

LOURDES NÚÑEZ MÜLLER

INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL
Y CLÍNICA,
HACIA UN MODELO

GRANADA
2010

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley.

Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos—www.cedro.org), si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

© LOURDES NÚÑEZ MÜLLER
© UNIVERSIDAD DE GRANADA
INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL Y CLÍNICA,
HACIA UN MODELO
ISBN: 978-84-338-5146-8.
Depósito legal: GR./3.782-2010
Edita: Editorial Universidad de Granada,
Campus Universitario de Cartuja. Granada.
Fotocomposición: TADIGRA, S.L. Granada
Ilustraciones: MM-arquitectura
Diseño de cubierta: Josemaría Medina Alvea.
Imprime: Imprenta Comercial. Motril. Granada.

Printed in Spain

Impreso en España

A mis Migueles.

AGRADECIMIENTOS

A mi marido por su ayuda, ideas, ánimo y su infinita paciencia en la edición de los textos.

A Rodrigo Martínez por compartir su tiempo en el Johns Hopkins para ofrecerme sus consejos. Y a mi hermana Sofia, por ayudarme en todo.

A mis mentores en el *Dana Farber Cancer Institute*, de la *Harvard Medical School*, especialmente a George Demetri y Lee Nadler. A José María Fernández-Soussa. A Juan Martínez Barea. A Ignacio Molina. A Miguel Ángel Calleja, Diego Becerra y M^a Antonia Aránega (Hospital Virgen de las Nieves, Hospital Clínico, FIBAO e Instituto de Investigación Provincial) por sus comentarios.

Al equipo de MM-arquitectura por su profesionalidad y bien hacer.

A la Fundación PTS Granada por su apoyo, especialmente a Jesús Quero, Gerente de la misma, por ofrecerme esta oportunidad; a María, Elena, Paca, Juan F. y Juan S., del Área de Transferencia, y a todos por la ilusión que cada día recibo por trabajar en un gran proyecto.

¡Gracias!

PRESENTACIÓN

AVANZAR EN LA INVESTIGACIÓN

Jesús Quero Molina,
Director Gerente de la Fundación PTS

El Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud (PTS) de Granada, es un espacio de referencia óptimo que reúne las infraestructuras y servicios idóneos para la creación, implantación y expansión de instituciones y empresas especializadas en ciencias de la vida con el objetivo principal de transformar el conocimiento en desarrollo económico y social. Ahora se abre a nuevas iniciativas con el objetivo de mantenerse a la vanguardia en todas las disciplinas docentes, asistenciales, investigadoras y empresariales que abarcan las Ciencias de la Salud.

En ese empeño de innovación y mejora en las prestaciones que oferta el PTS, surge el proyecto de implantación en el recinto biosanitario de un Centro de Investigación Traslacional y Clínica, una idea que se plasma de manera rigurosa y acertada en un estudio de Lourdes Núñez Müller, doctora en Farmacia y actualmente Directora de Transferencia de Conocimiento del PTS, que define el concepto “traslación” como el camino bidireccional que lleva experimentos del laboratorio a la clínica, de la clínica a la comunidad, vuelve de la comunidad a la clínica y, a su vez, al laboratorio.

Lourdes Núñez sostiene que el PTS configura un entorno apropiado para acoger la investigación traslacional y clínica, y detalla pormenorizadamente las medidas institucionales, académicas y externas que deben adoptarse para lograr un Centro de primer orden, con recursos para emprender el “camino hacia la traslación”.

Este trabajo de la responsable de Transferencia de Conocimiento del PTS merece la pena ser debatido por las instituciones que conforman el Patronato de la Fundación PTS porque, como en el caso de otros proyectos novedosos que se acometen, reforzaría la posición del recinto biosanitario como espacio que conecta a centros de investigación públicos y privados, centros sanitarios e industria farmacéutica y biomédica. A tal fin, la autora del trabajo plantea una serie de puntos que describen los principios, los componentes y la forma de gobierno que han de establecerse para el éxito de un Centro de Investigación Traslacional y Clínica en el PTS y convertirse en referencia en la comunidad autónoma andaluza.

