

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE SALAMANCA

**REFLEXIONES SOBRE LA
INVESTIGACIÓN CLÍNICA
EN LOS HOSPITALES
UNIVERSITARIOS
Y LA SANIDAD ESPAÑOLA**

DISCURSO INAUGURAL
DEL AÑO ACADÉMICO 2010

por el
Ilmo. Dr. D. Jesús San Miguel
Académico de Número



SALAMANCA, 2010

Printed in Spain. Impreso en España
Depósito legal: S. 50-2010

GRÁFICAS CERVANTES, S.A.
Ronda de Sancti-Spíritus, 9-11
37001 SALAMANCA

ÍNDICE

Preámbulo	9
A. LA INVESTIGACIÓN HOSPITALARIA	10
A.1. <i>Misión del Hospital Universitario</i>	10
A.2. <i>Investigación Básica Versus Investigación Clínica</i> ..	11
A.3. <i>Investigación Clínica</i>	13
A.4. <i>¿Por qué se debe de investigar en un hospital?</i>	15
A.5. <i>¿Por qué no se investiga en los hospitales?</i>	16
A.6. <i>¿Tenemos los medios para investigar en nuestros hospitales?</i>	18
A.7. <i>Propuestas para impulsar la investigación hospi- talaria</i>	19
B. NECESIDAD DE UNA REFORMA SANITARIA	23
B.1. <i>Sueldo digno</i>	23
B.2. <i>Medicia Primaria</i>	24
B.3. <i>Horario de hospitales</i>	24
B.4. <i>Medicina pública y privada</i>	25
B.5. <i>Sistema de atención hospitalaria ambulatoria</i>	25
B.6. <i>Reconocer y estimular a los profesionales</i>	26

B.7. <i>Sistema de contrataciones</i>	26
B.8. <i>Optimización de los recursos</i>	27
B.9. <i>Investigación clínica y generación de conocimiento</i> ..	28
B.10. <i>Enfermería y Técnicos de Laboratorio</i>	29
B.11. <i>Corolario</i>	30
C. UN MODELO DE INVESTIGACIÓN TRANSLACIONAL: DESARROLLO DE NUEVOS FÁRMACOS EN ONCOLOGÍA, DEL LABORATORIO A LA CLÍNICA	30
C.1. <i>Introducción</i>	31
C.2. <i>Estudio de la eficacia “in vitro” en líneas celulares</i>	33
C.3. <i>Análisis del efecto en células procedentes de pacientes</i> ..	34
C.4. <i>Optimización combinaciones</i>	34
C.5. <i>Mecanismo de acción</i>	35
C.6. <i>Modelo “in vivo”</i>	37
C.7. <i>Ensayos fase I/II</i>	37
C.8. <i>Conclusiones</i>	38
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39

PREÁMBULO

Excmo. Sr. Presidente
Excmos. e Ilmos. Sres.
Ilma. e Ilmos. Sres. Académicos
Señoras y Señores

Cuando me comunicaron la designación para realizar el discurso de apertura del curso académico 2010 de la Real Academia de Medicina de Salamanca barajé dos posibilidades. La primera, la que en principio me parecía más asequible, hablar sobre algún tema relacionado con mi especialidad. La segunda opción era poner por escrito algunas reflexiones sobre la investigación clínica hospitalaria y los problemas que atañen a la sanidad española en el momento actual. Este es un campo por el que siento especial preocupación en los últimos años, porque creo que tenemos los medios necesarios para seguir haciendo que nuestro sistema sanitario sea modélico y para dar un salto de calidad en investigación clínica, sin embargo, me temo que los médicos estamos dejando la responsabilidad de estas actuaciones en manos de los gestores, haciendo no tanto una dejación de derechos como de obligaciones. Quizás por este motivo me incliné por la segunda opción. No obstante el campo es tan extenso que podría caer en lugares comunes y terminar generando uno de estos textos largos y prolijos que se arrinconan en las estanterías de las librerías. Por ello me planteé intentar hacer

un ejercicio de síntesis sobre reflexiones personales de los problemas y posibles soluciones, convirtiéndolo en un desahogo corto, que al menos el que lo lea no tenga la sensación de que perdió parte de su valioso tiempo. A los que piensen que el texto resulta demasiado simplista les pido disculpas, a los que crean que las reflexiones no reflejan la realidad les ruego me excusen, a los que piensen que coincidimos en muchos puntos, y sobre todo en la ilusión de que cambie el panorama, les invito a no quedarnos sentados.

A. La investigación hospitalaria

A.1. Misión del Hospital Universitario

Antes de abordar el estado actual de la investigación clínica en nuestro país, conviene quizás hacer unas breves reflexiones sobre la finalidad y misión de los Hospitales Universitarios en el campo de la investigación. Un hospital es un conjunto de profesionales que pretenden dar la mejor asistencia posible a los enfermos, entendiendo por tal aquella que tiene una visión global del hombre enfermo. Pero para lograr este objetivo no sólo se requiere estar al día sino también contribuir al progreso en el conocimiento, y esto implica un nivel adicional de exigencia, y en definitiva de generosidad. Un hospital de referencia, un hospital universitario, lo es verdaderamente cuando no sólo ejecuta los conocimientos sino que también los genera. Desgraciadamente esta situación sólo se da en algunos centros de Estados Unidos y de Europa, mientras que en nuestro país la aportación a la innovación desde el medio hospitalario es muy escasa. En la década de los ochenta Ashwort publicaba en la revista "Nature" que las universidades en las que se conjuga docen-

cia e investigación, se caracterizan por tener la mayor calidad docente; creo que este binomio se puede extrapolar al medio hospitalario, y en este sentido se podría decir también que los hospitales en los que se conjuga asistencia con investigación son los que poseen mayor calidad asistencial.

A.2. *Investigación Básica Versus Investigación Clínica*

De una manera simplista podríamos definir la investigación biomédica básica como aquella que no tiene una aplicación directa, inmediata, sobre el enfermo, en contraposición con la investigación clínica cuyo objetivo directo es el hombre enfermo. Entre estos dos escenarios existe un enorme vacío que ha intentado llenarse, con lo que se ha venido a denominar investigación transnacional (Figura 1). Pero, ¿qué se entiende



FIGURA 1

por este término? Cuando buscamos en el diccionario inglés Collins el significado de “translation” vemos que equivale a “traducción”, lo cual no parece muy apropiado para el concepto al que nos queremos referir en castellano. En el diccionario de la Real Academia Española de la Lengua, se define translación como la acción y efecto de trasladar de lugar a una persona o cosa, por lo tanto tampoco esta palabra parece la más adecuada para lo que se pretende a la hora de llenar ese vacío entre la investigación básica y clínica, en ese contexto quizá sería más apropiado hablar de medicina aplicable o incluso traducible.

