

Investigación traslacional e innovación médica: el caso de las redes CIBER

Oscar Llopis y Pablo D'Este

Durante las últimas décadas se ha producido un espectacular progreso en el desarrollo de nuevos tratamientos médicos derivados de los avances en investigación básica y clínica. Un ejemplo de este avance lo constituye la acumulación de conocimiento científico en biología molecular, materializado en iniciativas como la del Proyecto Genoma Humano (PGH) que ha sido clave para identificar la secuencia completa del genoma humano y abrir la puerta al desarrollo de nuevos diagnósticos y tratamientos médicos. De hecho, uno de los principales argumentos esgrimidos para justificar la inversión en el PGH, así como de otras iniciativas similares, ha sido la promesa de un impacto directo y tangible en la mejora de la salud humana. No obstante, la experiencia en los últimos años ha puesto de manifiesto que el retorno social de la investigación biomédica es un proceso enormemente complejo. La divergencia de intereses e incentivos entre los investigadores básicos y los investigadores clínicos y los profesionales de la salud, así como la creciente complejidad y especialización de la investigación biomédica dificultan que los retornos sociales sean directos y rápidos. De hecho, el tiempo medio que transcurre desde un descubrimiento hasta su materialización en un nuevo medicamento o tratamiento es aproximadamente de 13 años, y la *ratio* de fracaso durante este proceso se sitúa en torno al 95 %. Conscientes de estas dificultades, las agencias de financiación públicas y el entorno biomédico han propuesto una reorganización del proceso de investigación biomédica basado en los principios de la investigación traslacional.



La investigación traslacional considera la existencia de barreras entre la ciencia básica y la aplicación clínica, lo que tiene el riesgo de simplificar un proceso que, en realidad, es más complejo e intrincado *Foto: VHIR*

Conceptos y limitaciones del modelo de investigación traslacional

El concepto de *investigación traslacional* ha emergido con fuerza en los últimos años dentro del entorno biomédico. A grandes rasgos, se trata de un paradigma que pretende, de forma sistemática, explicar y reducir la enorme distancia existente entre el conocimiento básico obtenido en el laboratorio y la incidencia real que este conocimiento tiene sobre los pacientes o la sociedad en general. Este modelo también sugiere distintos mecanismos o intervenciones orientadas a reducir dicha distancia. El modelo de investigación traslacional ha sido ampliamente adoptado por la mayoría de agencias de salud pública, que encuentran de esta manera justificación teórica para reorientar los recursos financieros hacia aquellas investigaciones con un potencial impacto clínico más alto. Por ejemplo, en Estados Unidos se lanzaron los Clinical and Translational Science Awards (CTSA) en 2005 con el objetivo explícito de acelerar la investigación traslacional, definida en este caso como «el proceso de aplicar descubrimientos generados durante la investigación en el laboratorio, y en estudios preclínicos, al desarrollo de ensayos y estudios en humanos». En España, diversas iniciativas tales como la creación de los Centros de Investigación Biomédica en Red (CIBER) en 2006 también persiguen fortalecer las conexiones entre los ámbitos básico y clínico.

Huecos de traslación:

El modelo de investigación traslacional más generalmente aceptado conceptualiza la distancia entre la ciencia básica y la aplicación clínica mediante la existencia de huecos de traslación entre las diferentes fases por las que atraviesa el nuevo conocimiento, desde su forma más fundamental (por ejemplo, a partir del descubrimiento de un desorden genético concreto) hasta que sus potenciales beneficios alcanzan al conjunto de la sociedad (por ejemplo, a través de un nuevo tratamiento disponible). Diversos autores del ámbito biomédico proponen que el objetivo de las políticas públicas debe ser la minimización de estos «huecos de traslación. Tal como se observa en la figura 1, el primer hueco de traslación (T1) refleja la distancia entre un descubrimiento de carácter fundamental y el desarrollo de una potencial aplicabilidad clínica. En esta fase, la principal dificultad reside en identificar potenciales aplicaciones en humanos a partir del conocimiento obtenido en el laboratorio. Por ejemplo, mediante la ejecución de ensayos preclínicos. Tras la identificación de una potencial aplicación humana, es necesario evaluar la seguridad y la eficacia de estas intervenciones mediante ensayos clínicos (T2). Esta fase de la traslación es particularmente crítica puesto que gran cantidad de conocimiento con potencial aplicabilidad en la salud se queda en esta fase. En este sentido, diversos estudios llevados a cabo por el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos (NIH) indican que en torno al 80-90 % de los estudios preclínicos nunca llegan a la fase clínica. Cuando ya existe suficiente evidencia clínica acerca de la efectividad y seguridad de un determinado tratamiento, es necesario que genere un impacto tangible sobre la práctica clínica. Este impacto puede alcanzarse, por ejemplo, mediante la elaboración de guías de práctica clínica o guías de prevención para la población (T3).