Desde estas líneas, invito a las instituciones públicas y privadas, especialmente a la Universidad de Granada, empresas, sociedades e investigadores en general de los sectores Farmacéutico, Biosanitario, Asistencial y Alimentario, que se detengan en este trabajo de Lourdes Núñez porque en él van a encontrar motivos y razones de peso para reflexionar sobre el modelo de investigación traslacional y clínica, y la posibilidad real de desarrollar un centro de estas características en el Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud.

PRÓLOGO

Este libro trata de explicar qué es la investigación traslacional y clínica, qué entendemos por un investigador que se dedica a trasladar, cuáles son sus atribuciones, sus necesidades, sus objetivos; en definitiva, qué se puede y se debe esperar de esta investigación.

La escasez de investigación traslacional y clínica, no ya sólo a nivel nacional sino internacional, motiva que hoy en día los principales centros de investigación del mundo se hayan puesto a la tarea de definir con más precisión esta “ciencia”, sin duda motivados por la importancia capital que, cada vez más, está cobrando como catalizador de posibles tratamientos al paciente. La traslación es la clave en la búsqueda de aplicaciones terapéuticas que puedan surgir de toda investigación básica. No hay duda. Este libro busca respuestas a este planteamiento.

Fruto de una profunda investigación desarrollada en distintos centros internacionales, este documento tiene como referencia más destacada una estancia como *Biopharmaceutical Corporate Relations Liaison* en el *Dana-Farber Cancer Institute*, uno de los hospitales afiliados de la Universidad de Harvard (EEUU) que, según distintas fuentes, se encuentra entre los mejores del mundo. La autora de este manuscrito estuvo dentro del departamento de mejora de ensayos clínicos en fase temprana y, de manera paralela, en el desarrollo del nuevo Centro de Investigación Traslacional y Clínica de la Universidad de Harvard, cuyo modelo definitivo se llegó a concretar, e incluso se comenzó a construir, durante su vinculación profesional al *Dana-Farber Cancer Institute*.

En este sentido, y motivados por la novedad de este concepto, el libro define, como primer paso para el desarrollo del tema, qué es la investigación traslacional y clínica. A partir de ahí, se centra en diversos aspectos detectados y a los que se enfrentan todos los investigadores traslacionales

y clínicos en el desarrollo de su actividad. Resume fortalezas y debilidades, oportunidades y amenazas en la búsqueda de soluciones para una aplicación y puesta en marcha del “modelo traslacional”. Así, con el objetivo de dar respuestas a una posible implantación de este “modelo”, se abordan aspectos tales como la viabilidad de un plan de contratación, entrenamiento, asesoramiento y *mentorización*, o guía, que rijan el desarrollo de esta investigación. Es decir, no solamente se queda en su definición, sino que pretende avanzar sobre la organización de un modelo.

Motivados, asimismo, por el afán de establecer la investigación dentro de un marco más científico se ha realizado un análisis externo en la búsqueda de referencias nacionales e internacionales que arrojen luz al tema que nos ocupa. Se han buscado centros traslacionales y clínicos a nivel mundial como referencias plausibles que colaboren en la definición del modelo. En este análisis, se vislumbra que donde más proyección se está dando, hoy en día, al modelo traslacional es en EE.UU.; motivo por el cual el grueso de este “análisis externo” se haya centrado sobre este territorio. Pero no es la única referencia, Europa, a través de su vinculación política y económica, converge esfuerzos por no quedar a la zaga. De este modo, las referencias internacionales que se han estudiado demuestran ya, por sí solas, y en otros escenarios, el éxito de su implantación.

Por ello, y motivado por la situación de privilegio que la autora goza como Directora de Transferencia de Conocimiento del Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud de Granada, se ha buscado una aplicación concreta del modelo traslacional en este escenario, como herramienta inmejorable para demostrar su viabilidad. Conforme a esto, se ha detectado la necesidad del PTS Granada por configurar una comunidad sólida y eficaz de investigadores traslacionales y clínicos, y un “hogar” para ellos dentro de sus instalaciones. La aplicabilidad al ámbito concreto del PTS Granada configurará un entorno apropiado para alojar, formar y retener investigadores clínicos y traslacionales en número y calidad suficiente, lo cual reportará mayores beneficios a nuestra comunidad. El camino hacia la traslación ya ha comenzado, debemos estar preparados para establecer objetivos realistas mientras asesoramos el cambio.

