
Evaluar la efectividad de las intervenciones

*E. Diogène Fadini,
P. Solanas Saura*

La utilización de medicamentos es una intervención muy utilizada en nuestro medio, especialmente en atención primaria de salud (APS). Este capítulo se centrará básicamente en la utilización de medicamentos. Sin embargo, en las propuestas realizadas al final se utilizarán también argumentos relacionados con intervenciones no farmacológicas, cuyo estudio es fundamental en APS.

En casi todos los países de nuestro entorno (Unión Europea, Estados Unidos, Japón...), los medicamentos que se encuentran disponibles en el mercado han seguido un proceso regulador por parte de la administración del Estado que ha permitido su registro y ha autorizado su comercialización. Con ligeras diferencias, las condiciones exigidas por las autoridades sanitarias de la mayoría de los países para otorgar dicha autorización consisten fundamentalmente en que los fármacos cumplan determinadas exigencias de eficacia, seguridad y calidad. Para ello, los funcionarios de las autoridades reguladoras revisan el conjunto de estudios sobre las propiedades de un fármaco facilitados por la industria propietaria de la patente. Examinan desde los resultados procedentes de estudios realizados en animales de experimentación hasta los de ensayos clínicos en fase III. Para registrar un nuevo fármaco, no se exige que éste constituya un avance terapéutico respecto a los fármacos ya existentes en el mercado y que, por lo tanto, cubra una determinada necesidad terapéutica, sino que basta con que los datos sobre su eficacia y toxicidad se parezcan a los de otras moléculas ya existentes en el mercado o, incluso a veces, con que sus efectos sean distinguibles de los del placebo.

Así pues, la información acumulada sobre los medicamentos comercializados suele ser la que necesita la industria farmacéutica para obtener el registro de sus fármacos y suele referirse a la eficacia y toxicidad de una molécula determinada, especialmente comparada con sus moléculas competidoras en el mercado, lo que obviamente interesa de manera específica a la propia industria farmacéutica. La lógica subyacente en los objetivos y los diseños de la mayoría de los ensayos clínicos que persiguen el registro de un fármaco responde más bien a intereses comerciales que a dar respuesta a necesidades de salud de la población. La evidente necesidad de obtener beneficios económicos empresariales condiciona el objetivo de la investigación sobre la eficacia y la toxicidad de los fármacos. Muchos de estos ensayos clínicos intentan poner de relieve las propiedades que permiten diferenciar a un fármaco de los demás en el mercado y, de este modo, potenciar el mensaje comercial de

que constituye una innovación. Para ello, se plantean destacar en lo posible sus efectos beneficiosos e infravalorar sus efectos indeseados en comparación con los de sus competidores en el mercado.

La generación de esta información, que en parte puede ser útil, ocurre desgraciadamente en detrimento de la que más interesa a los pacientes, a los médicos y, en definitiva, a la sociedad en general. Antes que la información específica sobre las características intrínsecas de una molécula, está la necesidad práctica de disponer de información sobre la eficacia y la toxicidad en el contexto real y cotidiano del uso de las estrategias terapéuticas, el las que el uso de fármacos es un elemento más de una compleja cadena de decisiones diagnósticas y terapéuticas. El papel terapéutico del fármaco es determinante para obtener un resultado beneficioso para el paciente, pero casi siempre es fundamental que se den una serie de circunstancias en su entorno para que ese resultado esperado se pueda producir. Para tomar decisiones sobre la prescripción de un determinado fármaco nos sentiríamos mucho más seguros si pudiésemos disponer de datos sobre su efectividad y su toxicidad en circunstancias semejantes a las de nuestra realidad. ¿No sería éste el caso a la hora de prescribir dosis bajas de ácido acetilsalicílico (AAS) a pacientes diabéticos de tipo 2 para la prevención primaria de alguna complicación cardiovascular?

Desgraciadamente, la investigación clínica independiente pierde cada día terreno respecto a la que responde a intereses comerciales. Entre las causas de esta anómala situación destacan:

- La falta de medios y de procesos transparentes para identificar las necesidades de investigación en el Sistema Nacional de Salud (SNS).
- El creciente dominio de los intereses comerciales sobre las auténticas necesidades asistenciales.
- La falta de apoyo a la investigación pública e independiente por parte del SNS.
- La escasa cultura entre las instituciones prestadoras de servicios sanitarios de que la promoción de la investigación clínica de calidad y centrada en cuestiones asistenciales relevantes es una parte integrante fundamental de sus deberes éticos y profesionales.

