

¿Por qué tan pocos ensayos clínicos en atención primaria?

G. Grandes

Mientras uno de cada 6 artículos originales publicados en *The New England Journal of Medicine* en los últimos 6 años fue un ensayo controlado aleatorio, este diseño sólo se utilizó en un 7% de los publicados en *The British Journal of General Practice*, y sólo en el 2% de los de *Atención Primaria*. Dado que este es el diseño más válido para evaluar la eficacia de un nuevo tratamiento^{1,2}, su escaso uso en atención primaria puede reflejar el desánimo de los médicos de familia a la hora de enfrentarse a las dificultades metodológicas de este tipo de estudios. Quede claro que me refiero a estudios cuya pregunta de investigación surge del profesional de atención primaria, no al reclutamiento de pacientes para ensayos clínicos de los laboratorios farmacéuticos.

Lo primero: un espíritu innovador

El germen de un ensayo clínico está en una nueva idea, un nuevo «invento» para abordar un problema de salud. La actitud innovadora surge del estudio y la dedicación a una determinada línea de trabajo; de los conocimientos acumulados y de la imaginación; de cultivar una actitud inquisitiva, observadora y curiosa hacia la propia práctica clínica. Es desalentador constatar que el 13% de 635 médicos de atención primaria, encuestados en un es-

tudio de nuestra unidad de investigación, señalaron no leer habitualmente ninguna revista médica. Pero entre el 87% restante algunos se estarán preguntando si cierto programa logrará que los diabéticos adelgacen, que los sedentarios anden, que los ancianos no se caigan, que mejore la calidad de vida de las personas en duelo, de las somatizadoras, de las que tienen colon irritable... o cuál es la mejor forma de organizar el control de los pacientes crónicos. Ahora bien, la realidad es que sólo 2 de los 8 proyectos que el Fondo de Investigaciones Sanitarias financió en atención primaria en la última convocatoria evaluaban el resultado de intervenciones. Ninguno era un ensayo clínico aleatorio.

Intervenciones complejas

El gran incremento en el número de ensayos clínicos durante los últimos 50 años se ha debido a las rigurosas exigencias de las agencias encargadas de aceptar la eficacia de los fármacos para ser comercializados. Pero en atención primaria no sólo trabajamos con intervenciones simples, como los fármacos. La integración de actividades preventivas y la adopción de un modelo biopsicosocial de atención hacen que muchas de las intervenciones que utilizamos, como pueden ser la psicoterapia breve o el asesoramiento para modificar los hábitos, sean complejas³. Otras veces queremos evaluar un programa en su conjunto, por ejemplo, un sistema integrado de manejo del bronquítico crónico, desde una perspectiva pragmática⁴. Todas estas son intervenciones compuestas por múltiples ingredientes que interactúan entre sí: el médico de familia, con sus conocimientos, actitudes, estilo de entrevista u otras habilidades; el paciente, con sus creencias, valores, comorbilidad, hábitos o nivel educativo, y el sistema, con la organización del equipo de atención primaria, la integración con el nivel hospitalario o con los servicios sociales. Todo esto tiende a generar una mayor variabilidad que

LECTURA RÁPIDA

Introducción

Mientras uno de cada 6 artículos originales publicados en *The New England Journal of Medicine* en los últimos 6 años fue un ensayo controlado aleatorio, este diseño sólo se utilizó en el 2% de los de *Atención Primaria*.

Lo primero: un espíritu innovador

El germen de un ensayo clínico está en una nueva idea, un nuevo «invento» para abordar un problema de salud. La actitud innovadora surge del estudio y la dedicación a una determinada línea de trabajo.

La realidad es que sólo 2 de los 8 proyectos que el Fondo de Investigaciones Sanitarias financió en atención primaria en la última convocatoria evaluaban el resultado de intervenciones. Ninguno era un ensayo clínico aleatorio.

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, máster en Ciencias en Epidemiología. Responsable de la Unidad de Investigación de Atención Primaria. Bizkaia. Osakidetza-Servicio Vasco de Salud.

Correspondencia:

Gonzalo Grandes.

Unidad de Investigación de Atención Primaria-Osakidetza.

C/ Luis Power, 18, 4.a planta. 48014 Bilbao.

Correo electrónico:

grandesg@ap.osakidetza.net

LECTURA RÁPIDA

El grupo de control

▼
Son los controles los que permitirán estimar el grado en que los resultados observados con los pacientes expuestos a la intervención se pueden atribuir a ella.

▼
Estos efectos inespecíficos o placebo deben ser controlados, sustrayéndolos de los resultados observados en el grupo de intervención.