I. LA INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL Y CLÍNICA

1. INTRODUCCIÓN

El relevante avance de la investigación básica en los últimos años contrasta con los escasos resultados clínicamente útiles que de ella se obtienen. De manera general, estos avances no llegan a materializarse en el mercado. ¿Dónde se produce el punto de conflicto? La crisis del sistema se localiza precisamente ahí, en el proceso de trasladar el descubrimiento de la investigación básica a la medicina estándar¹.

Las principales empresas farmacéuticas destinan grandes inversiones económicas al desarrollo de nuevas terapias para alcanzar mayor eficacia y seguridad en sus aplicaciones. Sin embargo, sus responsables aluden a los plazos y gastos derivados de la fase IIb y, sobre todo, la III, como argumentos principales que lastran el proceso². Esto nos lleva a que la incertidumbre para predecir la eficacia y seguridad de un nuevo “fármaco candidato”, desde

1. Cada solución práctica a un problema relacionado con un fármaco, vacuna o instrumento diagnóstico comienza con un diseño inicial de uno o más “trasladores” a partir de una evaluación del conocimiento de investigación básica. Aunque no existe un camino establecido desde la investigación básica a la clínica, existen algunas cosas en común: diseño, desarrollo en fase temprana, test en un sistema simplificado (ensayo preclínico), test en humanos (ensayo clínico), evaluación de riesgo y aprobación. En: http://www.flinn.org/file/trans_research_broch_fnl_201.pdf. Visitado el 9 de Marzo de 2009.

2. La investigación clínica es la última etapa antes de la comercialización de un fármaco o estrategia terapéutica y consiste en la prueba en humanos. En los ensayos clínicos se pueden distinguir 4 fases consecutivas, aunque a veces se puedan superponer. Esto significa que no se pueden empezar los estudios de una fase (por ejemplo, la fase II), sin haber realizado estudios de la fase anterior (la fase I). Sin embargo algunos estudios de la fase I se pueden terminar mientras se están realizando estudios de la fase II. En: Sánchez-Caro, J. y Abellán, F. (coordinadores). Ensayos Clínicos en España. Aspectos científicos, bioéticos y jurídicos. Editorial Comares. Granada, 2006.

sus datos previos (*in vitro* y en animales) hasta su desarrollo posterior, es excesiva. Y, como las compañías no desarrollan los compuestos específicos para tratar animales en los cuales testarlos, la predicción anticipada de su efecto en el organismo humano, es crucial³.

