

LA INVESTIGACIÓN QUE PRECISAMOS EN EL FUTURO PARA LA TOMA DE DECISIONES EN LA CLÍNICA, LA GESTIÓN Y LA POLÍTICA

M^a Pilar Rodríguez Ledo

Médico de Familia.- Centro Salud de Fingoi (Lugo)

Este resumen presenta una visión personal sobre la investigación clínica desde el ámbito de la Atención Primaria de la Salud (APS). La información presentada no está basada en la evidencia sino en la propia experiencia de la que escribe y de reflexiones compartidas con muchos colegas y amigos a lo largo de 21 años dedicados a la Medicina asistencial, algunos defensores a ultranza del médico asistencial+docente+investigador y alguno con la idea de que lo asistencial es suficiente. Por tanto, todas las opiniones vertidas son eso, opiniones, discutibles y, probablemente, parcialmente inexactas o, cuanto menos, subjetivas. De hecho, se ofrecen precisamente para eso: Para que sirvan de elemento de reflexión y discusión, con la esperanza que con ello se impulse y mejore lo que, en mi opinión, constituye un elemento fundamental del médico clínico: La investigación, su capacidad investigadora, la integración de la investigación en su práctica clínica diaria, la generación de investigación desde las dudas surgidas durante la actividad profesional diaria, la investigación como herramienta o método para realizar su práctica asistencial diaria.

Los médicos de familia (MF) hacemos investigación clínica. La investigación clínica es aquella que, de alguna forma, precisa de la participación de pacientes. Su expresión tradicional ha sido la epidemiología clínica. Sin embargo, la participación de pacientes no excluye el empleo de técnicas de investigación básica, en el ámbito de la biología molecular o celular. De hecho, cada vez es mas frecuente (y necesario) que ambas disciplinas combinen sus respectivos conocimientos (investigación de traslación o "*translational research*"^{1;2}). Por ello, la única diferencia, a mi juicio, entre la investigación clínica y la denominada básica es la participación en algún punto del proceso investigador de seres humanos. Naturalmente, la participación de seres humanos (generalmente pacientes), confiere a la investigación clínica una serie de características únicas, como la necesidad de una escrupulosa atención (mayor si todavía cabe) a todos los aspectos éticos y de seguridad.

La investigación clínica constituye el eslabón último e imprescindible en la "cadena" de la investigación biomédica. Todo conocimiento generado en experimentación "básica" (molecular, celular o animal) debe eventualmente ser trasladado y evaluado en el contexto de la investigación clínica, si realmente se pretende tener un impacto en la práctica médica diaria, aunque con ello no se asegure el alcanzar dicho impacto. Por todo esto, la investigación clínica es de extraordinaria relevancia y su exigencia de calidad y rigor metodológico debe ser, cuanto menos, equivalente a la exigida y utilizada en la investigación experimental. No deben hacerse excesivas distinciones entre investigación

clínica e investigación básica en cuanto a requisitos metodológicos, sino que la distinción importante debe ser entre la buena investigación y la mala, ya que ésta última no es investigación.

Además de la relevancia intrínseca de la investigación clínica, ésta tiene una serie de implicaciones "ocultas" (tanto asistenciales como institucionales) que son de gran importancia.

Entre las implicaciones asistenciales, quisiera destacar dos en particular:

1. *Mejora de la práctica asistencial.* El investigador clínico tiene que desarrollar un marcado espíritu crítico, por lo que está acostumbrado a basar sus decisiones (también las derivadas de su práctica clínica) en la mejor evidencia disponible. Todo ello se traduce, según la opinión mayoritaria, en una mejora de la calidad asistencial prestada.

2. *Estímulo profesional.* La masificación y burocratización de los actuales sistemas públicos de salud, unidos a la falta de una adecuada carrera profesional y bajos incentivos (económicos, profesionales, sociales,...), facilitan el desarrollo del síndrome de "burn-out" entre sus profesionales. La participación en proyectos de investigación clínica, la presentación y publicación de sus resultados en foros y revistas nacionales e internacionales parecen tener un plus de reconocimiento personal que contribuye en gran medida a combatir este síndrome. Como consecuencia, de nuevo, se produce un "efecto rebote" positivo y una mejora de la práctica asistencial del profesional.

