



Tratamiento actual de la ascitis: un ejemplo de investigación traslacional

Current Treatment of Ascites: an Example of Translational Research

■ Juan Rodés y Antoni Trilla

En los últimos 50 años se ha producido un progreso científico extraordinario de la biomedicina, que ha permitido introducir nuevas tecnologías diagnósticas y terapéuticas, y ha conseguido mejorar la calidad y aumentar la esperanza de vida de los ciudadanos. Sin embargo, en muchas ocasiones, la transferencia de los nuevos conocimientos adquiridos en los laboratorios de investigación básica no se realiza, o se plasma, al menos aparentemente, de una forma más lenta de la esperada. Por todo ello, en los países más desarrollados se le está dando prioridad a la investigación que llamamos de *transferencia* o *traslacional*, con el objetivo de que los conocimientos básicos obtenidos se puedan *trasladar* lo antes posible a la actividad clínico-asistencial. Para cumplir este objetivo es imprescindible que haya un trabajo en equipo en el que intervengan investigadores básicos y clínicos en un proyecto común. Por tanto, la creación de equipos multidisciplinarios en los hospitales con nivel científico contrastado es una condición imprescindible para que este tipo de investigación se acompañe del éxito. Ésta es la única forma de lograr que los problemas clínicos que plantean los pacientes puedan resolverse mediante una investigación adecuada (1).

Existen numerosos ejemplos sobre los beneficios potenciales de la investigación biomédica traslacional, tanto en ensayos clínicos como en la evaluación de servicios de salud. Algunos beneficios son secundarios, como los que emanan de la investigación de nuevas indicaciones para fármacos desarrollados para otras enfermedades, que surgen de los nuevos conocimientos fisiopatológicos o clínicos obtenidos tras su comercialización. La importancia de estas indicaciones "secundarias" es, en ocasiones, tan elevada que puede representar el 40% de las ventas totales (2).

Es evidente que la investigación clínica de calidad solo es posible si la asistencia prestada es también de calidad. Además, la investigación clínica mejora la calidad profesional de los

Los autores son médicos y trabajan en la Unidad de Hepatología. Hospital Clínico. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Universidad de Barcelona (España).

médicos y en sus distintas vertientes (básica, clínica y traslacional) debe fomentarse como actividad esencial en la práctica de la medicina moderna. Los hospitales universitarios deberían desarrollar proyectos de investigación en sus tres vertientes, especialmente en la traslacional. Existen excelentes ejemplos, como los del *Clinical Research Program del Massachussets General Hospital*, iniciado en 1996, que recientemente ha publicado los resultados de sus primeros cinco años de existencia (3), o los del *Oxford University Institute for Molecular Medicine* (4).

Los propios investigadores y sus instituciones deberían desarrollar sistemas que permitiesen valorar, de forma metodológicamente correcta, los resultados finales de la investigación biomédica realizada. De esta forma, se puede responder adecuadamente a las demandas de la sociedad en su conjunto, así como a los organismos que financian la investigación y a los gestores de los hospitales o de la administración sanitaria, que en ocasiones cuestionan la utilidad de la investigación biomédica (5). Específicamente, los hospitales deben hacer un esfuerzo para identificar el coste y los resultados de los proyectos de investigación y sus efectos sobre la organización y la prestación de servicios (retorno o *payback*), a la vez que definen y aplican un plan de difusión y transferencia de la tecnología y resultados de los proyectos al resto de la organización.

El concepto de retorno de la investigación y desarrollo tecnológico es multidimensional y se basa en las premisas siguientes: a) el retorno es el valor o beneficios que se derivan de esta inversión; b) la investigación biomédica es una inversión de futuro, y c) su evaluación formal es útil para justificar las inversiones en investigación y ayuda a priorizar las inversiones futuras en I+D.

Los aspectos básicos de retorno de la investigación biomédica son: a) génesis del conocimiento, valorado mediante medidas bibliométricas tradicionales y a través de la evaluación por pares (*peer-review*); b) posibles beneficios futuros de la investigación, por ejemplo, la delimitación de nuevos objetivos; c) posibles beneficios para el sistema sanitario, entre los que apuntamos los siguientes: reducción de costes, mejora en la prestación de servicios sanitarios, mejora en el proceso de toma de decisiones, mejora de la salud y mayor equidad; y d) beneficios económicos de más alcance, esto es, los derivados de las patentes y la explotación comercial.

Cada institución, por lo tanto, debe disponer de un sistema para evaluar formalmente los resultados secundarios de la investigación clínica. Esta evaluación incluye aspectos como las citas recibidas de los artículos de investigación publicados, la inclusión de tales artículos en revisiones sistemáticas de tipo general, la introducción de los resultados de la investigación en las guías de práctica clínica, la posible influencia que la investigación haya tenido en la práctica médica y el análisis económico (habitualmente, coste-efectividad) de la misma, incluyendo también los beneficios finales para la salud de los ciudadanos y los pacientes, así como la influencia en la eficiencia y equidad de los servicios sanitarios que proporciona la institución. Todas ellas son, de algún modo, medidas de la *traslación* de la investigación.

Un ejemplo

El tratamiento actual de la ascitis de los pacientes cirróticos es un ejemplo que puede ilustrar cómo una investigación biomédica de calidad puede demostrar claramente sus beneficios, derivados de la traslación de los resultados a la práctica médica (6).

