

Recerca, desenvolupament i innovació en el laboratori clínic a Catalunya

X. Fuentes Arderiu

Laboratori Clínic, IDIBELL—Hospital Universitari de Bellvitge, l'Hospitalet de
Llobregat

J. Camps Andreu

Centre de Recerca Biomèdica
Laboratoris Clínics
Hospital Universitari Sant Joan, Reus

J. Ordóñez Llanos

Servei de Bioquímica Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona
Departament de Bioquímica i Biologia Molecular
Universitat Autònoma de Barcelona

M.C. Pastor Ferrer

Servei de Bioquímica
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona

Introducció

L'any 2004, l'Institut d'Estudis Catalans va publicar la declaració institucional *Perspectives del segle XXI: Recerca i país* (1) on, entre d'altres, feia les recomanacions següents:

1. La recerca i la innovació constitueixen les bases més sòlides per al desenvolupament continuat dels pobles i han de ser un objectiu preferent de la societat catalana i dels poders públics que la representen i la governen. La recerca ha de projectar-se i realitzar-se amb la complicitat de tota la societat i en especial amb la de les organitzacions, empreses i institucions més properes a l'ús dels resultats de la recerca [...]
2. Una bona part de la recerca pública a Catalunya es fa a les universitats —que inclouen els hospitals universitaris d'alt nivell assistencial— però, paradoxalment, aquestes institucions no reconeixen la recerca com a objectiu bàsic en les seves estratègies de producció ni en la seva assignació de recursos humans. Les universitats —i els hospitals— haurien de reconèixer explícitament la funció investigadora com a pròpia i indispensable per dur a terme les seves responsabilitats socials. Les universitats han d'assumir de manera plena i responsable els reptes de la recerca, i han de reconèixer, doncs, que la recerca i la formació d'investigadors són funcions primordials de la universitat i dels seus professors.

D'altra banda, i en contraposició aquesta declaració anterior sobre la manca de reconeixement explícit de la funció investigadora per part dels hospitals universitaris, l'Hospital Clínic de Barcelona, l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau i l'Institut Català de la Salut, que inclou cinc hospitals universitaris, declaren (2-4) que a més de l'assistència i la docència també es dediquen —i força!— a la recerca. Val a dir que les declaracions d'aquestes institucions estan avalades per les seves publicacions científiques.

De tots els àmbits de la ciència i la tecnologia, l'àmbit de les ciències de la salut, i més específicament l'àmbit de la biomedicina, és un dels que té una producció d'articles científics més gran (5).

Les ciències de laboratori clínic són la branca de les ciències de la salut que, mitjançant les tècniques de la química i de la biologia, estudia *in vitro* propietats biològiques de materials derivats del cos humà per tal de proporcionar informació per al diagnòstic, la prevenció i el tractament de malalties, o l'avaluació de la salut, dels éssers humans¹. Clàssicament, les disciplines que formen part de les ciències de laboratori clínic són la bioquímica clínica, la immunologia clínica, la microbiologia clínica, la parasitologia clínica i l'hematologia de laboratori², tot i que, recentment, estan apareixent noves disciplines que amplien el seu abast, com ara la biologia molecular clínica i la farmacogenòmica, entre d'altres (6).

Les ciències de laboratori clínic constitueixen el cos doctrinal de dos àmbits complementaris i indissolubles: un del sector secundari, la indústria del diagnòstic *in vitro*, i un altre del sector terciari, el laboratori clínic. Com en qualsevol altre àmbit científicotecnològic, tant en la indústria del diagnòstic *in vitro* com en el laboratori clínic es realitzen activitats d'innovació tecnològica diverses, una part de les quals són activitats de recerca i desenvolupament experimental.

La distinció entre innovació tecnològica, recerca i desenvolupament experimental de vegades no és gens clara, raó per la qual és important disposar de definicions normalitzades d'aquests conceptes. Podem triar entre dos grups de definicions normalitzades, les definicions publicades al Butlletí Oficial de l'Estat espanyol amb finalitats fiscals (7) i les publicades per l'Organització de Cooperació i de Desenvolupament Econòmiques (OCDE) al *Manual de Frascati* (8) i al *Manual d'Oslo* (9). Les definicions de l'OCDE semblen més apropiades per a aquest text i són les que es donen en el glossari que s'exposa a l'annex.

Estat actual

A Catalunya, com passa a la majoria de països, no hi ha organitzacions que es dediquin exclusivament a la recerca i desenvolupament experimental (d'ara endavant R+D) en ciències de laboratori clínic, i les universitats hi dediquen poca atenció. L'R+D en ciències de laboratori clínic es fa en alguns laboratoris clínics —encara que tots ells fan innovació tecnològica en un grau o altre— i a la indústria del diagnòstic *in vitro*.