Entre las implicaciones institucionales de la investigación clínica destacar otras dos:

1. *Fuente adicional de financiación.* En efecto, si la investigación clínica se gestiona adecuadamente, es fuente de recursos económicos adicionales que, en parte (generalmente en forma de adquisición de nueva tecnología), pueden revertir de nuevo en la mejora de la asistencia prestada a los pacientes del centro al que pertenece el investigador...pero esta investigación es solamente la de los ensayos clínicos con promotores generosos o soporte de la propia administración mediante sus convocatorias de becas anuales (en este último caso más que una fuente adicional de financiación se trata de recolocar las ganancias en otros ámbitos).

2. *Imagen institucional.* La mayoría (por no decir la totalidad) de centros sanitarios de referencia en el mundo son conocidos por la cantidad y calidad de investigación biomédica que desarrollan (mucho de tipo clínico). Dado que existe una relación evidente entre la imagen institucional de un centro y su capacidad de generar recursos económicos, la importancia estratégica (en este caso institucional) de la investigación clínica adquiere una nueva dimensión. Todavía queda mucho por andar en este aspecto en cuanto a lo que AP se refiere.

3. *Reconocimiento social de la innovación.* La población confiere prestigio a cuanto lleva implícito innovación como un modo intrínseco de mejorar la salud, curar la enfermedad, o disminuir sus secuelas. En definitiva, deslumbramientos de la innovación entendida como tecnología y avance.

Para poder desarrollar investigación clínica de calidad (la que no es de calidad no es investigación de ningún tipo) se precisan tres requisitos fundamentales:

- Saber clínica
- Tener conocimientos de metodología de investigación
- Y, sobre todo, disfrutar con el proceso (si la investigación no te compensa en lo personal, déjalo).

El conocimiento de los aspectos clínicos de la enfermedad objeto de investigación es imprescindible para plantear una pregunta de investigación relevante y colocar el análisis de los resultados obtenidos en el contexto de un hipotético beneficio del paciente o, cuanto menos, una mejor comprensión de la enfermedad en cuestión. El tema de "la pregunta" no es baladí. Al contrario, formular una "buena" pregunta es el inicio imprescindible de un proyecto de investigación clínica de calidad y, posiblemente, su parte más difícil. Una buena pregunta debe ser: Relevante (en el contexto clínico de la enfermedad objeto de estudio); novedosa (no tiene sentido investigar lo ya conocido); y factible (tanto desde un punto de vista ético como metodológico). Para formular una pregunta que cumpla estas tres características es imprescindible un conocimiento amplio de la literatura sobre el tema y un sentido clínico muy desarrollado.

A la formulación de una pregunta adecuada debe seguir una reflexión sobre el método o métodos más adecuados para constarla. Con frecuencia, sin embargo, se altera el orden de esta ecuación y se plantean "preguntas" sobre la base de los métodos o técnicas disponibles en un laboratorio u hospital determinado y no sobre la necesidad de generar conocimiento nuevo y relevante sobre algún tipo de enfermedad en concreto. Este tipo de investigación suele aportar información poco relevante y, en la mayoría de los casos, repetitiva, por lo que es muy importante no invertir la ecuación: el proceso de investigación clínica siempre debe iniciarse por la formulación de la pregunta objeto de estudio (que en la investigación clínica nace con frecuencia de la observación del paciente) y, sólo a continuación, debatir sobre la mejor forma de contestarla. En otras palabras, el *"método o técnica debe ser la consecuencia de la pregunta, no su origen"*

Estamos asistiendo a un cambio profundo en el paradigma tradicional de la investigación clínica. Diversos factores actúan como "motores de este cambio". Entre ellos destacan:

1. *Cambios socio-sanitarios*, como el progresivo envejecimiento poblacional y el coste de los nuevos tratamientos.

2. *Avances en el conocimiento biológico básico*, tanto sobre aspectos genéticos⁴ (lo que puede potenciar la medicina profiláctica⁵), como sobre la posible

utilización de células madre (stem cells) para el tratamiento de diversas enfermedades (lo que ha dado lugar al nacimiento de la "medicina regenerativa")⁶.

