



Revista Clínica Española

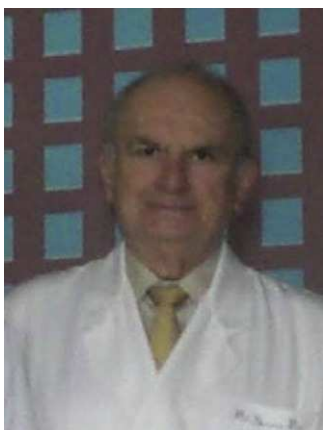
www.elsevier.es/rce



SER MÉDICO

Historia breve contada sin nostalgia y abierta todavía al futuro

Short history told without nostalgia and still open to the future



Es esta una historia breve, contada sin nostalgia y abierta, todavía, al futuro (1960-) que dedico a mi maestro el Prof. Carlos Jiménez Díaz^{1,2} (fig. 1).

Una cuestión previa: la faceta de internista generalista y la de incipiente investigador biomédico reclaman dos premisas diferentes: «*La de internista, una visión global de la persona enferma. La de investigador biomédico, una necesaria especificación o enfoque selectivo de su interés científico en el estudio de un problema biomédico concreto*».

¿Cómo surge y se desarrolla ese binomio vocacional en el recién graduado; o aún en el clínico ya experto? Es muy difícil de saber y en todo caso es una situación multifactorial para cada individuo. Es innegable, la enorme trascendencia que en esa decisión juega la calidad del ambiente profesional hospitalario (o no) en el que el individuo desarrolla su vocación de internista. Inmediatamente, debo subrayar que el emergente investigador clínico se encuentra ante alguna de estas opciones:

- a) Los ensayos clínicos.
- b) Estudios selectivos sobre grupos de pacientes representativos de la enfermedad o proceso.

- c) La epidemiología general o especificada en áreas diferentes.
- d) La investigación básica «de laboratorio».
- e) La investigación traslacional.

De todas ellas, la que se ofrece con mayor frecuencia y flexibilidad para el clínico internista es la de los ensayos clínicos, que está «*muy determinada por su interacción con la industria farmacéutica promotora del desarrollo y evaluación de nuevos (y no tan nuevos) fármacos*». En muchas ocasiones, sin embargo, el azar atrae la atención del clínico general hacia una determinada enfermedad en el campo de la patología médica sea por su prevalencia elevada, el crecimiento de su incidencia, la complejidad de sus manifestaciones clínicas y sus complicaciones y/o las dificultades terapéuticas. De una manera panorámica señalaré las distintas fases de nuestra aventura o periplo de internista-investigador clínico.

1. El origen de una ilusión (1960–1975)

En la década de los sesenta el «*desiderátum*» de todo joven graduado en medicina en nuestro país, con vocación académica, era conjuntar el cuidado de los pacientes con el trabajo en el laboratorio. En 1960, cuando iniciamos nuestra andadura en la Fundación Jiménez Díaz, C. Jiménez Díaz³, la visión del clínico-investigador respondía a la definición consagrada por JA Shannon⁴, el ilustre fundador del moderno National Institute of Health (NIH) en EE.UU., «*la de un médico clínico de amplia base científica capaz de descubrir o de trasladar los hallazgos biopatológicos básicos a la curación de la enfermedad y al lecho del paciente*». Era, pues, una investigación centrada en el enfermo y sus problemas más que en la enfermedad misma. En la práctica, se traducía en «*las mañanas en las salas, con los pacientes; las tardes en el laboratorio*». En el estilo de la época, el clínico científico centraba su interés en la descripción del «*caso único*»; o en el análisis

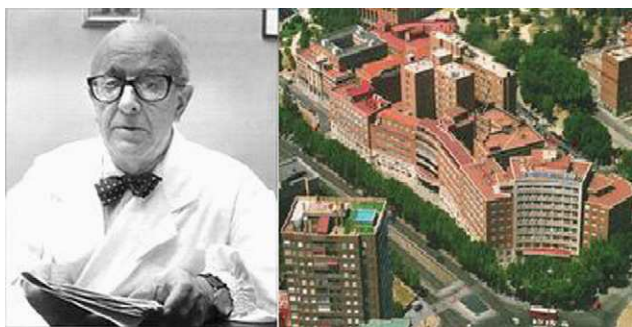


Figura 1 El Prof. Carlos Jiménez Díaz y el Hospital Fundación Jiménez Díaz, en Madrid.