No me resisto a hacer una breve reflexión sobre el debate que a veces se plantea entre investigación básica y clínica; ¿cual de las dos es mejor? A esta pregunta probablemente nadie debería responder, por ser una pregunta totalmente inapropiada. Es más correcto separar la investigación en buena y mala, y estos dos términos se aplican por igual a la investigación básica y clínica; más aún, el desarrollo tecnológico, especialmente en la era molecular y bioinformática, está aproximando cada vez más la investigación clínica a la básica. En este sentido hoy día, es frecuente que un problema clínico, como por ejemplo la diferente sensibilidad de un tumor a fármacos específicos o la generación de resistencias farmacológicas, motive análisis moleculares cada vez más complejos que acaben identificando cuales son los genes responsables de esa resistencia o de una metástasis; a partir de ahí se podrán diseñar nuevas estrategias terapéuticas para revertir la resistencia o evitar la diseminación, basadas en dianas moleculares específicas, y finalmente se diseñará el ensayo clínico correspondiente como su consiguiente análisis bioestadística que acabará por definir el papel real de esta nueva intervención terapéutica. De esta manera se cerraría un círculo que vuelve a tener como principio y fin al hombre enfermo (Figura 2).

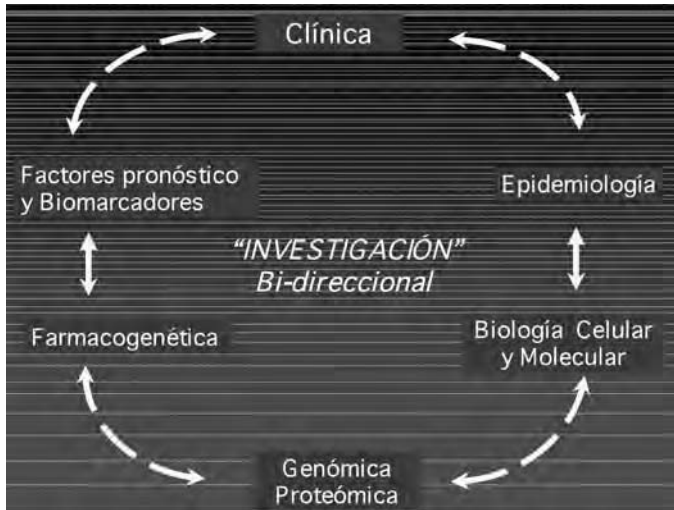


FIGURA 2

A.3. Investigación Clínica

Como hemos señalado previamente entendemos por investigación clínica aquella que mantiene una relación directa con el enfermo y busca ofrecerle una vida más larga y mejor. Esta investigación por tanto se basa generalmente en datos clínicos obtenidos directamente del paciente, o en muestras biológicas procedentes de los mismos o en estudios de imagen (Figura 3). La investigación clínica por tanto se asienta sobre tres pilares: La epidemiología, el laboratorio clínico y el ensayo clínico, subyaciendo en torno a ellas la bioestadística (Figura 4). Con respecto al laboratorio clínico es importante puntualizar que en ellos el objetivo prioritario será detectar aquellas alteraciones que nos ayuden a comprender mejor la enfermedad, con el fin de definir nuevos criterios de

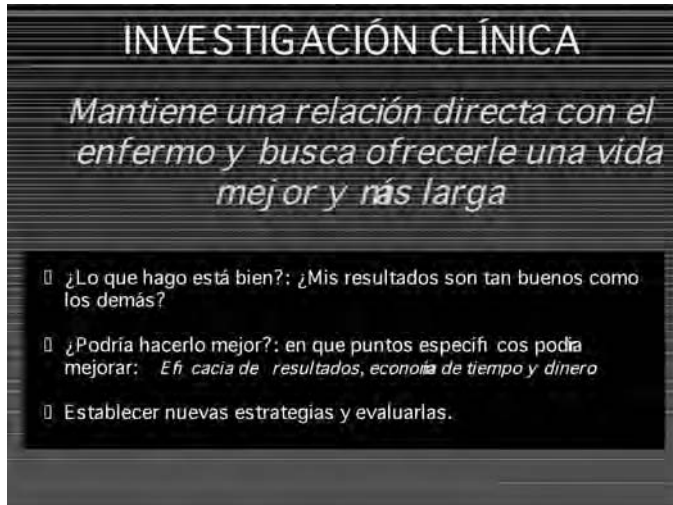


FIGURA 3



FIGURA 4

diagnóstico y pronóstico o nuevos parámetros para monitorizar la evolución de la enfermedad y la respuesta terapéutica. Con respecto a los ensayos clínicos, debe señalarse que constituyen la mejor herramienta de progreso en el campo terapéutico, y que sólo la generosidad de los enfermos que participaron en ellos y el esfuerzo de los médicos responsables de los mismos, ha permitido que muchos de los fármacos que hoy en día son claves a la hora de obtener la curación de algunas enfermedades o prolongar la supervivencia en otras, sean una realidad al alcance de muchos otros pacientes.

Sin duda alguna el primer modelo de investigación clínica es la propia historia clínica, con esas tres preguntas clásicas: ¿qué le pasa?, ¿desde cuando?, y ¿a qué lo atribuye? Con esas preguntas, lo que estamos buscando no es otra cosa que ayudar al hombre enfermo, por ello quizás deberíamos a su vez hacernos otras preguntas como las siguientes: ¿lo que hago esta bien?, ¿mis resultados son tan buenos como los de los demás?, ¿podría hacerlo mejor?, ¿en que puntos específicos podría mejorar?. En definitiva no estoy planteando nada más que hacer un ejercicio de análisis crítico de nuestras actuaciones, con el fin de poder establecer estrategias correctoras, cuando haga falta, y lograr en definitiva la mayor calidad posible en nuestro trabajo.

A.4. ¿Por qué se debe de investigar en un hospital?

Planteamos anteriormente que cuando se conjuga asistencia con investigación, este binomio conduce a una mayor calidad asistencial en los hospitales. Esta afirmación se basa en el hecho contrastado que la realización de una investiga-

ción clínica continuada mejora la formación de los profesionales por cinco motivos fundamentales:

- 1º Educa y forma una mente abierta a la innovación.
- 2º Desarrolla el espíritu de observación y crítico.
- 3º Exige estar al día de los conocimientos y avances producidos en el campo específico que se cultiva.
- 4º Constituye uno de los mejores recursos contra la desmotivación y la rutina.
- 5º Y no menos importante, exige trabajar en equipo, ya que hoy día la investigación individualizada es algo difícil de concebir.

Por todos estos motivos es evidente que la investigación clínica constituye un valor añadido que va a contribuir a mejorar la formación individual de cada uno de los profesionales de la medicina y como resultado final lógico, a elevar la calidad asistencial de nuestros hospitales.

A.5. ¿Por qué no se investiga en los hospitales?

La absorbente actividad asistencial y la falta de recompensa ha relegado la investigación clínica a la nada o en el mejor de los casos a la publicación de series pequeñas de pacientes, muy lejos de ese trabajo multidisciplinario al que antes hicimos referencia.