3. *Avances técnicos*, como entre otros, avances en el diagnóstico por la imagen (TAC, PET, RMN)⁷ o los populares "chips genéticos" (DNA micro-arrays)⁸

4. *La revolución en las tecnologías de la información*, que permite y facilita aspectos tan aparentemente dispares como: Que el paciente pueda obtener información (más o menos fidedigna) sobre el diagnóstico y tratamiento de su enfermedad; que se esté produciendo una auténtica plétora de información científica para los médicos e investigadores clínicos (lo que en muchas ocasiones convierte el ejercicio de seleccionar la información en un ejercicio arduo, laborioso y difícil); y, que ahora (no antes) pueda plantearse el manejo del proceso clínico a distancia (telemedicina) y, por consiguiente, su investigación.

Todos estos vectores, están contribuyendo a modificar un nuevo paradigma de la investigación clínica, caracterizado por una doble necesidad: *La multi-disciplinariedad y la multi-centricidad*. La primera es una necesidad imperiosa para sumar conocimiento proveniente de muy diversas áreas (clínica, básica, epidemiológica, económica, ética, informática, social, etc). La segunda es imprescindible para sumar casuística y garantizar la aplicabilidad clínica de los resultados.

Fruto de este nuevo paradigma es la proliferación de "redes" de investigación a la que asistimos, tanto en la comunidad europea (VI Programa Marco, con sus "*Networks of excellence*" y "*Research training networks*"), como en los EEUU (National Institutes of Health, "*Roadmap to accelerate medical research*"). Nuestro País no es ajeno a este movimiento. El Ministerio de Sanidad, a través del Instituto de Salud Carlos III ha impulsado en 2003 la creación de las Redes temáticas de investigación cooperativa, que tienen por objeto facilitar la cooperación en investigación clínica desde la doble perspectiva anteriormente mencionada (multi-disciplinariedad y multi-centricidad) en cada una de las grandes áreas biomédicas (www.retics.net).

La investigación clínica es un elemento imprescindible en el ámbito de la investigación biomédica en general. Hace pocos años Paydarfar y Schwartz publicaron un artículo muy provocativo en Science⁹ sobre la investigación médica en él que proponía un "algoritmo para el descubrimiento". Estos doctores compartían coche y atasco cada día para acudir a su trabajo en un hospital de Boston. En uno de estos atascos, llegaron a la conclusión que si existen numerosos algoritmos para guiar diversos aspectos de la práctica clínica, también debiéramos ser capaces de diseñar un "algoritmo para hacer descubrimientos". Según Paydarfar y Schwartz, los cinco principios básicos que debe seguir todo investigador interesado en "hacer descubrimientos" (al fin y al cabo, el objetivo último de todo tipo de investigación, incluida la investigación clínica) son:

1. *Slow down to explore.* Tómate el tiempo necesario para explorar nuevas hipótesis (y para pensar!).
2. *Read, but not too much.* Lee, pero no te pases, especialmente hoy en día en que internet, entre otras maravillas, nos ahoga literalmente con lo que creo es un exceso de información. Ser capaz de filtrarla correctamente para identificar aquellos trabajos que realmente aporten valor añadido al campo objeto de investigación no es tarea trivial en absoluto.
3. *Pursue quality for its own sake.* Busca la calidad por sí misma (y olvídate de las prisas para publicar o comunicar tus resultados. Si la calidad per se no es excelente, los resultados serán, como mínimo, cuestionables. Como dicen los investigadores americanos "*garbage in, garbage out*" que traducido al castellano viene a ser algo así como "si metes basura, sacas basura".
4. *Look at the raw data.* Analiza los datos originales y, si es posible, los individuales de cada sujeto incluido en el proyecto de investigación clínica. Los valores medios son muy traidores.
5. *Cultivate smart friends...* lo cual no precisa traducción.

Si bien todo esto parece claro, nada es tan sencillo y mucho resta por demostrar en el presente y en el futuro. Y esta es la cuestión. Como ya los distintos participantes en el debate realizan un completo y profundo análisis de razones y posibilidades de futuro ortodoxas, con una amplia revisión de la literatura científica y con complejos método de debate que integran las nuevas tecnologías, a continuación voy a presentar los resultados del debate realizado en un ámbito menos ortodoxo, el del médico de a pie en un centro de salud de Lugo referencia de la gerencia para muchos campos, en el que trabajo a diario desde hace más de tres años, compuesto por compañeros que enarbolan la bandera de la investigación durante las 24 horas del día y por otros que los miran con incredulidad y escepticismo, en total 16 MF, 3 pediatras, 19 profesionales de enfermería, de cuyo conjunto de 38 personas sólo 8 (todos MF) se encuentran desarrollando proyectos de investigación estructurados de mayor o menor complejidad, y sólo 1 ha intervenido como investigador principal en proyectos de ámbito nacional y con financiación pública. Eso sí, los que alguna vez han participado en algún proyecto siguen participando a lo largo del tiempo en otros. La información se obtuvo aprovechando dos sesiones de centro de unos 45 minutos de duración, y que fueron completadas con charlas informales a posteriori entre los miembros participantes sobre temas que quedaron en el aire. Aquí presentaré un resumen de las opiniones presentadas, ordenadas y clasificadas.

