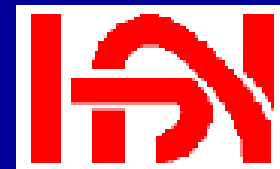


*Principios de Investigación en Medicina y Cirugía*  
METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

# INVESTIGACIÓN: ¿CLÍNICA O BÁSICA?




Dra. Angela Hernández Martín  
Dematología  
*Hospital General Yagüe. Burgos.*



## INVESTIGACIÓN: ¿CLÍNICA O BÁSICA?

The  
Human  
Embryo

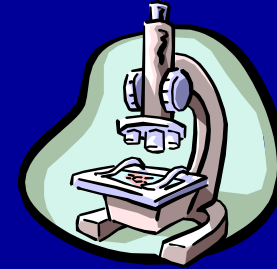


This movie has been "constructed" from the Kyoto collection of human Carnegie stages. The embryo on this current page is actual size for stage 23.

Cell Biology Lab  
Anatomy, UNSW @M.A. Hill

<http://anatomy.med.unsw.edu.au/cbl/embryo/images/carnegie.gif>

# INVESTIGACIÓN: ¿CLÍNICA O BÁSICA?



INVESTIGACIÓN: ¿CLÍNICA O BÁSICA?

# INVESTIGACIÓN BÁSICA

- **Objetivo:** EXPLICAR PARA APLICAR
- **Modelos de experimentación**
- **Premisas**
- **Proyecto Genoma Humano**

INVESTIGACIÓN: ¿CLÍNICA O BÁSICA?

# INVESTIGACIÓN BÁSICA

Premisas

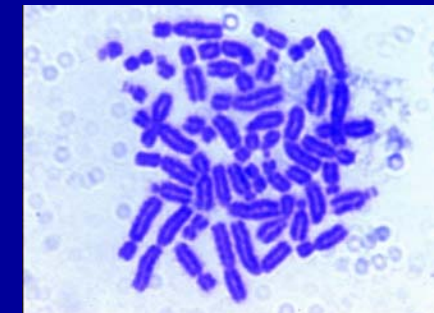
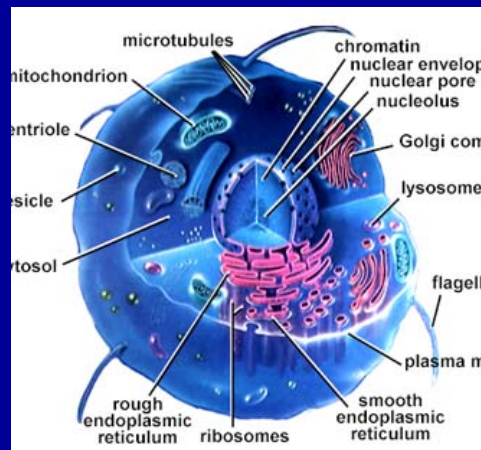
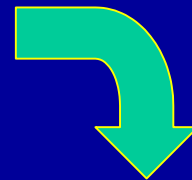


*Dra. Angela Hernandez Martin*

INVESTIGACIÓN: ¿CLÍNICA O BÁSICA?

# INVESTIGACIÓN BÁSICA

Proyecto Genoma Humano



INVESTIGACIÓN: ¿CLÍNICA O BÁSICA?

# INVESTIGACIÓN BÁSICA

Proyecto Genoma Humano

- Mapa genético de los cromosomas (marcadores)
- Mapa físico de los genes
- Decodificación de los pares de bases

INVESTIGACIÓN: ¿CLÍNICA O BÁSICA?

# INVESTIGACIÓN BÁSICA

Inconvenientes de LPGH

- ¿Lo queremos saber?
- ¿Será confidencial?
- ¿Cuál será el coste?



INVESTIGACIÓN: ¿CLÍNICA O BÁSICA?

# INVESTIGACIÓN BÁSICA

## Metodología de la investigación genética

- Paciente con una enfermedad incurable
- Detección de la alteración
- Búsqueda de los marcadores de la enfermedad (mapa genético)
- Una vez detectado el cromosoma implicado
  - a) se buscarán en los hermanos del paciente (diagnóstico prenatal)
  - b) en otros individuos (detección de portadores)
- Secuenciación del gen y comparación con una base de datos.
- Determinación de la proteína que codifica y su papel fisiológico
- Sustitución de la proteína anormal por la normal.

INVESTIGACIÓN: ¿CLÍNICA O BÁSICA?

# INVESTIGACIÓN BÁSICA

## Resultados

- Identificación de enfermos
- Identificación de portadores / riesgos
- Búsqueda de soluciones

INVESTIGACIÓN: ¿CLÍNICA O BÁSICA?