Una de las razones que se esgrimen, con mayor frecuencia, para justificar la escasez de investigación en nuestros hospitales es que las autoridades sanitarias no valoran la investigación, y aunque sus programas y discursos digan lo contrario y pongan especial énfasis en el I+D+i, la realidad

es que pocos hospitales disponen de áreas, espacios específicos dedicados a la investigación, y lo que es más importante, en el horario del médico no se contemplan tiempos concretos para investigar. De hecho la recogida de datos, el análisis de los resultados de su trabajo asistencial o la contribución a un trabajo cooperativo, se considera algo ajeno a la asistencia. Esto contrasta con los Hospitales Universitarios americanos donde sería inaceptable que un profesional no efectuara un análisis crítico de sus actuaciones, de sus resultados. En nuestro país por desgracia pocos médicos conocen la incidencia de complicaciones en su cirugía, el gasto en pruebas innecesarias, las demoras diagnósticas por no emplear una “vía clínica”, la resistencia bacteriana generada por un mal uso de antibióticos, o la supervivencia libre de progresión de un grupo de tumores sometidos a su estandar de tratamiento. La pregunta que debemos hacernos es la siguiente: ¿Es esto investigación o es simplemente buena calidad asistencial?

La segunda excusa para no investigar es de carácter personal, lo que podríamos denominar “el complejo español”. Seguimos pensando que estamos a años luz de otros países y que es muy difícil aportar algo novedoso; por ello ante esta situación el planteamiento de muchos profesionales suele ser parecido a... “yo ya hago lo suficiente con estar al día y aportar los mejores cuidados y tecnología a mis enfermos”. Es cierto que ese planteamiento suele ser honesto y válido, pero también es cierto que encubre una notable falta de exigencia, no solo a nivel personal, sino especialmente en los equipos o servicios hospitalarios.

A.6. *¿Tenemos los medios para investigar en nuestros hospitales?*

Para responder a esta pregunta quizás lo más conveniente sea reflexionar a su vez sobre otra cuestión; ¿qué médico carece de los medios necesarios para explorar, por ejemplo, los factores pronósticos más relevantes y la morbi-mortalidad de una patología concreta?. La respuesta es que quizás los dos únicos medios que requiere son el disponer de tiempo y el convencimiento del beneficio, la necesidad, de ese análisis para el bien de los enfermos. Me atrevería a decir que el tiempo generalmente existe en nuestro horario hospitalario dado el número de profesionales (superior al resto de Europa). Con respecto al convencimiento sobre el beneficio, esto sólo requiere unas reflexiones complementarias: la realización de ese análisis de factores pronóstico y morbi-mortalidad, le llevará a contrastar sus resultados con los de otros grupos y probablemente a plantearse si debe o no modificar sus actuaciones terapéuticas por el bien de los enfermos. Déjeme ser más simplista aún. En muchos Centros de Salud, la política sobre uso de antibióticos profilácticos en pacientes ancianos con gripe es muy dispar y esta basada en asunciones personales. Esto es totalmente respetable, pero lo que no lo es, desde un punto de vista científico y de política sanitaria, es que al final de la campaña de la gripe no se analicen los resultados y las ventajas y los costes de esa actuación médica. ¿Es esto investigación o asistencia de calidad?

Wintrobe, uno de los padres de la medicina clínica, decía que los requisitos para progresar en investigación y como consecuencia en conocimientos médicos son: la curiosidad, la determinación, el deseo de hacerlo mejor. Estas tres actitudes no requieren grandes inversiones económicas, pero sí una educación diferente a los alumnos de medicina, a los que

habría que instruir, desde el comienzo de su formación, en estas ideas, claves para el progreso de la medicina.

A.7. Propuestas para impulsar la investigación hospitalaria

Un peligro cuando se hacen reflexiones críticas, es que estas no vayan acompañadas de posibles soluciones. Por ello hemos querido proponer el siguiente decálogo para impulsar la investigación hospitalaria:

1. Crear una masa crítica, a partir de aquellos profesionales con mayores inquietudes innovadoras, investigadoras, con el fin de servir de semilla para influir en el resto del Hospital. Modelo de esta estrategia fueron los Hospitales Puerta de Hierro de Madrid, Reina Sofía de Córdoba, y más recientemente el Hospital Clínico de Barcelona.

2. Promover estructuras de apoyo a la investigación (las Unidades de Investigación). Estas Unidades deben tener la doble finalidad de servicio: ayudar a los clínicos en sus investigaciones y crear cultura investigadora en el Hospital. Para conseguir estos objetivos las Unidades de Investigación deberían dar prioridad a las siguientes acciones:

- a) Conocer las fortalezas y debilidades de cada Servicio Hospitalario para explorar posibles sinergias entre grupos.
- b) Tener investigadores de plantilla a tiempo completo con la misión de ayudar y potenciar la investigación de grupos clínicos específicos.
- c) Estimular la solicitud de proyectos de investigación, para lo que se deberá alertar sobre los plazos de convocatorias, sugerir proyectos y colaboraciones y si fuera necesario ayudar en su diseño.

- d) Apoyo a las publicaciones a través de Unidades de estadística y revisiones de texto por parte de personas expertas en literatura médica anglosajona.
- e) Recoger y publicitar las publicaciones anuales de los distintos grupos hospitalarios.
- f) Establecer una jornada o sesiones sobre investigación.
- g) Realizar cursos de formación para residentes y médicos jóvenes sobre proyectos de investigación, escritura de artículos y presentaciones orales.

3. Crear puestos laborales para investigadores a tiempo completo y liberar parcialmente de carga asistencial (20% a 50% de la jornada laboral) a aquellos clínicos que tengan proyectos de investigación activos de agencias externas.

4. Fomentar salidas a otros centros de referencia de la esfera anglosajona. Toda nueva contratación de un especialista en un centro debería ir precedida de una estancia fuera, en la que aprenda alguna técnica puntera y distintos modos de entender la práctica médica.

5. Generar una política hospitalaria que favorezca el desarrollo de áreas funcionales (ejemplo nefrología-urología-radiología intervencionista) en las que exista un proyecto conjunto de innovación y desarrollo.

6. Crear grupos cooperativos, a nivel regional, que constituyan auténticas redes en torno a los Hospitales Universitarios. La finalidad será no sólo acercar unos centros/servicios a otros, sino crear una auténtica integración de los mismos con protocolos uniformes de actuación, áreas de referencia (desde epidemiológicas a terapéuticas) y el impulso de pro-

gramas experimentales en los que todos los médicos sientan la “obligatoriedad” de su implicación.

7. Participación en grupos o redes nacionales e internacionales. Esto contribuye a abrir las mentes y mantener viva la auto-crítica. No obstante esto no debería ser suficiente, pues también debe ser aspiración del Hospital Universitario el llegar a tener un papel de liderazgo en alguno de estos grupos o redes.

8. Establecer programas de colaboración con centros de investigación básica. Esta es la única vía para impulsar la investigación translacional y en Salamanca se dan las circunstancias idóneas para dichos nexos con centros como el Centro de Investigación del Cáncer (CIC) y el Instituto de Neurociencias (INCYL).

