

Boletín 3
Abril 2015



El azar venturoso

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUROCIENCIA (SENC)

El nacimiento de la SENC

Entrevista al Prof. Fernando Reinoso

por Lucía Callén



Fernando Reinoso Suárez es uno de los pioneros españoles en la hazaña de la construcción de la *Sociedad Española de Neurociencia*, de la que, además, fue Presidente durante los años 1987 a 1989. Se licenció en la Universidad de Granada y, posteriormente, fue Catedrático de las Universidades de Salamanca, Granada, Navarra y Autónoma de Madrid. Siguiendo la estela de Cajal, su labor a lo largo de los años en el campo de la investigación y la enseñanza han sido claves para la consolidación de la disciplina que nos concierne: la Neurociencia. En la presente entrevista, el Prof. Reinoso nos habla de sus motivaciones y referentes en el campo, recrea el panorama científico europeo de la época, relata cómo fueron esos primeros pasos para la constitución de nuestra Sociedad y nos explica brevemente el resultado de sus años de investigación sobre los mecanismos cerebrales del ciclo sueño-vigilia.

Prof. Reinoso, ¿cuáles fueron sus primeras motivaciones para dedicarse al estudio de la Neurociencia?

Esas motivaciones tienen nada menos que 81 años. Cuando murió Cajal (el 17 de octubre de 1934), mi padre, que era médico de un pueblo de la Alpujarra granadina, me comentó que había muerto un sabio científico "hombre muy trabajador, constante e inteligente" que también era hijo de otro médico de un pueblo de Navarra y, en ese momento, frente a semejante referente, me hizo plantearme mi futuro. Sentí que mi padre me estaba ofreciendo un reto y, desde entonces, viví durante mucho tiempo con ese desafío. Así pues, escogí la carrera de Medicina en la que el profesor de histología nos recomendó el libro "Elementos de Histología Normal y Técnica Micrográfica para uso de estudiantes" escrito por Cajal y Tello. Por otro lado, mi padre me regaló los libros de Cajal "Recuerdos de mi vida" y "Reglas y consejos sobre investigación científica: los tónicos de la voluntad"; leí enseguida "Reglas y consejos" y la primera parte de "Recuerdos de mi vida", cuya segunda parte "Historia de mi labor científica" leí hacia finales de mi carrera cuando estaba planteándome hacer la tesis doctoral.

De esta manera, durante mis estudios y, posteriormente, en mi carrera investigadora, Cajal siempre fue un referente para mí. De aquellos libros, todavía recuerdo algunos consejos del gran maestro que me impresionaron sobremanera y que me gustaría destacar. De "Reglas y consejos": "no hay cuestiones agotadas sino hombres agotados en las cuestiones"; el segundo es que "el hombre de ciencia, el científico, acierta exclusivamente a comprender algo de ese lenguaje misterioso que Dios ha escrito en la Naturaleza; y a él, solamente, le ha sido dado desentrañar la maravillosa obra de la Creación, para rendir a lo Absoluto el culto más grato y acepto, el de estudiar sus portentosas obras, para en ellas y por ellas conocerle, admirarle y reverenciarle". De "Historia de mi labor científica": "La fama duradera sólo acompaña a la verdad", "Los hechos quedan las teorías pasan", "Oh, el azar venturoso, la musa de los perseverantes y pacientes". En resumen: la grandeza de la ciencia y el científico, la verdad en la ciencia y la demostración sólida de los hechos a base de trabajo bien hecho y perseverante. Cuando acabé la carrera de Medicina, y ya había decidido dedicarme a la investigación en Neurociencia, mi maestro el profesor Escolar me

recomendó estudiar a fondo la obra magna de Cajal su "Histología del Sistema Nervioso del hombre y los vertebrados". La formación que adquirí con este estudio marcó y fundamentó de forma definitiva mi vida científica y docente. Siempre me sorprendió que, apoyándose en la anatomía y utilizando todas las técnicas a su alcance, e inventando y/o modificando otras, Cajal pudiera desentrañar los misterios del Sistema Nervioso y, de esta manera, construir el fundamento de una nueva ciencia que hoy llamamos Neurociencia.

¿Qué maestros considera que fueron un referente para usted y qué influencias tuvieron para el desarrollo de su carrera investigadora?

Fue mi maestro, el profesor D. José Escolar García, catedrático de Anatomía de la Universidad de Granada, quién explicaba una Anatomía funcional, aplicada, fundamentada en la embriología que a nivel del Sistema Nervioso se hacía multidisciplinar. Él me introdujo en las técnicas de la investigación neuroanatómica, especialmente en el trazado de vías por procedimientos de degeneración anterógrada y la utilización de los

métodos estereotáxicos para la localización precisa de estructuras nerviosas. D. José era el único catedrático que, por aquella época, dedicaba su vida a la investigación en Granada. Pronto, me di cuenta de que si quería convertirme en un buen neurocientífico también tendría que dedicar mi vida de forma exclusiva a ello. Y así, no es de extrañar, que dada su visión multidisciplinar del estudio del Sistema Nervioso, mi primera salida al extranjero fuera a un Departamento de Neurofisiología. Decidimos, por su prestigio, el del **Max Planck Institut für Hirnforschung**, en Göttingen, Alemania, junto al profesor A.E. Kornmüller, en los años 51 y 52.

Durante su estancia en el Instituto Max Planck, ¿recuerda alguna anécdota personal que le gustaría compartir aquí? En relación a la investigación científica, ¿qué fue lo que más le asombró en comparación con lo que se venía haciendo en España durante aquella época?

Allí, recuerdo con mucho cariño a todo el personal científico y técnico, comí prácticamente en todas las casas; recuerdo en particular las delicadas atenciones del Prof. Kornmüller o de la familia del Dr. Lohmann, subdirector del Departamento, con una sólida formación neurocientífica. El Dr. Lohmann fue unos años después una importante autoridad de la Neurosiquiatría alemana. Quiero dedicarle un recuerdo especial a la Dra. von Hedenström que me enseñó muchas de las técnicas y metodología en la investigación neurofisiológicas durante mi estancia en Göttingen.