No obstant això, una part de la recerca biomèdica bàsica que es fa a les universitats i als centres de recerca dona lloc a projectes d'R+D específics de les ciències de laboratori clínic. Així, per exemple, la identificació d'una nova proteïna plasmàtica feta en una universitat (*recerca bàsica*) pot suggerir a un laboratori de bioquímica clínica hospitalari l'estudi d'aquesta proteïna com possible marcador tumoral (*recerca aplicada*). Si es demostra que la proteïna és útil com marcador tumoral, la indústria del diagnòstic *in vitro* s'ocuparà de desenvolupar un sistema de mesura de la concentració d'aquesta proteïna en el plasma, un prototip del qual serà avaluat laboratori clínic (*desenvolupament experimental*).

Al laboratori clínic es fa R+D específica de les ciències de laboratori clínic, i una R+D no específica d'aquest àmbit de categories molt diverses, que pot ser compartida amb altres tipus de laboratoris o grups de recerca biomèdica:

- a. assaigs clínics, estudis de poblacions o estudis de pacients, generalment en col·laboració amb investigadors d'especialitats medicoquirúrgiques;
- b. estudis en animals d'experimentació;
- c. estudis en cultius cel·lulars.

A més, el laboratori clínic sovint participa en R+D aliena de dos tipus: "oculta" i reconeguda. L'R+D "oculta" és aquella que, malauradament, consumeix recursos humans, instrumentals i econòmics del laboratori clínic sense que aquest ho sàpiga i fa que el laboratori clínic actuï involuntàriament com a "unitat de despesa". Si aquesta recerca no fos "oculta", de cara a la gestió de la despesa sanitària, el laboratori clínic podria ser un eficaç instrument de reconeixement i control d'aquesta activitat (assaigs clínics en fase IV, tesis doctorals, etc.). L'R+D aliena però reconeguda és aquella en la que el laboratori clínic actua com a centre subcontractista d'activitats d'R+D aliena, constituint-se en una "unitat de negoci".

L'R+D específica en ciències de laboratori clínic és la que produeix nou coneixement d'alguna de les disciplines incloses en aquesta pluridisciplina (bioquímica clínica, microbiologia clínica, etc.) i té dues grans vessants: la vessant semiològica i la vessant analítico-metrològica. L'R+D sobre aspectes semiològics es pot incloure dins la recerca clínica o epidemiològica, mentre que l'R+D sobre els aspectes analítics o metrològics es pot incloure dins la recerca clínica o dins l'R+D relacionada amb altres disciplines, com ara la química o la biotecnologia.

La major part dels articles que es publiquen corresponen a treballs de recerca aplicada o desenvolupament experimental. La majoria tracten de les variacions dels valors de les propietats biològiques examinades *in vitro* en diverses entitats nosològiques, sense explicar el mecanisme íntim, a escala molecular, de les malalties, o tracten del desenvolupament i validació de sistemes analítics. I, dissortadament, moltes vegades aquests articles són l'enèsima repetició, o una petita variació, d'estudis ja publicats.

Exemples d'àrees d'R+D específiques de les ciències de laboratori clínic:

- variabilitat biològica de les propietats biològiques,
- valors de referència i valors discriminants,
- valor semiològic,
- metrologia i quimiometria,
- sistemes analítics
- control de la qualitat,
- estabilitat de les mostres,
- interferències analítiques,
- informàtica i robòtica aplicades.

Com en qualsevol altra especialitat sanitària, compaginar l'activitat assistencial del laboratori clínic amb activitats d'R+D condueix a un augment del coneixement i de la capacitat crítica dels professionals que ho fan. No obstant això, malgrat tots els laboratoris clínics realitzen activitats d'innovació tecnològica, no tots els tenen dins els seus objectius l'R+D. A grans trets es pot dir que gairebé els únics laboratoris clínics que fan R+D són els dels hospitals d'una certa complexitat (generalment hospitals universitaris), encara que en els darrers anys alguns laboratoris clínics dels hospitals comarcals i alguns d'atenció primària tenen dins dels seus objectius activitats d'aquest tipus.