Figura 2 El Prof. Rachmiel Levine (Polonia, 1910–1998). A la derecha, Facultad de Medicina de Nueva York y Hospital (Hospital New York Medical College).

fisiopatológico de grupos de pacientes con problemas diagnósticos muy específicos (asma bronquial, reumatismos crónicos...). Según mi propia experiencia, es decisiva y hasta obligada una estancia en el extranjero tan larga como sea posible en centros de investigación biomédica de reconocida excelencia. En mi caso, lo fue la estancia en el laboratorio de diabetes del hospital New York Hospital Medical College, de EE.UU., dirigido por 2 de los más brillantes endocrinólogos americanos de la época: Prof. R Levine (fig. 2) y RA Camerinni Davalos^{5,6}. En este laboratorio y «en régimen de inmersión completa de muchas horas y muchos días» aprendí a trabajar en un ambiente muy distinto al de la clínica, conocí habilidades y actitudes intelectuales, y hasta un lenguaje también muy diferentes. Así me convencí de que «quien quiera aprender medicina interna que se interese por el estudio de la diabetes mellitus»^{7,8a,8b}. En cuyo estudio tanto me ayudaron el Dr. J.L. Rodríguez-Miñón y su grupo.

2. Los retos y el riesgo del desencanto

En aquella época (década de los sesenta, setenta del siglo xx) y en España, el esfuerzo individual, más que la

labor de grupo, era el escenario dominante, la tecnología primaria, la financiación escasa o nula, y ausente una política de investigación clínica. La tradicional separación entre la Universidad y el supremo organismo oficial de la investigación científica, —el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)—, acentuaba la soledad y el desamparo del investigador clínico; no del todo resuelta en estos años 2008–2010. En contraste, en EE.UU., la investigación clínica en esa misma década de los 60 del siglo pasado experimentó un crecimiento espectacular en calidad de recursos y productividad científica; y en crear focos de resonancia para la producción científica de los investigadores clínicos, la The American Society for Clinical Investigation (ASCI), y la Association of American Physicians (AAP), cuyas reuniones anuales era, —según los Premios Nobel J. Goldstein y M.S. Brown⁹— (fig. 4) «una celebración de los descubrimientos logrados en el extenso panorama de la enfermedad».

3. El declinar de una «ensoñación» (1975–1990)

Gradualmente, en los setenta, del pasado siglo, la transición de aquella investigación «al viejo estilo, descriptiva y limitada en sus métodos» es transformada por el incesante flujo de nuevas ideas, de avances técnicos extraordinarios en las ciencias fundamentales desde la bioquímica a la inmunología; y por la incorporación de investigadores básicos a la investigación biomédica. Así como por una progresiva concienciación de los organismos públicos e instituciones universitarias de la imperiosa necesidad de una investigación biomédica como garantía indispensable de una práctica clínica de calidad y una mejor asistencia a los pacientes. Esto fue así en EE.UU., Gran Bretaña, y en algunos países europeos; España permaneció aún fuera de esta transición histórica. No obstante, en nuestro país un índice claro de ese cambio sucede en 1967 con la creación del Fondo de Descuento Complementario, de la Seguridad Social (FIS), creado por el impulso creativo del Prof. J.M. Segovia de Arana¹⁰. Algunas iniciativas privadas (Fundación March, Fundación Areces) se incorporarían a este despertar del interés por la investigación biomédica en ciertos sectores de nuestra sociedad. Más tarde, en los noventa, la creación del Instituto Carlos III añade otro elemento del progreso, —lento, pero seguro—, hacia la modernización de la Investigación biomédica en España. También en la década de los ochenta, del siglo pasado, se introduce o se importa de EE.UU. el concepto de evaluación de la producción científica, Los antiguos «solitarios sin dirección ni control» de la investigación clínica perciben ya el incentivo y la angustia (familiares para el investigador en ciencias básicas) del aforismo «publica o perece»¹¹. Había nacido en España la década (los ochenta) del factor impacto y la «impactomanía», como ha analizado magistralmente Jordi Camí¹².