La combinación del déficit crónico de información necesaria para utilizar con fiabilidad las estrategias terapéuticas con capacidad real de resolver problemas de salud relevantes con el creciente despilfarro de los recursos económicos del Estado para pagar el uso de medicamentos, constituye una grave contradicción y una amenaza directa para la eficiencia, la equidad y la sostenibilidad del SNS. Este estado de cosas permite que se perpetúen las incertidumbres terapéuticas con el consiguiente riesgo para la salud de los pacientes y alimenta la desconfianza de los clínicos hacia las instituciones prestadoras de servicios sanitarios. Por otro lado, los procesos de gestión precisan información sobre efectividad en la práctica clínica para tomar decisiones informadas y, por tanto, libres de condicionamientos.

Ante esta compleja situación, se hace necesario fortalecer la investigación independiente, es decir aquella que no obedece a intereses comerciales, que se plantea antes que nada preguntas de relevancia clínica para la salud de los pacientes, que es llevada a cabo en el marco real del SNS por parte de sus profesionales y que cuenta con el apoyo financiero de las instituciones sanitarias públicas. Es evidente que la salud de este tipo de investigación depende en gran medida de cuestiones coyunturales y políticas. Sin embargo, también depende

en parte de que los investigadores independientes sepan utilizar las escasas oportunidades existentes para promover estudios que produzcan resultados útiles y fácilmente aplicables al entorno cotidiano. Para producir este tipo de información sobre la efectividad de las intervenciones terapéuticas, en general, y de los medicamentos, en particular, hay que promover que los ensayos clínicos controlados (ECC) se lleven a cabo de tal forma que sus resultados se incorporen a la práctica de manera fiable y lo más naturalmente posible. El respeto escrupuloso a las cuestiones metodológicas esenciales de los ECC no está ni mucho menos reñido con la voluntad de explotar al máximo las posibilidades de producir resultados fiables y ampliamente aplicables al marco real. Hace falta conocer la clínica, los problemas de los pacientes y de la realidad asistencial y, sobre todo, debe existir la voluntad de conferir este carácter productivo a la investigación.

En otro orden de cosas, debería existir libre acceso a los datos de los ensayos clínicos autorizados por la administración. En la actualidad, la investigación llevada a cabo por las entidades privadas con la autorización de la administración no tiene la obligación de publicar los datos de ésta en un periodo determinado a partir de la finalización del estudio. Así pues, si los resultados de un estudio no son lo suficientemente favorables a un determinado fármaco, es posible que los datos del estudio no puedan ser nunca accesibles. Esto es un déficit muy importante en el momento en que se pretenda evaluar la efectividad con técnicas más complejas como el metanálisis, para el cual la información neutra o negativa es tan importante como la información positiva y condiciona la capacidad de los gestores para tomar decisiones plenamente informadas.

Ensayos clínicos controlados

El ECC constituye un tipo de estudio epidemiológico de tipo experimental que permite investigar con la máxima fiabilidad conocida la relación de causalidad entre la exposición a un factor, como por ejemplo una intervención terapéutica, y el efecto observado. Utiliza un método de seguimiento prospectivo de los pacientes: los diferentes grupos son observados y seguidos en paralelo desde el momento en que se crean mediante la asignación aleatoria. El seguimiento se prolonga tanto como lo requiera el objetivo del estudio. Es un tipo de estudio que constituye la consecuencia lógica para despejar las incertidumbres que suelen identificarse en los estudios descriptivos que tan frecuentemente se llevan a cabo en APS. En cierto modo, resulta extraño que se utilice tan poco este método de estudio precisamente en APS. Es posible que esto se deba a diferentes razones como, por ejemplo, las que se muestran en la tabla 1.

Estas barreras explican por qué en este capítulo se pretende reflexionar fundamentalmente sobre determinados aspectos metodológicos de los ECC. Las cuestiones metodológicas esenciales que se abordan a continuación pretenden facilitar la posibilidad de pensar en los ensayos clínicos como un componente natural de la medicina en APS. Se desea destacar los elementos que facilitan la producción de resultados aplicables a la práctica habitual. Los elementos metodológicos se presentan según una secuencia que pueda ser útil para la elaboración de posibles protocolos de investigación.