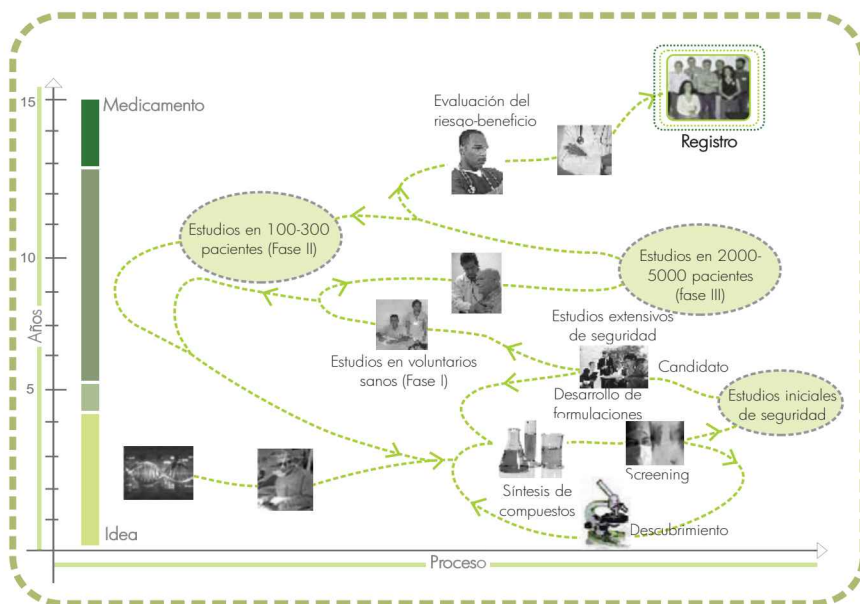


Figura 1. El desarrollo de medicamentos es una tarea larga, onerosa y cargada de riesgo. Modificado de Vitalijs Skrivelis 13 de Septiembre de 2007. FDA: Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products.

Son diversos los investigadores que destacan la existencia de una crisis internacional en esta materia, así como la falta de consenso en la articulación de un plan de acción coordinado. El Dr. Zerhouni (Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE.UU) por ejemplo, detectaba distintas limitaciones en la dedicación de los investigadores traslacionales, entre las que se hallaban la evidente complejidad en la adquisición del conocimiento necesario, la fuerte demanda de dedicación clínica, y la reducción de los márgenes financieros; pero nada comparable con la dificultad de los jóvenes por encontrar un lugar de trabajo acorde con sus aspiraciones⁴. Otra referencia paradigmática proviene de la Universidad de Tufts (Boston,

3. Wehling M. Translational medicine: science or wishful thinking? *J Transl Med.* 2008 Jun 17; 6:31.

4. Esta información se obtiene del Dr. Elias Zerhouni cuando la presentó en el congreso "Mejorando las Disciplinas Traslacionales y Clínicas", convocado por el *National Institutes*

EEUU) cuando se detectó, a través de diversos estudios, que el número de investigadores principales que dirigían ensayos clínicos esponsorizados por la industria en EE.UU. había bajado un 11% desde el año 2001 hasta el año 2009. Asimismo, la mayoría de especialistas en el sector coinciden en afirmar que los avances de las décadas anteriores en descubrimientos biomédicos no han tenido los resultados esperados en la salud pública. Datos desalentadores en un tiempo en que nuestro conocimiento de la patogénesis y patofisiología de la enfermedad está creciendo de forma exponencial. Por todo lo anterior, se considera una tarea esencial, en el momento actual, conocer los obstáculos de la medicina traslacional y proponer las soluciones adecuadas para resolverlos⁵.

Nunca hasta ahora había sido tan necesario el flujo de información bidireccional entre investigadores básicos y traslacionales⁶. Los avances en nuestra comprensión de los sistemas biológicos y en el desarrollo de instrumentos aplicables, tanto en el laboratorio como en la clínica (genómica, proteómica, modelos animales transgénicos, biología estructural, bioquímica y técnicas de imagen), ofrecen perspectivas sin precedentes. Además, se ha visto claro que los modelos animales disponibles para las enfermedades humanas son a menudo inadecuados, y se necesita más investigación en poblaciones humanas y en muestras biológicas⁷.

of Health (NIH), dentro del Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE.UU., el 23 de mayo de 2005. La conferencia del Dr. Zerhouni (Director del *National Institutes of Health* hasta 2008) se tituló: "Construyendo un Hogar para las Ciencias Traslacionales y Clínicas". En ella, Elias Zerhouni distinguía cuatro retos de la investigación traslacional en el momento actual, a saber: 1) la dificultad para seleccionar y retener investigadores clínicos; 2) el incremento de complejidad regulatoria y gastos generales, 3) los programas de formación fragmentados, y 4) las limitaciones debido a los mecanismos y criterios de evaluación de los programas de soporte y financiación del NIH en el marco de políticas de innovación.

También afirmaba el informe que la proporción entre investigador principal hombre y mujer en EE.UU está bajando constantemente y es significativamente menor a la de los médicos graduados de los *Boards*.

5. Heller C, de Melo-Martín I. Clinical and Translational Science Awards: can they increase the efficiency and speed of clinical and translational research?; *Academic Medicine*, Vol. 84, No. 4 Abril 2009.

