

Epidemiología traslacional ¿Lo que debemos saber como sanitarios?

Francisco Herrera Gómez^{*1,2}

* ¹ *Nefrología, Complejo Asistencial de Zamora – Sanidad de Castilla y León, Zamora, España.*

* ² *Laboratorio de Macrodatos, Departamento de Biología Celular, Histología, Farmacología, Anatomía y Radiología, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, Valladolid, España.*

Correspondencia: *Francisco Herrera-Gómez. fherrerag@saludcastillayleon.es.*

ARTICULO ESPECIAL

Por la labor que desempeñan en el tratamiento y prevención de las enfermedades, médicos, enfermeros y farmacéuticos se encuentran implicados en mejorar la atención en salud. En este sentido y conscientes de la naturaleza de un investigador sanitario, es imprescindible no descuidar, por tanto, el desarrollo de reflejos para investigar y promover la investigación en los hospitales en que trabajamos. La investigación es la fuente de mejores cuidados y asegura el bienestar de los pacientes.

No obstante, aunque muchas son las formas de investigar, en las líneas que siguen a continuación me voy a centrar en aquel tipo de investigación que convierte al conocimiento científico disponible en aplicaciones útiles para el clínico, demostrando dicha utilidad basándose en las pruebas científicas de mejor calidad [1]. Esta forma de investigar que es relativamente reciente, se ha convertido en una alternativa frente a la necesidad de mejorar la toma de decisiones frente al enfermo [2]. La investigación traslacional resulta, por tanto, un pilar importante en el que se apoya el progreso del conocimiento y una mejor atención de los pacientes.

Indistintamente al problema de salud, en los últimos años se ha subrayado el papel de la epidemiología en la traducción de los descubrimientos científicos en términos de beneficios para la salud de los enfermos [3,4]. Debido a los factores determinantes multi-nivel de la enfermedad (desde factores moleculares hasta sociales o ecológicos), la epidemiología juega un papel central en la transformación del nuevo conocimiento

generado en herramientas listas para su utilización por el clínico [5].

En este sentido y siguiendo el enfoque de la epidemiología traslacional, se distinguen dos grandes fases en las que se produce y fluye el conocimiento: una primera fase previa a los estudios clínicos, en que se transfieren los conocimientos de los mecanismos de la enfermedad adquiridos en el laboratorio para el desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico, tratamiento y prevención de las enfermedades, y una segunda fase en la que se traducen los resultados de los estudios pre-clínicos a la cabecera del enfermo, que incluye todos aquellos estudios llevados a cabo en seres humanos [6]. No obstante, este cambio importante en el paso de la investigación básica a la clínica necesita de la recuperación de todas las pruebas a favor o en contra de determinada prueba de laboratorio o clínica, tratamiento (farmacológico o no farmacológico) o procedimiento, y del resumen de las mismas en mensajes claros para el clínico [7]. Estos resúmenes son posibles gracias a la investigación basada en pruebas.

El sanitario investigador traslacional hábil en resumir pruebas clínicas se ha entrenado en el manejo de grandes cantidades de información, que presenta bajo el formato de un tipo particular de estudio: las revisiones sistemáticas y meta análisis. Estos resúmenes de pruebas son la pieza más importante en la transferencia del saber a la cabecera del paciente, por el proceso pre-definido que se sigue que obedece al método científico [8], y porque se publican como respuestas sólidas a preguntas que se plantean utilizando las pruebas de mejor calidad disponibles [8]. Las revisiones sistemáticas proveen finalmente del sustrato necesario para elaborar las guías de práctica

clínica, que son finalmente los instrumentos de ayuda para la toma de decisiones en salud.

No obstante, el proceso en que se transforma el conocimiento en herramientas clínicas útiles puede resultar complejo y prolongarse en el tiempo [9]. La situación no es la ideal teniendo en cuenta que sólo un escaso porcentaje de revisiones sistemáticas se actualiza resumiendo las nuevas pruebas que va apareciendo [10], básicamente debido a que son necesarias ciertas habilidades diferentes a las de otros investigadores tales como la inclusión de todas las pruebas relevantes [11], que no suscita un vivo interés por esta forma de investigar por su complejidad.

A efectos de campos de aplicación, un aspecto importante a mencionar es el vínculo bi-direccional que existe entre la investigación básica y la clínica [12]. La investigación básica aporta nuevos conocimientos para ayudar a los pacientes, y la clínica ofrece un campo de aplicación, de puesta a prueba, de retroinformación y de identificación de necesidades para seguir investigando, además de generar por sí misma conocimientos que se integran con los que interesan a los científicos. En este camino de doble sentido surge la necesidad de desarrollar tratamientos más idóneos, es decir más eficaces y con menos efectos adversos, y se plantea la posibilidad de poder medir esta idoneidad a través de biomarcadores. Las revisiones sistemáticas y meta análisis permiten acometer a estos objetivos de traslación [13–16].