Mi estancia en Alemania estuvo llena de realidades humanas y científicas que creo fueron muy importantes para conformar mi posterior vida universitaria y científica. Pude vivir el esfuerzo titánico de un pueblo, que acababa de pasar una terrible tragedia, por rehacer sus fuentes de riqueza y su espíritu de convivencia. Lo primero que habían reconstruido fueron las iglesias, las fábricas y los centros de investigación y enseñanza. La Universidad de Göttingen funcionaba con total normalidad con todos los medios necesarios. En Göttingen estaba

la central de la Max Planck Gesellschaft donde en todos los laboratorios y dependencias no se escatimaba ningún medio humano ni instrumental necesario. A título de ejemplo, en relación con nuestra Universidad de entonces –en Granada carecíamos de todo tipo de calefacción en la Universidad–, en Göttingen la calefacción estaba encendida las 24 horas del día, todos los días de la semana. Todo esto tenía más mérito cuando los mismos investigadores calentaban con dificultad sus casas, a veces con una sola estufa de cuerpo de guardia, y la comida era escasa. Esto sucedía incluso en el almuerzo en el Max Planck; allí se podía ver llegar a comer con su cuchara metida en el bolsillo alto de la americana a los premios Nobel, el químico Otto Hahn y



el físico Werner Heisenberg, que tomaban el puré de todos los días y enjuagaban su cuchara en un grifo a la salida del comedor. Otto Hahn olvidaba muchos días lavar la cuchara por lo que un enorme lámparón adornaba su chaqueta en la parte superior izquierda. Eran muchas las historias que sobre el Prof. Heisenberg se contaban en el Max Planck; una fuente autorizada era el técnico tornero del Departamento, Herr Albor, que era amigo y vecino de butaca de Heisenberg en los conciertos de la Filarmónica de Göttingen.

Herr Albor me da motivo para insistir en lo que considero la mayor diferencia entre un centro de investigación alemán y uno de la

Universidad española, entonces y aún ahora. Herr Albor era el segundo sueldo del Departamento después del Director. Era un fino tornero que hacía electrodos y soportes para el método de Hess con una gran precisión. Era necesario y en consecuencia se pagaba lo que valía su trabajo. Eficaces y cultos profesionalmente eran también el técnico electrónico, el cuidador de animales, las laborantes y las secretarías. La laborante que pusieron a mis órdenes manejaba correctamente tres idiomas, leía revistas científicas y proponía modificaciones eficaces a los métodos histológicos. Al técnico electrónico le sugerí la construcción de un aparato de diatermocoagulación con alta frecuencia que había visto en una revista y que no producía ningún tipo de

excitación mientras lesionaba; construyó uno mejorándolo y cuando volví, el Max Planck me regaló otro por él construido para mi trabajo en España. Todos estos profesionales estaban próximos al investigador, eran respetuosos y de una eficacia impresionante. El científico tenía sólo que leer, pensar y ocuparse de su trabajo. Los temas administrativos, se resolvían inmediata y eficazmente llamando por teléfono a la secretaria del Departamento. Entonces no había correo electrónico, ni fax, ni siquiera fotocopiadora. Alemania era pobre, se habían perdido muchas colecciones de revistas con los bombardeos, pero todas las existentes estaban

"En el Instituto Max Planck coincidí con dos premios Nobel: el químico Otto Hahn y el físico Werner Heisenberg, que tomaban el puré de todos los días y enjuagaban su cuchara en un grifo a la salida del comedor"

catalogadas y existía una red que permitía que tuvieses el artículo en una semana, había que devolverlo en otra o eras automáticamente sacado del sistema.

Esta organización de medios y personal auxiliar y técnico, de la que he expuesto

sólo unos ejemplos, es la que para mí hacen diferentes las posibilidades científicas de los países anglosajones y España. Desde entonces, defendí con entusiasmo la necesidad de la inclusión de estos profesionales en la estructura universitaria y el aprovechamiento al máximo, con una adecuada organización, de los recursos universitarios.

¿Cómo fue el proceso de introducir la asignatura de Neurobiología en España? ¿Qué conocimientos recogía esa asignatura?

En primer lugar, y una vez que conseguí la Cátedra en la Universidad de Salamanca, formé un equipo con anatómicos y fisiólogos y traté de que las asignaturas de Neuroanatomía y Neurofisiología se explicaran coordinadas. En 1960 fui invitado por el Prof. Horace Magoun a pasar tres meses como profesor invitado en la Universidad de California en los Ángeles. Realicé algunos estudios en colaboración con el Prof. Joaquín Fuster, que me brindó su amistad y fue quien me enseñó a manejar modernas técnicas neurofisiológicas que han sido muy útiles en mis actividades posteriores. En Los Ángeles, pude tener una visión de conjunto e integrada de la investigación y enseñanza del Sistema Nervioso: ciento cincuenta investigadores en las más diversas ramas del saber, que cambiaban impresiones y experiencias continuamente eran un ejemplo paradigmático de investigación multidisciplinar; y un curso de “Basic Neurology” en el primer año de Medicina en el que fisiólogos, anatomistas, histólogos, bioquímicos y clínicos enseñaban de forma integrada la Anatomía, Fisiología y Patología General del Sistema Nervioso.

Una y otra cosa, investigación y docencia, quise introducir en Salamanca, Granada y Navarra, en mi estancia como catedrático en estas universidades; ya en Navarra logré una enseñanza coordinada de la Neurofisiología y Neuroanatomía y que los neurólogos diesen un seminario al terminar cada capítulo de Neuroanatomía para informar a

los alumnos de la utilidad clínica de los conocimientos básicos. Posteriormente, cuando me llamaron para formar parte en la organización y profesorado de la recién creada Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, en 1969, una de mis condiciones para trasladarme fue que se cumplieran aquí mis aspiraciones docentes de una enseñanza integrada del Sistema Nervioso. Efectivamente, en ese curso 1969-70 y siguientes en el programa del segundo año de carrera figuró una asignatura que supuso un estudio “integrado-multidisciplinar” del Sistema Nervioso. Fue todo un éxito muy trabajado. Desde el curso 1972-73 figuró en el nuevo plan de estudios de la Facultad una asignatura con el nombre de: “Neurobiología”. En ella se enseñaban integradamente Embriología, Histología, Fisiología, Anatomía, Patología General y, durante unos años, unas clases

"En enero de 1980 enviamos una carta a todos los grupos que investigaban en Neurociencia en España convocándolos a una Primera Reunión Española de Neurobiólogos"

fundamentales de Farmacología del Sistema Nervioso. Los resultados formativos y de entusiasmo de alumnos y profesores en los 25 años que he sido responsable de esta asignatura han supuesto para mí una de las mayores alegrías de mi vida universitaria.