## INVESTIGACIÓN BÁSICA “NO DIRIGIDA”

- Grupos de investigación básica no clínica
- Teorías científicas *generales*
- Fundamentales en otros estudios

INVESTIGACIÓN: ¿CLÍNICA O BÁSICA?

# INVESTIGACIÓN CLÍNICA

- Farmacológica:

ENSAYOS CLÍNICOS

- Epidemiológica

MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA

INVESTIGACIÓN: ¿CLÍNICA O BÁSICA?

# INVESTIGACIÓN CLÍNICA

## ENSAYOS CLÍNICOS

### FASE I

- . Seguridad
- . 20-100 personas
- . Duración: meses
- . Pasan: 70%

### FASE II

- . Eficacia
- . > 100 personas
- . Hasta 2 años
- . Pasan: 33%

### FASE III

- . Efectividad
- . Cientos/miles pac.
- . Años
- . Pasan: mayoría f.II

### FASE IV

- . Eficacia largo plazo
- . Calidad de vida
- . Coste-efectividad
- . Comparación post-marketing

*Dra. Angela Hernández Martín*

INVESTIGACIÓN: ¿CLÍNICA O BÁSICA?

# INVESTIGACIÓN CLÍNICA

MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA

Empleo sistemático, científico y explícito de la mejor evidencia de la que se dispone para tomar las decisiones más convenientes para nuestro paciente

DETERMINAR LA FORMA DE ATENCIÓN MÁS EFICAZ

INVESTIGACIÓN: ¿CLÍNICA O BÁSICA?

# INVESTIGACIÓN CLÍNICA

MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA

## Premisas

- Planteamiento de la pregunta
- Búsqueda bibliográfica
- Valoración crítica de la literatura
- Aplicación práctica de los resultados

INVESTIGACIÓN: ¿CLÍNICA O BÁSICA?

# INVESTIGACIÓN CLÍNICA

MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA

Valoración crítica de la literatura

- Hipótesis de trabajo clara
- Definición de la población estudiada
- Establecimiento de variables
- Analizar si las muestras son representativas
- Conexión entre objetivos, variables y conclusiones

VALIDEZ Y UTILIDAD

*Dra. Angela Hernández Martín*



INVESTIGACIÓN: ¿CLÍNICA O BÁSICA?

# INVESTIGACIÓN CLÍNICA

MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA

Tipos de estudio

Nivel de evidencia

Intervención

- |   |   |
|---|---|
| 1 | ECC aleatorios con control $\alpha$ y poder estadístico<br>META-ANÁLISIS                      |
| 2 | ECC sin control $\alpha$ o sin poder estadístico<br>Revisiones sistemáticas (no-metaanálisis) |
| 3 | ECC no aleatorios<br>Estudios de cohorte  |
| 4 | Estudios de casos-control, cohorte histórica, a/d   |
| 5 | Series de casos, opinión experta,...  |

*Dra. Angela Hernández Martín*

INVESTIGACIÓN: ¿CLÍNICA O BÁSICA?

# INVESTIGACIÓN CLÍNICA

## Resultados

- **Identificación de estándares diagnósticos y terapéuticos**
- **Tom a de decisiones fundadas científicamente**
- **Política de orientación de costes**

**INVESTIGACIÓN: ¿CLÍNICA O BÁSICA?**

# **CASO PRÁCTICO**

*Dra. Angela Hernandez Martin*

# ICTIOSIS LIGADA AL CR. X

Herencia ligada al cromosoma X



Sólo en varones  
Mujeres portadoras

Déficit del enzima SULFATASA ESTEROIDEA



Departamento de Dermatología  
Hospital Universitario de  
Salamanca

*Dra. Angela Hernandez Martin*



*Dra. Angela Hernandez Martin  
Hospital General Yag. e  
Burgos*



*Dra. Angela Hernandez Martin  
Hospital General Yag. e  
Burgos*





*Dra. Angela Hernández Martín  
Hospital General Yag. e  
Burgos*

LA ICTIOSIS X

DESPUÉS DE LA

INVESTIGACIÓN CLÍNICA

- Nacimiento por cesárea / parto instrumental
- Inicio antes del primer año de vida
- Escamas grandes, oscuras y adheridas
- Respeto flexural
- Afectación del polo cefálico en la niñez
- Mejoría con la edad y en verano
- Alteraciones extracutáneas asociadas
  - » Oculares
  - » Gonadales
  - » Neurológicas
  - » Casuales (S. Poland, atopia, displasia de cadera)

