

Medicina cardiovascular traslacional (I)

Medicina cardiovascular traslacional. Ahora o nunca

Javier Bermejo^a, Magda Heras^b, Javier Segovia^a y Fernando Alfonso^c

^aEditor Asociado. REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA.

^bEditora de Suplementos. REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA.

^cEditor-Jefe. REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA.

A pesar de ser una disciplina relativamente reciente, la «medicina traslacional» está definitivamente de moda. Durante el último lustro, el término se utiliza con mayor frecuencia en contextos tan variables como la industria farmacéutica, las instituciones académicas, los organismos de financiación o las organizaciones proveedoras de salud.

El concepto que subyace a la idea de la medicina traslacional es intuitivo y persuasivo, especialmente cuando se utiliza en solicitudes de financiación de proyectos. La brecha que separa la investigación biomédica básica (animal e in vitro) de la aplicación clínica crece día a día y, a pesar de una explosión del conocimiento sobre los mecanismos de los procesos biológicos, esto no se traduce en un aumento correspondiente de nuevos tratamientos. De hecho, en la industria farmacéutica, el crecimiento exponencial en materia de I+D en el desarrollo de nuevas moléculas se acompaña de un lento declive en el número de fármacos finalmente comercializados¹. En el ámbito académico tampoco es fácil explicar por qué todo el conocimiento adquirido en la investigación básica (p. ej., la secuenciación del genoma humano o el desarrollo de los modelos animales *knockout*) han tenido tan escaso impacto en la práctica médica. Ni los experimentos animales ni los estudios realizados en tubos de ensayo, ni siquiera los ensayos clínicos fase I, reflejan la situación real de los pacientes para poder predecir de una forma fiable la eficacia y la seguridad de una nueva terapia.

En semejante contexto surge el concepto de medicina traslacional con un objetivo tan sencillo de definir como difícil de conseguir: facilitar la transición de la investigación básica animal e in vitro en aplicaciones que redunden en beneficios de salud^{2,3}. La medicina traslacional está, por lo tanto, dirigida a amortizar en beneficio social (médico y económico)

todo el ingente esfuerzo dedicado a la investigación básica preclínica. Éste es el objetivo que ha dado lugar en Estados Unidos a la iniciativa «*Critical Path*» de la Food and Drug Administration y a la reorientación de la financiación de los NIH (National Institutes of Health) destinando más de 10.000 millones de dólares hacia los centros de medicina traslacional⁴⁻⁶.

El deseo de mejorar la traslación pronto ha puesto de manifiesto graves problemas en la interfaz. En primer lugar, la necesidad de realizar más y mejores ensayos clínicos parece imprescindible, pero éstos requieren más financiación, burocracia y dedicación que la investigación básica. Pero además, el reconocimiento en términos bibliométricos (número de artículos y factor de impacto) generalmente es menor que en la investigación básica. Este hecho empieza a ser reconocido y poco a poco crece la financiación de ensayos clínicos desarrollados en un ámbito predominantemente académico (*investigator driven*).

Además, se ha reconocido en los estudios académicos que es imprescindible profundizar en los aspectos básicos y mecanicistas de los procesos y terapias biológicas. También se ha reconocido que los estudios en fase I destinados a probar nuevos dispositivos y terapias deben flexibilizarse, y así han sido priorizados en las grandes convocatorias públicas de financiación (como en el Séptimo Programa Marco de la Comisión Europea)⁷.

Al igual que en otros retos de la ciencia, se reconoce que las claves para el éxito de la medicina traslacional se basan en desarrollar los métodos y los sistemas apropiados que permitan acercar el salto *from bench to bedside* (tabla 1). En un sentido amplio, los biomarcadores adquieren un papel clave para predecir la eficacia y la seguridad del animal al humano y se considera que pueden ser el origen de un 80-90% de las posibilidades de éxito de la traslación. Algunos de estos biomarcadores no existen en el ser humano o incluso no pueden obtenerse por problemas éticos. Por ello, se ha señalado que debe desarrollarse un marco de referencia de clasificación que permita reconocer el valor predictivo de

Correspondencia: REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA.