En este éxito tuvo un papel importante el Prof. Elio García-Austt, entusiasta y destacado pionero de la Neurociencia, extraordinario docente, investigador y maestro, y siempre un buen y fiel amigo, que a partir del año 1973 hasta 1989 se responsabilizó de la Neurofisiología en esta enseñanza integrada. No debo olvidar a los muchos miembros del Departamento de Morfología que llevaron la principal responsabilidad y trabajo de esta empresa, así como destacados miembros de los Departamentos de Fisiología, Medicina Interna y, unos años, Farmacología de la Facultad de Medicina de UAM.

¿Cuáles fueron los primeros pasos en la fundación de la Sociedad Española de Neurociencia? ¿Qué científicos o personas fueron los impulsores de la misma y qué recuerdos tiene de aquella época?

En 1960, nació la [“International Brain Research Organization \(IBRO\)”](#) de la que junto con Antonio Fernández de Molina fuimos miembros desde el principio. En el año 1969 se había creado la [Society for Neuroscience](#) en EEUU. Y en el año 1977 asistí al congreso de esta sociedad en Anaheim, California. Aquel viaje me motivó tanto como para convencer a los profesores que impartíamos Neurobiología para tratar de gestionar la organización de una sociedad española semejante. El año 1979, sólo cuatro españoles éramos socios de la *Society for Neuroscience*. El número de investigadores en Sistema Nervioso en

España crecía en número y calidad, pero sin ningún tipo de comunicación entre los diferentes grupos. En consecuencia, los profesores responsables de Neurobiología en la Universidad Autónoma de Madrid decidimos reunir a las personas dedicadas a la investigación en Sistema Nervioso en España, con objeto de conocernos, ayudarnos y así potenciar la investigación en Neurociencia en nuestro país. Con el deseo de insistir en el carácter multidisciplinar de la Neurociencia contamos con la

colaboración de los Directores de Departamentos Básicos que en aquel momento participaban en la enseñanza de la Neurobiología en nuestra Facultad. De esta forma, en enero de 1980 enviamos una carta a todos los grupos que investigaban en Neurociencia en España convocándolos a una **“Primera Reunión Española de Neurobiólogos”** en Madrid los días 27 y 28 de junio de ese año. La carta la firmábamos los doctores Elio García-Austt, Salvador Lluch, Pedro Sánchez-García y Fernando Reinoso-Suárez. La doctora Isabel de Andrés hizo de secretaria eficaz en esta empresa. A esta reunión asistieron alrededor de 125 neurocientíficos españoles y en ella se acordó por una amplia mayoría seguir celebrando dichos encuentros. La segunda y tercera Reuniones Españolas de Neurobiólogos se celebraron en Salamanca y Santiago de Compostela los años 1981 y

1983; ya que en el año 1982 organizamos en Torremolinos (Málaga) el sexto congreso de la **European Neuroscience Association (ENA)** nacida en el 1975.

En el año 1983, en Santiago de Compostela, se tomó la decisión de formar lo que hoy es la **Sociedad Española de Neurociencia**. Se nombró una Comisión Gestora, con amplia representación de todos los grupos científicos, encargada de elaborar los Estatutos de la Sociedad y dar los pasos necesarios para la puesta en marcha de la misma, cuyo nacimiento tuvo lugar, finalmente, en 1985 con una selección rigurosa de sus miembros: 103 ordinarios y 135 asociados; y cuya primera Junta Directiva la formaron: Presidente, Elio García Austt; Presidente Electo, Fernando Reinoso Suárez; Vocales, Isabel de Andrés la Calle, José María Delgado García (Secretario), José Enrique

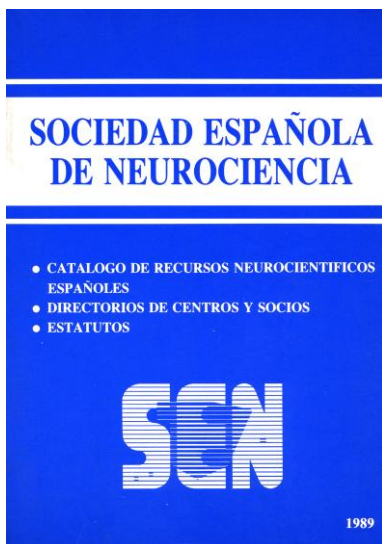
ciamos esta aventura nos produce gran alegría comprobar cómo en estos 30 años ha avanzado la SENC. Nuestra Sociedad sigue creciendo en cantidad y calidad; cada año se incorporan a la SENC neurocientíficos jóvenes y consagrados que la revitalizan, la enriquecen y la potencian. De los 238 socios en 1984 hemos pasado a los casi 1000 socios en 2015.

Mi consejo es el que siempre he dado a mis discípulos: que hay que trabajar mucho, con inteligencia, constancia y generosidad, pero siendo siempre veraces; que hay que construir ayudándose unos a otros y no perder el tiempo en discusiones estériles o decisiones irrelevantes; hasta lograr, entre todos, una activa y potente Sociedad de Neurociencia que España necesita hoy más que nunca para no perder el veloz tren de la Neurociencia internacional.