6. Los ensayos clínicos no se realizan sólo para la aprobación de nuevos fármacos, también se realizan para la validación de la eficacia de equipos médicos, como por ejemplo *stents*, o de productos alimentarios, para demostrar los beneficios de alimentos funcionales, como por ejemplo yogures. Además, los fármacos genéricos que no se suministren por vía parenteral también requieren la realización de estudios de bioequivalencia, es decir, ensayos clínicos de Fase I cruzados, simples, con dosis única por vía oral, abiertos y randomizados.

7. Todos los mercados que requieren estudios de Fase I están creciendo, por lo que hay una oportunidad por el aumento de mercado.

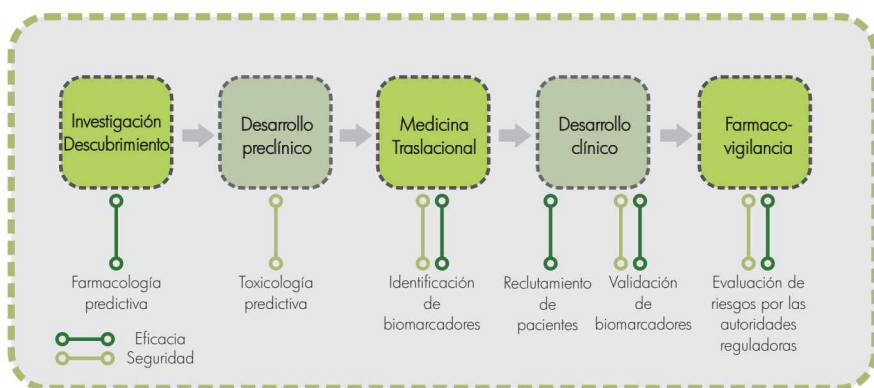


Figura 2. Cuellos de botella: enfoque en investigación pre-competitiva.

Por otro lado, es evidente que el término “investigación traslacional” ha estado en boga en los últimos años. Es un término de moda. Sin embargo, la importancia que habitualmente se le otorga se diluye entre sus diferentes interpretaciones. Esta ambigüedad motiva que todos, científicos básicos y clínicos, ya sean provenientes de universidades, centros de investigación, instituciones de educación superior, etc., piensen, para sí mismos, que son “investigadores traslacionales”. La falta de claridad en la definición de roles y responsabilidades se constituye como una de las grandes razones de la actual crisis de este modelo. Clarificar el concepto nos ayudará en el desarrollo del discurso.

Pues bien, definimos “investigación traslacional” como el proceso de aplicar el conocimiento obtenido por la investigación básica a aplicaciones prácticas en medicina que mejoren la asistencia sanitaria⁸; por ello, el objetivo último de la “investigación traslacional” es el traslado de la investigación animal e *in vitro* a aplicaciones humanas⁹. En este cometido, la investigación traslacional

8. Los “trasladores” en este proceso son muchos y variados— químicos, biólogos moleculares, científicos clínicos, gestores de centros, comités de ética, personal de soporte, juristas, economistas, políticos, agencias gubernamentales, *managers* de compañías, pacientes. La traslación también va de la clínica al laboratorio— cada etapa se retroalimenta con información nueva para los trasladores que trabajan en las etapas tempranas del proceso, permitiendo que se canalicen a la inversa soluciones nuevas en trámite hacia una aplicación clínica con éxito. La traslación eficiente requiere un lenguaje compartido. Formación, cultura y regulaciones dispares en este abanico de profesionales y agencias ha dado lugar a un cuello de botella, que incita una demanda del *National Institutes of Health* para “rediseñar la investigación clínica”. En: <http://www.flinn.org>, *Ibidem*. Visitado: 9 de Marzo de 2009.

