

LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

R. Aparcero-López, M. Maraver-Zamora, M. Romero-Gómez

Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas y CIBERehd. Hospital Universitario de Valme. Sevilla.

Introducción

La investigación clínica es aquella que se sustenta en la experimentación, la observación y la concepción de modelos y teorías para generar nuevos conocimientos sobre el ser humano, la naturaleza y la sociedad. En el campo de la salud, es el conjunto de actividades orientadas a la identificación, descripción, explicación y solución de problemas que afectan a la salud individual y colectiva¹. Consiste en la simple búsqueda del conocimiento nuevo, requiere modelos y métodos que varían de una persona a otra. Los resultados de la investigación pueden abrir nuevos caminos que permitan llegar a consecuencias positivas en el fin que se persigue, o vislumbrar nuevas perspectivas prometedoras y tienen dos propósitos fundamentales: observar nuevos hechos y determinar nuevas hipótesis de trabajo².

Un buen clínico debe saber a la vez leer críticamente las publicaciones científicas y producir información relevante. Leer críticamente significa evaluar la pertinencia de los problemas investigados, los métodos aplicados y la interpretación de los resultados obtenidos. Producir información relevante implica saber identificar los problemas que deben y pueden ser objeto de investigación, formularlos, y ser protagonista (generalmente como parte de un equipo) de la elaboración del plan de investigación.

La investigación clínica debe entenderse en un contexto social y global, en donde una de las principales funciones del clínico sea la de conseguir la mayor eficiencia científica y técnica para lograr de la forma más propicia responder a todas las cuestiones que se le presentan en el ejercicio de su

actividad³. No existe duda alguna de que el amplio desarrollo que la Medicina ha alcanzado en las últimas décadas se debe, sobre todo, al empuje que la investigación clínica ha tenido en todas las áreas y al correcto proceder con que se han puesto de manifiesto los avances médicos.

Conceptos sobre la investigación

- Las bases del experimento deben ser adecuadas al fin que se pretende. Hay que tener en cuenta que los experimentos, sea cual sea el método usado en la investigación, pueden no ser finales: podrán exigir más estudios e investigación. Por otro lado, el fracaso de un experimento no quiere decir que el método experimental sea incorrecto⁴.

- Muy a menudo los nuevos conocimientos tienen su origen bajo condiciones fortuitas. El factor azar es real y puede presentarse cuanto menos se piensa. Esto abre el camino para hacer conjeturas y desarrollar hipótesis. Cuando la investigación produce un resultado inesperado hay que acudir a la hipótesis para buscar la razón del mismo.

La investigación clínica

La Investigación Clínica trata de los estudios en los cuales las intervenciones médicas se hacen de tal manera que los efectos que se obtienen están libres de parcialismo. La estructuración de los estudios clínicos exige explicaciones y aclaraciones absolutas de los factores que intervienen y la evaluación de los resultados. El enfoque epidemiológico (que define la arquitectura de la investigación) y los conceptos bioestadísticos, son los que determinan la forma como el estudio debe ser conducido. La experimentación científica, nos asegura que los grupos escogidos al azar son iguales ya que los análisis estadísticos dependen del grado de experimentación

CORRESPONDENCIA

Manuel Romero Gómez
Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas
y CIBERehd. Hospital Universitario de Valme. Avda. de
Bellavista s/n 41014 Sevilla
Tfno. 955 015 761
mromerogomez@us.es

científica al azar para su validez.

El único mandamiento es la evolución y protección de los sujetos humanos durante el proceso de investigación.

El ABC de la investigación clínica es la ética, el problema y el diseño.