Hipótesis

Como para cualquier trabajo de investigación, el punto de partida de un ECC es la formulación clara e inequívoca de la hipótesis de trabajo, fundamentada en la duda razonada y docu-

TABLA 1.

Dificultades superables para la realización de ensayos clínicos controlados en atención primaria de salud

Existencia de un viejo prejuicio que concibe la atención primaria de salud como un lugar de aplicación, pero no de producción de conocimiento

Una normativa, favorecida por los intereses de otras especialidades médicas, que excluye a la atención primaria de salud de la investigación clínica controlada

El desarrollo de la metodología de los ensayos clínicos orientada a diferenciar su marco de desarrollo del de la práctica clínica habitual

La preferencia, hasta hace poco tiempo, por llevar a cabo ensayos clínicos controlados sobre poblaciones experimentales puras y por una lógica que implicaba una recogida de datos excesivos o muy diferentes de aquellos que, de hecho, son necesarios para llevar a cabo una asistencia correcta en la práctica habitual

La hipertrofia de los rituales de investigación, que culminan en las normas de Buena Práctica Clínica, que recogen una lógica de documentación y controles externos de los procedimientos, más o menos justificados por las exigencias de registro de medicamentos, y por la idea difusa de que la recogida de todos los datos posibles incrementa la posibilidad de evaluar más cuidadosamente la eficacia y la toxicidad de los fármacos

mentada sobre los resultados que pueden obtenerse mediante una determinada intervención terapéutica. La asignación aleatoria de diferentes opciones terapéuticas es la mejor respuesta a la incertidumbre diagnóstica y terapéutica documentada. Las instituciones públicas prestadoras de servicios deberían facilitar la documentación sistemática de las incertidumbres terapéuticas en relación con las necesidades de salud de la población. Entre sus objetivos institucionales, debería estar la descripción epidemiológica de estas incertidumbres terapéuticas: esta información constituiría una información esencial sobre las prioridades de investigación en terapéutica y facilitaría seleccionar hipótesis clínicamente relevantes para investigadores independientes frente a la hipótesis de los ECC servidos en bandeja por parte de los promotores privados habituales. Además, permitiría descartar algunos ECC promovidos privadamente si se alejan claramente de las incertidumbres realmente relevantes que responder.

Formular una hipótesis significa verificar explícitamente el porqué de una incertidumbre y, contextualmente, poner de manifiesto claramente un proyecto para superarla. Se trata, en concreto, de formular una idea y un objeto (ya sea un fármaco u otra intervención terapéutica) cuya capacidad de responder a las causas y a los contenidos de la incertidumbre se quiere evaluar.

Es cierto que existen dificultades operativas para definir con extrema precisión los problemas de salud en APS. Existen dificultades para establecer según qué diagnósticos y las condiciones de trabajo impiden, en ocasiones, dedicar el tiempo suficiente a los pacientes o utilizar los instrumentos de medida con la precisión deseada. Sería necesario alterar de manera importante la práctica asistencial habitual para dotar de una precisión extrema los diferentes elementos de un trabajo de investigación. Precisamente, una de las características que debe tener en cuenta la investigación clínica en APS es la existencia de una amplia gama de grises, entre el blanco y el negro, que afecta tanto a las cuestiones diagnósticas como terapéuticas de la actividad asistencial en la que, a pesar de ello, los médicos se ven obligados a tomar decisiones cotidianamente. Esto no es un impedimento para formular hipótesis, sino que simplemente obliga a conocer y tener en cuenta la complejidad de realidad asistencial de la APS.

¿Si se quisiera evaluar la posible efectividad de los corticoides inhalados en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica de cierta gravedad para prevenir complicaciones de la enfermedad, se debería abandonar esa idea ante la posibilidad de no poder aplicar determinadas pruebas funcionales respiratorias a todos los pacientes o, por el contrario, se podría decidir confiar en los criterios de gravedad aplicados por los diferentes médicos que participan en la investigación y determinados con los medios habituales?