4. El impacto de las innovaciones metodológicas y su influencia en la investigación clínica

Una revolución metodológica, de influencia capital en el desarrollo de la investigación clínica tradicional, fue la introducción entre otros avances del llamado radioinmunoanálisis (RIA)¹³, originalmente aplicado a la determinación de insulina (1960)² (fig. 3) y otras hormonas circulantes en la sangre en concentraciones



Figura 3 La Dra. Rosaly Yalow (nacida en 1921 y el Prof. Salomón Berson (1918–1972), descubridores del radioinmunoanálisis (RIA), originalmente aplicado a la determinación de las concentraciones de insulina.



Figura 4 Los Drs. Goldstein y Brown. Obtuvieron el Premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1985.

(picomolar, micromolar), hasta entonces indetectables por los precedentes métodos biológicos. El RIA transformó radicalmente ciertas áreas de la medicina clínica desde una concepción «iconográfica» a otra más rigurosamente objetiva, y científica. La fisiopatología de enfermedades conocidas como la diabetes mellitus, la acromegalia, o los trastornos del crecimiento, pudieron ser analizados y clasificados con mayor objetividad científica. También la incorporación de técnicas de aislamiento y purificación de membranas y de otros componentes de células endocrinas y no endocrinas, acopladas al método de radioanálisis competitivo, proporcionó instrumentos desconocidos para trabajar «*in vitro*» con receptores purificados capaces de identificar e interaccionar con sus ligandos específicos. Las barreras entre «*glándulas*» postuladas en la endocrinología clásica, se atenuaron, a favor de una concepción de órganos multicelulares con especificación funcional estricta y diseñados para recibir, interpretar y enviar señales (endocrino, metabólicas, neuro transмитidos) de manera integrada (neuroendocrinología); para mantener la homeostasis global del organismo frente a la inmensa cantidad de «*disturbios*» posibles causados por agentes externos e internos. Hoy (2010) en la época posgenómica,

estos avances nos parecen ya de una «*ingenuidad*» y simplicidad extraordinarias.

5. La revolución de la biotecnología molecular y su impacto sobre la investigación clínica

El cambio radical de la genética: el Proyecto Genoma y la era de las «*ómicas*» (posgenoma). El advenimiento de la biología molecular supuso, desde luego un revulsivo impresionante, conceptual y técnico, no solo para la investigación básica sino también, realmente histórico, para la investigación biomédica. La biotecnología molecular permitió escudriñar con impensable precisión y profundidad tanto en individuos o como en grupos de poblaciones las bases moleculares de enfermedades comunes, multifactoriales o monogénicas; y estudiar las interacciones genes-factores ambientales con estrategias novedosas como las de la genética inversa y otras variantes metodológicas (rastreo genómico total, análisis de genes candidatos) y muchos otros ejemplos en el campo de la imagen, de las neurociencias, la inmunología, el mundo de los oncogenes, o de los virus u otros campos que harían interminables los argumentos sobre el fantástico progreso científico derivado de «*la era de la biología/patología molecular*».