*Dra. Angela Hernández Martín*





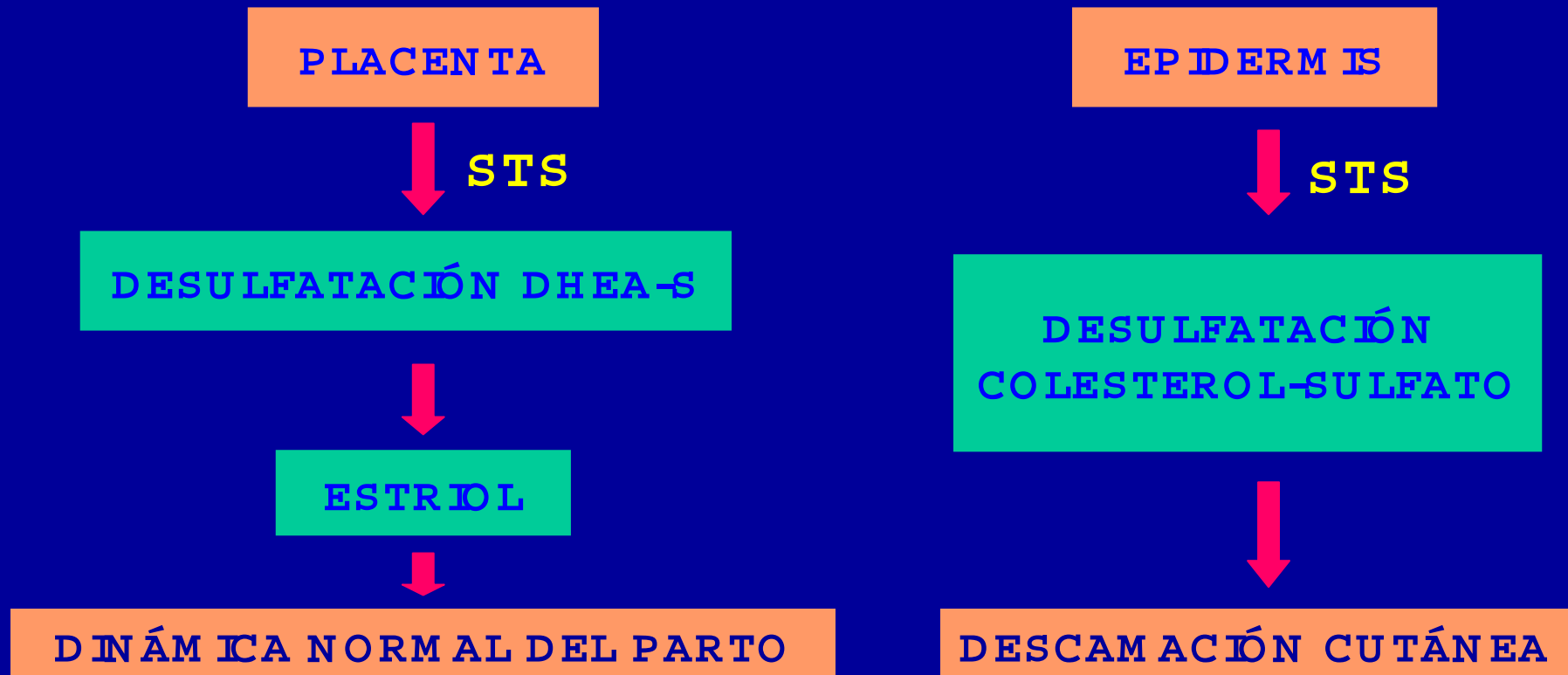
Departamento de Dermatología  
Hospital Universitario de Salamanca



*Dra. Angela Hernández Martín  
Hospital General Yag. e  
Burgos*

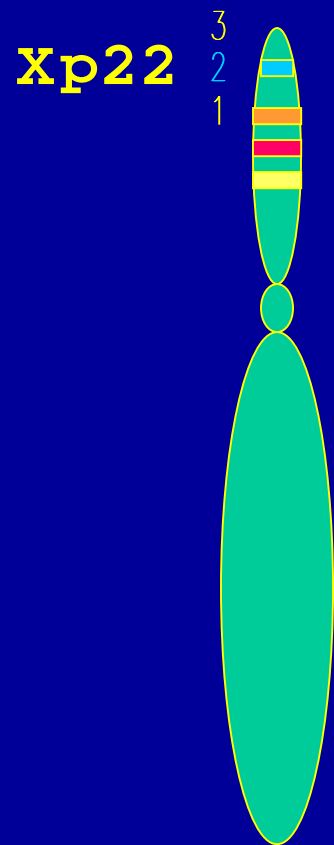
# INVESTIGACIÓN BÁSICA EN LA ICTIOSIS X

## ENZIMA SULFATASA ESTEROIDEA (STS)



GEN DE LA STS

# ESTRUCTURA BIOMOLECULAR



- Escapa a la inactivación de Lyon
- Homología con el cromosoma Y
- Deleciones genéticas muy frecuentes