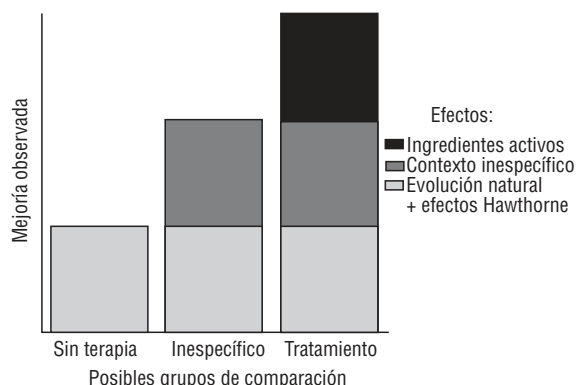
▼
Para ello el grupo de control debe recibir el mismo tiempo de atención, por parte del médico de que van a mejorar.

La asignación aleatoria

▼
La mejor manera de garantizar la validez de las comparaciones realizadas entre los grupos de estudio para aislar el efecto de la intervención es asignar a los pacientes a dichos grupos de forma aleatoria.

FIGURA 1

Estructura de un ensayo clínico, según los diferentes efectos que se desea estimar.



la que hay que manejar cuando se evalúa la eficacia de un hipolipemiente en la prevención secundaria de la cardiopatía isquémica. Por tanto, el esfuerzo de estandarización deberá ser mucho mayor³.

El grupo de control

Son los controles los que permitirán estimar el grado en que los resultados observados con los pacientes expuestos a la intervención se pueden atribuir a ella^{1,2}. ¿Qué se debe hacer con los controles cuando lo que se evalúa no es un fármaco, sino una intervención compleja? Los elementos activos específicos de la terapia que se evalúa no pueden estar presentes en el grupo de control. Pero ¿qué ocurre con el contexto en que se dan estas intervenciones? La sugerencia, una cálida relación médico-paciente, la especial atención dedicada a los pacientes o el haberles transmitido con seguridad una visión positiva de su evolución tienen también un efecto positivo sobre los resultados⁵. Estos efectos inespecíficos o placebo deben ser controlados, sustrayéndolos de los resultados observados en el grupo de intervención, para aislar el efecto correspondiente a los ingredientes específicos de la terapia. Para ello el grupo de control debe recibir el mismo tiempo de atención, con la misma buena relación y convicción por parte del médico de que van a mejorar.

Ahora bien, muchos clínicos defienden que estos elementos inespecíficos son muy valiosos, que sus efectos deben también ser investigados y que el efecto placebo producido por el contexto positivo en que se da la

intervención debe ser sumado al de los elementos específicos de la terapia. Para estimar estos efectos precisamos un tercer grupo control en el que no se realiza terapia alguna y sólo se mide la evolución natural de la enfermedad sin tratamiento y el efecto Hawthorne (mejoría que se produce por el mero hecho de ser observado) (fig. 1). El problema está en que un estudio con 3 ramas incrementa excesivamente el trabajo y los costes. Por ello, habitualmente debemos seleccionar dos de ellos. Cuando la terapia evaluada está compuesta fundamentalmente de elementos inespecíficos, como puede ser el caso de las intervenciones de educación sanitaria, sugiero utilizar un grupo control sin terapia. En situaciones mixtas, en las que la intervención posee un buen número de ingredientes específicos y otros inespecíficos, es prioritario conocer qué parte del efecto es específico, para lo que necesitaremos un grupo de control que reproduzca el contexto inespecífico en el que se desarrolla la intervención (fig. 1).

La asignación aleatoria

La mejor manera de garantizar la validez de las comparaciones realizadas entre los grupos de estudio para aislar el efecto de la intervención es asignar a los pacientes a dichos grupos de forma aleatoria^{1,2}. Un problema operativo importante, cuando aleatorizamos a los pacientes individualmente a los grupos de intervención y control dentro de la consulta de cada médico, es cómo evitar la contaminación. Esto es, la infiltración de importantes componentes de la intervención dentro del grupo control. Es

muy difícil simultanear dos tipos de práctica clínica en la misma consulta, proveer el programa a la mitad de los pacientes y tratar a la otra mitad como controles, a toda velocidad, con un paciente nuevo cada pocos minutos. Un diseño aleatorizado por individuos es académico, pero poco práctico, dificultando la inclusión de todos los pacientes en el estudio, el mantenimiento de la calidad del proceso del programa que se evalúa y que los grupos de intervención y control se mantengan sin contaminar durante el período de captación y seguimiento. Una solución es aleatorizar por médicos. Esto permite además evaluar una intervención dirigida a todos los pacientes, sin alterar las condiciones normales de funcionamiento de la consulta, para garantizar la generalización de los resultados. Ahora bien, hay que tener en cuenta el necesario incremento del tamaño muestral en el diseño y la correlación intramédico en los análisis⁶.

La medición ciega de los resultados

En la evaluación de intervenciones complejas no se puede «cegar» a pacientes y terapeutas respecto al tratamiento al que están expuestos. Esto es importante para evitar que sus expectativas positivas influyan sobre los resultados, pero es imposible de realizar con este tipo de intervenciones, ya que no podemos lograr un placebo indistinguible de la intervención que se evalúa. Lo que sí se debe hacer en estos casos es medir los resultados de forma ciega⁷.