Y es que el conocimiento del cerebro humano sigue siendo uno de los mayores retos que tiene planteados la ciencia en este siglo XXI. Así lo han reconocido los países científicamente más avanzados. Sin embargo, España, patria del fundador de la moderna Neurociencia, D. Santiago Ramón y Cajal, no ha respondido aún de la forma adecuada. Por ejemplo, no se le ha dado, ni se le da, a la investigación en Neurociencia el apoyo necesario para avanzar al ritmo que lo ha hecho en países de nuestro entorno. Piénsese, por ejemplo, en la ausencia de nuevas instituciones de investigación análogas a las que se han creado para otras ramas de la ciencia, que no existen para Neurociencia. En la misma línea, no existe

Finalmente, en cuanto a sus investigaciones sobre el sueño, ¿podría explicarnos de una manera breve y simple los principales mecanismos neurales del ciclo vigilia-sueño?

Desde hace 50 años, nuestro equipo lleva investigando sobre estas cuestiones. Hoy en día, dividimos el ciclo vigilia-sueño en tres fases: vigilia, sueño no-REM y sueño REM. Hemos contribuido a conocer las redes neuronales que regulan cada una de estas fases, y conocemos que es la interacción de los impulsos excitadores e inhibidores procedentes de las estructuras que forman estas redes, lo que determina finalmente que el individuo se encuentre en una fase u otra del ciclo. Todo ello gracias a una regulación circadiana, que se realiza a través de núcleo supraquiasmático del hipotálamo, y de una auto-regulación homeostática del sistema. La regulación homeostática provoca un aumento de la presión de sueño a lo largo del día por varias razones, entre ellas, porque aumenta el número de sinapsis pero, sobre todo, porque aumenta el número de metabolitos que quedan en el espacio intersticial del sistema nervioso central. Cuando el número de metabolitos es tan alto que el sistema nervioso no puede tolerarlo se duerme. Y se duerme primero en las estructuras que son responsables del sueño no-REM, el llamado sueño de ondas lentas; ésta será la fase de sueño más profunda. Las estructuras indispensables para el sueño no-REM son la unidad funcional tálamo-corteza cerebral y, cuanto más actividad tienen estas estructuras durante la vigilia, más sueño no-REM



Libro azul de la SENC (1989). Agenda de información y contactos de la Sociedad Española de Neurociencia elaborado durante la presidencia del Prof. Reinoso.

Ezquerda Collel, Alfonso Fairén Carrión (Tesorero), Roberto Gallego Fernández (Vicepresidente) y Galo Ramírez Ortiz.

¿Qué opinión le merece nuestra sociedad en la actualidad y qué consejos le daría a sus miembros?

A lo largo de estos 30 años la SENC ha hecho una labor ingente en el cumplimiento de sus objetivos, por lo que felicito a las sucesivas Juntas Directivas. Los que ini-

"Hay que trabajar mucho, con inteligencia, constancia y generosidad, pero siendo siempre veraces; y construir ayudándose unos a otros sin perder el tiempo en discusiones estériles o decisiones irrelevantes; hasta lograr, entre todos, una activa y potente Sociedad de Neurociencia"

una asignatura de Neurociencia en la mayoría de los planes de estudio de nuestras universidades.

acabarán teniendo. Finalmente, esta unidad funcional acaba organizando el sueño del resto de estructuras del sistema nervioso, modulándolas. Durante el sueño, se produ-

ce una limpieza de metabolitos, residuos potencialmente tóxicos, del espacio intersticial del sistema nervioso, desde esa concentración crítica que ha desencadenado el sueño hasta conseguir niveles basales; también se elimina el exceso de sinapsis que se han establecido durante la vigilia,

evitando una sobrecarga energética del sistema. Durante la fase de sueño REM hay un aumento de la regulación de los genes relacionados con la plasticidad sináptica, que contribuye a una eficaz reconstrucción de las sinapsis. De esta forma la adecuada organización de todas las fases del sueño es

necesaria para la consolidación de la memoria y para reorganizar la dinámica y ambiente de las redes neuronales encefálicas a una condición que asegura capacidades funcionales óptimas para el siguiente estado de vigilia ∞.



*" (...) Conviene desconfiar mucho de las invenciones del sentido común.
¡La lógica es don tan corriente, tan generosamente repartido! Y aunque
sea humillante para el orgullo del investigador, fuerza es confesar que
sólo los hallazgos casuales son completa y absolutamente nuestros.
¡Precisamente aquellos en que menos parte hemos tomado!...*

*¡Oh, el azar venturoso, la musa de los perseverantes y pacientes!...
¡Cuántos que pasan por genios te deben sus mejores conquistas y el
halago embriagador de la notoriedad!..."*

Recuerdos de mi vida. Santiago Ramón y Cajal.

Rigor en la Ciencia

por José Viosca



Comprender el encéfalo humano es uno de los retos científicos de este siglo XXI. Como toda aventura científica, su éxito dependerá de muchos factores y presentará numerosos obstáculos. Uno de ellos es la escasa reproducibilidad, un aspecto de interés creciente que afecta a toda investigación en general, pero también de forma pronunciada a la neurociencia. Un gran número de nuevas terapias experimentales para enfermedades neurológicas y psiquiátricas no logran superar los ensayos clínicos. Algunos ejemplos que se vienen constatando recientemente son [1]: A) de 70 fármacos distintos que habían alargado la vida en un ratón modelo de Esclerosis Lateral Amiotrófica, ninguno de ellos tuvo efecto significativo alguno en 221 experimentos de replicación independientes que implicaron unos 18.000 individuos; B) En estudios de lesión medular, si bien hay repeticiones parciales, se calcula que solo el 10% de las publicaciones son reproducidas completamente; C) Un provocador estudio de John PA Ioannidis, una modelización matemática de distintos parámetros estadísticos y el sesgo en la investigación, concluyó que la mayor parte de los estudios científicos son falsos en la mayor parte de áreas y diseños experimentales [2]; D) Hay incluso estimaciones que apuntan a que el 85% de los recursos dedicados a investigación son un derroche [3].

Si estos análisis son reproducibles y acaban por ser ciertos, la situación es difícilmente aceptable. Una parte importante de la investigación es financiada con fondos públicos y su derroche tendría que evitarse si la comunidad científica desea mantener su credibilidad ante la sociedad. Especialmente en una época de fragilidad en el apoyo financiero que la investigación recibe de los gobiernos.