Objetivo y diferencias esperadas

Se trata de cuantificar las expectativas, las implicaciones y los resultados esperados de las intervenciones que se quieren evaluar. De manera explícita hay que expresar la magnitud del efecto beneficioso que se espera encontrar al introducir en la historia natural del problema de salud el tratamiento o el recorrido diagnóstico-terapéutico que se quiere evaluar. Es fundamental, para imprimir un carácter pragmático al ECC, elegir una variable principal que sea relevante desde el punto de vista clínico y asistencial. Del mismo modo, es crucial que todas las variables evaluadas puedan ser recogidas con claridad en protocolos de investigación que resulten sencillos y que se adapten a las características asistenciales de la APS.

La formulación de las diferencias que se esperan encontrar (por ejemplo una reducción, absoluta o relativa, de la morbilidad del 10, 15 o 20% respecto al grupo de control) es la expresión razonable de la comprensión que se tiene tanto del problema de salud como de la intervención. Si las diferencias son plausibles y se formulan en función de unas expectativas documentadas, se podrá proceder a calificarla también desde el punto de vista estadístico, para asegurarse de que las respuestas sean fiables y evitar que se produzcan falsas diferencias. Es una condición básica para la posterior extrapolación de la integración de los resultados del ensayo clínico a la práctica asistencial cotidiana.

Asignación aleatoria

Es el proceso de asignación de las unidades que deben ser incluidas en la evaluación experimental. Estas unidades pueden ser personas, sanas o enfermas, grupos homogéneos que son considerados como grupos y no en cuanto a suma de individuos, o realidades asistenciales, como diferentes centros de salud. Con la asignación aleatoria de las unidades que participan en el ECC, se consigue que los diferentes grupos experimentales (2 o más) sean comparables entre sí. Los grupos de comparación resultantes son similares desde el punto de vista epidemiológico tanto por lo que se refiere a los factores asociados al problema de salud evaluado conocidos como a los factores desconocidos.

Para llevar a cabo la asignación aleatoria existen tablas y programas informáticos adecuados y sencillos. El equilibrio de las características de los grupos de comparación será tanto más real y la comparabilidad de los grupos estará tanto más justificada cuanto mayor sea el número de unidades de observación.

Ante la existencia de una incertidumbre sobre el resultado de una determinada intervención terapéutica, el médico que decide participar en un ECC delega al azar la decisión sobre qué tratamiento va a recibir cada paciente que es incluido en el estudio. Esto supone renunciar, en el marco del ECC, al poder de decisión que caracteriza la actividad cotidiana del médico y que, en muchas ocasiones, es lo que precisamente busca un paciente. Ante una

situación de incertidumbre, ésta es posiblemente la actitud más razonable e inteligente, tanto por parte del médico como por parte del paciente, con la condición de que la incertidumbre esté efectivamente documentada y de que el paciente esté debidamente informado: es la única manera de despejar las dudas terapéuticas. Sin embargo, en las circunstancias actuales de escaso desarrollo de los ECC en APS, se puede entender perfectamente que cualquier médico deba reflexionar profundamente sobre el sentido esencial de la asignación aleatoria. Aceptar la decisión del azar supone una actitud lúcida y valiente por parte de un médico y es, sin duda, la manifestación de un avance cultural importante.

Grupo de control

Está formado por la población asignada aleatoriamente a no ser expuesta al tratamiento o intervención cuya capacidad para producir un efecto beneficioso se pretende evaluar. La historia natural de esta población (es decir, la frecuencia de acontecimientos que se observarán en ella durante la experimentación) es el término de referencia para medir y cuantificar las diferencias que se espera observar en el grupo expuesto a la intervención evaluada. La población de control ha de ser tratada con el mejor de los tratamientos posibles, en función de los conocimientos científicos acumulados y de las disponibilidades. Solamente en ciertas circunstancias puede estar justificado el uso del placebo para tratar a la población de control. Como es perfectamente comprobable, esto choca con la metodología de muchos ECC promovidos privadamente donde se usan placebos existiendo tratamientos efectivos, o bien los tratamientos de comparación distan mucho de ser los que se pudieran considerar como mejor alternativa de tratamiento.

Variables de medida

Son los acontecimientos que se adoptan como criterios de evaluación porque se sospecha, de manera fundamentada y razonada, que puedan ser modificados por la intervención terapéutica estudiada: síntomas (de efectos terapéuticos o indeseados), información sobre la calidad de vida, medidas de tipo bioquímico o funcionales, acontecimientos mayores (una determinada patología, el ingreso hospitalario, la muerte...). Cuanto más sólidas e inequívocamente definidas sean estas variables, más fiables y relevantes serán consideradas las diferencias que se puedan llegar a observar. La distinción entre variable principal y secundarias depende estrictamente del tipo de problema de salud que se considera, del diseño y del objetivo del estudio.