En el año 1975 se constituyó un equipo de investigación multidisciplinar formado por investigadores clínicos y básicos en la Unidad de Hepatología del Hospital Clínico y Provincial de la Universidad de Barcelona, con el objetivo de profundizar en el conocimiento de la fisiopatología, clínica y el tratamiento de las complicaciones de la cirrosis hepática. Debemos recordar aquí que la cirrosis hepática es una de las enfermedades más prevalentes en España, y que la ascitis es su complicación más frecuente asociándose a un grave pronóstico. De acuerdo con los mecanismos que se creían que eran los responsables de su formación, la paracentesis estaba proscrita porque se pensaba que podría inducir a un empeoramiento de la hipovolemia efectiva y, por tanto, facilitar la aparición de una insuficiencia renal (síndrome hepatorenal), complicación muy grave que conducía a la muerte en el 100% de los casos. Por todo ello, el tratamiento se basaba en la combinación de una dieta baja en sodio y en la administración de diuréticos. Sin embargo, este tratamiento tenía serios inconvenientes. En primer lugar, dado que la reabsorción de la ascitis es un proceso cuya velocidad está limitada, el abordaje clínico de pacientes con cirrosis y ascitis requería habitualmente hospitalizaciones muy prolongadas (6 semanas), para evitar que la pérdida de peso excesivamente rápida se asociase a hipovolemia e insuficiencia renal. En segundo lugar, la administración de diuréticos se asociaba a un índice muy elevado de complicaciones (30%), especialmente desarrollo de encefalopatía hepática, trastornos electrolíticos e insuficiencia renal. Finalmente, el 10% de los pacientes no respondían al tratamiento diurético o desarrollaban complicaciones que impedían el empleo de estos fármacos.

Los trabajos realizados por nuestro grupo de investigación permitieron precisar mucho mejor la fisiopatología de la ascitis. Se demostró que su causa fundamental era una intensa vasodilatación esplácnica secundaria a la hipertensión portal. Esta intensa vasodilatación esplácnica produce a su vez una marcada hipotensión arterial, que es un potente estímulo para la activación de los sistemas vasoconstrictores renales. El aumento de la actividad de estos sistemas vasoconstrictores es causa de un incremento de la tensión arterial pero, además, ocasiona un descenso de la perfusión sanguínea renal y, en consecuencia, aparece un aumento de la retención renal de agua y sodio, que en casos más avanzados se traducen en una insuficiencia renal.

Así, esta nueva hipótesis patogenética permitió diseñar nuevas aproximaciones terapéuticas. A partir de estos trabajos, la paracentesis terapéutica asociada al empleo de albúmina intravenosa se ha convertido en la opción terapéutica más eficaz para los pacientes con ascitis, debido a su disponibilidad, facilidad de empleo, mayor eficacia clínica y menor índice de complicaciones al compararla con los diuréticos. Por ello, la paracentesis terapéuti-

ca asociada a la infusión de albúmina es actualmente el tratamiento de elección inicial para los pacientes cirróticos con ascitis en la mayoría de los centros de todo el mundo, con mejor efectividad y menor riesgo de complicaciones, asociándose incluso a una menor mortalidad.

Otras investigaciones realizadas por el mismo grupo de investigadores, y de acuerdo con la patogenia de la ascitis antes expuesta, han permitido demostrar que el empleo de vasoconstrictores —que actúan principalmente en el área esplácnica (terlipresina)— asociados a la infusión intravenosa de albúmina es capaz de revertir el síndrome hepatorenal en el 60% de los casos. Ello significa que estos pacientes pueden llegar a ser trasplantados en unas condiciones clínicas mucho más favorables. Hay que apuntar que hace muy pocos años dichos pacientes morían en dos semanas. En un análisis reciente se ha demostrado también que la relación coste-eficacia de la paracentesis con albúmina es más favorable que la administración de diuréticos y permite, además, el uso más eficiente de los recursos hospitalarios (camas).

Los trabajos publicados por nuestro grupo de investigación han recibido más de 2.500 citas desde las primeras publicaciones y se han empleado en revisiones sistemáticas (7). Asimismo, han constituido la base científica para el desarrollo de guías de práctica clínica y se han convertido en el estándar de referencia de tratamiento de la mayoría de los hospitales. Han demostrado, además, que los resultados, en el caso de ser aplicados en la práctica, son más coste-efectivos que el tratamiento tradicional, y que la institución realiza —como acabamos de apuntar— un uso más eficiente de sus recursos, lo que redundará en una mejora de la equidad del sistema, al facilitar el empleo alternativo de recursos limitados.

Este es, a nuestro juicio, un ejemplo claro de que la coordinación de todos los tipos de investigación (básica y clínica) es esencial, ya que consigue mejorar la asistencia clínica al permitir una más rápida incorporación de los nuevos conocimientos generados a la práctica cotidiana.

Bibliografía

1. Rodés J, Trilla A. Investigación clínica del laboratorio al paciente. *Med Clin (Barna)* 2003; 121:189-191.
2. Gelijns AC, Rosenberg N, Moskowitz AJ. Capturing the unexpected benefits of medical research. *N Engl J Med* 1998; 339:693-638.
3. Crowley WF, Their SO. A Program to facilitate clinical research in an ACH: the first five years. *Acad Med* 2001; 76:403-409.
4. Horton B. From bench to bedside... research makes the translational transition. *Nature* 1999; 402:213-215.
5. Kirschner MW, Marincola E, Teisberg EO. The role of biomedical research in health care reform. *Science* 1997; 266:133-140.
6. Ginès P, Cárdenas A, Arroyo V, Rodés J. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 2004; 350:1646-1654.
7. Center for Evidence Based Medicine Oxford (UK). Disponible en: <http://cebm.jr2.ox.ac.uk/cats/ascites-tap-vs-diuretics-rx.html>.