Según la definición del Instituto Nacional para la Salud (NIH) de los Estados Unidos, un biomarcador es una característica que se puede medir de forma objetiva, y evaluar como un indicador de procesos biológicos normales, patológicos, o de la respuesta a un fármaco o intervención terapéutica [17]. Pueden tratarse de variaciones moleculares (transcriptoma, proteoma), metabolitos (azúcares, lípidos), características celulares, tisulares u orgánicas, o características físicas o mediciones fisiológicas (presión arterial, capacidad de marcha) [18]. Con la llegada de los biomarcadores ha ocurrido un cambio en la concepción de la atención en salud, y hemos pasado de un sistema de “talla única para todos” a uno más dinámico y “personalizado” [19].

Los biomarcadores son un elemento clave en la investigación basada en pruebas que busca integrar la experiencia clínica con las pruebas científicas de mejor calidad disponibles para una mejor toma de decisiones. Sin embargo, demostrar la pertinencia y reunir las pruebas necesarias para proponer formalmente un biomarcador puede ser difícil. Se debe demostrar, entre otras cosas, la validez y utilidad clínica del biomarcador que se pretende trasladar [20],

determinando qué datos se requieren, cómo pueden estos obtenerse y agruparse, y, por último, cómo crear el apoyo necesario y adecuado para analizarlos.

No obstante, en ciertos campos y para algunos grupos de sanitarios, hablar de factores de riesgo puede ser más apropiado [21,22]. Un biomarcador es una característica del paciente que se puede medir y evaluar. Como medida, un biomarcador plantea los problemas propios de la calidad de la medición tales como exactitud, precisión, fiabilidad, reproducibilidad, y la necesidad de normas y control de calidad [23]. El concepto de factor de riesgo es más amplio. Un factor de riesgo es una variable que predice un resultado determinado y puede tratarse de una circunstancia o situación social, ambiental, o ser un biomarcador. Un factor de riesgo, que también puede llamarse predictor, constituye una probabilidad medible, con un valor predictivo. Un biomarcador “de riesgo”, por tanto, si se pretende la evaluación de la eficacia y seguridad de una intervención, debiera preferirse respecto a otro tipo de marcadores de menor rendimiento [24].

Con las dificultades que plantea, el sanitario investigador traslacional debe procurar aportar de manera transparente, comprensible y detallada, las pruebas de mejor calidad respecto a los predictores de intervenciones que previsiblemente tendrán un impacto real en la atención en salud.

Mensajes importantes

Ante la pregunta específica de cuales son realmente los biomarcadores o factores de riesgo más convenientes para trasladar a la práctica clínica, el sanitario investigador traslacional, por sus destrezas en la aplicación del método epidemiológico y en investigación basada en pruebas, debe ser capaz de filtrar toda la información a la que pueda tener acceso, y clasificarla bajo parámetros de excelencia expresada en rigor científico y validez, como paso previo a la combinación de los resultados provenientes de los estudios considerados como válidos. La síntesis de las pruebas sobre determinados predictores o biomarcadores permitirá el traslado de aquellos que son los más apropiados para un tratamiento “a medida”.

El hecho de entender como esencial que los conocimientos adquiridos sean “traducidos” y se incorporen a la práctica clínica, y que estimulen nuevas iniciativas de investigación para el desarrollo y mejora del conocimiento, pone de manifiesto la necesidad de investigadores sanitarios con habilidades específicas en la transferencia del saber. El

