

# Introducción a la investigación de la EM

Mark Freedman, Director de la Unidad de EM, Universidad de Ottawa, Canadá

Desde hace tiempo, el método científico ha sido el camino aceptado para organizar un proyecto de investigación. Comienza con una observación o un hecho curioso y continúa con varias explicaciones posibles (correctas o equivocadas). Un investigador debe elegir una de éstas, o como mucho las tres principales, y luego establecer el marco de trabajo para probar o refutar que cualquiera de estas posibles explicaciones es correcta. Esto se llama plantear una hipótesis. En general, la pregunta se plantea de manera negativa ya que es más fácil probar que algo "no es" que probar que algo "es". De modo que si alguien piensa que algo es más grande, mejor o más fuerte que otra cosa, plantearán la hipótesis de que ambos son iguales. Si se prueba que no lo son, entonces la hipótesis se rechaza. Este es el motivo por el que el método científico incluye controles y contrapesos para asegurar que si se rechaza una hipótesis, sea por el motivo correcto.

## La investigación de la EM

Así que, ¿cómo se aplica esto a la causa o tratamiento de la EM? ¿Cómo procedería un científico para probar la causalidad? Esto requeriría varias etapas importantes ya que muchas cosas pueden estar asociadas a la EM de manera fortuita, pero no tener nada que ver con su causa.

Pongamos un ejemplo: ¿Es más probable que las personas con EM tengan pecas? Ya es sabido que la EM se observa predominantemente en caucásicos y como se vincula más

las pecas a los caucásicos, ¿eso significa que las pecas causan la EM? Solo cuando una vinculación es clara y existe una manera convincente en la que esta vinculación de hecho cause el daño, sería ético considerar una intervención para corregir las "anomalías". ¿Puede usted imaginarse quitándose las pecas por una vinculación con la EM? Es difícil de entender cómo las pecas pueden tener algo que ver con la EM. Sin embargo, por inverosímil que suene, las células de la piel que contienen pigmentos están estrechamente relacionadas con las células cerebrales y es posible que cualquiera sea el factor que estimula a las células de los pigmentos a generar pecas, también estimule al sistema inmunitario a atacar la mielina.

## Fases de un ensayo clínico

Los tratamientos o fármacos propuestos para la EM deben pasar por las etapas de un ensayo. En la fase I, se administra el fármaco o tratamiento propuesto a personas sin EM para descubrir las dosis que son tolerables y relativamente libres de efectos secundarios; luego se administra a personas con EM para asegurarse que no son propensas a diferentes problemas. Una vez que se acuerda en la dosis o procedimiento tolerables, debe existir alguna indicación de que el fármaco o tratamiento tendrá algún efecto en la EM antes de administrarlo a miles de personas. Esta es la fase II. Por ejemplo, nunca ha existido un tratamiento para reducir los ataques que no haya podido disminuir la actividad de la enfermedad medida en un estudio de IRM. Por este motivo, los científicos muchas veces realizan estudios menores en el que el resultado primario no son los ataques, que requieren más tiempo y un número mayor de personas con EM para su verificación, sino los resultados de las IRM. Si puede demostrarse que un fármaco o tratamiento disminuye la actividad en una IRM, existe una buena probabilidad de que también disminuya los ataques.

En la fase III del ensayo clínico, un grupo recibirá el tratamiento y el otro un tratamiento "simulado" o placebo. Es esencial que ninguno sepa el tratamiento que está recibiendo, por lo que se divide a los sujetos en dos grupos de manera aleatoria. A ambos se les hace entonces un cuidadoso seguimiento para asegurarse que se mantenga la característica "ciega" del estudio. Debido a que el investigador muchas veces puede darse cuenta de quién recibe el fármaco (debido a análisis de sangre



anormales o por escuchar los efectos secundarios), la persona que decide si se ha presentado o no un ataque debe ser una persona que no tenga otros conocimientos sobre ese individuo. El estudio entonces continúa hasta que se presenten suficientes ataques para distinguir si el tratamiento marca una diferencia.

