; 22: 21-4.
- 45 Kötchen TA, Lindquist T, Malik K, Ehrenfeld E. NIH peer review of grant applications for clinical research. *JAMA.* 2004; 291: 836-43.
- 46 Rosenberg L. Physician-scientists--endangered and essential. *Science.* 1999; 283: 331-2.
- 47 Callahan D. Death and the research imperative. *N Engl J Med.* 2000; 342: 654-6.
- 48 Cassell EJ. La escoba del brujo: el desenfreno de la tecnología médica. En: Thomasma DC, Kushner T, editors. *De la Vida y de la Muerte. Ciencia y tecnología.* Madrid: Cambridge University Press; 1999.
- 49 Bayés R. Los tiempos de espera en medicina. *Med Clin (Barc).* 2000; 114: 464-7.
- 50 Christakis NA. The ellipsis of prognosis in modern medical thought. *Soc Sci Med.* 1997; 44: 301-15.
- 51 Christakis NA. *Death foretold. Prophecy and prognosis in medical care.* Chicago, USA: The University of Chicago Press; 1999.
- 52 Callahan D, Project Director. The goals of medicine. *Hastings Cent Rep.* 1996;26(Suppl 6):S1-S26.