# ICTIOSIS X

## ALTERACIONES BIOMOLECULARES

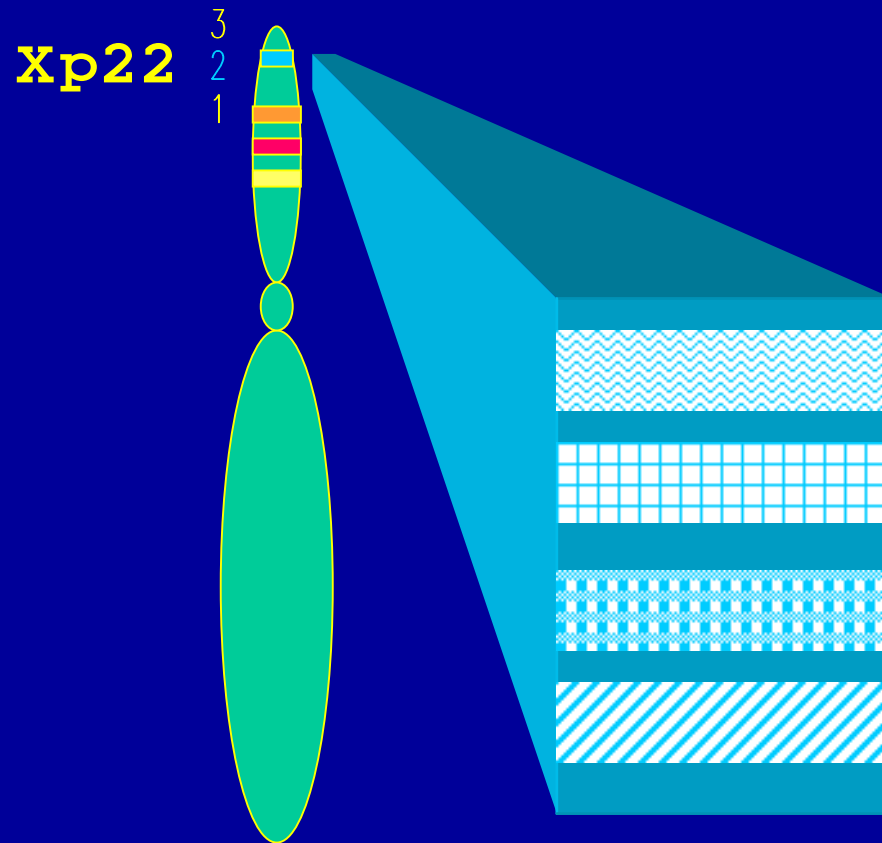


- Deleciones totales: > 90%
- Deleciones parciales: 10 casos
  - 6 en el extrem o 3'
  - 3 en el extrem o 5'
  - 1 intragénica (2-5)
- Mutaciones puntuales: 9 casos

ICTIOSIS X

SÍNDROMES DE

# SOLAPAMIENTO GENÉTICO



Condrodisplasia  
puntata

Retraso mental

Sulfatasa esteroidea

Síndrome de Kallman

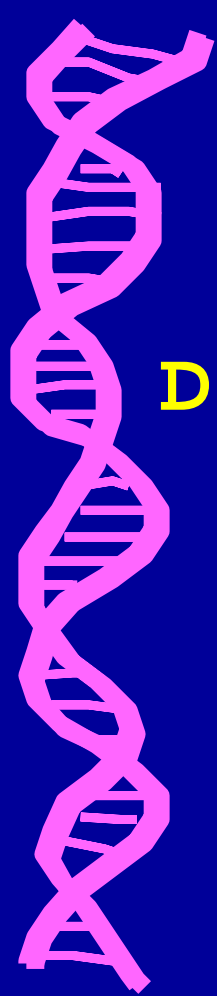
# ICTIOSIS X

## MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

- Métodos bioquímicos
  - Directos, indirectos, electroforesis.
- Diagnóstico genético:
  - Southern blot
  - PCR
  - Secuenciación
- Diagnóstico de portadoras
  - Densitometría
  - FISH
- Diagnóstico prenatal