Figura1. Modelo lineal de investigación traslacional

Esta aproximación hacia la investigación traslacional resulta útil para identificar las principales barreras que el conocimiento atraviesa desde su fase fundamental hasta su materialización. Sin embargo, el modelo comparte multitud de características –y también limitaciones– con el clásico modelo lineal de innovación. Este modelo concibe la innovación como un proceso sistemático y ordenado que comienza con el descubrimiento de nuevo conocimiento en el ámbito de la investigación básica. El problema principal es que, ya desde su inicio, se presupone la existencia de una clara barrera que separa la investigación básica de la investigación aplicada (o clínica, en el ámbito biomédico). Sin embargo, es ampliamente reconocido el hecho de que los avances en la investigación básica derivan en gran medida de preguntas originadas en el ámbito de la práctica hospitalaria y de la investigación clínica. De hecho la distinción entre básico y aplicado ya fue ampliamente cuestionada por Stokes, quien sugirió que una parte significativa de lo que habitualmente se considera como investigación básica no es otra cosa que una investigación en la que se combina el avance en el conocimiento fundamental con consideraciones de uso práctico del conocimiento. Por tanto, entendemos que el marco conceptual en que se apoya la investigación traslacional debe ser cauteloso con la adopción de un modelo lineal de innovación, y considerar que el establecimiento de barreras entre las distintas fases tiene el riesgo de simplificar un proceso que, en realidad, es más complejo e intrincado.

Los Centros de Investigación Biomédica en Red (CIBER)

Un equipo de investigadores de INGENIO (Instituto de Gestión de la Innovación y el Conocimiento, CSIC-UPV) llevamos a cabo una investigación con el objetivo de comprender mejor los factores que determinan la participación de los investigadores biomédicos en actividades relacionadas con la innovación médica. Consideramos que los Centros de Investigación Biomédica en Red (CIBER) son un contexto ideal para el análisis.

Investigación biomédica en red en España:

Los Centros de Investigación Biomédica en Red, CIBER, fueron creados en España en el año 2006 bajo la coordinación del Instituto de Salud Carlos III. Constituyen estructuras en red estables cuyo objetivo principal es fomentar la investigación colaborativa entre grupos de investigación biomédica en España.

El objetivo último es que la investigación realizada por estas redes tenga un impacto tangible en el sistema nacional de salud y contribuya a proporcionar soluciones médicas en torno a nueve áreas de investigación, asociadas a patologías o problemas de salud de especial relevancia. Por otra parte, estos grupos de investigación están caracterizados por tener un alto nivel de excelencia científica en sus respectivos ámbitos de investigación, y llevan a cabo sus actividades en diferentes contextos institucionales, tales como universidades, hospitales, centros públicos de investigación u otro tipo de instituciones.