9. Entre otras denominaciones para designar el mismo concepto se encuentran “medicina experimental”, “descubrimiento de fármacos” y “descubrimiento clínico”, y algunos le

ampara dos funciones básicas: una, aplicar los descubrimientos generados durante la investigación en el laboratorio y en los estudios preclínicos al desarrollo de ensayos clínicos; y dos, adoptar las mejores prácticas clínicas viables de aplicar en la comunidad¹⁰. En la primera función, la traslación se contempla desde los hallazgos del laboratorio a la práctica clínica, y viceversa, desde las observaciones clínicas al laboratorio. A menudo se la denomina “del laboratorio a la cama del paciente”, o también “traslación T1”. La segunda función aborda la traslación efectiva de la práctica clínica a la población, y también viceversa, desde las observaciones en la comunidad a la práctica clínica; es más cercana, como se puede entender, a los científicos de salud pública, quienes son realmente los que estudian y facilitan la aplicación de hallazgos en investigación clínica¹¹; y de manera análoga a la anterior, se la conoce como “traslación T2”.

Por todo lo anterior, el concepto “traslación” debe ser amplio y recoger en su definición el camino bidireccional que lleva experimentos del laboratorio a la clínica, y de la clínica a la comunidad; y vuelve problemas de la comunidad a la clínica, y a su vez al laboratorio. Los científicos están cada vez más concienciados que el enfoque “desde el laboratorio a la clínica” es realmente un camino de doble sentido. En este camino de ida y vuelta, la asociación con la industria farmacéutica-biotecnológica, en una fase lo

llaman simplemente farmacología clínica cuando se refiere a fármacos. La separación entre enseñanza médica, como clínica, e investigación traslacional, como preclínica, deja bien patente la necesidad de desarrollar esta disciplina. Es crucial abolir estas separaciones programáticas que lastran el sistema de investigación y su traslación a humanos. Fiscella K, Bennett NM, Szilagyi PG. Nomenclature in Translational Research. *JAMA*, May 14, 2008; 299:2148-2149.

10. Uno de los objetivos de la *NIH Roadmap for Medical Research Clinical and Translational Research Award* (CTSA, Premios en Investigación Traslacional y Clínica), que financia el *Center for Clinical and Translational Sciences* (CCTS, Centro para Ciencias Clínicas y Traslacionales), es hacer de la investigación traslacional una parte integral de la investigación biomédica. Para mejorar la salud humana, los descubrimientos científicos deben ser trasladados a aplicaciones prácticas. Tales descubrimientos comienzan típicamente en “el laboratorio” con investigación básica -en los cuales los científicos estudian las enfermedades a nivel molecular o celular- entonces progresan al nivel clínico. El objetivo principal del CCTS es conseguir que la traslación sea un proceso de descubrimiento, aplicación clínica y conocimiento público, rápido y sin complicaciones. En: <http://ccts.uth.tmc.edu/> Visitado: 9 de Marzo de 2009. El *NIH Roadmap* intenta catalizar la investigación traslacional. En: <http://nihroadmap.nih.gov/> Visitado: 9 de Marzo de 2009.

11. La traslación T2 es el foco específico de la CCTS para llevar su trabajo a la comunidad. En el pasado, las traslaciones T1 y T2 han tenido, a menudo, actividades separadas. El objetivo principal del CCTS es el programa CTSA. El CCTS ha incluido tanto especialistas en salud pública T2 como científicos de laboratorio y clínicos para acelerar el camino de la traslación. En: <http://ccts.uth.tmc.edu/>. Visitado: 9 de Marzo de 2009.

suficientemente temprana, es clave para su éxito. Es habitual un escenario en el que los básicos den a los clínicos nuevos instrumentos para aplicar a sus pacientes y medir su impacto; y los clínicos a los básicos observaciones originales acerca de la naturaleza y progresión de la enfermedad, que les sirve de estímulo.

La traslación, así entendida, puede parecer una conclusión *cuasi* automática de la investigación y la práctica médica. Nada más lejos de la realidad. La traslación es, sin lugar a dudas, la dificultad más acuciante de la medicina y la salud pública. Los científicos básicos no están entrenados en la aplicación clínica de su trabajo, ni los médicos en formular estudios de investigación basados en observaciones clínicas, y, por último, los científicos de salud pública no suelen poseer conocimientos en investigación básica o clínica. La investigación traslacional debería afectar a todos los campos de especialización y constituirse como un concepto integrador, que consiguiera la implicación de todas las partes, para llegar a un entendimiento del proceso, cuanto más amplio mejor¹².