Ciertamente, desconocemos si es un problema actual o a dónde conduce. Pero tampoco es discutible que el análisis crítico

y la evaluación sistemática, dos características esenciales de la ciencia, pueden también aplicarse al propio funcionamiento de la investigación para mejorar su eficacia, como ha ocurrido en muchas otras actividades humanas.

La comunidad neurocientífica está, de hecho, cada vez más preocupada por la baja reproducibilidad de la investigación en esta área. Prueba de ello es la sesión que se dedicó a este tema en el último congreso de la **Sociedad Americana de Neurociencia** (SfN 2014, Washington, noviembre del pasado año), seguramente la mayor congregación de neurocientíficos en todo el mundo. En la sesión, ponentes como Francis Collins (director del NIH), Veronique Kiermer (editorial Nature), Huda Zoghbi (Baylor College of Medicine) y John Morrison (Mount Sinai Hospital) expusieron el problema y algunas estrategias que pueden ayudar a mejorarlo.

La lista de estrategias es bastante grande y afecta a todos los niveles del proceso científico, desde el diseño de los proyectos o experimentos, la adquisición de datos, la comunicación de resultados, la revisión por pares y el sistema de publicación. Veremos algunos ejemplos aquí, pero para mayor detalle se remite al lector a dos artículos cuya lectura recomendaron encarecidamente en la sesión del SfN para cualquier investigador: Steward et al, (2014) *Neuron*, y Ioannidis (2014) *PLoS Medicine*. La idea básica que

proponen es transplantar a la neurociencia aquellas estrategias que han funcionado en otras disciplinas y donde ya han abordado el problema de la baja reproducibilidad.

RIGOR EN EL DISEÑO EXPERIMENTAL

La propuesta de Ioannidis y Steward *et al.* comienza por mejorar los estándares del diseño de los proyectos y experimentos. Cierta serendipia en las fases preliminares de la investigación es aceptable, pero los datos principales del estudio deben ser recopilados bajo una planificación formal para maximizar el rigor. La planificación debería incluir todos los aspectos del experimento: 1) determinar la sensibilidad de los procedimientos de medida y, por ello, el tamaño muestral necesario para evaluar adecuadamente la hipótesis. 2) Establecer cuáles serán los controles positivos y negativos. 3) Qué procedimientos se seguirán para asignar aleatoriamente los sujetos a cada grupo/condición experimental. 4) Qué procedimientos se emplearán para conseguir que el experimentador que realiza las medidas sea ciego al grupo experimental al que pertenece cada medición.



José Viosca

José Viosca es editor interno en la revista Science in School (publicada por EIROforum) con sede en el European Molecular Biology Laboratory (EMBL), en Alemania.

Antes de dedicarse a la comunicación científica, realizó su tesis doctoral en el Instituto de Neurociencias de Alicante (CSIC-UMH) y una estancia postdoctoral de dos años en el Laboratorio Europeo de Biología Molecular.

Una forma de facilitar o garantizar que estas medidas se llevan a cabo es incluirlas en una lista de chequeo, de forma que el comité correspondiente no apruebe el estudio si no se rellenan todos los elementos de la lista o si no se proporcionan formas de verificar su implementación.

Cierto es que determinados experimentos impiden una aleatorización completa o que el experimentador sea completamente ciego al grupo experimental. Cuando esto sea justificable, Steward *et al.* proponen transparencia: explicar con mayor detalle posible qué aspectos o individuos han podido ser aleatorizados o ciegos y cuáles no, y cuáles son las implicaciones sobre la interpretación de los datos que puedan derivar de esa aleatorización o cegado incompletos.

Tampoco conviene siempre, en todas las fases del proyecto, un estricto ciego en el observador. En la exploración inicial, un observador ciego (o el equivalente: la falta de experiencia) normalmente conduce a que pase desapercibido un efecto que sí existe. Donde sí debe aplicarse un ciego experimental efectivo es en la confirmación de un hallazgo preliminar. Ahí, la evaluación sistemática tiene que tratar de excluir cualquier posible fuente del efecto alternativa a nuestra hipótesis, es decir, minimizar el sesgo.

La capacitación o experiencia del experimentador seguirá siendo importante ahí y en toda fase del proyecto. Cierto es que pocos laboratorios son lo suficientemente grandes como para albergar expertos en todas las diferentes técnicas que muchos estudios implican hoy en día. Una posible solución es facilitar la colaboración entre laboratorios con distinta especialización técnica, tal y como se ha fomentado con los contratos **FORE-SCI** del **NIH** o, en España, mediante los grupos de investigación en red como **CIBERNED**.

RIGOR EN EL ANÁLISIS Y MANEJO DE DATOS

El rigor en investigación podría aumentar, proponen Steward *et al.*, si se redujera la gran heterogeneidad -o arbitrariedad- en los criterios de análisis estadístico. Para ello, las recomendaciones van en la línea de

estandarizar definiciones y análisis, establecer umbrales más estrictos en la identificación de descubrimientos, mejorar el entrenamiento de los experimentadores en métodos estadísticos y la eventual utilización apropiada de éstos.

En este sentido, una propuesta es que los proyectos establezcan un plan de análisis estadístico antes siquiera de comenzar la adquisición de datos, similar al modelo que siguen en los ensayos clínicos. El plan tiene que especificar no solo la comparación estadística concreta que se va a emplear para establecer diferencias significativas entre grupos y el nivel de astringencia, sino también especificar los análisis provisionales para detectar a tiempo si los efectos son mayores de los esperados (*interim analysis*) o la futilidad de la intervención, con el fin de ahorrar recursos.