A. Ética en la investigación clínica

“Capacidad existente en todo sujeto activo de derecho para reconocer y aceptar las consecuencias de un hecho realizado libremente”. La investigación clínica conlleva una responsabilidad ética. Se pueden cometer una serie de faltas al respecto, bien sea por negligencia, conducta deshonestas (plagio, falseamiento de datos y otros), conflicto de intereses o no protección de los derechos del paciente. Los requerimientos éticos en la investigación clínica son⁵:

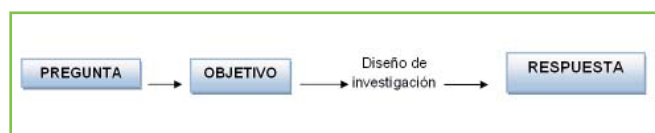
- Planteamiento del problema: Inserción y valor social.
- Diseño: validez científica
- Respeto por el sujeto en estudio: justa selección del sujeto, valor riesgo-beneficio favorable, revisión independiente, consentimiento informado, respeto por los sujetos humanos.

B. Pregunta o problema

En la práctica clínica surgen frecuentemente preguntas que no podemos responder tras una búsqueda bibliográfica exhaustiva. La respuesta a esta pregunta podemos conseguirla en dos direcciones diferentes. Por un lado podemos analizar las posibilidades de desarrollar un experimento básico que nos permita conocer las diferentes respuestas en situaciones completamente controladas. Por otro lado, podemos plantear la realización de una investigación clínica que nos permita responder a la pregunta tras el análisis de pacientes o el diseño de un ensayo clínico controlado.

C. Diseño de investigación

Investigar requiere del conocimiento de la metodología idónea para ser aplicada a aquello que es objeto de nuestro interés. Un diseño de investigación es el camino más fiable para responder a la pregunta científica ya que guía la construcción de la respuesta científica con el menor riesgo de error. Consiste en el planteamiento de las condiciones que posibiliten la recolección y el análisis de los datos necesarios, que se plasma en un documento llamado protocolo. Involucra varias etapas.



El Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD)

Es un consorcio con personalidad jurídica propia cuyo objetivo es la investigación científica, desarrollo del conocimiento y transferencia del mismo hacia la sociedad, en el área de las enfermedades digestivas. Creado el 30 de Noviembre de 2006, está compuesto por 49 grupos (41 + 8 en 2007-08) de 31 centros de toda España, seleccionados por peer review internacional (calidad) + evaluación nacional por el Instituto de Salud Carlos III (adecuación). Es un consorcio público estrictamente regulado y auditado, financiado por cumplimiento de objetivos. La Primera Reunión General de Investigadores y nombramiento Comité de Dirección fue en Diciembre 2006 donde se decidió la estructura científica con un Plan de Acción Cuatrienal. El nombramiento Gerente se realizó en Marzo 2007 y está totalmente operativo desde Mayo 2007.

Se trata del nuevo modelo de organización de la investigación, dirigido a promover la investigación de excelencia en España fomentando la interacción de los mejores grupos de investigación, seleccionados mediante proceso de evaluación internacional. Es iniciativa del Instituto De salud Carlos III y se dirige a promover la Investigación traslacional. Continúa a la Red Nacional de Investigación en Hepatología y Gastroenterología (RNIHG) 2003-2006. No tiene edificio propio, los grupos reciben financiación para contratación, equipamiento y apoyo, pero continúan en sus instituciones de origen (~ Howard Hughes Institutes).

Objetivos

1. El fin fundamental del CIBER es la promoción y protección de la salud por medio del fomento de la investigación tanto de carácter básico como orientada a los aspectos clínicos y traslacionales en el ámbito del área de Enfermedades Hepáticas y Digestivas⁶.

2. Son finalidades específicas del Consorcio:

a) La investigación y el desarrollo relativos al área de investigación CIBER.

b) Contribuir a la resolución de los problemas de asistencia sanitaria relacionados con dicho área.

c) Promover la participación de los grupos de investigación en actividades de investigación de carácter nacionales y especialmente de las incluidas en los Programas Marco europeos de I+D+I.

d) Promover la transferencia de los resultados de los procesos de investigación hacia la sociedad y en especial al sector productivo.

e) Promover la divulgación y la participación en actividades docentes.