La capacidad de mostrar el efecto del tratamiento cuando realmente está ahí se llama la “potencia” del experimento. ¿Qué sucede si las personas bajo estudio son muy pocas o si se cuenta con muchas personas pero pocos ataques? Se diría que un estudio así es de “baja potencia” porque las probabilidades de rechazar la hipótesis (de que no haya diferencias) son bajas aunque es posible que existiera un efecto por el tratamiento. En general, los investigadores determinan las cantidades en base a lo que ellos creen que sería el efecto del tratamiento o en cuánto mejor se encontraría el grupo tratado en relación al del placebo. Lo típico es que si se considera que el tratamiento llevará a una mejoría del 50 por ciento, entonces el experimento debería poder demostrar dicha diferencia con una probabilidad de al menos 80 por ciento. Dicho de otra manera, si se cuenta con suficientes participantes y ataques, entonces las probabilidades de encontrar una diferencia de al menos 50 por ciento, si es que existe, sería mayor al 80 por ciento.

La fase final de la investigación (fase IV) implica estudiar lo que sucede cuando un tratamiento de un fármaco es aprobado, liberado y utilizado por médicos. Esta fase asegura que no surjan sorpresas en la práctica clínica. Algunos recopilan información de seguridad mientras que otros estudios recopilan información sobre el tipo de individuos que obtienen mejores beneficios con un fármaco en particular en comparación con otros.

### Consideraciones éticas

Es imperativo que durante todo este proceso de investigación, la realización de ensayos clínicos respete la dignidad de los participantes. Un estudio bien realizado tiene buenas posibilidades de convertirse en algo importante sin tener que negar a los individuos otro tratamiento ni minimizar los efectos secundarios o las complicaciones. Los consejos de ética deben revisar los protocolos y aprobarlos en base a la “equiponderación”, lo que significa que aquellos que participan en el estudio no son expuestos desmedidamente a riesgos a cambio de un beneficio mínimo. Realizan una revisión del proceso de consentimiento informado y se aseguran de que el estudio haya sido bien explicado y que no se haya hecho excesivo hincapié en los posibles beneficios. Pero sobre todas las cosas, se aseguran de que se haya explicado claramente la exposición a los posibles riesgos.

En gran parte del mundo actual, además de los roles de los consejos de ética, los investigadores médicos y el personal involucrado en una investigación clínica debe realizar una capacitación sobre buenas prácticas clínicas. Esto asegura que todos los involucrados entiendan lo que se requiere para proteger los derechos de las personas participantes y tratar cualquier evento adverso en el curso de un estudio.

### Progreso en las investigaciones sobre la EM

El campo de las investigaciones sobre la EM ha prosperado en el correr de las últimas décadas. Se están poniendo a prueba nuevos tratamientos de manera rápida gracias a procesos de investigación bien definidos. La comprensión de las IRM ha pasado de la arena de la investigación a la práctica diaria en el diagnóstico de EM, lo que permite una identificación temprana. Otras herramientas de investigación se están abriendo camino en los ensayos clínicos y probablemente lo hagan pronto en la práctica clínica. Por ejemplo, la tomografía de coherencia óptica puede ofrecer un método menos invasivo para evaluar la cantidad de lesiones nerviosas presentes en el sistema nervioso central mediante la observación del ojo y las fibras que ingresan en el nervio óptico. Las imágenes avanzadas junto con estudios patológicos correlativos han mostrado que nuestro concepto de inflamación puede no ser correcto; en vez de desaparecer o consumirse con el avance de la enfermedad, simplemente cambia y se vuelve más difusa con un tipo de respuesta inmunitaria diferente. Esto significa que las medidas que apuntan a refrenar la inflamación en las primeras fases de la enfermedad deben cambiar para abordar la inflamación de la enfermedad progresiva.

También nos hemos alejado del concepto de que la EM es primariamente una enfermedad de sustancia blanca (axones mielinizados), con el descubrimiento de que la sustancia gris (cuerpos celulares neuronales y células gliales) está muy involucrada y puede bien ser el determinante más importante de discapacidad. El siguiente desarrollo de importancia será un “biomarcador” que con una simple prueba podría indicar si la enfermedad está mejorando o empeorando y ayudaría a dirigir el tratamiento.

Los artículos en esta edición de MS in focus ofrecen un vistazo a las principales áreas de investigación de la EM que están siendo exploradas en la actualidad, la importancia de la investigación cualitativa, la investigación sobre el diagnóstico y monitoreo, los últimos desarrollos en la investigación de rehabilitación así como los modos para entender los resultados de las investigaciones.