# SOUTHERN BLOT

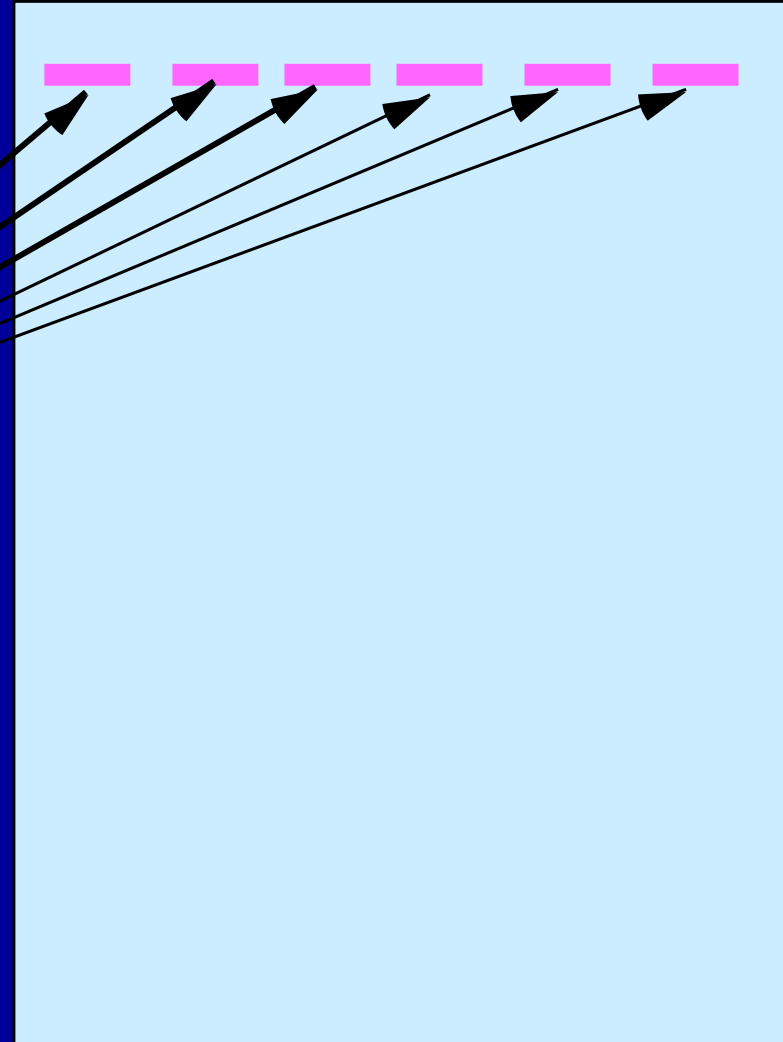
# Gel de Agarosa



Digestión



(-)



(+)