El sesgo mayor de este "muestreo" de profesionales sanitarios es la propia elección del mismo: Todos los profesionales (médicos y enfermería) de un solo centro de salud que puede ser (y de hecho es) diferente a otros centros de salud (para lo bueno y para lo malo)...si bien estos profesionales (desde el propio conocimiento de lo mismos) no parecen diferentes en su práctica a otros. Asumido este problema con repercusiones en la generalización de los resultados, presenta una ventaja primordial: Reúne a profesionales cuya valoración de la investigación es muy diversa y seguramente similar a lo ocurrido con el conjunto de la profesión médica y de enfermería. Justamente

esta característica es la que hizo buscar esta muestra: Aunque el más apto para hablar de algo (de la investigación por ejemplo) es aquel que la conoce, casi siempre es el más subjetivo y obvia cuestiones que a otros podrían ocurrírseles como importantes...e incluso la investigación podría no ser tan importante como algunos pensamos ¡aunque suene a herejía!...o, al menos, debe matizarse.

Dos cuestiones a considerar a priori, en el rango de lo subjetivo, de mi propia subjetividad. Cuando hablamos de investigación en ocasiones no incluimos planteamientos que todos los profesionales realizamos a diario, que parten de una falta de conocimiento en un aspecto determinado y que planteándose una pregunta y con una metodología de trabajo determinado se busca la mejor respuesta posible a la misma. Esta situación, pese a que no se reclute una muestra de pacientes y no se les pase un test o se rellene un cuestionario de recogida de datos, es una manera de investigar que también se basa en la corrección metodológica y que merece tal reconocimiento. De este modo, muchos compañeros que piensan que no son de esa "élite" de compañeros que investiga en realidad son investigadores de lo cotidiano y confieren la calidad que hoy en día tiene la AP, el rigor, y la corrección metodológica en sus actuaciones. La investigación, en este amplio sentido del término, podemos decir que hoy en día inunda casi el conjunto de la AP. Quizá la reforma de la AP no haya alcanzado el éxito en cuanto a los modelos de gestión sanitaria pero sí que logró cambiar la mentalidad de los profesionales logrando impactar en su propia actividad asistencial diaria y método de trabajo. Los métodos han cambiado más que en ninguna otra especialidad.

La segunda cuestión es ese modo que tenemos de infravalorar nosotros mismos la investigación que realizamos en nuestro ámbito. No existe investigación pequeña ni grande, sino como dije al principio correcta metodológicamente y con criterios de rigor, y otra que no los cumple y que ya no llamaremos más investigación. La investigación realizada en nuestro propio entorno, con nuestros pacientes puede ser que no aporte al acervo del conocimiento universal gran cosa a lo ya conocido, pero seguramente tenga un mayor impacto que la obtenida del estudio genético de una anomalía enzimática de enfermedad rara. Por tanto, prestigio y reconocimiento social no siempre van unidos a impacto en salud de la población o en el funcionamiento de los sistemas sanitarios ya que es la que obtiene la credibilidad de quien la realiza, apoya lo obtenido por otros en un ámbito más universal, se implementa en la práctica, y se aconseja a los compañeros con vehemencia convirtiéndose a la opinión de experto local. ¿Qué priorizaría yo? ¿No hablamos siempre de la importancia del análisis coste-beneficio? Aún entendiendo la importancia de los grandes conocimientos surgidos de los grandes temas de reconocimiento social y que son necesarios (ambos tipos de investigación deben coexistir), yo priorizaría aquello que tiene más impacto y precisa más apoyo. Es cuestión de repercusión real.

La pregunta esencial: ¿Qué investigación necesitamos en el futuro?