La elección tanto de las variables como de los métodos más o menos rigurosos que se adoptan para documentarlas es responsabilidad del investigador. Su adecuación y su relevancia es proporcional al conocimiento disponible sobre el problema de salud y de los objetivos que se han marcado para producir resultados suficientemente sólidos como para justificar la modificación del conocimiento y la práctica establecidos antes de la experimentación.

Para poner de manifiesto el efecto beneficioso del AAS en la prevención primaria de episodios cardiovasculares en pacientes diabéticos de tipo 2, resultaría imprescindible seguir a los pacientes durante el tiempo suficiente para poder documentar si se producen esos episodios. Sin embargo, puede ser considerada superflua la información sobre ciertas variables bioquímicas para poder, en ese mismo estudio, evaluar la posible resistencia de los diabéticos al AAS.

La definición de las variables está sujeta a los instrumentos de medida habituales en la realidad asistencial. Los protocolos de los ECC deben tener en cuenta esta realidad y adecuarse

a ella para asegurar tanto la factibilidad del estudio como la posibilidad de producir resultados clínicamente relevantes. Para poder llevar a cabo ECC en el marco de la existencia de una gran presión asistencial, es crucial considerar en los protocolos la limitación del número de variables a las estrictamente necesarias para poder responder a la pregunta planteada.

Enmascaramiento

Está constituido por los artificios técnicos que aseguran la neutralidad y la objetividad de las observaciones. Puesto que es indiscutible la existencia de una posibilidad de influencia tanto por parte del observador sobre la percepción de los efectos de las intervenciones y la recogida de datos sobre los resultados de las intervenciones evaluadas, como por parte de las expectativas de los pacientes para obtener un resultado positivo, el enmascaramiento de las intervenciones propuestas es esencial cuando las variables de medida evaluadas son muy subjetivas o «blandas», o cuando es previsible que tanto el investigador como el paciente puedan influir en sus manifestaciones o la recogida de sus valores.

Se habla de doble ciego cuando tanto el investigador como el paciente desconocen los tratamientos aplicados. En muchas ocasiones, la aplicación del doble ciego implica la necesidad de tener que utilizar placebo. El uso de placebo no implica no tratar a quien lo recibe. Todos los pacientes incluidos en los grupos comparados reciben los mejores tratamientos conocidos. Simplemente, además de estos tratamientos, un grupo recibe el tratamiento experimental mientras que otro recibe, además, un placebo. Es conocido que el uso del placebo para tratar a los grupos de control ha sido abusivo en ECC con intereses comerciales subyacentes cuyo fin es maximizar los efectos beneficiosos de los fármacos estudiados.

Existen unas situaciones en las que, por definición, el enmascaramiento de las intervenciones evaluadas resulta imposible, como en el caso de las acciones intervencionistas (quirúrgicas o no), de rehabilitación o la psicoterapia. Del mismo modo, en otras situaciones el enmascaramiento resulta puramente formal, como cuando se pueden reconocer fácilmente los efectos de ciertos fármacos como los bloqueadores betadrenérgicos, los anticoagulantes o los antidepresivos tricíclicos. En tales casos, se puede recurrir a la estrategia de hacer intervenir a un observador que desconozca qué tratamientos han sido aplicados a la hora de recoger los valores de las variables evaluadas.

Elegir un determinado enmascaramiento de las intervenciones o, por el contrario, optar por un diseño abierto, en el que se conozcan las diferentes opciones terapéuticas comparadas, debería responder más a criterios de sentido común y de inteligencia responsable que a las reglas que a menudo son impuestas por razones de rigor formal o para evitar sospechas de manipulación y fraude científico en cualquiera de las fases de la investigación (la observación, la recogida de los datos o el análisis de los resultados). Por sí solo, el enmascaramiento no es una garantía de defensa frente al fraude científico en un ECC.