Pel que fa als laboratoris clínics de l'Institut Català de la Salut (ICS), aquesta institució, en la seva *Guia de bona pràctica en la recerca en ciències de la salut*, declara que els seus centres «tenen com a missió millorar el coneixement científic a través de la recerca, la seva transmissió mitjançant la formació i la seva aplicació amb una bona pràctica assistencial». En el mateix document l'ICS, coherentment, afirma que «la pràctica assistencial i les cures sanitàries es basen en un conjunt de coneixements científics, a més de les habilitats tècniques i les actituds dels professionals. A aquests coneixements s'hi arriba mitjançant la recerca sistemàtica, i la seva transmissió es du a terme per les publicacions científiques i la docència», i també declara que «la recerca permet renovar i actualitzar aquests coneixements a través d'un procediment ordenat que consisteix en un encadenament de processos destinats a un fi últim que és millorar l'exercici professional i la salut de la població. Pot desenvolupar-se en els àmbits bàsic, clínic o de salut pública».

Segons un estudi recent (10), a Catalunya, durant el període 1995-2003, s'observa que, en termes relatius, la producció de publicacions específiques en ciències de laboratori clínic és superior a l'espanyola i a la de la Unió Europea. Cal destacar que els treballs d'R+D específica en ciències de laboratori clínic es publiquen no solament en les revistes pròpies d'aquesta pluridisciplina, o de les disciplines que la integren, sinó també en revistes d'altres temàtiques (química analítica, endocrinologia, oncologia, etc.); aquest fet dificulta la cerca d'articles sobre ciències de laboratori clínic quan es fan estudis bibliomètrics o cienciomètrics, la qual cosa tendeix a infravalorar la producció des del punt de vista quantitatiu.

No obstant això, rarament un laboratori clínic català —ni espanyol— descriu per primera vegada un procediment analític ni registra una patent, i més rarament encara "descobreix" una propietat biològica d'interès mèdic. Quina ha estat fins ara, doncs, l'aportació de l'R+D catalana en ciències de laboratori clínic?

Finançament de l'R+D en ciències de laboratori clínic en àrees no prioritàries però fonamentals per al correcte exercici de la professió

Així com la innovació tecnològica és una activitat del laboratori clínic que no requereix intervencions ni ajudes externes, els projectes d'R+D si que requereixen un finançament especial, que en la majoria de casos ha d'arribar d'un organisme de finançament extern. Però, dins les ciències de laboratori clínic hi ha projectes d'R+D que, degut a no ser considerats prioritàris pels organismes finançadors, no es poden tirar endavant per falta de recursos econòmics. Aquests possibles projectes pertanyen a àrees fonamentals, com ara: biometria, metrologia, quimiometria, teoria del valor semiològic, teoria dels valors de referència, etc. L'R+D en aquestes àrees aporta el coneixement necessari per a la correcta selecció de les anàlisis d'utilitat mèdica i de la instrumentació analítica apropiada, i per a la correcta interpretació dels resultats de les anàlisis.

Així, doncs, malgrat no estan considerades com àrees prioritàries, cal dedicar-les l'atenció necessària perquè aquest àmbit no s'abandoni i, per tat, decaiguin les possibilitats i l'eficiència del diagnòstic *in vitro*.

Exemples de projectes dins d'aquests àmbits:

- estudis de variabilitat biològica,
- estudis de valors de referència,
- estudis de valor semiològic,
- estudis de metrologia i quimiometria,
- estudis de control de la qualitat,
- estudis de estabilitat,
- estudis d'interferències.

D'altra banda, aquest tipus d'R+D generalment no requereix massa recursos econòmics, ja que s'aprofiten les instal·lacions i l'instrumental del laboratori clínic. La despesa gairebé única —deixant a banda la part del sou corresponent al temps de dedicació dels professionals implicats— és el cost del les anàlisis que es fan exclusivament per a l'estudi o algun programari.

L'R+D relacionada amb el valor semiològic de les propietats biològiques que es mesuren *in vitro* en moltes ocasions és una iniciativa dels metges clínics i els investigadors del laboratori clínic són simples col·laboradors. Quan la iniciativa és dels investigadors del laboratori clínic la receptivitat i col·laboració dels metges clínics no sempre és la desitjable; aquest fet dificulta l'R+D en aquesta àrea.

Accions de millora

Els fets esmentats indiquen que la recerca en ciències de laboratori clínic a Catalunya és competitiva i ha de ser tinguda en compte per les autoritats

científiques i sanitàries catalanes per tal que la recolzin, la reforcin i li donin totes les facilitats possibles. Però també ha de ser tinguda en compte per la indústria del diagnòstic *in vitro* per tal d'establir aliances de col·laboració científica entre les empreses d'aquest sector i els laboratoris clínics catalans que tinguin activitats d'R+D.