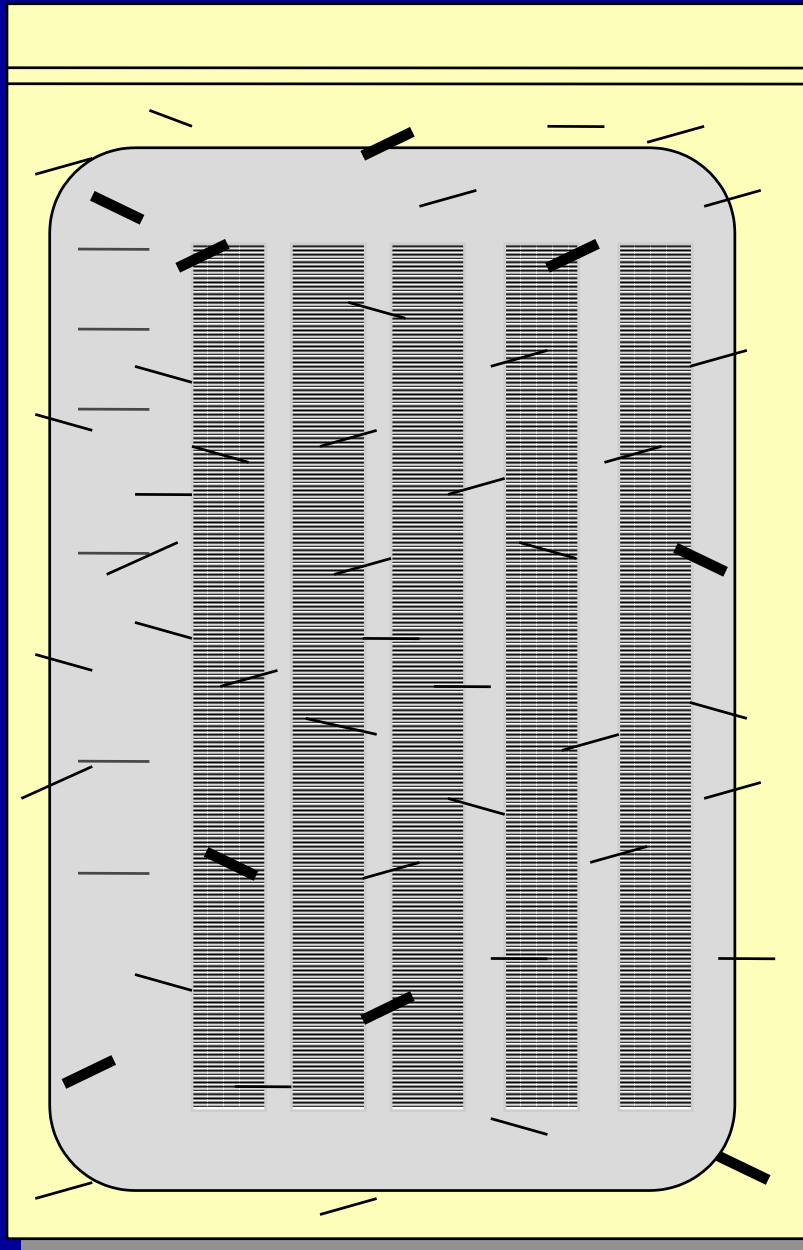
# SOUTHERN BLOT

## Transferencia de ADN

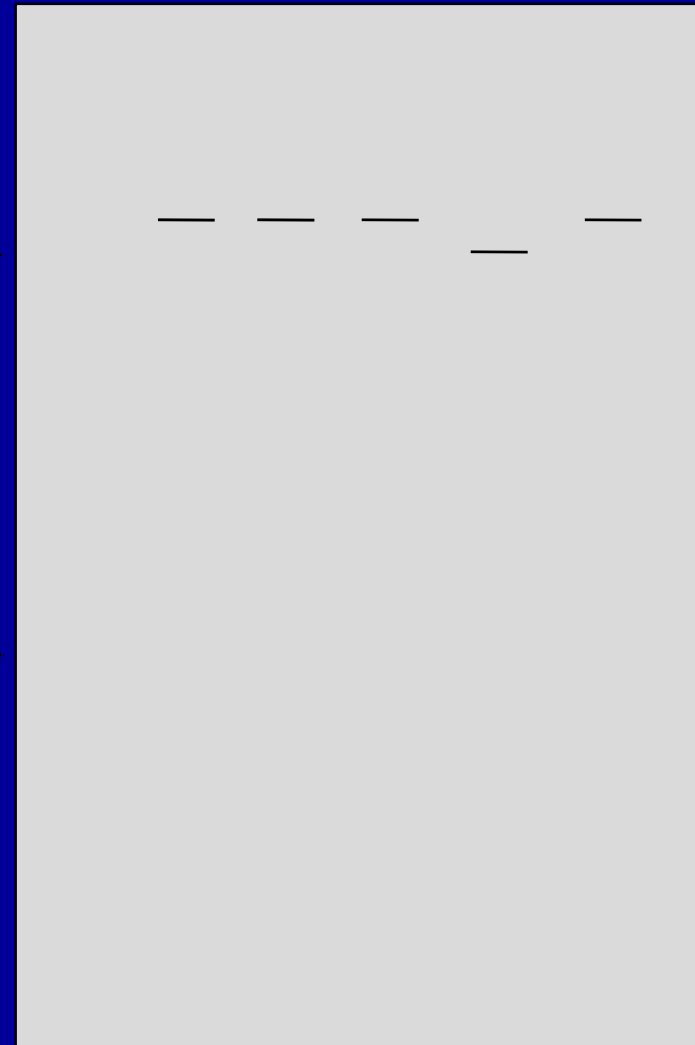




# Híbrida



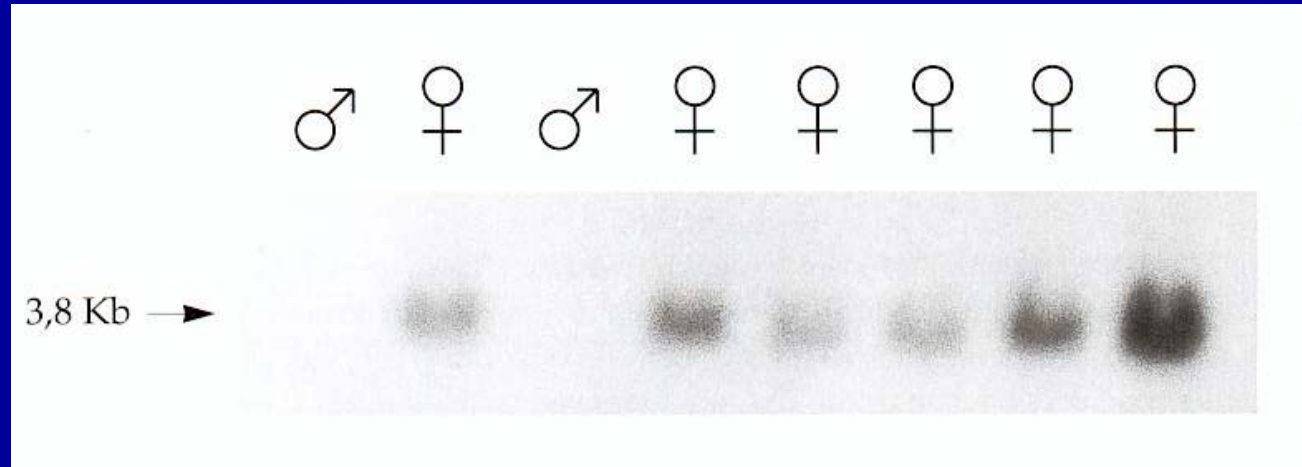
# Autorradiografía



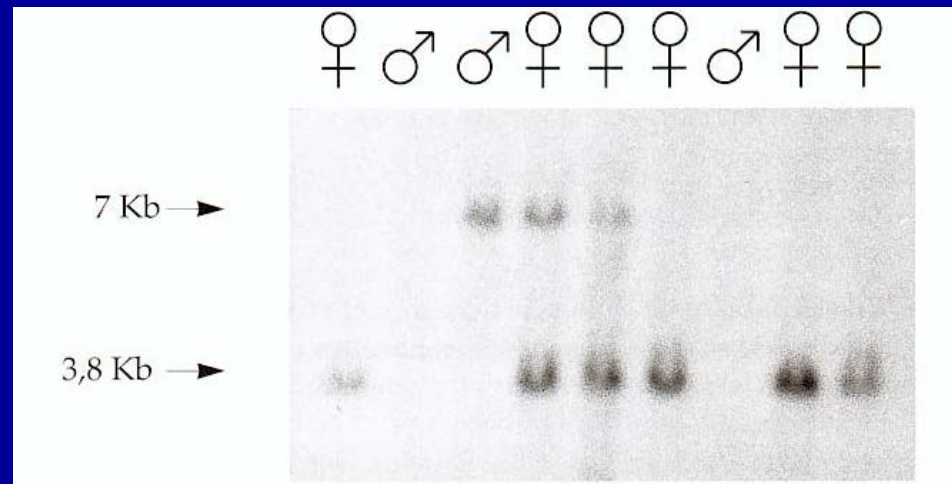
ICTIOSIS X

# SOUTHERN BLOT

Deleciones  
totales

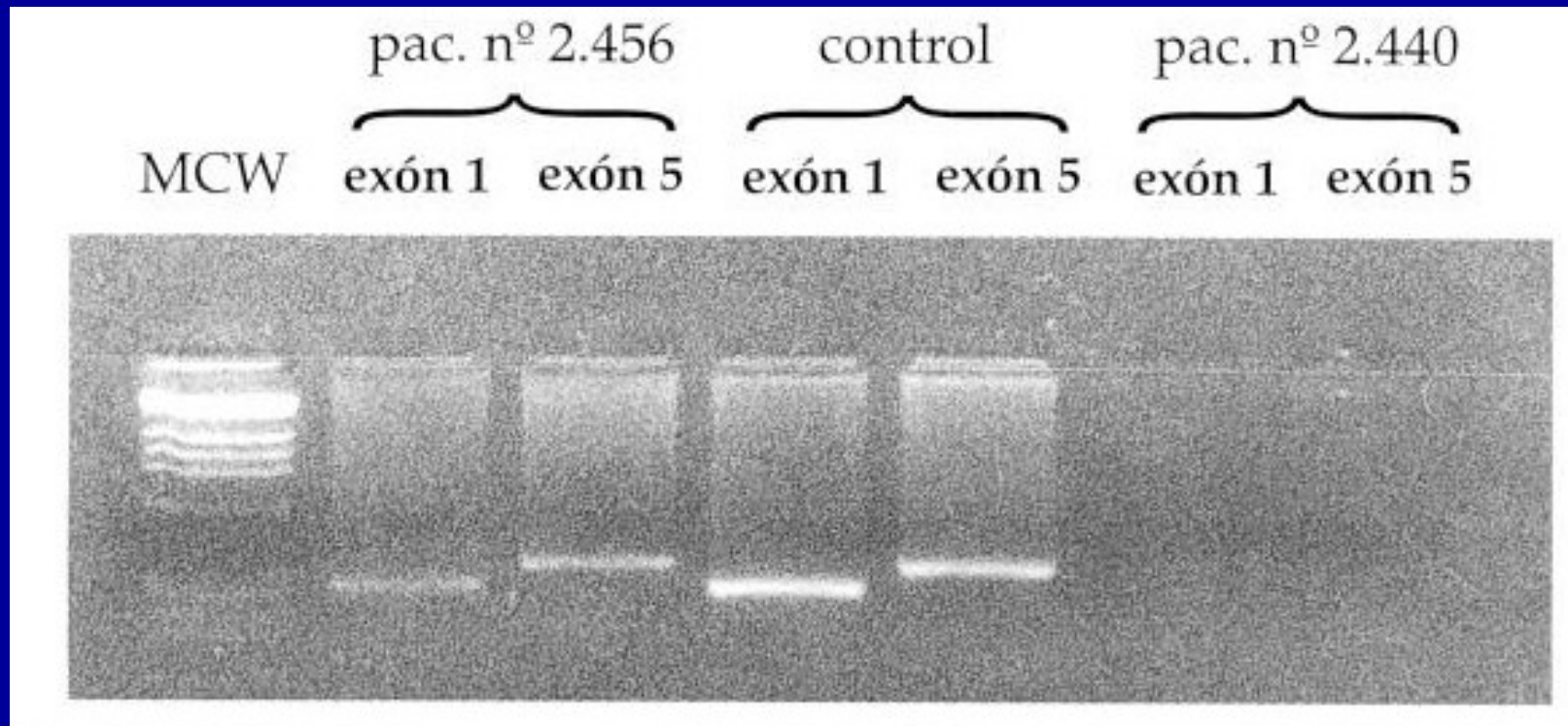