Tamaño y poder del estudio

Más allá de las reglas estadísticas, en estas cuestiones debe prevalecer la importancia concedida por el investigador a la relevancia clínica. El investigador decide la magnitud de las diferencias que puede detectar el ECC en función del conocimiento del problema de salud, de la población que se pretende estudiar, de la plausibilidad de poder encontrar diferencias y del grado de pre-

cisión deseado. Decidir si una intervención o un tratamiento farmacológico será considerado mejor del que ya está disponible si se detecta una diferencia relativa del 10, 15, 20 o 30%, es una opción que debe ser razonada por el investigador, del mismo modo que la decisión de alcanzar una significación estadística más o menos sólida (del 0,05, del 0,01, o bien del 0,001).

Puede ser clínicamente relevante evaluar la posible existencia de diferencias moderadas desde el punto de vista cuantitativo (de entre el 10 y el 20%) entre tratamientos o intervenciones. Ello implica tener que incluir a un elevado número de pacientes, con lo que se hace necesario plantear la posibilidad de llevar a cabo ensayos clínicos multicéntricos. En aras de la factibilidad de este tipo de estudios, son especialmente bienvenidos los protocolos de investigación que simplifiquen al máximo la recogida de datos, ciñéndose a aquellos datos esenciales para poder responder a la pregunta del ensayo clínico.

Del mismo modo, la variabilidad comentada en el apartado «Hipótesis» provoca que el tamaño muestral en APS deba ser necesariamente mayor que en los estudios en poblaciones (tanto las de estudio como las de los profesionales que intervienen) mucho más homogéneas.

Análisis de los datos

Un principio básico en el análisis de los datos es llevarlo a cabo según la intención de tratamiento. Se trata de incluir en el análisis a todos los individuos que han sido considerados en la asignación aleatoria de las diferentes opciones terapéuticas. Todos ellos han de ser analizados como pertenecientes al grupo al que fueron asignados al inicio del estudio, independientemente del hecho de que hayan recibido de forma completa el tratamiento previsto o que lo hayan alterado en el curso del ensayo clínico.

Todos los análisis según otros criterios (por ejemplo incluyendo únicamente a los pacientes que han recibido todo el tratamiento previsto) deben haber sido declarados y argumentados antes de iniciar el estudio y han de ser considerados como secundarios o generadores de hipótesis más o menos explicativas.

Los abandonos de los tratamientos por parte de los pacientes y las pérdidas de pacientes durante el seguimiento pueden obedecer a múltiples motivos. Si se detectan unas proporciones elevadas de abandonos o de pérdidas de pacientes, se corre el riesgo de vulnerar el principio básico de la comparabilidad de los grupos estudiados. Observar según qué proporciones de pérdidas sobre el total de pacientes incluidos puede incluso ser una medida de la poca aceptabilidad de un tratamiento por parte de los pacientes o incluso un indicador de su falta de eficacia.

Multicentricidad

Es una de las características básicas de los ECC, especialmente de los que se llevan a cabo en APS. La participación de múltiples centros de salud facilita, por un lado, reunir el número necesario de pacientes y, por otro, favorece la representatividad de las poblaciones incluidas en los estudios. De hecho, las personas portadoras de necesidades de investigación se encuentran distribuidas, con su variabilidad, en los diferentes contextos asistenciales. Cuando confluyen en una única población experimental, se favorece la aplicabilidad a la población de referencia de los resultados producidos.

Es indudable que el carácter multicéntrico de un ensayo clínico plantea la necesidad de una buena coordinación organizativa y que, en ocasiones, puede representar un reto logístico importante. También plantea un debate interesante sobre la participación de numerosos investigadores en un mismo ensayo clínico. Hay quien defiende que los investigadores deberían reunir una serie de características y que deberían acreditar una cierta preparación específica en tareas de investigación, así como una cierta disponibilidad temporal. Sin embargo, otros consideran que la actividad investigadora puede ser llevada por cualquier médico que tenga interés y curiosidad en el marco de su propia actividad asistencial. En cualquier caso, lo que es unánimemente considerado es que, sea cual sea el grado de preparación y dedicación exigido para participar en un ensayo clínico, el médico no ha de ser considerado como un mero recolector pasivo de datos, sino que se debe promover su participación activa en todas las fases del desarrollo del estudio.

Consentimiento informado

Desde un punto de vista formal, esta expresión designa el procedimiento mediante el cual las personas candidatas a formar parte de un ensayo clínico son informadas y expresan su consentimiento para participar. El procedimiento culmina con la firma de un documento por parte del individuo en el que expresa su disponibilidad para formar parte del ECC y declara que lo hace en posesión de la información adecuada y en función de su autonomía para tomar la decisión.