9. Disponer de unidades de ensayos clínicos con la infraestructura necesaria de monitores, enfermería, farmacia, y gestión de gatos para su realización, así como el asesoramiento jurídico necesario para la activación de ensayos en los que el promotor pudiera ser el propio Hospital.

10. Es probable, no obstante, que ninguna de las acciones aquí propuestas tuviera finalmente utilidad, si no existe un reconocimiento oficial al trabajo investigador de los médicos clínicos. Si es verdad que los hospitales que investigan hacen mejor asistencia, ¿por qué los responsables sanitarios no evalúan y premian la actividad investigadora? Que difícil es entender que quien dice creer en estos planteamientos siga permitiendo que en los concursos de acceso a plazas laborales, o que a la hora de una promoción, la investigación tenga un valor marginal frente a los años de trabajo, y que el mérito de la investigación, lejos de ser una obligación, prácticamente se

soslaye. Pero lo que es aún más grave es que cuando a un médico de la plantilla se le pregunte sobre ¿qué porcentaje de su jornada laboral dedica al análisis y contraste de sus resultados?, piense que para eso no le han contratado, pues jamás en su horario le plantearon esta posibilidad. y esa necesidad. Ante esta situación es fácil mirar al de al lado pero encontrar un culpable, pero eso tendría poca utilidad, pues todos somos culpables al no contribuir a generar un cambio urgente en nuestros hospitales Universitarios.

Quisiera terminar esta sección con una reflexión: pienso que aunque el panorama puede parecer gris, somos nosotros las Reales Academias, las Facultades de Medicina y los Hospitales Universitarios, los que tenemos en nuestras manos la posibilidad, la obligación, de transformar el horizonte.

B. Necesidad de una Reforma Sanitaria

A lo largo de las últimas décadas la Sanidad española ha alcanzado un notable grado de desarrollo y calidad e incluso en algunas facetas ha sido modelo a nivel internacional. Sin embargo, desde hace unos años sufre importantes deficiencias que, a pesar de varios informes de expertos aconsejando una reforma profunda, se han preferido paliar a base de parches con escaso control y nula planificación de futuro. Estas deficiencias afectan tanto a la Medicina Primaria, pieza clave de todo sistema sanitario (el médico emplea gran parte de su tiempo en tareas burocráticas en lugar de en actos médicos), como a la Medicina Hospitalaria (listas de espera solucionadas a base de peonadas en lugar de un trabajo reglado, masificación de urgencias que se acaban convirtiendo en Mini-Hospitales de alta resolución, donde acude no solo el

enfermo urgente sino el que está cansado de esperar; incremento continuo en el número de médicos de guardia, con las posteriores libranzas y desajustes en consultas, quirófanos etc). Es indudable que esta pequeña enumeración podría alargarse de forma considerable, pero lo importante no es aumentar la lista sino proponer soluciones.

Frente a algunas voces alertando sobre la falta de médicos (a pesar de que los números indican que actualmente estamos muy por encima de la media Europea, incluidos países como Inglaterra, Holanda, Alemania, Francia, Suecia con 300 médicos /1000.000 habitantes frente a los 400 de nuestro país) y las propuestas de abrir nuevas facultades y aumentar el número de alumnos, creemos que la solución está en una reforma sanitaria profunda, sin detrimento de que se realice un análisis detallado de las necesidades de médicos en función de las jubilaciones previstas, pero siempre en base a un nuevo diseño sanitario.

La reforma deberá ser liderada por los profesionales, contando con el consenso de las fuerzas políticas y sindicales, teniendo como objetivo final la máxima calidad en la atención al enfermo, y por tanto nadie mejor que el médico y la enfermera para ser los ejecutores de esta reforma. A continuación exponemos las reformas que consideramos más urgentes:

B.1. *Sueldo digno*

Los contratos con frecuencia son precarios y los sueldos de los médicos están muy por debajo del entorno europeo. Esto hace que algunos profesionales tengan la necesidad de complementarlo con medicina privada o con guardias o peonadas que distorsionan más que benefician una buena estructura sanitaria. Por ello el primer paso será un sueldo digno que permita al profesional vivir de un solo trabajo.

B.2. *Medicia Primaria*

Esta es la pieza clave del sistema y deberían ser los profesionales más protegidos, mejor pagados y con máximo nivel de exigencia. Cuesta entender que en lugar de estar atendiendo al paciente empleen gran parte de su tiempo en rellenar recetas. Sólo si establecemos una Medicina Primaria eficiente conseguiremos que los pacientes no vayan a Urgencias sin haber sido vistos antes por su médico, reducir las derivaciones de enfermos a los hospitales con problemas que podrían resolverse con equipos ambulatorios etc. El trabajo en red y la consulta en tiempo real con equipos especialistas debería ser una herramienta ordinaria en atención primaria.

B.3. *Horario de hospitales*

En la Europa más desarrollada el horario de todos los Hospitales es de 9:00 a 17:00 o 18:00 horas. Esto permite racionalizar mucho más el trabajo con consultas de mañana y tarde, aprovechamiento de quirófanos y equipos de alto coste, tiempo para la investigación clínica etc. En el horario Español la actividad en las franjas de 8:00 a 9:00 y de 14:00 a 15:00 es muy baja, lo cual no sorprende pues resulta irracional pensar que un médico puede estar con pleno rendimiento 7 horas seguidas de consulta. Probablemente, con un horario racional, “inventos sanitarios” como las peonadas tendrían escasa cabida. Además ese cambio en el horario conllevará una reducción en la necesidad de guardias de presencia física, que constituye una de las mayores lacras del sistema actual. Una vez más apelo a una simple mirada a nuestro entorno para ver cual es la plantilla de guardia en un Hospital Europeo.

También se debe insistir que al igual que en la Medicina Primaria, el médico hospitalario dedica mucho tiempo a tareas administrativas (reclamar resultados, presionar para adelantar pruebas...) que deberían ser realizadas por auxiliares de clínica (cada vez más escasas) y administrativos. La formación específica de estos últimos profesionales en el campo de la salud es tarea urgente.

B.4. *Medicina pública y privada*

La dualidad medicina pública /privada no tiene por qué ser negativa, más aún la coexistencia de los dos modelos puede ser positiva, especialmente si ambos sistemas son independientes, y las instituciones privadas ofrecen sueldos dignos a los profesionales, y se conciben como centros competitivos que pueden constituir un revulsivo para los públicos. Sin embargo es importante regular bien la situación de aquellos profesionales que trabajen en ambos sistemas. Parece lógico pensar que estos médicos deberían tener una dedicación a tiempo parcial (por ejemplo de 9:00 a 14:00), mientras que los que trabajan sólo en el Sistema Público tendrían una dedicación exclusiva con un horario de 9:00 a 18:00. Estas diferencias en el horario se deberían traducir en obligaciones laborales adicionales y las consecuentes diferencias salariales.