Sociedad Española de Cardiología.

Nuestra Señora de Guadalupe, 5-7. 28028 Madrid. España.

Correo electrónico: rec@revvespcardiol.org

TABLA 1. Herramientas de la medicina traslacional

| |
|--|
| Desarrollo de nuevos biomarcadores (séricos, imagen) |
| Desarrollo de modelos animales realistas de la enfermedad cardiovascular humana |
| Toxicología traslacional |
| Escalas de eficacia de predicción de los distintos biomarcadores; calibración y validación en estudios clínicos |
| Nuevos modelos de ensayos clínicos en humanos que incluyan nuevas aproximaciones mecanicistas o puramente descriptivos |
| Desarrollo de técnicas bioestadísticas para proporcionar análisis multifactoriales fiables sobre poblaciones pequeñas |
| Genética humana |

Modificado de Wehling³.

estas herramientas. En este contexto, los biomarcadores bioquímicos, genéticos y de técnicas de imagen adquieren una relevancia especial, si bien es cierto que el valor predictivo futuro de muchos ellos es más intuitivo que demostrado.

En el ámbito cardiovascular, la necesidad de aproximar la investigación clínica y básica surgió hace pocos años con los primeros estudios que ensayaban nuevos tratamientos biológicos en la práctica clínica. Durante el último lustro la irrupción de la terapia celular ha promovido un contacto indispensable entre clínicos, biólogos, bioquímicos, etc. Independientemente del devenir final de la terapia regenerativa cardíaca, no cabe duda de que el paradigma de la medicina cardiovascular está cambiando. Múltiples herramientas procedentes de la investigación básica ya se van abriendo frente en la medicina cardiovascular moderna, como la farmacogenética, la explotación de los biomarcadores, la terapia génica o la utilización de sofisticadas técnicas de imagen para elucidar los mecanismos de la enfermedad.

Una consecuencia inmediata de la irrupción de la medicina traslacional en el ámbito clínico es la necesidad de incorporar fundamentos básicos al currículo actual de la formación clínica, tanto de pregrado como de posgrado. Asimismo, la conexión con la medicina clínica de la investigación básica sigue siendo paupérrima. En España, los currículos de pregrado en las carreras biomédicas deben renovarse y adaptarse a las nuevas exigencias, y todavía no haya una licenciatura de bioingeniería. Debe producirse todavía un gran esfuerzo en aunar los objetivos y crear equipos multidisciplinarios. Sólo así será posible resultar competitivos, generar plataformas atractivas para las fuentes de financiación industrial y capitalizar un retorno económico de una financiación pública difícilmente sostenible a largo plazo. Iniciativas del Instituto de Salud Carlos III en España, como la puesta en marcha del Centro de Investigaciones Cardiovasculares⁸ o de las Redes de

Investigación Colaborativa (RETICs)⁹⁻¹¹, son una clara apuesta en este sentido.

En este número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, se inicia una serie de capítulos monográficos dedicados a la investigación traslacional cardiovascular. Esto supone la consolidación de una estrategia de fomento de la publicación preclínica que se ha ido potenciado en los últimos años¹²⁻¹⁸. Dirigida a un lector eminentemente clínico, esta «Puesta al Día en medicina cardiovascular traslacional» está diseñada con el propósito de aproximar al clínico los conceptos elementales de la investigación básica aplicada, desde una perspectiva simple y comprensible. Desde REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA intentamos modestamente asentar un lenguaje común que permita al clínico entender, aunque sea de forma rudimentaria, las bases biológicas de las enfermedades y las terapias objeto de su profesión. De haber ayudado algo en este sentido, pensamos que el esfuerzo habrá merecido la pena. Al igual que en iniciativas precedentes^{19,20}, el fin último de la «Puesta al Día» no es otro que anticipar las herramientas que, en el medio plazo, redunden en el beneficio de nuestros pacientes. Pero además, en esta área el potencial beneficio de formación continuada para los profesionales es fundamental. Intentaremos contribuir a evitar que durante la próxima década básicos y clínicos vaguemos por la medicina cardiovascular aislados, desorientados y perplejos, mientras asistimos a un universo que se nos ha hecho ajeno e incomprensible y en el que indefectiblemente nos hallamos «*Lost in translation*».