La expresión «consentimiento informado» está dotada de una gran ambigüedad: basta pensar lo poco realista que resulta imaginar la autonomía de las personas gravemente enfermas, portadoras de patologías con pocas probabilidades de curación, cuando se les ofrece ser incluidas en ensayos clínicos. De hecho, en muchas ocasiones la petición del consentimiento informado se lleva a cabo por razones meramente formales o para proteger de posibles responsabilidades al investigador o al promotor, más que para afirmar los derechos de los pacientes.

Sin embargo, la lógica que subyace en el consentimiento informado es fundamental y muy simple: debería ser normal, no solamente en el marco de la experimentación, sino en la práctica habitual, que se informe a un paciente sobre los contenidos, las motivaciones, los aspectos técnicos, las implicaciones (positivas o negativas) de lo que le pueda ocurrir. Es conocido el escaso desarrollo de la comunicación entre pacientes y médicos por muchos motivos. Pretender llevar a cabo estas prácticas de buena comunicación y acuerdo en el contexto de una investigación es necesario, por un lado, pero por el otro resulta poco creíble.

El mayor motivo para informar al paciente, incluso en un contexto experimental, es estar convencido de la necesidad de desarrollar una cultura permanente de información real. El hecho de que un paciente dé su consentimiento informado por escrito no es una garantía de que un protocolo de investigación reúna todas las características científicas y éticas que debería y que, por tanto, es un protocolo de investigación de alta calidad. De hecho, informar a una persona sobre las características de la experimentación que se le propone debería implicar compartir con el paciente la incertidumbre, el no saber y las razones que fundamentan la hipótesis de investigación. Esto dista de ser fácil de conseguir. Sin embargo, si hay un contexto asistencial donde sea más probable que fructifique una buena comunicación entre un paciente y su médico éste es el de la APS. A pesar de ello, hay que reconocer la

poca costumbre existente en APS de llevar a cabo ensayos clínicos controlados y, por tanto, de solicitar el consentimiento informado de los pacientes para participar en ellos y de compartir las incertidumbres terapéuticas con los médicos.

En los últimos años, la generalización de los ECC en APS y las intervenciones de las diferentes sociedades científicas de atención primaria de salud ha causado que se haya extendido la costumbre del uso del consentimiento informado en numerosos procedimientos realizados en APS, por lo que esta posible dificultad es cada vez menor, a pasos agigantados.

Criterios de selección de los pacientes

La lógica tradicional de la investigación clínica contemplaba la supremacía de la creación de conocimiento sobre la práctica asistencial. Existía la tendencia a estudiar una intervención de manera aislada de la realidad y se intentaba aislar al ECC de todos los factores que pudiesen confundir o mezclarse con el posible efecto beneficioso de la intervención. La descripción del efecto beneficioso «puro» del fármaco era el objetivo que se pretendía alcanzar. De este modo, se construían grupos experimentales en función de unos criterios sofisticados y exigentes. Esto podía tener su sentido metodológico cuando las preguntas se centraban básicamente en los fármacos, siguiendo una lógica «farmacocéntrica». La necesidad de establecer una continuidad entre asistencia y experimentación, ya reconocida como algo absolutamente necesario, ha redimensionado estas preocupaciones y las complicadas reglas que se deben implementar.

Cuando el centro de la atención es la respuesta a una pregunta que no puede ser demasiado filtrada y cuando el interés fundamental está en el efecto beneficioso de una intervención en las condiciones habituales de la práctica asistencial, las reglas cambian. El rigor científico de las reglas deja de ser la estandarización forzada de procedimientos de comportamiento y coincide con la capacidad de ordenar la actividad cotidiana y la normalidad de lo que se suele hacer para asegurar una buena asistencia al paciente en una observación controlada. Las poblaciones reales son el sujeto auténtico de la experimentación. El protocolo del ECC es el cuadro de referencia operativo que permite seguir la historia de estas poblaciones y deja de ser el instrumento para seleccionar a los sujetos experimentales.