2. LA FIGURA DEL INVESTIGADOR TRASLACIONAL Y CLÍNICO

Conforme a la definición anterior podemos deducir que cualquier científico básico que formule una hipótesis que necesite, para su desarrollo, de experimentos clínicos en humanos es, sin lugar a dudas, un investigador traslacional. De este modo cualquier investigador básico está capacitado para realizar esta investigación. Así, el conjunto de investigadores traslacionales potenciales es extremadamente amplio; y no es necesaria una formación médica especial para realizarla.

Por otro lado, un investigador clínico es un científico que lleva a cabo un *first into human* o “prueba de concepto” de experimentos clínicos en fase temprana; como, por ejemplo, el estudio de un nuevo test diagnóstico, de una nueva terapia, o de una estrategia de prevención. De este modo, el investigador clínico concibe y realiza su experimento clínico en humanos, interpretando los criterios de valoración biológica secundaria, o de imagen¹³. Aunque el investigador clínico necesita acceso a un laboratorio para realizar los estudios preclínicos y/o los análisis de muestras, pasa la

12. Sonntag Kai-Christian. Implementations of translational medicine. *J. Trans. Med.*; 2005. 3:33.

13. Parámetros de evaluación. Siempre es deseable que exista una sola variable principal hacia cuya medición está orientada el diseño de estudio y para la que se calcula el tamaño

mayor parte de su tiempo realizando el experimento clínico. Es decir, la labor clínica es su trabajo principal, y de ahí que la consideración de su actividad sea “clínica”.

Si lo que se persigue es “ir del laboratorio a la clínica”, y viceversa, la asociación de ambos investigadores es fundamental para aquilatar la experiencia necesaria y los recursos. El clínico hace observaciones a pie de cama para crear hipótesis que sólo pueden ser estudiadas en un laboratorio por el traslacional. Bien es cierto que el clínico puede realizar el experimento por sí mismo; pero su asociación, clínico y traslacional, consigue un recorrido más optimizado de su trabajo, y favorece, con su interacción, la bidireccionalidad del proceso.

Asimismo, dentro de la definición de investigador clínico cabe la figura del “analista clínico”, que es quién realiza y valora ensayos clínicos en humanos en las últimas fases. Estos resultados, en el caso europeo, deben ser aprobados por la CE, antes de convertirse en un procedimiento destinado al cuidado, diagnóstico y prevención del paciente. Sin embargo, a diferencia de los investigadores clínicos, los analistas clínicos no se implican íntimamente en el desarrollo preclínico de la investigación, ni en la evaluación de la acción de los fármacos, o el desarrollo de técnicas que puedan ser usadas como criterios de valoración del ensayo, por lo que su idoneidad debe limitarse a la fase postrera del proceso traslacional.

Es cada vez más difícil seleccionar, mentorizar y retener a los científicos traslacionales y clínicos. La formación y entrenamiento adecuado, capaces de conducir investigaciones innovadoras y eficientes, requieren un tiempo específico, siempre acuciado por la habitual dedicación compartida a la clínica. Al mismo tiempo, la infraestructura necesaria para conducir la investigación traslacional y clínica se ve lastrada por su diseminación y su escasa inversión, a lo que hemos de añadir la falta de investigación metodológica. La bioinformática, los laboratorios *bench-to-bedside* (del laboratorio a la clínica) y los núcleos estadísticos no están integrados de manera que promocióne, por ejemplo, el entendimiento de la investigación y la innovación en el diseño de estudios de forma, que concluya en un resultado final más eficiente¹⁴.

de la muestra, aunque pueden existir múltiples variables secundarias para aprovechar al máximo los recursos invertidos en la investigación. Idem, Sánchez-Caro, J y Abellán, F. Granada, 2006.

14. Zerhouni EA. Translational and clinical science -time for a new vision; *N Engl J Med*, 2005. Oct. 13; 353(15):1621-3. Lussier Y et al. Special Issue on Methodologies for Translational Bioinformatics. *J Biom Infor*. 42. 2009. 201-202.