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN. TRIC-1: Del hallazgo observacional al ensayo clínico

Los factores asociados a la no respuesta al tratamiento antiviral en pacientes infectados por el virus de la hepatitis C son la carga viral, la fibrosis avanzada, el genotipo viral (tipo 1) y la resistencia a la insulina. En pacientes con hepatitis C genotipo 1, la presencia de resistencia a la insulina se asocia a una menor y significativa tasa de respuesta viral sostenida tanto en pacientes europeos, americanos⁷ o asiáticos^{8,9}. En 131 pacientes españoles con hepatitis C genotipo 1 tratados con peginterferon y ribavirina durante un año, la tasa de respuesta viral sostenida fue del 60% en pacientes con HOMA < 2, del 40% en pacientes con HOMA entre 2 y 4 y de sólo el 20% en pacientes con HOMA > 4¹⁰.

La resistencia a la insulina se valora por un método indirecto, el cálculo del HOMA (Homeostasis Model of Assessment) que consiste en calcularlo a partir de la glucemia e insulinemia en ayunas. Por tanto, las condiciones de extracción de muestras en ayunas rigurosa, la secreción de la insulina en pulsos por parte del páncreas y el consumo de glucosa que tiene lugar en muestras congeladas por largos periodos de tiempo son factores que inciden en el resultado final y pueden generar falsos positivos (ausencia de ayunas) o negativos (muestras congeladas con consumo de glucosa). Además, los métodos utilizados en la determinación de la insulinemia no están estandarizados y no siempre son comparables los resultados entre laboratorios, por lo que se requiere una medición centralizada o un control pre-análisis¹¹.

El virus C promueve el desarrollo de resistencia a la insulina y este deterioro de la señalización intracelular podría condicionar la actividad antiviral del interferón. De hecho, en pacientes con aclaramiento viral sostenido se comprobó un descenso de la tasa de resistencia a la insulina al tiempo que en no respondedores no se apreciaban modificaciones. Una cohorte de 1.059 pacientes con hepatitis crónica C fueron clasificados según presentasen una glucemia plasmática basal normal, una hiperglucemia no diabética y una diabetes. Todos los pacientes recibieron un tratamiento combinado con interferón pegilado y ribavirina durante 24 o 48 semanas, en función del genotipo viral. Se constató el efecto negativo de la glucemia basal alterada (glucemia > 100 mg/dl) en la tasa de respuesta viral sostenida. Además, en los pacientes con glucemia basal normal la tasa de desarrollo de glucemia basal alterada o diabetes mellitus tipo 2 fue significativamente menor en pacientes que alcanzaron respuesta viral sostenida en comparación con los no respondedores¹².

Tratamiento de la resistencia a la insulina en pacientes con hepatitis crónica C

La resistencia a la insulina puede tratarse mediante ejercicio físico, dieta o el uso de fármacos que mejoran la sensibilidad a la insulina. Los fármacos sensibilizantes disponibles en el mercado son las biguanidas (metformina) y las

glitazonas (pioglitazona y rosiglitazona). Existen comunicaciones aisladas que demuestran que una intervención en el estilo de vida eliminando el sedentarismo y promoviendo una dieta mediterránea ejerce un efecto beneficioso y podría mejorar las posibilidades de curación de pacientes con hepatitis C. En 32 pacientes con genotipo 1 y síndrome metabólico sometidos a dieta y ejercicio físico durante 12 semanas se comprobó una mayor tasa de respuesta viral sostenida tras tratamiento con peginterferón y ribavirina durante 48 semanas en aquellos que consiguieron mejorar el índice de resistencia a la insulina¹³.

Diseño del ensayo Clínico:

“Efecto del tratamiento de la resistencia a la insulina en la curación de la hepatitis c crónica: estudio aleatorizado, controlado y doble ciego comparando metformina, peginterferon y ribavirina frente a peginterferón+ribavirina+pl acebo”.