La innovació tecnològica ha d'estar reconeguda com a tal pels gestors, i generalment ho està. Però en aquells laboratoris clínics en què la R+D forma part de la seva missió, com passa en el cas de l'ICS, aquesta activitat, consegüentment també ha d'estar reconeguda pels gestors en termes de dedicació de personal i dotacions econòmiques específiques, i els facultatius que tenen adjudicades responsabilitats de recerca han d'actuar amb naturalitat, sense sentir-se investigadors furtius. És raonable que la innovació tecnològica forma part de l'activitat elemental del laboratori clínic i només requereix dedicació horària reconeguda; en canvi, el desenvolupament experimental i, sobre tot, la recerca requereixen finançament específic. Com a contrapartida al seu reconeixement com part de l'activitat quotidiana del laboratori clínic, l'R+D ha d'ésser una activitat exigida i subjecta a avaluació.

Què cal fer per finançar aquest tipus d'R+D? Els possibles finançadors són: les administracions públiques d'R+D, la indústria del diagnòstic *in vitro*—i en alguns casos la indústria farmacèutica— i els propis centres sanitaris on es fa l'R+D. Si tots aquests possibles finançadors confien en el benefici derivat de la potenciació de la R+D en aquest àmbit, n'hi ha prou amb que dediquin un petit percentatge dels seus pressuposts a aquesta finalitat.

Finalment, cal destacar que seria bo que el *Pla director de recerca en ciències de la salut* que publicarà pròximament el Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya (11) i que proposarà àrees prioritàries d'actuació en el camp de la recerca biomèdica i de les ciències de la salut, no oblidés fer propostes sobre les àrees prioritàries d'actuació en l'àmbit de les ciències de laboratori clínic.

Bibliografia

1. Institut d'Estudis Catalans va publicar la declaració institucional. Perspectives del segle XXI: Recerca i país. Declaració institucional. Barcelona: IEC; 2004. <http://www.iecat.net> [Consulta 2005-03-29].
2. <http://www.hospitalclinic.org> [Consulta 2005-03-29].
3. <http://www.santpau.es/santpau/activitats/activ.htm> [Consulta 2005-03-29].
4. Institut Català de la Salut. Guia de bona pràctica en la recerca en ciències de la salut. Barcelona: ICS; 2003
<<http://www.gencat.net/ics/professionals/pdf/bprecerca.pdf>> [Consulta 2005-03-29].
5. Camí J, Suñén E, Méndez-Vásquez R. Mapa bibliomètric de Espanya 1994-2002: Biomedicina y Ciencias de la Salud. Informe del Instituto de Salud Carlos III – Fondo de Investigación Sanitaria.

- <<http://193.147.240.216/webs/MapaBiomedico2002/Index.htm>>
[Consulta 2005-04-25].
6. Fuentes-Arderiu X. Systematic terminology for specialities and disciplines related to clinical laboratory. Clin Chem Lab Med 2005;43:667–9.
 7. Reial Decret Legislatiu 4/2004, de 5 de març pel qual s'aprova el text refós de la Llei de l'impost sobre societats. Butlletí Oficial de l'Estat 2004;(Suplement núm. 7):1834-93.
 8. Organisation de coopération et de développement économiques. Méthode type proposée pour les enquêtes sur la recherche et le développement expérimental. Manuel de Frascati. Paris: OCDE; 2002.
 9. Organisation de coopération et de développement économiques. La mesure des activités scientifiques et technologiques. Principes directeurs proposés pour le recueil et l'interprétation des données sur l'innovation technologique. Manuel d'Oslo. Paris: OCDE; 1997.
 10. Fuentes Arderiu X, Castiñeiras Lacambra MJ. La recerca en ciències de laboratori clínic a Catalunya. In vitro veritas 2004;5, art. 70: www.acclcat.com [Consulta 2005-03-29].
 11. EDICTE de 15 de juny de 2005, pel qual se sotmeten a informació pública els projectes de decret de creació de sis plans directors del Departament de Salut. <<http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/tramits/doc9351.html>> [Consulta 2005-06-22].

Notes

¹ Aquesta definició és coherent amb la definició de laboratori clínic donada en la norma UNE-EN ISO 15189:2003.

² Malgrat que la definició de ciències de laboratori clínic podria incloure tots els aspectes de l'anatomia patològica excepte els exàmens macroscòpics *post mortem*, tradicionalment al nostre país l'anatomia patològica se sol considerar una disciplina no inclosa dins les ciències de laboratori clínic.