B.5. *Sistema de atención hospitalaria ambulatoria*

La medicina ambulatoria cada vez tiene mayor peso específico y la tendencia actual es reducir el número de camas de hospitalización. Sin embargo esto sólo se puede conseguir si se desarrolla un sistema alternativo de hospitalización y aten-

ción domiciliaría que permita evitar esos ingresos prolongados debido a problemas sociales y estructurales por falta de asistencia en su domicilio.

B.6. Reconocer y estimular a los profesionales

En el mundo laboral (sea el que sea) el reconocimiento y la capacidad de promoción son requisitos imprescindibles. Por eso no es lógico que un médico tenga que esperar a una jubilación de otro para alcanzar una promoción. Los tímidos intentos de carreras profesionales son un paso, pero este debe ser más decidido. En las promociones profesionales la edad debe ser tenida en cuenta, pero sólo como el esperable mérito de trabajo para la institución, que se demuestre en los servicios prestados y los logros alcanzados, nunca como un mérito en sí mismo. Los criterios para la promoción deben ser medibles en calidad y cantidad.

B.7. Sistema de contrataciones

Los sistemas de concursos son anacrónicos y reflejan épocas que es mejor olvidar, y una vez más parece existir miedo a premiar la calidad y se prefieren criterios igualitaristas de perfil bajo, en los que los meses trabajados en el sistema público es lo que más valor tiene. Por ello los médicos jóvenes prefieren quedarse incubando la plaza en el propio Hospital, frente al riesgo de pasar 1-2 años formándose en el extranjero o implicarse en tareas de investigación cuyo peso en los varemos es mínimo. Por otro lado sorprende que puedan emplearse los mismos criterios para convocar una plaza de Cardiología en un Hospital de nivel III (donde la nece-

sidad quizás sea la de una persona de alta especialización en un campo concreto) que en un Hospital comarcal donde lo que se precisa es un cardiólogo general. Las plazas deben convocarse con perfiles adaptados a las necesidades del Servicio, con máxima transparencia y nivel de exigencia.

Por último, en este apartado, una breve referencia al estímulo de los especialistas más jóvenes. Para estos, muchas veces, su máxima aspiración es colocarse en el propio Servicio donde realizaron la Residencia y rara vez se plantean pasar 1 o 2 años en otra institución al acabar la especialidad (actitud casi obligada en otros países). Esto debería ser una condición “sine quanon” antes de cualquier contrato. En este sentido el Programa post-MIR promovido por el Ministerio es muy positivo.

B.8. *Optimización de los recursos*

La presión política lleva a veces a la implantación de **Servicios de alta especialización** y elevado coste en lugares en los que por población o desarrollo tecnológico no parece muy adecuado. Una vez más el único criterio debe ser el bien del enfermo a largo plazo y esto indudablemente va unido a la experiencia clínica del equipo. *Lo importante no es “que haya de todo en todos los sitios” si no “que todos puedan tener acceso a los mejores cuidados”,* y si eso conlleva el inconveniente y gastos de unos desplazamientos se compense al paciente y su familia económicamente por los mismos.

El establecer **redes de trabajo** y la obligatoriedad de integrarse en grupos terapéuticos con protocolos bien definidos debería ser un objetivo prioritario. En este sentido la inclusión de los enfermos en **ensayos clínicos** permite aportar al

enfermo el tratamiento más actual, avanzar en el conocimiento, y muchas veces un importante ahorro económico. Por tanto desde las instituciones debería estimularse la participación en estos ensayos. Un breve comentario sobre el **gasto farmacéutico**; en el momento actual no existe una política común de actuación, y cada Servicio, de cada Hospital, de cada Autonomía, tiene sus propios criterios sobre fármacos específicos. Sólo una política basada en criterios científicos propuestos por los profesionales más expertos de cada materia dará lugar a un ahorro racional en el uso de medicamentos.

B.9. *Investigación clínica y generación de conocimiento:*

España es un país eminentemente de consumo de recursos con poca generación de conocimiento. A este planteamiento no es ajeno, por desgracia, el sistema sanitario. Se ha avanzado notablemente en la investigación básica pero la investigación clínica y por ende la trasnacional son las asignaturas pendientes. Dentro de las tareas del médico no se considera una obligación el que analice los resultados de sus actos médicos y los contraste con los de otros grupos sometándose al juicio de expertos externos. ¿Es esto investigación o buena asistencia?, mas aún, ¿puede haber buena asistencia sin reflexión sobre nuestras actuaciones?, ¿por qué es un lujo y no una obligación investigar en todos los hospitales?. *En la reforma sanitaria es imprescindible que se establezca en el horario del medico un tiempo diario dedicado a la investigación y un espacio físico para llevarla a cabo.* En esta área merecen una consideración especial los ensayos clínicos. Esta es una pieza clave en la investigación clínica (especialmente los Fase I/II) y es imprescindible arbitrar

medidas urgentes para facilitar su desarrollo. Hoy día es mas difícil promover un ensayo en nuestro país que en Francia u Holanda, y no puede ocurrir que lo que un comité de una región considera como bueno otro lo considere no aceptable.

B.10. *Enfermería y Técnicos de Laboratorio*

No resisto hacer un breve comentario sobre la enfermería y técnicos de laboratorio, si bien requerirían una reflexión mucho más extensa. Ambos grupos de profesionales son claves en el sistema sanitario, y aunque su formación en general es satisfactoria, la medicina actual demanda una especialización mucho mayor. En una profesión como la de la enfermería en que las sustituciones son muy frecuentes sería deseable que las incorporaciones fueran no sólo en función de la antigüedad sino de la capacitación para tareas específicas. Además, existe una demanda de nuevos perfiles de enfermería que puedan desempeñar tareas claves de coordinación tanto hospitalaria como de atención primaria, Estos perfiles serán claves en los hospitales de nivel III y IV donde se requieren enfermeras especializadas en campos como oncología, cardiología, psiquiatría etc. De nuevo aquí, al igual que en el caso de los médicos, el sentido común, indica que el tipo de especialización y contratación en enfermería debe adaptarse al nivel del Servicio hospitalario donde vaya a realizar su función. Con respecto a los técnicos de laboratorio (análisis clínicos y anatomía patológica) y radiología, esta es una profesión que requiere una equiparación urgente a la de los “technicians” de nuestro entorno europeo. A nadie que trabaje junto a ellos se le escapa la importancia de su formación y creo que las Universidades debería asumir esta

tarea. Los técnicos no solo deben saber realizar las técnicas que se les encarga, sino también el por qué y para qué de las mismas, y estar capacitados para analizar los resultados obtenidos.

B.11. *Corolario*

Soy consciente de que en estas reflexiones y propuestas contienen muchas lagunas y que no todos compartirán los puntos de vista que he expuesto. Pero estoy seguro que muchos coincidimos en bastantes de las propuestas; también estoy seguro que muchos queremos una sanidad mejor, porque creemos que esta es la razón de ser de nuestra vida profesional, dar lo mejor al hombre enfermo. Por todo ello dejemos de escribir páginas como estas y pongámonos en movimiento y no olvidemos al empezar la carrera de medicina adquirimos esta obligación y esta responsabilidad: aportar los mejores cuidados, los más eficientes, a los enfermos.