Sobre estas premisas novedosas de tipo conceptual, la búsqueda de genes fué facilitada por la revolución siguiente a la secuenciación del genoma humano (2001) y en fecha más reciente la publicación detallada de las variantes genéticas humanas compiladas por el Proyecto Internacional HapMap en sus sucesivas versiones. Y desde luego por los progresos en bioinformática y bioestadísticas, que han refinado, hasta límites inconcebibles, las posibilidades de escrutinio del genoma, antes inaccesible. En una primera fase (1998–2006) y sobre la base poblacional de nuestro estudio del síndrome metabólico de Segovia (Segovia, SEADI), realizamos una extensa serie de estudios genéticos de asociación caso-control, en búsqueda de asociaciones significativas entre Single Nucleotide Polymorphisms (SNIPS) de genes candidatos (reguladores del metabolismo energético, adipogénesis, o moduladores de sensibilidad a la insulina) en individuos con síndrome metabólico, obesidad y diabetes mellitus de tipo 2. En este y en muchos otros estudios en la literatura de los muy numerosos genes candidatos previos han pasado «el filtro» solo muy pocos como: el gen PPARG, el gen KCNJ11, el llamado gen WS1, y el más consistente, el gen TCF7L2. En fechas muy recientes (2006-), con la estrategia de estudios de asociación con rastreo genómico extenso (en inglés: GenomeWide Association Studies o GWAS), se han identificado ya más de 20 nuevos loci relacionados con funciones relevantes al crecimiento y proliferación de la célula beta o a las vías reguladoras de insulina o de la acción de esta hormona. Esta fascinante serie de nuevos datos es solo un prelude y revelan una interesante situación a nivel genético con predominio de genes que regulan la función de la célula beta sobre los que afectan a la resistencia a la acción hipoglucemiante de la insulina, lo que resulta paradójico en la fisiopatología de la DM2¹⁴.

6. El final de un sueño

A finales de la década de los ochenta (s. xx), el viejo sueño del médico clínico distribuyendo su tiempo entre «*pacientes y laboratorio*» se evapora definitivamente.

La necesidad de equipos multidisciplinarios se impone como indispensable. Y como epifenómeno de este cambio se percibe en todo el mundo (y España no fue ya la excepción), una crisis de la investigación clínica tradicional afrontada por los centros y por los investigadores de modo variable pero con dos patrones básicos de reacción: 1) la de los que abandonan la mentalidad investigadora y retornan a la práctica clínica como dedicación exclusiva, y 2) la de los que atraviesan «*el Rubicón*»^a retirándose total o parcialmente del cuidado de los pacientes para elegir una inmersión exclusiva en la investigación fundamental, más o menos conectada con problemas clínicos específicos.

Esta crisis queda reflejada, tal como describieron minuciosamente Goldstein y Brown en su célebre artículo «The Clinical Investigator: Bewitched, Bothered, and Bewildered-But Still Beloved»¹⁵: «*Muchos investigadores abandonaron —o lo que fue peor— fueron afectados por lo que llamamos el síndrome del investigador clínico paralizado*» cuyo epónimo, gráficamente, describe al investigador improductivo aferrado a viejos modelos, «*contra corriente de los avances científicos*».

7. Investigador clínico como «*especie amenazada*»

Nuevos escenarios: el modelo de las enfermedades crónicas no transmisibles. De lo anterior se deduce que para el investigador clínico como «*especie amenazada*» la protección era/es imperativa. Una vía es la búsqueda de nuevas avenidas de investigación como la epidemiología y la biología molecular o la genética. La interfase llamada hoy epidemiología genética puede ser una de esas nuevas ventanillas abiertas al investigador clínico que no quiere abandonar; y desde luego, si renuncia al imposible cajalismo «*del investigador solo o paralizado*». Una situación paradigmática es la representada por enfermedades nuevas como el sida, la más devastadora epidemia de la historia de la humanidad, y en cuyo estudio se imbrican ineludiblemente clínicos, virólogos, inmunólogos, y epidemiólogos.