Se trata de un ensayo clínico (TRIC-1)¹⁴ controlado, aleatorizado y doble ciego se ha analizado el efecto de la adición de metformina a la terapia estándar en el tratamiento de la hepatitis C. En una cohorte de 123 pacientes, con hepatitis C genotipo 1 y resistencia a la insulina se administró metformina o placebo de forma concomitante a peginterferon alfa y ribavirina. En el análisis por intención de tratar la metformina mejoró la tasa de respuesta un 10 % (52% vs. 42%; p=ns. Así también, más de la mitad de los pacientes en tratamiento con metformina alcanzó un HOMA < 2 a las 24 semanas de tratamiento y este evento se asoció con las posibilidades de alcanzar respuesta sostenida a las 24 semanas de seguimiento. Por otro lado, las mujeres que recibieron metformina doblaron las posibilidades de curación en comparación con el grupo que recibió placebo 57% vs. 28%; p= 0,03. Los mecanismos por los que la metformina podría mejorar la sensibilidad al interferón y ribavirina son desconocidos. No obstante, en adolescentes se ha comprobado que la metformina induce una mayor pérdida de peso en mujeres que en varones. Por otro lado, el estudio TRIC-1 se demostró que las mujeres con metformina presentaron una mayor caída de la carga viral durante las 12 primeras semanas, significativamente superior a las mujeres sin metformina y estas diferencias no se observaron en los hombres. Por último, metformina fue bien tolerada, salvo por el desarrollo de diarrea en más de un tercio de los casos, aunque en ninguno de ellos fue necesario suspender la medicación. Dos pacientes desarrollaron hepatitis colestásica y no modificó los niveles de lactato monitorizados durante el tratamiento. Por lo tanto, añadir metformina al tratamiento antiviral con peginterferon y ribavirina es seguro, mejora la resistencia a la insulina y en mujeres puede doblar las posibilidades de curación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tosounidis TI, Kontakis GM. Clinical research: the patients' perspectives. *Injury* 2008;39:631-5.
2. McKenzie JE, Herbison GP, Roth P, Paul C. Obstacles to researching the researchers: A case study of the ethical challenges

of undertaking methodological research investigating the reporting of randomised controlled trials. *Trials* 2010;11:28.

3. Glickman SW, McHutchison JG, Peterson ED, Cairns CB, Harrington RA, Califf RM, Schulman KA. Ethical and scientific implications of the globalization of clinical research. *N Engl J Med* 2009;360:816-23.

4. Ginsberg D. The Investigator's Guide to Clinical Research. www.centerwatch.com

5. Schaefer GO, Emanuel EJ, Wertheimer A. The obligation to participate in biomedical research. *JAMA* 2009;302:67-72.

6. <http://www.ciberehd.org/>

7. Conjeevaram HS, Kleiner DE, Everhart JE, Hoofnagle JH, Zacks S, Afdhal NH, et al. Race, insulin resistance and hepatic steatosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007;45:80-7.

8. Dai CY, Huang JF, Hsieh MY, Hou NJ, Lin ZY, Chen SC, et al. Insulin resistance predicts response to peginterferon-alpha/ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 2009;50:712-8.

9. Chu CJ, Lee SD, Hung TH, Lin HC, Hwang SJ, Lee FY, et al. Insulin resistance is a major determinant of sustained virological response in genotype 1 chronic hepatitis C patients receiving peginterferon alpha-

2b plus ribavirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:46-54.

10. Romero-Gómez M, Del Mar Vitoria M, Andrade RJ, Salmerón J, Diago M, Fernández-Rodríguez CM, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2005;128:636-41.

11. Miller WG, Thienpont LM, Van Uytendaele K, Clark PM, Lindstedt P, Nilsson G, et al. Insulin Standardization Work Group. Toward standardization of insulin immunoassays. *Clin Chem* 2009;55:1011-8.

12. Romero-Gómez M, Fernández-Rodríguez CM, Andrade RJ, Diago M, Alonso S, Planas R, et al. Effect of sustained virological response to treatment on the incidence of abnormal glucose values in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2008;48:721-7

13. Tarantino G, Conca P, Ariello M, Mastrolia M. Does a lower insulin resistance affect antiviral therapy response in patients suffering from HCV related chronic hepatitis? *Gut* 2006;55:585.

14. Romero-Gómez M, Diago M, Andrade RJ, Calleja JL, Salmerón J, Fernández-Rodríguez CM, et al. Treatment of insulin resistance with metformin in naïve genotype 1 chronic hepatitis C patients receiving peginterferon alfa-2a plus ribavirin. *Hepatology* 2009;50:1702-8.