C. Un modelo de investigación translacional: desarrollo de nuevos fármacos en Oncología, del laboratorio a la clínica

Tras las reflexiones anteriores he querido cerrar esta páginas con un ejemplo, un modelo, de investigación trasnacional que pretende reflejar como podemos acelerar el salto del laboratorio a la terapéutica.

C.1. *Introducción*

En los últimos años estamos asistiendo a una auténtica revolución en el diseño de nuevos fármacos en oncología. Los avances en la biología del cáncer y el conocimiento cada vez más profundo de las vías de señalización implicadas en la patogénesis y progresión tumoral, han conducido a que, tras la era de la quimioterapia, la investigación farmacológica se haya centrado en el desarrollo de nuevos agentes dirigidos frente a dianas moleculares específicas de la célula tumoral y, por tanto, potencialmente más eficaces y con menor toxicidad sobre células normales.

La mayoría de estas dianas representan genes y proteínas implicados en transformación tumoral, progresión y metástasis. Así, los nuevos agentes están principalmente dirigidos al bloqueo del ciclo celular y a la inducción de apoptosis, de forma selectiva en las células neoplásicas. Ambos procesos están regulados por un amplio número de factores como las citocinas, hormonas o factores de crecimiento que también pueden ser objeto del tratamiento antitumoral.

La validación de un nuevo agente frente a neoplasias hematológicas consta de diferentes etapas desde que el fármaco se desarrolla en el laboratorio hasta que puede ser utilizado en pacientes. Durante la fase preclínica, se comprueba su especificidad para la diana molecular frente a la que ha sido diseñada y su actividad antitumoral. Para ello, se realiza un amplio estudio de eficacia en líneas celulares de la patología que se quiere estudiar y, posteriormente se analiza su efecto *ex vivo*, sobre muestras tumorales humanas procedentes de pacientes con dichas enfermedades, Una vez demostrada su eficacia como agente único, se comprueba si es capaz de

potenciar el efecto de los tratamientos clásicos; posteriormente se analiza su mecanismo de acción en ensayos *in vitro*. Finalmente, aquellos los fármacos que presenten unas mejores perspectivas clínicas en los estudios *in vitro* se llevarán al modelo animal para analizar estos mismos parámetros *in vivo*. Finalmente, aquellos fármacos o combinaciones de ellos, que demuestran eficacia en estos estudios *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo*, serán candidatos a ser evaluados en pacientes en ensayos clínicos Fase I. Para llevar a cabo todo este proceso, es imprescindible la integración de grupos básicos, transla-cionales y clínicos, (Figura 5).



FIGURA 5

Las líneas que siguen a continuación pretenden esquematizar el proceso de desarrollo de un nuevo fármaco antitumoral desde su diseño en el laboratorio hasta su aprobación clínica, (Figura 6).



FIGURA 6

C.2. Estudio de la eficacia “in vitro” en líneas celulares

Para determinar la eficacia y potencia de la nueva droga, en primer lugar se realizan ensayos de dosis y tiempo respuesta mediante la técnica del MTT (*3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-dipheniltetrazolium bromide*) en diferentes líneas celulares. Este método colorimétrico mide cuantitativamente la actividad metabólica de las células viables. Las líneas celulares utilizadas son representativas de cada patología e incluyen tanto líneas sensibles como resistentes a los tratamientos clásicos. Este estudio permite comparar los valores de las concentraciones inhibitorias al 50% (IC_{50}) para cada fármaco en los distintos tipos celulares.

C.3. Análisis del efecto en células procedentes de pacientes

Una vez comprobado que el fármaco es eficaz en líneas celulares, se evalúa su efecto en células procedentes de pacientes obtenidas, tanto en el momento de diagnóstico como en situación de enfermedad refractaria.

Mediante citometría de flujo, se realiza un marcaje multiparamétrico que permite la medida simultánea del porcentaje de muerte celular, mediante marcaje con Anexina V y la identificación de las diferentes poblaciones celulares con marcadores específicos de membrana en la misma muestra. Esta técnica permite analizar por separado la eficacia del agente en estudio sobre la población tumoral del paciente y la toxicidad de dicho fármaco sobre las células no tumorales residuales (linfocitos y granulo-monocitos).

C.4. Optimización combinaciones

El tratamiento oncológico habitual se basa en la combinación de diferentes quimioterápicos, por ello es muy importante evaluar si el nuevo agente es capaz de potenciar la acción de fármacos clásicamente utilizados en las diferentes enfermedades (Figura 7). El efecto individual inicialmente descrito es clave para determinar los parámetros de dosis y tiempo en las combinaciones dobles y triples. Estas combinaciones se investigan tanto en líneas sensibles como resistentes, y su potencial sinergismo se analiza con el programa Calculus que en función de índice de combinación (CI) calculado en base a la eficacia individual determina si el efecto es sinérgico, aditivo o antagónico.

Analisis de sinergismo con fármacos experimentales

Triple combinación de fármaco experimental (P) + Dexa + Lenalodomida o Bortezomib: Efecto sinérgico

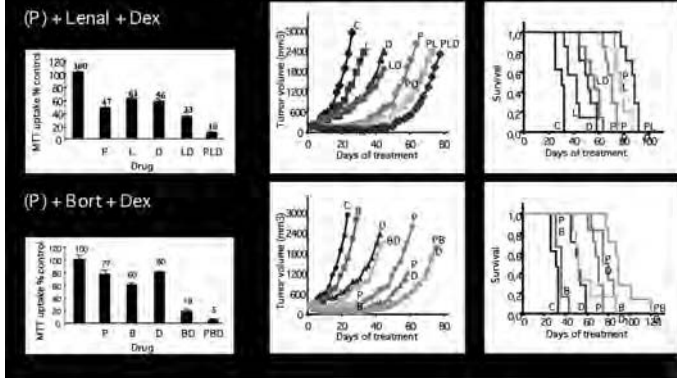


FIGURA 7

C.5. Mecanismo de acción

Existe una marcada tendencia hacia el uso de combinaciones de agentes con diferentes mecanismos de acción. Por este motivo es imprescindible describir el mecanismo de acción de cada nuevo fármaco para buscar aquellas combinaciones óptimas que permitan alcanzar una máxima eficacia con una menor dosis, y, por tanto, con menor toxicidad. Para evaluar el efecto que tiene el tratamiento en las diferentes vías de señalización se utilizan numerosas técnicas que incluyen desde los arrays genómicos hasta los estudios funcionales.

Los fármacos pueden afectar la viabilidad celular mediante el bloqueo del ciclo celular o por inducción de

apoptosis. Para diferenciar entre ambos procesos se examinan mediante citometría de flujo los perfiles de apoptosis y ciclo celular en las células tratadas. Este análisis determina el efecto de la droga, el tipo de muerte celular y la fase del ciclo donde se detienen las células.