Otros escenarios son: la cardiopatía isquémica, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, o la obesidad, cuyas prevalencias aisladas, —sobre todo cuando se combinan (hecho frecuente)—, han venido ya a constituir los más peligrosos «*asesinos*», y a menudo, «*silenciosos*» por la alta mobimortalidad inherente a sus complicaciones. Por tanto, la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2,

y la subyacente insulina resistencia traducen el tributo que la «*modernización*» nos hace pagar por las ventajas genéticas (thrifty genotype) conferidas por esos genes «*ahorradores*», oportunos solo en tiempos de restricción de alimentos pero no en las épocas de abundancia.

En este contexto, la «*diabesidad*» (diabetes tipo 2 – obesidad) representa una pareja peligrosa por ser incitadora o primera causa de muerte en el mundo: la enfermedad (aterosclerótica) cardiovascular.

8. ¿Réquiem por el investigador clínico?

El viejo «*desiderátum*» de que un solo individuo (o un grupo reducido de ellos) entrenado/s primordialmente como clínico/s realice/n con igual eficacia y dedicación investigación y asistencia es hoy imposible y no deseable. Esta preocupación alcanzó incluso a EE.UU. el líder en investigación biomédica, y donde «*el sostenido descenso del número de clínicos involucrados en la investigación biomédica es preocupante*»¹⁵, hecho este atribuible a las demandas asistenciales crecientes que hacen escaso el tiempo a compartir entre hospital y banco del laboratorio. Sin embargo hay vías para la renovación de la esperanza también en nuestro país, como se ha sugerido en el apartado anterior.

9. Una mirada optimista hacia el futuro (2000-)

Como ha señalado el Prof. Rozman (comunicación personal) en el discurso de contestación al ingreso del Prof. Ángel Sánchez en la prestigiosa Real Academia de Medicina de Salamanca, en el año 2008: «*La Medicina Interna, constituye básicamente un modo de realizar la asistencia clínica y no un ámbito de investigación... El internista se convierte en experto de un área específica de la medicina; y puede mantener dentro de su capacitación general, la especificación investigadora lo que no es equivalente, a la especialización exclusiva*».

¿Es esto posible? Sí, hay ejemplos sobrados en España^{10,12,16} (i.e. Hospital Clínic de Barcelona, Fundación Jiménez Díaz de Madrid, diversos hospitales de la Seguridad Social, etc.) que demuestran la eficacia de una estrategia institucional dirigida a fomentar la investigación por médicos clínicos (i.e. en el departamento de medicina interna), con la implantación de «*tiempos específicos*» para ese propósito, bien apoyados, financiados, y con otros incentivos (económicos, de promoción...). Por otra parte, es imprescindible que el clínico que decide involucrarse en la investigación reconozca, pronto, las muy frecuentes y cambiantes dificultades o presiones de todo tipo, que encontrará a lo largo de su propia vocación. Las presiones, son múltiples: el ambiente científico favorable o no que le rodee; la disponibilidad de infraestructuras y técnicas en el hospital o en otros escenarios de su actividad. Para vencer esa presión no hay formulas mágicas. Sin embargo, nuestra experiencia nos ha enseñado, que sí hay algunas actitudes y estrategias que pueden ayudarnos. Por ejemplo, resistir la negligencia o la minusvaloración e incluso la hostilidad ocasional hacia el generalista desde ciertas especialidades, y con más frecuencia desde los investigadores de ciencias básicas. Y desde luego intentar salvar el más común de los obstáculos: la sobrecarga asistencial excesiva, rutinaria y mal organizada, a menudo, unida a la no infrecuente indiferencia de sus colegas o la