1) Sobre la propia investigación:

- La investigación incrementa la calidad de la atención prestada. Cada uno de los pequeños o grandes descubrimientos (cada una de las aportaciones de la investigación) realizados en AP tiene repercusiones en la asistencia prestada a cada individuo que reúne los criterios de la situación/patología objeto de estudio, pero en sí misma ¿la investigación aporta calidad a la asistencia prestada? ¿en los centros de salud u hospitales en los que se realiza investigación se presta mejor atención al usuario, una atención de más calidad, están más preparados para hacerlo? ¿y por ende los que no lo realizan ofrecen peor calidad? ¿qué tiene más peso generar conocimiento o aplicarlo? Sería necesario investigar sobre qué factores son los que producen una asistencia de mayor calidad a nuestra población atendida en los centros de salud, y entre ellos el papel (peso) de la realización de la investigación. Y quién habla de asistencia de centros de salud, habla de profesionales en concreto, y de sus características. El problema sería definir la variable “calidad”, elaborar una investigación cualitativa que mida diferentes aspectos consensuados de la misma.
- El método de trabajo del médico investigador puede tener trascendencia en el médico asistencial. Definido este método de trabajo y evaluado ¿su aplicación en práctica clínica mejora la calidad de la asistencia prestada?...podría ser que lo que aportara mayor calidad no fuera el investigador *per sé* sino por el método de trabajo estructurado, reglado, y que sigue el método científico. Quizá lo que debemos pretender no es que todos investiguemos sino que todos sigamos ese método de trabajo reflexivo y refrendado.
- ¿Todos los profesionales sanitarios debemos investigar? ¿Aportaría esto beneficios?...consenso en que no lo haría.
- Beneficios directos e indirectos de la ampliación de la oferta de servicios de los centros de salud y, en concreto, de la inclusión en los mismos de la investigación.

2) Sobre los servicios sanitarios:

- Evaluar la efectividad y eficiencia de los distintos métodos de trabajo (trabajo en equipo vs. trabajo asistencial tradicional como médico asistencial en solitario, especialista consultor vs. no disponibilidad del mismo,..otras fórmulas)?
- ¿Realmente el trabajo en equipo reporta una atención de mayor calidad? ¿mayor satisfacción del usuario, de los profesionales?
- Definir los roles profesionales para lograr una mayor eficiencia y efectividad en el trabajo asistencial habitual.
- Repercusión de los incentivos profesionales en la calidad de la asistencia (positiva y negativa).
- Estudio descriptivo y análisis de la variabilidad de la práctica clínica entre los MF y profesionales de enfermería en procesos fáciles de definir y con diferentes abordajes. Los procesos asistenciales en AP son más difíciles de definir que los de otras especialidades pero quizá no sería tan importante definir muchos sino concretar aquellos más fáciles de manejar y con opciones terapéuticas claramente diferenciadas. Lo importante sería investigar sobre las causas de dicha variabilidad más

que la variabilidad en sí misma, a diferencia de lo que ocurre con cuestiones más concretas como la variabilidad en procedimientos quirúrgicos, por ejemplo.

- Evaluación de sistemas de gestión actuales, puesta en marcha de nuevos sistemas.
- Evaluación de los programas de salud. (hasta la fecha ¿alguien los evalúa y actúa en consecuencia?)
- Evaluación de los programas de evaluación (evaluación de objetivos, productividad, ...).
- Evaluación de las técnicas de intervención comunitarias como método de aprendizaje para la educación en salud.
- Repercusión del tipo de prestación en la optimización de resultados en términos de salud (positiva y negativa).
- Evaluación de los sistemas de información sanitaria y sistemas informáticos.
- Repercusión de los sistemas de información y sistemas informáticos en la calidad de la asistencia prestada, satisfacción de los usuarios (población, pacientes, profesionales, gestores).