El empleo de microarrays de ARN permite de una forma rápida y reproducible, la identificación de un elevado número de genes cuya expresión se modifica tras la exposición al fármaco. Los arrays de expresión también han acelerado el descubrimiento de marcadores moleculares de utilidad en medicina clínica. En el campo de la farmacogenómica nuestro objetivo es identificar genes singulares que son desregulados por el fármaco motivo de investigación. Dichos genes podrían ayudar a entender el mecanismo de acción del fármaco y abrir nuevas vías de intervención terapéutica.

Para profundizar en el mecanismo de acción, se realizan estudios bioquímicos más específicos como Western blot con el que se detectan cambios en los niveles de proteínas implicadas en las distintas fases del ciclo celular alteradas como p21, p27, p53, p16, Rb CDK4, CDK6, o diferentes Ciclinas. También se analiza la expresión de proteínas implicadas en apoptosis entre las que se incluyen: PARP, Caspasas 3, 7, 8, 9, factores antiapoptóticos como Bcl2, BclXL, Mcl1, IAPs, o factores proapoptóticos: Bad, Bak, Bim, Bid. Esta técnica también permite comprobar la liberación y transporte de diversos factores apoptóticos que regulan los procesos de muerte celular desde diferentes orgánulos hasta el núcleo e identificar mediante anticuerpos específicos las vías de señalización que se activan o se inhiben tras el tratamiento.

Una vez definidas las dianas moleculares del nuevo compuesto, la realización de ensayos funcionales como la

inducción o represión de genes mediante el uso de vectores retrovirales, dominantes negativos o ARN de interferencia, delinearán con mayor precisión el mecanismo de acción.

C.6. Modelo “*in vivo*”

Los modelos animales son cruciales en el desarrollo de nuevos fármacos antitumorales. La generación de modelos que repliquen de manera más próxima el comportamiento clínico de las distintas neoplasias es esencial para potenciar la capacidad traslacional en oncología.

Los fármacos con mejores resultados *in vitro* y que tengan posibilidades de ser llevados a la clínica serán analizados en el modelo animal con los siguientes objetivos: 1) Análisis de la eficacia del fármaco *in vivo* mediante el estudio de la reducción de la masa tumoral y mediante un análisis de supervivencia de animales tratados frente a controles; 2) determinación de parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos que orienten en las dosis y esquemas de tratamiento que se deben utilizar en la clínica; 3) estudio de la toxicidad del fármaco; y 4) análisis del mecanismo de acción en el animal para corroborar los resultados obtenidos en los estudios *in vitro*.

C.7. Ensayos fase I/II

Una vez identificado un fármaco como eficaz tanto *in vitro* como *in vivo*, y con un perfil de toxicidad aceptable en el modelo animal, se promueven los ensayos de fase I y II. El objetivo inicial es la seguridad y por ello los ensayos fase I se centran en identificar la dosis máxima tolerable y el per-

fil de toxicidad, estando generalmente abiertos a distintas patologías. Una vez superada esta prueba se ponen en marcha ensayos fase II, en los que el objetivo pasa a ser la eficacia antitumoral. Se debe insistir en la importancia de estimular a los médicos y a los pacientes para la participación en ensayos fase I/II. Sin ellos, ninguno de los nuevos fármacos estarían disponibles y seríamos todos responsables de “acortar” la vida de nuestros pacientes. España por desgracia es generalmente un país de consumo y no de generación del conocimiento.

C.8. *Conclusiones*

La combinación entre la investigación preclínica y clínica es la llave que mejor conduce al éxito en la terapéutica oncológica. La aparición de nuevos fármacos está cambiando las perspectivas del tratamiento de los procesos neoplásicos, permitiendo la curación de algunas enfermedades, la cronificación de otras y abriendo una puerta de esperanza en las restantes. Basandonos en este modelo de colaboración entre grupos básicos del Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca, como el dirigido por el Profesor Pandiella, grupos trasnacionales como el Laboratorio de Hematología del CIC y grupos clínicos cooperativos como el grupo Español de Mieloma, ha sido posible que cinco fármacos, o combinaciones de ellos, investigadas en Salamanca, hayan culminado en ensayos clínicos internacionales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aprile G, Belvedere O, Puglisi F. From the podium to the patient: bringing the 2008 ASCO meeting to the clinic. *Anticancer Drugs*. 2008;19:941-56.
2. Ashworth, J. M. (1989): Graduates-for better, for worse. *Nature*. 337:223-225.
3. Benedyk M, Berglund L, Facciotti M, Mobley W, Zucker D. Strategies for innovation and interdisciplinary translational research: research and career benefits and barriers. *J Investig Med*. 2009;57:477-81.
4. Besson A, Dowdy SF, Roberts JM. CDK inhibitors: cell cycle regulators and beyond. *Dev.Cell* 2008;14:159-169.
5. Blumenthal D. Academic–Industrial Relationships in the Life Sciences. *N Engl J Med*. 2009; 349:2452-2459.
6. Borell-Carrio F ET AL. Profesionalidad y Professionalism: Fundamentos, contenidos, praxis y docencia. *Med Clin (Barc)*. 2006;127(9):337-42.
7. Brown GV, Sorrell TC. Building quality in health—the need for clinical researchers. *Med J Aust*. 2009;190:627-9.
8. Bruguera M. ¿Está en crisis la investigación clínica en los hospitales españoles? *Med Clin (Barc)* 2001;117:625-6.
9. Campbell EG. The future of research funding in academic medicine. *N Engl J Med*. 2009;360:1482-3.

10. Crowley WF, Theri SO. A programme to facilitate clinical reserach in an AHC: the frist five years. *Acad Med.* 2001;76:403-9.
11. Davenport EL, Moore HE, Dunlop AS et al. Heat shock protein inhibition is associated with activation of the unfolded protein response pathway in myeloma plasma cells. *Blood* 2007;110:2641-2649.
12. Dixon, J. (1993): Asistencia Sanitaria en los Estados Unidos. El problema del coste. *Br. Med. J.* 3:30-36.
13. Does research make for better doctors? [editorial]. *Lancet.* 1993;342:1063-4.
14. Gelijns AC, Rosenberg N, Moskowitz AJ. Capturing the unexpected benefits of medical research. *N Engl J Med* 1998;339:693-8.
15. Goldhamer ME, Cohen AP, Bates DW, Cook EF, Davis RB, Singer DE, Simon SR. Protecting an endangered species: training physicians to conduct clinical research. *Acad Med.* 2009;84:439-45.
16. Greaney P, Nahimana A, Lagopoulos L et al. A Fas agonist induces high levels of apoptosis in haematological malignancies. *Leuk.Res.* 2006;30:415-426.
17. Healy J, mcakee M. Where next for Eurohospitals? *Hospital* 2000; 2:37-39.
18. Heinig SJ, Quon AS, Meyer RE, Korn D. The changing landscape for clinical research. *Acad Med.* 1999;74:726-45.
19. Hideshima T, Catley L, Yasui H et al. Perifosine, an oral bioactive novel alkylphospholipid, inhibits Akt and induces in vitro and in vivo cytotoxicity in human multiple myeloma cells. *Blood* 2006;107:4053-4062.
20. Horton B. From bench to bedside... research makes the translational transition. *Nature* 1999;402:213-5.