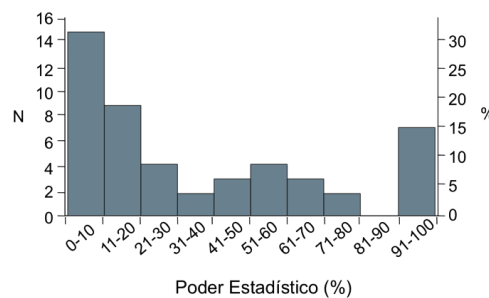


Figura 1. Poder estadístico en Neurociencia. Histograma del poder estadístico en 49 meta-análisis que recopila 730 estudios publicados en 2011. En conjunto, el poder estadístico mediano fue del 21%, habiendo solo un 14% de meta-análisis con un poder estadístico alto (>90%) y una mayoría (57%) con poder estadístico bajo (<31%). Modificado de ref. [5].

En la estandarización de definiciones, convendría distinguir entre replicación técnica vs biológica: un replicado técnico tiene como objetivo evaluar internamente la validez de una medida experimental, mientras que un replicado biológico implica muestras independientes provenientes de distintos individuos. Aquí hay diferentes interpretaciones de lo que un individuo es; por ejemplo, en electrofisiología no es extraño contar las distintas rodajas de un mismo sujeto como distintos individuos para la estadística; sin embargo, otros investigadores argumentarían que todas las muestras de un mismo sujeto biológico

deberían contar como un único individuo en el computo del tamaño muestral (n). Sea como fuere, convendría homogeneizar criterios y definiciones y en todo caso indicar claramente en los materiales y métodos a qué se refiere la n en el estudio.

En investigación básica o preclínica, es común evaluar el efecto de un tratamiento mediante múltiples parámetros experimentales. Una justificación podría ser que los pacientes pueden, en principio, beneficiarse de la mejoría de un número desconocido de funciones diferentes. Desafortunadamente, a mayor número de comparaciones mayor es la probabilidad de falsos positivos (error estadístico tipo I), siendo imprescindibles las correcciones para comparaciones múltiples. Aun más riguroso todavía es el sistema de los ensayos clínicos, donde es obligatorio definir un único parámetro principal como medida del efecto del tratamiento experimental. Esto, según Ioannidis, aumenta la probabilidad de que el efecto encontrado sea real [2].

Un problema relacionado es la persecución de la significación: realizar análisis diferentes hasta que alguno nos da la diferencia significativa (y su empleo sin más criterio que la conveniencia). Esto podría minimizarse si todos los análisis, planeados a priori o no, se indicaran en el manuscrito (aun cuando no se presenten todos los datos).

Aun siendo una práctica común, la significación estadística no es una descripción completa de los efectos bajo estudio, razón por la que Steward *et al.* y Ioannidis *et al.* recomiendan incluir también en los manuscritos el poder estadístico. Brevemente, la significación indica si las diferencias entre grupos en nuestra muestra se deben al azar. Por probabilidad, una diferencia puede ser significativa pero, sin embargo, no ser real en la población (con una $p = 0.05$). De hecho, esta probabilidad es considerable, una de cada 3 veces (y no en una de cada 20, ver [4]). La probabilidad de que esa diferencia significativa sea real en la población es el poder estadístico, parámetro en el que influye decisivamente el tamaño muestral y el tamaño del efecto. Con muestras o efectos pequeños, el poder estadístico disminuye y aumentan los artefactos (falsos positivos o error tipo I). Este es de hecho el panorama en muchos estudios en neuro-

ciencia (figura 1) [5]. Es por ello recomendable hacer un cálculo del poder estadístico después de una exploración preliminar para determinar el tamaño muestral adecuado para evaluar la hipótesis dado el tamaño del efecto.

Del mismo modo, nuestro estudio puede no identificar una diferencia entre grupos que si existe (error tipo II). Un problema relacionado es la pesadilla de todo investigador postdoc: el fenómeno de los datos en el cajón (resultados negativos que no se publican). Evitarlo impediría que otros grupos de investigación repitieran idénticamente los mismos experimentos fallidos y el gasto de recursos que ello conlleva. Si el efecto existe, estudios posteriores deberían tener en cuenta los intentos fallidos previos a la hora de diseñar el estudio.

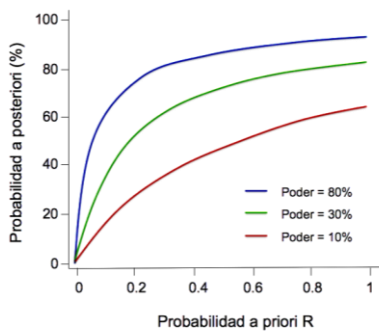


Figura 2. Probabilidad de que un estudio encuentre un efecto verdadero (eje de coordenadas) en función del poder estadístico y la probabilidad a priori (eje de abscisas). Observe la caída para el rango de poder estadístico frecuente en neurociencia (10% - 30%) y considerando la baja probabilidad a priori que es típica de los estudios exploratorios (la mayoría en neurociencia). Modificado de ref. [5].

Otra recomendación es definir de antemano en el plan estadístico los criterios para incluir o excluir datos experimentales en el análisis (por ejemplo, eventos adversos durante la cirugía, u otras incidencias). No hay una tabla de criterios válidos, lo que si es conveniente es ser completamente transparente y explicar en el manuscrito cómo se tiene en cuenta este aspecto.

Por último, Steward *et al.* ofrecen varias recomendaciones sobre la gestión de los datos: nombrar archivos digitales de forma que sean auto-explicativos, tener un registro de los parámetros clave del diseño y ejecución de los experimentos, el máximo cuidado en el proceso de analizar los datos

crudos y graficarlos. Todo ello debe quedar convenientemente anotado en el cuaderno de laboratorio (véase el artículo de Steward *et al.* para algunas direcciones web y consejos sobre cómo llevar un cuaderno de laboratorio).