^aEl río Rubicón se localiza en el nordeste de Italia y desemboca en el mar Adriático. Discurre por una región arcillosa que tiñe de un color rubí el agua que lleva. En época de los romanos (202 a.C. y 27 a.C.) señalaba la frontera entre Italia y la provincia de la Galia. Estaba prohibido que los generales lo cruzasen en armas. También marcaba el límite del poder del gobernador de las Galias; éste no podía —más que ilegalmente— adentrarse en Italia con sus tropas. La noche del 11 al 12 de enero del año 49 a.C. Julio César se detuvo ante el Rubicón atormentado por las dudas: cruzarlo significaba cometer una ilegalidad, convertirse en enemigo de la República e iniciar la guerra civil. Julio César dio la orden de cruzar el río, pronunciando la conocida frase «*alea iacta est*», «la suerte está echada». Otros autores dicen que Julio César citó en griego la frase del dramaturgo ateniense Menandro, uno de sus autores preferidos: «*ἀνερρίφθω κύβος*/anerriphthô kubos» que significa «¡Que empiece el juego!». Desde entonces, «cruzar el Rubicón» significa lanzarse irrevocablemente a una empresa de arriesgadas consecuencias.

explícita falta de apoyo por las responsables de las instituciones.

En general, cualquiera de esas circunstancias exige que el clínico no sea, por utópico, «un francotirador». En nuestros comienzos (1965–1975) el soporte de financiación era prácticamente nulo. Es justo reconocer, que, desde la creación del FIS y el desarrollo progresivo de los proyectos colaborativos y de las redes impulsadas desde el Instituto Carlos III las posibilidades de realizar proyectos de investigación competitivos con fondos públicos son relativamente accesibles para los grupos de investigación clínica. En los últimos 20 años¹⁰, sin duda, el esfuerzo de la industria farmacéutica ha sido importante para el desarrollo de la investigación biomédica. Esta interacción con las compañías farmacéuticas debe estar basada en una reciproca lealtad e independencia intelectual del investigador clínico, sin «tutelas» limitantes.

Por fin, en los últimos 10–21 años, se han generado ciertas iniciativas como la creación de unidades y fundaciones para la investigación biomédica en la red hospitalaria, y las relacionadas con el Centro Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y entre ciertas instituciones hospitalarias. La creación muy reciente de plataformas específicas de colaboración interdisciplinar entre diversos grupos de investigación, entre ellos los orientados a la obesidad y diabetes llamados Centros de Investigación Biomédica en Red (CIBER), han abierto un horizonte más estimulante y esperanzado al que debería incorporarse el clínico general incluso desde el periodo MIR. Creo que es muy necesario establecer como objetivo prioritario fomentar el espíritu investigador, en los jóvenes MIR. Una asignatura todavía pendiente. Esta iniciativa, si está bien programada, y se dota de estabilidad y financiación será fundamental para estimular y preparar a los clínicos generales que sean sensibles a la integración de la asistencia con la investigación para un futuro científico-profesional más acorde con la medicina interna del siglo XXI, en España.

Epílogo: es cierto que el clínico científico de los viejos tiempos es una especie extinta que ha cedido el paso a los «cartógrafos del genoma, a los clonadores de genes, a los epigenetistas y a los biólogos del desarrollo», declara enfáticamente Bell¹⁷. Probablemente existe una dramatización excesiva en dicha afirmación. El propio Bell reconoce inequívocamente la necesidad de recuperar un nuevo tipo de investigador clínico «capaz de transferir la investigación básica al lecho del paciente y de comprender la enfermedad, traducible en generar estudios a nivel molecular en órganos de animales y en el hombre». «La investigación clínica tiene», —prosigue Bell—, «un enorme potencial y/o excitante perspectivas», y concluye con esta afirmación paradójica: «¡La investigación clínica ha muerto, viva la investigación clínica!».