21. Ikezoe T, Nishioka C, Tasaka T et al. The antitumor effects of sunitinib (formerly SU11248) against a variety of human hematologic malignancies: enhancement of growth inhibition via inhibition of mammalian target of rapamycin signaling. *Mol.Cancer Ther.* 2006;5:2522-2530.
22. Kaiser J. Biomedical research. Stimulus funding elicits a tidal wave of 'challenge grants'. *Science.* 2009;324:867.
23. Keramaris NC, Kanakaris NK, Tzioupis C, Kontakis G, Giannoudis PV. Translational research: from benchside to bedside. *Injury.* 2008;39:643-50.
24. Kihlslinger JE, Godley LA. The use of hypomethylating agents in the treatment of hematologic malignancies. *Leuk.Lymphoma* 2007;48:1676-1695.
25. Kroemer G, Petit P, Zamzami N, Vayssiere JL, Mignotte B. The biochemistry of programmed cell death. *FASEB J.* 1995;9:1277-1287.
26. Kuhn DJ, Chen Q, Voorhees PM et al. Potent activity of carfilzomib, a novel, irreversible inhibitor of the ubiquitin-proteasome pathway, against preclinical models of multiple myeloma. *Blood* 2007;110:3281-3290.
27. Lenfant C. Clinical research to clinical practice-lost in translation. *N Engl J Med.* 2003;349:868-74.
28. Ley TJ, Rosenberg LE. The physician-scientist career pipeline in 2005: build it, and they will come. *JAMA.* 2005;294:1343-51.
29. Maiso P, Carvajal-Vergara X, Ocio EM et al. The histone deacetylase inhibitor LBH589 is a potent antimyeloma agent that overcomes drug resistance. *Cancer Res.* 2006;66:5781-5789.
30. Malumbres M, Hunt SL, Sotillo R et al. Driving the cell cycle to cancer. *Adv.Exp.Med.Biol.* 2003;532:1-11.

31. Marincola FM. Translational medicine: a two-way road. *J Transl Med.* 2003;1:1.
32. Martin JB, Kasper DL. In Whose Best Interest? Breaching the Academic-Industrial Wall. *N Engl J Med* 2000; 343:1646.
33. Mckee M, Healy J Hospitals in a changing Europe. Open University Press, 2002, World Health Organization, 2002.
34. Mckee M, Healy J The changing role of the hospital in Europe: causes and consequences. *Clinical Medicine* 2001; 1: 299-304.
35. Mckee M, Healy J, The role of the hospital in a changing environment. *Bull World Health Organ* 2000; 78:803-10.
36. Mitsiades CS, Mitsiades NS, McMullan CJ et al. Inhibition of the insulin-like growth factor receptor-1 tyrosine kinase activity as a therapeutic strategy for multiple myeloma, other hematologic malignancies, and solid tumors. *Cancer Cell* 2004;5:221-230.
37. Mitsiades CS, Treon SP, Mitsiades N et al. TRAIL/Apo2L ligand selectively induces apoptosis and overcomes drug resistance in multiple myeloma: therapeutic applications. *Blood* 2001;98:795-804.
38. Nathan DG. The several Cs of translational clinical research. *J Clin Invest.* 2005;115:795-7.
39. Navas TA, Nguyen AN, Hideshima T et al. Inhibition of p38alpha MAPK enhances proteasome inhibitor-induced apoptosis of myeloma cells by modulating Hsp27, Bcl-X(L), Mcl-1 and p53 levels in vitro and inhibits tumor growth in vivo. *Leukemia* 2006;20:1017-1027.
40. Neri P, Tassone P, Shammas M et al. Biological pathways and in vivo antitumor activity induced by Atiprimod in myeloma. *Leukemia* 2007;21:2519-2526.

41. Pain, E. 2007. European programs offer translational training. *Science*. 317:968-969.
42. Pandiella A, Carvajal-Vergara X, Tabera S et al. Imatinib mesylate (STI571) inhibits multiple myeloma cell proliferation and potentiates the effect of common antimyeloma agents. *Br.J.Haematol*. 2003;123:858-868.
43. Papadopoulos K. Targeting the Bcl-2 family in cancer therapy. *Semin.Oncol*. 2006;33:449-456.
44. Pober JS, Neuhauser CS, Pober JM. Obstacles facing translational research in academic medical centers. *FASEB J* 2001;15:2303-13.
45. Podar K, Catley LP, Tai YT et al. GW654652, the pan-inhibitor of VEGF receptors, blocks the growth and migration of multiple myeloma cells in the bone marrow microenvironment. *Blood* 2004;103:3474-3479.
46. Rodés J, Trilla A. Investigación clínica: del laboratorio al paciente. *Med Clin (Barc)*. 2003;121:189-91.
47. Rodés J., Trilla A. Fórmulas para la integración de la formación clínica y básica en medicina. *Med Clin (Barc)*. 1999;113:379-82.
48. Rozman C, Rodés J. Métodos para promover la investigación biomédica en los hospitales universitarios. *Med Clin (Barc)*. 2001;117:460-2.
49. Sawyers CL. Translational research: are we on the right track? 2008 American Society for Clinical Investigation Presidential Address. *J Clin Invest*. 2008;118:3798-801.
50. Sherr CJ, Roberts JM. CDK inhibitors: positive and negative regulators of G1-phase progression. *Genes Dev*. 1999;13:1501-1512.
51. Steinbrook R. The NIH stimulus—the recovery act and biomedical research. *N Engl J Med*. 2009;360:1479-81.

52. Tai YT, Fulciniti M, Hideshima T et al. Targeting MEK induces myeloma-cell cytotoxicity and inhibits osteoclastogenesis. *Blood* 2007;110:1656-1663.
53. Teo AR. The development of clinical research training: past history and current trends in the United States. *Acad Med.* 2009;84:433-8.
54. Trudel S, Li ZH, Wei E et al. CHIR-258, a novel, multi-targeted tyrosine kinase inhibitor for the potential treatment of t(4;14) multiple myeloma. *Blood* 2005;105:2941-2948.
55. Weinfurt KP, Hall MA, King NM, Friedman JY, Schulman KA, Sugarman J. Disclosure of financial relationships to participants in clinical research. *N Engl J Med.* 2009;361:916-21.
56. Wintrobe, M.M. (1980): *Blood pure and eloquent.* McGraw Hill. New York.
57. Zerhouni EA. US biomedical research: basic, translational, and clinical sciences. *JAMA.* 2005;294:1352-8.
58. Zucker DR. What is needed to promote translational research and how do we get it? *J Investig Med.* 2009;57:468-70.