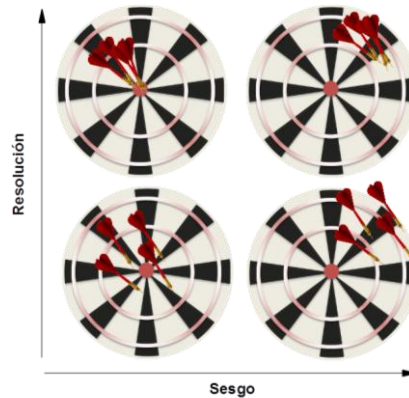


Figura 3. Precisión, Resolución, Exactitud y Sesgo en los procedimientos de medida. Cada diana representa una técnica distinta con la que se realizan cuatro medidas. El centro es el valor real que queremos averiguar. A la derecha, las medidas tienen sesgo (o baja exactitud: se alejan del valor real). Arriba, las medidas tienen precisión (baja dispersión respecto a la media de las medidas) y por tanto pueden resolver puntos cercanos.

EL SESGO

Si tiramos una moneda 100 veces y el número de caras se aleja mucho de 50, sospecharíamos que la moneda tiene sesgo. En investigación, el sesgo es la selección errónea y sistemática de una determinada respuesta o resultado sobre otro. Puede ocurrir en cualquier fase de la investigación, desde el diseño, la adquisición de datos, el análisis o la publicación. El sesgo no es una variable dicotómica que pueda limitarse a saber si está o no presente. Hay grados de sesgo.

El sesgo es inconsciente e involuntario y de ahí la dificultad de erradicarlo completamente. Pero conviene prepararse para su presencia y tratar de minimizarlo. Las fuentes de sesgo son muy variadas: nuestra propia actitud o prejuicio o ambición o tozudez pueden facilitarnos o impedirnos aceptar que una hipótesis propia sea incorrecta. También, nuestro abordaje experimental o los propios procedimientos de

medida pueden introducirlo sistemáticamente. Esto último es frecuente y suele estimular el desarrollo tecnológico en la instrumentación de laboratorio. Por ejemplo, en histología, contar células o elementos subcelulares son los grandes sospechosos, y por eso se han desarrollado las técnicas estereológicas. Otras fuentes de sesgo pueden ser el orden en que se realiza una cirugía o se evalúa el comportamiento, etc. Si nuestra técnica o abordaje tiene algo de sesgo, resulta imprescindible homogeneizarlo y/o sistematizarlo entre los distintos grupos experimentales. Y otra vez, ser transparente en el manuscrito e indicar qué estrategias se han empleado para abordar y minimizar este problema.

MAS ALLÁ DE LA POYATA Y DEL LABORATORIO

Las medidas que proponen Ioannidis y Steward *et al.* no se quedan en algo que solo puedan llevar a cabo estudiantes en su día a día en el laboratorio. El sistema de publicación, revisión y diseminación de la investigación influye profundamente en su reproducibilidad, comenta Ioannidis refiriéndose a esfuerzos actuales para estandarizar la forma de comunicar resultados (véase la iniciativa **EQUATOR**) y muchas ideas sobre cómo cambiar la revisión por pares (por quién, cómo y cuándo) [3]. Según Steward *et al.*, la adopción de un modelo de investigación colectivo, basado en la colaboración a gran escala con una cultura de replicación profundamente asentada, ha sido una estrategia exitosa en campos biomédicos diversos, como, por ejemplo, la epidemiología genética y molecular. Hay una serie de prácticas de reproducibilidad que podrían implementarse en el sistema de publicación, como veremos en seguida.

La revisión por pares de los manuscritos es parte fundamental del escrutinio riguroso y crítico que caracteriza al sistema de publicación de la investigación científica. Sin embargo, es también posible que, tal como ha funcionado normalmente hasta ahora, represente un incentivo perverso para reducir el rigor. El motivo: la decisión sobre aceptar la publicación de un manuscrito suele depender de los nuevos experi-

mentos que los revisores piden, y eso podría estimular la búsqueda indiscriminada de significación en esos nuevos resultados. Para no perder el elemento constructivo de la revisión crítica por colegas, algunas propuestas intentan mejorarlo. Un mínimo sería explicitar en el manuscrito qué experimentos del estudio fueron realizados antes de someter el artículo a la revista y cuáles a petición de los revisores. Otra modificación más profunda sería registrar los abordajes (*registered reports*) y si la revista los acepta entonces los resultados se publicarían independientemente de si son positivos o negativos (como ya hace la revista *Cortex* y también, desde hace un tiempo, en los ensayos clínicos). Esto no solo aumentaría el rigor sino también eliminaría el fenómeno de los “datos en el cajón” de los resultados negativos. En los ensayos clínicos, el registro de los ensayos aleatorizados, y más recientemente el registro de los resultados de éstos ensayos, han aumentado la transparencia y han permitido la identificación de algunos sesgos de publicación, aun cuando no ha permitido evitarlos completamente [3]. En general, Ioannidis argumenta que esta práctica permitirá mostrar la redundancia en los estudios y visualizar mejor la evolución de todo el cuerpo de evidencia en un campo determinado.

El registro puede ir más allá de los estudios y los resultados, y podría extenderse a protocolos, códigos de análisis, conjuntos de datos (data sets), datos crudos, etc. Estas prácticas también facilitarían que se compartieran recursos, otra propuesta para aumentar la reproducibilidad (o al menos la posibilidad de replicar exactamente los experimentos). En las disciplinas “ómicas”, compartir datos, protocolos, materiales y software son prácticas comunes. Se argumenta que algo similar podría aumentar la credibilidad de la investigación preclínica (aunque también se han comentado desventajas, como por ejemplo la posibilidad de que algunas partes interesadas introduzcan incertidumbre en los resultados para promover sus intereses, algo que ha ocurrido en algunas áreas) [3]. En general, aunque pueda ser difícil lograr que todos los recursos sean compartidos, se aconseja que se especifiquen en el manuscrito aquéllos que si van a serlo.

Muchas de las estrategias propuestas para aumentar el rigor implican añadir una gran cantidad de información adicional a los manuscritos. Para que sea posible, las revistas tendrían que relajar o eliminar su límite de palabras, o bien incluir suplementos online. De lo que no cabe duda, es de que un esfuerzo por describir con esmero los reactivos y procedimientos experimentales sería lo más simple para aumentar la reproducibilidad. La revisión por pares también podría prestar más atención a las secciones de métodos, ya sea mediante una revisión en dos pasos (primero se decide la relevancia/novedad/calidad del abordaje, y en un segundo paso se evalúa la metodología). Algunas revistas ya requieren que los revisores utilicen listas de chequeo para asegurar la evaluación de ciertos aspectos, y al menos una revista, la prestigiosa *Science*, implementa una revisión por expertos en estadística.