trabajo de estos investigadores puede y debe llegar al desarrollo de un banco de pruebas o plataformas de investigación traslacional, a la cual pueda recurrir el clínico si necesita de apoyo en su toma de decisiones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schimttiel JA, Grumbach K, Selby JV. System-based participatory research in health care: an approach for sustainable translational research and quality improvement. *Ann Fam Med*. 2010 May-Jun; 8(3):256-9. <https://doi.org/10.1370/afm.1117>
2. Cabieses B, Espinoza MA. [Translational research and its contribution to the decision making process in health policies]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2011 Jun; 28(2):288-97. https://scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S172646342011000200017&lng=en&nrm=iso&tlng=en
3. Khoury MJ, Gwinn M, Ioannidis JP. The emergence of translational epidemiology: from scientific discovery to population health impact. *Am J Epidemiol*. 2010 Sep 1; 172(5):517-24. <https://doi.org/10.1093/aje/kwq211>
4. Hiatt RA. Epidemiology: key to translational, team, and transdisciplinary science. *Ann Epidemiol*. 2008 Nov; 18(11):859-61. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2008.08.006>
5. McAnaney H, McCann JF, Prior L, Wilde J, Kee F. Translating evidence into practice: a shared priority in public health? *Soc Sci Med*. 2010 May; 70(10):1492-500. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2010.01.038>
6. Sung NS, Crowley WF Jr, Genel M, Salber P, Sandy L, Sherwood LM, et al. Central challenges facing the national clinical research enterprise. *JAMA*. 2003 Mar 12; 289(10):1278-87. <https://doi.org/10.1001/jama.289.10.1278>
7. Trochim W, Kane C, Graham M, Pincus HA. Evaluating Translational Research: A Process Marker Model. *Clin Transl Sci*. 2011 Jun; 4(3):153-62. <https://doi.org/10.1111/j.1752-8062.2011.00291.x>
8. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. 1996. *Clin Orthop Relat Res*. 2007 Feb; 455:3-5.
9. Bosch-Capblanch X, Lavis JN, Lewin S, Atun R, Røttingen JA, Dröschel D, et al. Guidance for evidence-informed policies about health systems: rationale for and challenges of guidance development. *PLoS Med*. 2012; 9(3):e1001185. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001185>
10. Moher D, Tetzlaff J, Tricco AC, Sampson M, Altman DG: Epidemiology and reporting characteristics of systematic reviews. *PLoS Med*. 2007 Mar 27; 4(3):e78. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040078>
11. Cohen AM, Adams CE, Davis JM, Yu C, Yu PS, Meng W, et al. Evidence-based medicine, the essential role of systematic reviews, and the need for automated text mining tools. Proceedings of the 1st ACM international health informatics symposium. Arlington, Virginia, USA. ACM 2010: 376-380. <https://doi.org/10.1145/1882992.1883046>
12. Canadian Institutes for Health Research. About knowledge translation. Ottawa, Canada: Canadian Institutes for Health Research; 2009. (<http://www.cihr-irsc.gc.ca/e/29418.html>). (consultado el 9 Sep 2019).
13. Herrera-Gómez F, Monge-Donaire D, Ochoa-Sangrador C, Bustamante-Munguira J, Alamartine E, Álvarez FJ. Correction of Hyponatremia May Be a Treatment Stratification Biomarker: A Two-Stage Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2018 Sep 7; 7(9). pii: E262. <https://doi.org/10.3390/jcm7090262>
14. Herrera-Gómez F, Del Aguila W, Tejero-Pedregosa A, Adler M, Padilla-Berdugo R, Maurtua-Briseño-Meiggs Á, et al. The number of FoxP3 regulatory T cells in the circulation may be a predictive biomarker for kidney transplant recipients: A multistage systematic review. *Int Immunopharmacol*. 2018 Dec; 65:483-492. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.10.028>
15. Herrera-Gómez F, Del Aguila W, Tejero-Pedregosa A, Adler M, Padilla-Berdugo R, Maurtua-Briseño-Meiggs Á, et al. Data on a new biomarker for kidney transplant recipients: The number of FoxP3 regulatory T cells in the circulation. *Data Brief*. 2018 Nov 27; 21:2567-2575. <https://doi.org/10.1016/j.dib.2018.11.083>
16. Herrera-Gómez F, Vásquez-Seoane M, Del Aguila W, Martín-García D, Maurtua-Briseño Meiggs Á, González-López A, et al. Peripheral blood

- regulatory T cell counts as a predictive biomarker for the outcome of kidney transplant: A systematic review. *Med Clin (Barc)*. 2017 Dec 20; 149(12):523-535.
<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.05.008>
17. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *clin pharmacol ther*. 2001 mar; 69(3):89-95.
<https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989>
 18. Kissler A, Zechmeister-Koss I. Procedural guidance for the systematic evaluation of biomarker tests. Decision Support Document Nr. 77; 2014. Vienna: Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment. (http://eprints.hta.lbg.ac.at/1041/1/DSD_77.pdf). (consultado el 9 Sep 2019).
 19. Policy Issues for the Development and Use of Biomarkers in Health. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). 2011. (<https://www.oecd.org/health/biotech/49023036.pdf>). (consultado el 9 Sep 2019).
 20. Haddow JE, Palomaki GE. ACCE: A Model Process for Evaluating Data on Emerging Genetic Tests. In: *Human Genome Epidemiology: A Scientific Foundation for Using Genetic Information to Improve Health and Prevent Disease*. Khoury M, Little J, Burke W (eds.), Oxford University Press, pp. 217-233, 2003. (consultado 9 Sep 2019)
 21. WHO Collaborating Centre for Patient Safety Solutions. *Assuring Medication Accuracy at Transitions in Care*. Geneva: WHO, 2007. (<http://www.who.int/patientsafety/solutions/patientsafety/PS-Solution6.pdf>) (consultado el 9 Sep 2019).
 22. Coletti DJ, Stephanou H, Mazzola N, Conigliaro J, Gottridge J, Kane JM. Patterns and predictors of medication discrepancies in primary care. *J Eval Clin Pract*. 2015 Oct; 21(5):831-9.
<https://doi.org/10.1111/jep.12387>
 23. Institute of Medicine (IOM), 2010. *Evaluation of biomarkers and surrogate endpoints in chronic disease*. Washington, DC: The National Academies Press. (http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=12869). (consultado el 9 Sep 2019).
 24. Institute of Medicine (IOM), 2007. *Cancer biomarkers: The promises and challenges of improving detection and treatment*. Washington, DC: The National Academies Press. (http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=11892). (consultado el 9 Sep 2019).