Annex: Glossari

biomedicina: branca de les ciències de la salut dedicada a l'estudi del diagnòstic, l'etiologia, la terapèutica i els mecanismes de les malalties utilitzant els conceptes i els mètodes de la bioquímica, les biologies molecular i cel·lular, la genètica i els camps afins

ciències de la salut: conjunt de disciplines científicotecnològiques que tracten de la preservació i restauració de la salut **desenvolupament experimental:** treball sistemàtic, basat en el coneixement obtingut amb la recerca o l'experiència pràctica, dirigit a la producció de nous materials, productes o dispositius, a la instal·lació de nous processos, sistemes i serveis, o a millorar substancialment els que ja estan produïts o instal·lats

EXEMPLE 1: Assaig clínic en fase 1, 2 o 3.

EXEMPLE 2: Desenvolupament d'un nou analitzador.

EXEMPLE 3: Desenvolupament d'un nou equip de reactius.

NOTA: En les ciències de la salut, el desenvolupament experimental s'identifica amb els processos de transferència a l'assistència sanitària del coneixement adquirit amb la recerca bàsica o aplicada.

innovació tecnològica: conjunt d'activitats científiques, tecnològiques, organitzatives, financeres i comercials, incloses les inversions en nou coneixement, que condueixen, realment o potencialment, a la implantació de productes o processos tecnològicament nous o millors que els existents

EXEMPLE 1: Obtenció del certificat de compliment de la norma UNE-EN ISO 9001:2000.

EXEMPLE 2: Incorporació de procediments de biologia molecular.

EXEMPLE 3: Automatització de la fase premetrològica.

NOTA : No tenen la consideració d'innovació tecnològica les activitats següents:

- a. Les activitats que no impliquen una novetat científica o tecnològica significativa; en particular, els esforços quotidians per millorar la qualitat de productes o processos.
- b. La incorporació o modificació d'instal·lacions, instruments, equips i sistemes per a la producció; la solució de problemes tècnics de processos productius ininterromputs; el control de qualitat i la normalització de productes i processos; els estudis de mercat.

recerca aplicada: indagació original duta a terme per adquirir nou coneixement i dirigida principalment cap a un objectiu pràctic concret

NOTA: La recerca aplicada es fa tant per descobrir possibles usos de les troballes de la recerca bàsica com per descobrir nous procediments que permetin aconseguir objectius concrets i predeterminats.

recerca bàsica: treball experimental o teòric dut a terme principalment per adquirir nou coneixement sobre els fonaments dels fenòmens i dels fets observables, sense cap propòsit d'ús o aplicació particular

EXEMPLE 1: Determinació de la seqüència d'aminoàcids d'una molècula d'un anticòs.

EXEMPLE 2 : Descobriment d'una mutació.

EXEMPLE 3 : Descobriment d'un nou principi analític.

NOTA 1: La recerca bàsica analitza propietats, estructures i relacions amb el propòsit de formular i comprovar hipòtesis, teories o lleis.

NOTA 2: Dins la recerca bàsica es pot diferenciar entre pura i orientada.

recerca bàsica pura: recerca bàsica duta a terme per a l'avenç del coneixement, sense buscar beneficis econòmics o socials a llarg termini ni fent cap esforç per aplicar els resultats a problemes pràctics o transferir els resultats

a sectors responsables de la seva aplicació

recerca bàsica orientada: recerca bàsica duta a terme amb l'expectativa que s'obtindrà un coneixement de base ampli que probablement serà la base de la solució de problemes o possibilitats reconeguts o esperats, actuals o futurs

D'altra banda, en l'àmbit dels serveis sanitaris considerat en general, no només el laboratori clínic, hi ha altres definicions directament relacionats amb la innovació tecnològica, la recerca i el desenvolupament experimental que també cal tenir en compte:

recerca biomèdica: recerca aplicada, o desenvolupament experimental, que es dedica a l'estudi de la biologia humana, inclosa la patologia, i dels procediments preventius, terapèutics o diagnòstics de les malalties

NOTA: La recerca biomèdica inclou la recerca clínica i la epidemiològica.

recerca clínica: recerca aplicada, o desenvolupament experimental, que es realitza en persones sanes o malaltes sotmeses a nous procediments preventius, terapèutics o diagnòstics amb la finalitat d'avaluar-los y validar-los

NOTA: Aquest tipus de recerca combina l'assistència sanitària als pacients amb l'activitat investigativa.

recerca epidemiològica: recerca aplicada que estudia els factors que amenacen la salut de les persones i la distribució de les malalties en la població i la seva incidència i prevalença

NOTA: Aquest tipus de recerca és només observacional.

Citació recomanada per a aquest document:

Fuentes Arderiu X, Camps Andreu J, Ordoñez Llanos J, Pastor Ferrer MC. Recerca, desenvolupament i innovació en el laboratori clínic a Catalunya. In vitro veritas 2005;6, art. 78: <www.acclc.cat/>