BIBLIOGRAFÍA

- Littman BH, Di Mario L, Plebani M, Marincola FM. What's next in translational medicine? Clin Sci (Lond). 2007;112:217-27.
- Wehling M. Translational medicine: can it really facilitate the transition of research "from bench to bedside"? Eur J Clin Pharmacol. 2006;62:91-5.
- Wehling M. Translational medicine: science or wishful thinking? J Transl Med. 2008;6:31.
- Zerhouni EA. Clinical research at a crossroads: the NIH roadmap. J Investig Med. 2006;54:171-3.
- Zerhouni EA. Translational and clinical science —time for a new vision. N Engl J Med. 2005;353:1621-3.
- Zerhouni EA. US biomedical research: basic, translational, and clinical sciences. JAMA. 2005;294:1352-8.
- Moses H, Dorsey ER, Matheson DH, Thier SO. Financial anatomy of biomedical research. JAMA. 2005;294:1333-42.
- Sanz G, Fuster V. Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares: una nueva etapa. Rev Esp Cardiol. 2008;61:1-5.
- Marrugat J, López-López JR, Heras M, Tamargo J, Valverde M. Red cardiovascular HERACLES. Rev Esp Cardiol. 2008;61:66-75.
- Alonso-Pulpón L, Borrás X, Brugada J, Cinca J, Fernández Cruz A, González Juanatey JR, et al. Red de investigación

- clínica y básica en insuficiencia cardíaca (REDINSCOR). Redes temáticas de investigación cooperativa del Instituto de Salud Carlos III. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:76-81.
11. García-Dorado D, Castro-Beiras A, Díez J, Gabriel R, Gimeno-Blanes JR, Ortiz de Landazuri M, et al. Red Temática de Investigación Cooperativa en Enfermedades Cardiovasculares (RECAVA). *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:58-65.
 12. Lluberás S, Bia D, Zócalo Y, Zabalza M, Etchart C, Armentano R. Variaciones sueño-vigilia de la rigidez arterial: estudio mediante registro ambulatorio del tiempo de tránsito de la onda de pulso. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:41-8.
 13. Chorro FJ, Guerrero J, Canoves J, Trapero I, Mainar L, Pelechano F, et al. Modificaciones de las características espectrales de la fibrilación ventricular en las lesiones producidas con radiofrecuencia. Estudio experimental. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:394-403.
 14. Rosa FJ, Romero-Vecchione E, Vasquez J, Antequera R, Strauss M. Respuestas cardiovasculares al NaCl hipertónico inyectado en la región anteroventral del tercer ventrículo de ratas con hipertensión e insulinoresistencia inducidas por fructosa. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:952-8.
 15. Ferrero A, Chorro FJ, Canoves J, Mainar L, Blasco E, Such L. Efectos de la flecainida sobre las velocidades de conducción longitudinal y transversal en el miocardio ventricular. Estudio experimental. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:315-8.
 16. Chorro FJ, Guerrero J, Pelechano F, Trapero I, Mainar L, Canoves J, et al. Influencia del tipo de registro (unipolar o bipolar) en las características espectrales de los registros epicárdicos de la fibrilación ventricular. Estudio experimental. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:1059-69.
 17. Bia D, Zócalo Y, Armentano RL, Camus J, De Forteza E, Cabrera-Fischer E. La adventicia reduce la poscarga dinámica ventricular izquierda mediante mecanismos dependientes de la activación muscular lisa. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:501-9.
 18. Atienza JM, Guinea GV, Rojo FJ, Burgos RJ, García-Montero C, Goicolea FJ, et al. Influencia de la presión y la temperatura en el comportamiento de la aorta y las carótidas humanas. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:259-67.
 19. Alfonso F, Segovia J, Heras M, Bermejo J. Prevención cardiovascular: ¿siempre demasiado tarde? *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:291-8.
 20. Alfonso F, Segovia J, Heras M, Bermejo J. Patología arterial no coronaria: ¿de interés para el cardiólogo? *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:179-83.