Para resumir: la perseverancia y la creencia en lo que se hace y cómo se hace es la única fórmula eficaz que conozco para lograr el objetivo de aunar clínica e investigación. De nuestro periplo como internista e investigador clínico puedo transmitir que se trata de una experiencia apasionante, nada fácil, y no siempre retribuida emocionalmente (nunca en términos

económicos). A este respecto quiero compartir con los lectores de *Revista Clínica Española* una anécdota personal. El Prof. Alberto Sols, doctor en medicina y figura clave en la historia de la bioquímica Española, me preguntó al concluir un seminario al que me había invitado para hablar sobre la fisiopatología de la secreción de insulina: «¿Cómo se hace para ser clínico e investigador tal y como acabas de demostrarnos?». Algo desconcertado contesté: «empeñándose». Y es que creo, que ningún internista general, sobre todo ejerciendo en hospitales de tercer nivel (universitario o no) y desde su privilegiada visión general debería quedar indiferente ante esta extraordinaria era de la investigación en biomedicina que debiera ser impulsada desde el pregrado en la Facultad de Medicina y, desde luego, «inoculada» en el periodo MIR. Afirmando que es posible integrar esa actitud intelectual de un modo directo o indirecto en el quehacer clínico para el mayor beneficio de quienes realmente justifican la existencia del médico: los pacientes.

Bibliografía

1. Jiménez Díaz C. La historia de mi Instituto. 1965. ISBN 978-84-7121-063-0 1965.
2. Oliva H. Maestros y dómines. Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma, Ed. Ibáñez & Plaza Asociados, S.L. Madrid 1997.
3. Jiménez Díaz C. La investigación Científica y la enseñanza y la Orientación de la Medicina. Madrid: Editorial Paz Montalvo; 1952.
4. Shannon JA. The relationship of laboratory research to clinical investigation. Bull Tufts N Engl Med Cent. 1959;5:79–87.
5. Levine R. On the mechanisms of action of Insulin. Recent Prog Horm Res. 1995;11:343–80.
6. Cameron-Davalos RA. Early diabetes concept. Terminology. Adv Exp Med Biol. 1979;119:2–3.
7. Levine R. Historical development of the theory of pancreatic Diabetes by Oscar Minkowski. Diabetes. 1989;38:1–6.
8. a. Rodríguez-Miñón JL. La Diabetes. Tres mil quinientos años de Historia Editorial Novo-Nordisk; 1989;
b. Bliss M. The Discovery of Insulin. Toronto Mc Lelend and Stewart; 1982.
9. Goldstein JL, Brown MS. Familial hypercholesterolemia: identification of a defect in the regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity associated with overproduction of cholesterol. Proc Natl Acad Sci USA. 1973;70:2804–2808.
10. Segovia de Arana J. M Investigación bio-médica actual en España. Rev Esp Cardiol. 1999;52:756–66.
11. Angell M. Publish or Perish. A proposal. Ann Intern Med. 1986;104:261–2.
12. Camí J, Señén-Piñol E, Méndez-Vázquez RL. Mapa bibliométrico de España 1996–2004: Biomedicina y Ciencias de la Salud. Med Clin (Barc). 2005;124:93–101. Errata, Med Clin (Barc) 2005;124:414.
13. Yalow RS, Berson SA. Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. J Clin Invest. 1960;39:1157–75.
14. Florez JC. Newly identified loci high light beta cell dysfunction as a key cause of Type 2 Diabetes: Where are the insulin resistance genes? Diabetologia. 2008;51:1100–10.
15. Goldstein JL, Brown MS. The clinical Investigator: Bewitched Bothered and Bewildered-but still beloved. J Clin Invest. 1997;99:2803–12.

16. Rodés J, Trilla A. Formulas para la integración de la formación básica y clínica en Medicina. *Med Clin (Barc)*. 1999;113:379–82.
17. Bell JI. Clinical research is dead; long live clinical research. *Nat Med*. 1999;5:477–8.

M. Serrano Rios
*Hospital Clínico San Carlos, Universidad Complutense,
Madrid, España*
Correo electrónico: mserrano.hcsc@salud.madrid.org