Un último aspecto sistémico se refiere al conflicto de intereses. En áreas donde la investigación tiene aplicaciones empresariales, los investigadores pueden verse tentados a favorecer determinadas conclusiones que benefician a empresas con las que tienen vinculación. En este sentido, se ha propuesto impedir que determinados autores y/o patrocinadores puedan implicarse en algunos tipos de estudios (análisis coste/efectividad, meta-análisis, guías de orientación) en áreas de investigación en las que puedan tener intereses.

¿HASTA DÓNDE LLEGA EL RIGOR?

El rigor no es una varita mágica. Su aplicación efectiva depende a su vez de múltiples factores, por un lado individuales pero también colectivos. Por supuesto, el rigor solo llegará hasta donde la honestidad permita. El fraude científico no es la única causa probable de la baja reproducibilidad, ni la más importante, ni si quiera su existencia se eliminaría con más rigor (aunque sí lo podría dificultar). Por otro lado, los científicos están inmersos en una red de actores con diferentes expectativas e intereses sobre los resultados de la investigación, algo que puede interferir en la medida de rigor que se aplica o la cantidad

de recursos que se comparten [3]. Compatibilizar esas influencias e intereses es también un reto que la promoción de rigor tiene que afrontar.

Algunos factores que incrementan la tasa de falsos positivos son inmutables. Por ejemplo, poco podemos hacer ante un efecto cuyo tamaño es pequeño (excepto cambiar de tema). Pero otros factores comentados aquí si son modificables [3]: el sesgo, el conflicto de interés, o la fragmentación de esfuerzos a favor de una investigación colaborativa, transparente e imparcial con una mayor estandarización. En cualquier caso, también debemos considerar, tal y como alerta Ioannidis, la posibilidad de que las intervenciones para mejorar la eficiencia de la ciencia puedan causar daños colaterales o ser un derroche de recursos por sí mismas. Un ejemplo extremo: los falsos positivos se podrían erradicar descartando todo estudio con un mínimo de sesgo, o haciendo que las preguntas científicas sean tan insípidas que a nadie le importen (o tenga conflicto con) sus resultados, o esperando que todos los científicos en cada uno de los campos unan sus fuerzas en un único protocolo y plan de análisis. En estos casos, la tasa de error sería cero, porque ninguna investigación se llevaría a cabo. Por tanto, cualquier solución que se proponga debe ser pragmática, aplicable e, idealmente, susceptible de ser evaluada de forma robusta y reproducible.

Una última y definitiva limitación al rigor es que la hipótesis aquí planteada no sea correcta. Es posible que la reproducibilidad no dependa del rigor. Los resultados de los experimentos biológicos dependen de muchos factores, algunos fuera del control del experimentador. Por ejemplo, es posible que un estudio no se reproduzca, no por ausencia de rigor en el estudio inicial, sino por falta de experiencia del observador que lo intenta replicar. Esto es especialmente marcado hoy en día dada la gran sofisticación de los procedimientos de medida, cuya dominación requiere años de práctica, que se emplean en investigación. Por otro lado, es muy poco probable que un tratamiento cuyo efecto depende tan críticamente de las condiciones experimentales particulares pueda tener alguna utilidad cuando sea trasladado a la ya de por si extraordinariamente variable situación humana.

CONCLUSIONES

A Einstein se le atribuye una frase que describe muy bien la firmeza del sesgo: "es más fácil desintegrar un átomo que un prejuicio". Aumentar el rigor no es tarea sencilla y requiere esfuerzos individuales y

colectivos. Es cierto que no sabemos con certeza si el rigor es la solución a la baja reproducibilidad. No sabemos si es un problema actual o se produce desde siempre ni hacia dónde nos conduce. Ni siquiera sabemos si las medidas, que cada vez más científicos proponen, serán efectivas o

tendrán incluso el efecto contrario. Pero conviene tener esta preocupación presente en la agenda, siquiera por la propia eficiencia de la investigación y por su credibilidad pública especialmente en momentos de crisis y duros recortes presupuestarios.

Bibliografía seleccionada

1. **Steward, O. and R. Balice-Gordon.** Rigor or mortis: best practices for preclinical research in neuroscience. *Neuron*, 2014. 84(3): p. 572-81.
2. **Ioannidis, J.P.A.** Why most published research findings are false. *PLoS Med*, 2005. 2(8): p. e124.
3. **Ioannidis, J.P.A.** How to make more published research true. *PLoS Med*, 2014. 11(10): p. e1001747.
4. **Nuzzo, R.** Scientific method: statistical errors. *Nature*, 2014. 506(7487): p. 150-2.
5. **Button, K.S et al.** Power failure: why small sample size undermines the reliability of neuroscience. *Nat Rev Neurosci*, 2013. 14(5): p. 365-76.

Del Rigor de la Ciencia

Jorge Luis Borges (*El Hacedor* 1960)

En aquel Imperio, el Arte de la Cartografía logró tal Perfección que el Mapa de una sola Provincia ocupaba toda una Ciudad, y el Mapa del Imperio, toda una Provincia. Con el tiempo, estos Mapas Desmesurados no satisficieron y los Colegios de Cartógrafos levantaron un Mapa del Imperio, que tenía el Tamaño del Imperio y coincidía puntualmente con él. Menos Adictas al Estudio de la Cartografía, las Generaciones Siguientes entendieron que ese dilatado Mapa era Inútil y no sin Impiedad lo entregaron a las Inclemencias del Sol y los Inviernos. En los Desiertos del Oeste perduran despedazadas Ruinas del Mapa, habitadas por Animales y por Mendigos; en todo el País no hay otra reliquia de las Disciplinas Geográficas.

Suárez Miranda: Viajes de varones prudentes, libro cuarto, cap. XLV, Lérida, 1658.