La ensayoclinitis

Una vez admitido que los ensayos clínicos aleatorios son los estudios más rigurosos para evaluar una terapia^{1,2}, si usted defiende que son los únicos válidos para esto puede estar deslumbrado por la ensayoclinitis. Fenómeno diseminado por eminentes científicos⁸, que han establecido una discriminación (¿basada en evidencias?), al rechazar el resto de los estudios cuasiexperimentales y observacionales, por no ser de pura raza experimental. La investigación en atención primaria no se realiza en laboratorios con ratas, microscopios, probetas o voluntarios sanos, sino en el mundo real y con poblaciones no seleccionadas^{9,10}. Siguiendo a Nick Black¹¹, creo que los estudios observacionales constituyen una alter-

nativa a los ensayos clínicos, cuando éstos no son factibles, y un necesario complemento para superar las limitaciones de aquéllos. A veces no es necesario realizar un ensayo clínico aleatorio. Si la pregunta es cuál es la efectividad de una intervención cuya eficacia ya se ha probado, los estudios no aleatorizados pueden ser más generalizables, al ser menos selectivos¹². Otras veces son inapropiados, cuando queremos evaluar eventos con baja tasa de incidencia. Pueden ser imposibles: ¿cómo evaluar con un ensayo clínico el efecto que tienen los actuales modelos organizativos de AP (equipo frente a cupo) sobre la realización de actividades preventivas? La asignación aleatoria individual puede ser inadecuada si queremos tener en cuenta las preferencias de médicos y pacientes respecto a diferentes opciones terapéuticas, si queremos evitar la contaminación o si queremos evaluar un programa en las condiciones reales de trabajo diario y obligando a que sea aplicado a todos los pacientes que acuden a la consulta.

Algunos de estos problemas pueden ser solucionados con ensayos clínicos un poco modificados, en los que se tienen en cuenta las preferencias de los pacientes o en los que se asigna a los sujetos a los grupos de comparación por médicos. Si no contamos con suficientes médicos para esto último, o no podemos aleatorizar por las razones mencionadas anteriormente, los estudios cuasiexperimentales, los de cohortes o los de casos y controles pueden generar conocimientos útiles, a veces con mayor validez externa que los experimentales.

Bibliografía

1. Pocock SJ. Clinical trials: a practical approach. Chichester: John Wiley & Sons, 1983.
2. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Clinical epidemiology: the essentials. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1988.
3. Campbell M, Fitzpatrick R, Haines A, Kinmonth AL, Sandercock P, Spiegelhalter D, et al. Framework for design and evaluation of complex intervention to improve health. BMJ 2000;321:694-6.
4. Roland M, Torgerson DJ. Understanding controlled trials. What are pragmatic trials? BMJ 1998;316:285.
5. Di Blasi Z, Harkness E, Ernst E, Georgiou A, Kleijnen J. Influence of context effects on he-

LECTURA RÁPIDA

Un diseño aleatorizado por individuos es poco práctico, dificultando la inclusión de todos los pacientes en el estudio, el mantenimiento de la calidad del proceso del programa que se evalúa y que los grupos de intervención y control se mantengan sin contaminar durante el período de captación y seguimiento.

La medición ciega de los resultados

En la evaluación de intervenciones complejas no se puede «cegar» a pacientes y terapeutas respecto al tratamiento al que están expuestos.

La ensayoclinitis

La investigación en atención primaria no se realiza en laboratorios con ratas, microscopios, probetas o voluntarios sanos, sino en el mundo real y con poblaciones no seleccionadas

Si no contamos con suficientes médicos o no podemos aleatorizar los estudios cuasiexperimentales, los de cohortes o los de casos y controles pueden generar conocimientos útiles, a veces con mayor validez externa que los experimentales.

- alth outcomes: a systematic review. *Lancet* 2001;357:757-62.
6. Murray DM. Design and analysis of group-randomized trials. New York: Oxford University Press, 1998.
 7. Stephenson J, Imrie J. Why do we need randomised controlled trials to assess behavioural interventions? *BMJ* 1998;316:611-3.
 8. Clarke M, Oxman AD, editors. *Cochrane Reviewers Handbook 4.1.3* [updated June 2001]. In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2001. Oxford: Update Software. Updated quarterly.
 9. Pringle M, Churchill R. Randomised controlled trials in general practice. *BMJ* 1995;311:1382-3.
 10. Ward E, King M, Lloyd M, Bower P, Friedli K. Conducting randomized trials in general practice: methodological and practical issues. *Br J Gen Pract* 1999;49:919-22.
 11. Black N. Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. *BMJ* 1996;312:1215-8.
 12. McKee M, Britton A, Black N, McPherson K, Sanderson C, Bain C. Methods in health services research. Interpreting the evidence: choosing between randomised and non-randomised studies. *BMJ* 1999; 319:312-5.