3) Sobre la práctica asistencial

- Lo de siempre, que resumido vendría a ser: Evaluación de la utilidad de diferentes actividades de prevención, diagnóstico, pronóstico, y tratamiento (actividades, intervenciones, técnicas, fármacos), considerando aspectos de pluripatología y sociales propios de los pacientes atendidos en AP (aunque los pacientes son los mismos y tienen las mismas características independientemente del ámbito de atención, simplemente es que algunos especialistas las ignoran). Todavía quedan muchas cosas poco claras.
- Efectos secundarios de las intervenciones médicas y de enfermería.
- Evaluación de los efectos de la medicalización de la vida.
- Gestión y evaluación de la integración de los cuidadores en la asistencia a las patologías crónicas y degenerativas.
- Inercia clínica y otras cuestiones que hacen que los conocimientos adquiridos mediante la investigación y difundidos a toda la colectividad científica no se apliquen a los pacientes que se beneficiarían de ellos (investigación translacional tipo 2¹⁰).
- Investigación en comunicación y relación población-paciente-profesionales sanitarios.
- ¿Cómo integrar las necesidades de la población/pacientes en la práctica asistencial? ¿y en la investigación?
- Expectativas de la población/pacientes y de los profesionales sanitarios respecto a las actuaciones médicas y a la relación población-pacientes-profesionales sanitarios.
- Expectativas de la población/pacientes y de los profesionales sanitarios respecto a la gestión sanitaria y a los programas de salud.
- Expectativas de los gestores sanitarios respecto a la relación población-pacientes-profesionales sanitarios y funcionamiento de los servicios sanitarios.

4) Sobre la formación:

- Evaluación de los sistemas de formación actuales pre y post-grado
- Métodos para la detección de los déficits formativos.
- Evaluación de la aplicación de las nuevas tecnologías informáticas en el proceso de formación pre y post-grado.

5) Sobre la docencia:

- Evaluación de los sistemas de docencia empleados actualmente.
- Investigación en nuevos métodos de docencia.
- Evaluación de la capacidad docente de las nuevas tecnologías informáticas.

En cuanto a peculiaridades de esta investigación de futuro destacar las siguientes características:

- Multidisciplinariedad (esencial en AP donde interesan más vertientes que las puramente clínicas, por ejemplo, social, familiar,...).
- Trabajo en equipos multicéntricos, redes formales de investigación accesibles para cuantos deseen colaborar y cumplan criterios de calidad y rigor.
- Integrar la investigación en el seno del equipo y de sus actividades (integración en tiempo, reconocimiento, pago,...como cualquier otro programa de salud).
- Facilitar el acceso normalizado y normal a estructuras de apoyo para la realización e investigación (igual que cuando ante una cuestión clínico consultamos al especialista en neurología) e integrar estas estructuras en el ámbito asistencial.
- Reconocimiento de la actividad investigadora en objetivos anuales, carrera profesional,...
- Valoración de dicha actividad investigadora con parámetros de AP, baremos de AP, y reconocimiento comparativo con otros profesionales de AP...independientemente de que deban guardar relación con lo valorado para otros especialistas médicos, nuestro referente debe ser el ámbito de AP o en todo caso la categoría profesional en que se encuadra el médico en el conjunto de las profesiones y categorías profesionales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Minna, J. D. and A. F. Gazdar. 1996. Translational research comes of age. *Nature Med.* 2:974-975.
2. Lenfant, C. 2003. Shattuck lecture--clinical research to clinical practice--lost in translation? *N Engl J Med* 349:868-874.
3. Fletcher, A., Gore, S., Jones, D., Fitzpatrick, R., Spiegelhalter, D., and Cox, D. Quality of life measures in health care. II: Design, analysis, and interpretation. *British Medical Journal* 305, 1145-1148. 1992.
4. Venter, J. C., M. D. Adams, E. W. Myers, P. W. Li, R. J. Mural, G. G. Sutton, et al.. 2001. The sequence of the human genome. *Science* 291:1304-1351.
5. Varmus, H. 1995. Shattuck lecture- biomedical research enters the steady state. *N.Engl.J.Med.* 333:811-815.
6. Kuehnle, I. and M. A. Goodell. 2002. The therapeutic potential of stem cells from adults. *Brit.Med.J.* 325:372-376.
7. Richard, J. C., Z. Zhou, D. E. Ponde, C. S. Dence, P. Factor, P. N. Reynolds, G. D. Luker, V. Sharma, T. Ferkol, D. Piwnica-Worms, and D. P. Schuster. 2003. Imaging pulmonary gene expression with positron emission tomography. *Am.J Respir.Crit Care Med* 167:1257-1263.
8. Busquets, X. and A. Agusti. 2001. Chip genético (ADN array): el futuro ya está aquí. *Arch.Bronconeumol.* 37:394-396.
9. Paydarfar, D. and W. J. Schwartz. 2001. An algorithm for discovery. *Science* 292:13.
10. Sussman S. et al. Translation in the Health Professions: Converting Science into Action. *Eval Health Prof* 2006; 29: 7.