Durante los años 2012 y 2013 nos entrevistamos con directores científicos CIBER, así como con jefes de grupo e investigadores, con objeto de obtener y validar un listado exhaustivo de indicadores que reflejen una participación de los investigadores en actividades cercanas a la aplicabilidad clínica o médica del conocimiento. Dichas entrevistas sugirieron que estas actividades son muy heterogéneas. En ocasiones, no están formalmente reconocidas dentro de la labor del propio investigador, pero son fundamentales para disminuir la distancia entre el conocimiento generado en el laboratorio y su impacto sobre la salud. Puesto que uno de los objetivos de este proyecto era capturar todas estas actividades, desarrollamos un listado exhaustivo de las mismas. Posteriormente fueron agrupadas en cuatro categorías en función de su naturaleza. De este modo, el cuestionario requería que los investigadores informasen sobre la frecuencia con la que, a lo largo del año anterior, participaron en actividades relacionadas con la comercialización del conocimiento (ej.: Solicitud de patentes para medicamentos y sustancias de uso terapéutico), el desarrollo de nuevos medicamentos (ej.: *Participación en el diseño o ejecución de ensayos clínicos*), la elaboración de guías clínicas (ej.: *Elaboración de guías clínicas para pacientes*) y la prevención (ej.: *Elaboración de guías de prevención para la población general*). En mayo de 2013 enviamos un enlace a un cuestionario *on-line* a todos los investigadores y técnicos contratados o adscritos a todos los grupos CIBER (4758 individuos), en el que les invitamos a participar en la investigación. En la mayoría de casos, el cuestionario fue acompañado de una carta de apoyo del director científico del CIBER correspondiente. Finalmente, obtuvimos una tasa de respuesta del 27,5 %, relativamente homogénea entre los distintos CIBER y las instituciones de pertenencia de los investigadores participantes. La tabla 1 recoge la frecuencia de participación de los investigadores en algunas de las actividades más representativas incluidas en el cuestionario. Concretamente, se muestra una actividad por cada una de las categorías definidas anteriormente.

Tabla 1. Participación de los investigadores en distintas actividades relacionadas con la innovación médica, desagregados por afiliación institucional *

	Solicitud patentes medicamentos	Ensayos clínicos nuevos medicamentos	Guías para profesionales clínicos	Guías de prevención población	Casos totales
Universidad	12,69	6,74	9,84	4,40	386
Hospital	6,36	32,27	45,97	6,11	409
Institución pública de investigación	10,85	7,04	9,09	4,99	341
Otras organizaciones	7,20	8,00	11,20	5,60	125
Total	9,60	15,23	21,49	5,23	1261

* Porcentaje de investigadores que participaron al menos una vez, durante el año 2012, en cada una de las actividades indicadas.

Los resultados a nivel agregado indican que la participación en la elaboración de guías para profesionales clínicos es la actividad más frecuente entre los investigadores (21,49 % indicaron haber participado al menos una vez durante el año 2012). Por el contrario, solamente un 5,23 % de los investigadores indicaron haber participado en la elaboración de guías de prevención para la población. La participación en patentes para medicamentos y en ensayos clínicos se sitúa en valores intermedios (9,60 % y 15,23 %, respectivamente). Si se analizan los resultados por tipo de institución de pertenencia del investigador participante («respondiente»), pueden apreciarse diferencias notables. Los *respondientes* pertenecientes a grupos universitarios reportan el doble de participación en solicitud de patentes para medicamentos que los respondientes pertenecientes al ámbito hospitalario (12,69 % y 6,36%, respectivamente). De nuevo, los investigadores universitarios participan más en la creación de nuevas empresas (9,07 %) que los investigadores procedentes del resto de instituciones. Sin embargo, los resultados son completamente distintos para la participación en ensayos clínicos y la elaboración de guías para profesionales clínicos. En este caso, el 32,27 % y el 45,97% de los investigadores hospitalarios participaron en este tipo de actividades. Se observa que estos porcentajes son claramente superiores comparados con los *respondientes* pertenecientes a otro tipo de instituciones. Los resultados procedentes de esta encuesta ponen de manifiesto que los investigadores participan en multitud de actividades distintas que, de una forma u otra, reflejan una traslación del conocimiento generado en investigación biomédica (tanto básica como clínica) hacia un impacto sobre los pacientes y el conjunto de la sociedad. Además de los indicadores tradicionales, tales como las patentes, nuestro estudio sugiere que los investigadores utilizan otras vías para materializar este conocimiento, tales como la elaboración de guías clínicas. Estos mecanismos son particularmente importantes entre los investigadores procedentes de contextos hospitalarios.

Por último, en este estudio se pone de manifiesto que las redes personales establecidas por los investigadores biomédicos en sus actividades de investigación están estrechamente conectadas con la propensión de estos a participar en actividades ligadas a la innovación médica. Aquellos investigadores que tienen unas redes que ofrecen más oportunidades de intermediación entre actores y que están compuestas por una mayor heterogeneidad de actores (investigadores de diferentes ámbitos científicos), son más proclives a participar en actividades conectadas con la innovación médica.