Deleciones parciales



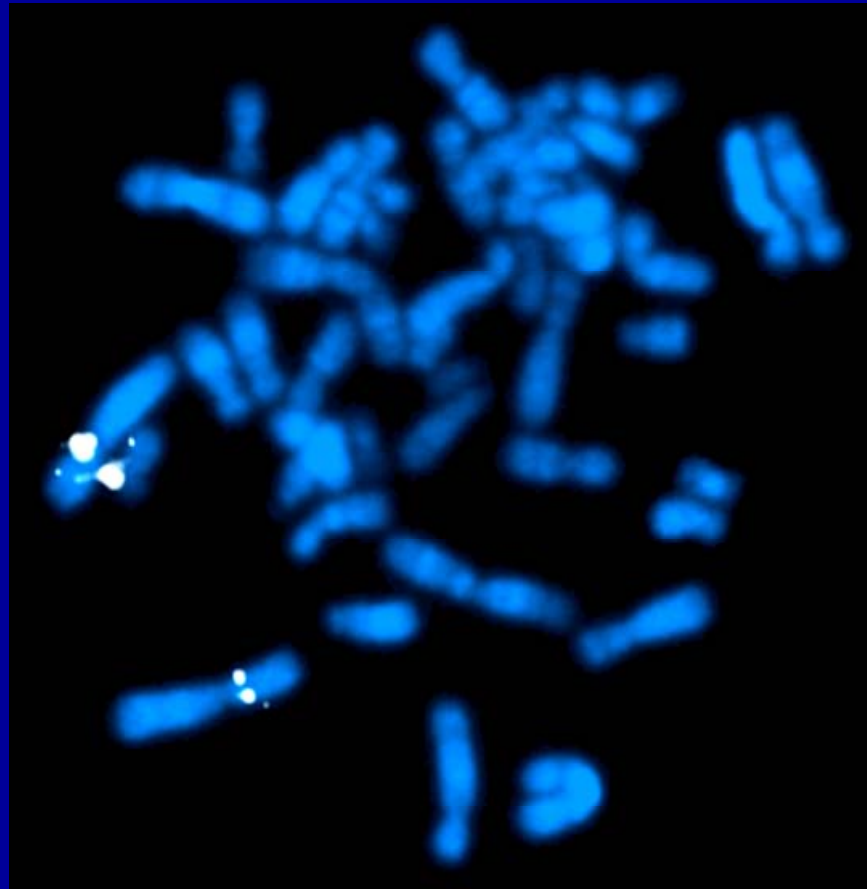
# ICTIOSIS X

## PCR



ICTIOSIS X

**FISH** (fluorescence *in situ* hybridization)



*Dra. Angela Hernandez Martin*

LA ICTIOSIS X

DESPUÉS DE LA

INVESTIGACIÓN BÁSICA

- Métodos diagnósticos accesibles
- Mejor caracterización genética cada día
- Diagnóstico prenatal y de portadoras
- Nuevos tratamientos: Liarozol, terapia genética...
- SE DESCARTAN OTRAS ENFERMEDADES

*Dra. Angela Hernandez Martin*

# INVESTIGACIÓN: ¿CLÍNICA O BÁSICA?

Curiosidad

Actitud crítica

Buscar explicaciones

SIEMPRE HAY ALGUIEN QUE PUEDE AYUDARNOS



Dra. Angela Hernández Martín  
*Dermatología. Hospital General Yag. e. Burgos*