En APS, donde los médicos atienden a pacientes portadores de necesidades de investigación y de incertidumbres terapéuticas y deben dar respuestas a sus múltiples problemas, todos los ECC deberían ser altamente representativos de las poblaciones. Los pacientes con edades extremas, portadores de múltiples patologías o tratados con múltiples fármacos, por poner algunos ejemplos, no deberían ser excluidos simplemente por presentar estas características, sino al contrario. Solamente deberían excluirse a los pacientes que presentasen alguna contraindicación clara a los tratamientos o a las intervenciones estudiadas. Cuantos menos pacientes excluidos, más válidos universalmente serán los resultados y más aplicables al conjunto de la población.

Propuesta

La propuesta del contenido de este capítulo, en términos generales, consiste en intentar motivar a los médicos de APS para que consideren al ECC como un instrumento muy simple para dar una respuesta adecuada a las múltiples incertidumbres existentes sobre el abordaje terapéutico de los problemas de salud a los que tienen que enfrentarse en la práctica cotidiana. Basta seguir unas

reglas relativamente sencillas para poder llevar a cabo ECC con el debido rigor metodológico. Más complicado es conseguir el apoyo de la administración y las instituciones públicas prestadoras de servicios sanitarios para crear las condiciones necesarias de apoyo a la investigación independiente. Sin embargo, el motor esencial para conseguir que se generalice en nuestro SNS el uso del ECC como herramienta fundamental para producir el conocimiento necesario sobre la efectividad de las intervenciones terapéuticas, es desarrollar y practicar un cambio cultural entre los médicos de APS que considere la importancia y la posibilidad real de producir resultados fácilmente aplicables a la práctica asistencial real. En otro orden de cosas, sería también necesario modificar la legislación vigente que obliga prácticamente a la existencia de un promotor de ECC de la industria farmacéutica, con una serie de condicionamientos que provocan en la práctica la casi imposibilidad de realizar ECC totalmente independientes con fármacos.

En estos tiempos en que la medicina basada en pruebas («evidencias», según la incorrecta traducción del término «*evidence*» inglés al castellano) impera y es considerada por muchos como el paradigma de la toma de decisiones fundamentada en la razón, es absolutamente imprescindible reconocer que muchas de las pruebas invocadas proceden de ensayos clínicos cuyos objetivos obedecen más bien fines comerciales que asistenciales. Por ello, es fundamental animar a que los médicos de APS, actores principales del SNS, produzcan datos sobre la efectividad de las herramientas terapéuticas que utilizan habitualmente. Esos datos no suelen estar disponibles y si los integrantes del SNS no nos decidimos a producirlos, nadie lo hará por nosotros. Sólo de esta forma el SNS podrá optimizar su eficiencia. En la tabla 2 se presentan unos posibles ejemplos de preguntas que podrían intentar responderse mediante ECC llevados a cabo en la práctica habitual.

En nuestro medio ya existen redes multicéntricas de investigación en APS y su experiencia puede ser especialmente productiva para llevar a cabo ECC cada vez más enmarcados en escenarios reales, cada vez más centrados en la evaluación de las intervenciones sobre poblaciones reales. Para muchos tratamientos, intervenciones o prácticas existen fundadas sospechas de equivalencia en cuanto a eficacia, pero también de diferencias en cuanto a costes económicos o cargas asistenciales. Estas situaciones constituyen áreas de incertidumbre en las que el desarrollo de ECC sería especialmente bienvenido. Muchas prácticas e intervenciones habituales requieren también que se describa su historia natural en el contexto real. Los ECC, además de poder facilitar esta información, consiguen llevar a cabo una intervención y, muy probablemente también, optimizar la práctica habitual mientras se llevan a cabo.

Ejemplo

Hemos elegido el estudio Primary Prevention Project (PPP) como ejemplo de ECC que cumple con muchas de las consideraciones abordadas anteriormente. Se trata del primer gran ensayo clínico llevado a cabo en Italia en el ámbito asistencial de la atención primaria de salud.

Según los investigadores del estudio, la pregunta de partida que se plantearon era muy sencilla: ¿es posible traducir en un proyecto de investigación todas aquellas hipótesis y propuestas sobre la prevención primaria de episodios cardiovasculares?

Para diseñar el estudio, se siguió el esquema de la figura 1 que constaba de dos pasos sucesivos:

TABLA 2.

Preguntas que se podrían responder mediante ensayos clínicos controlados llevados a cabo en la práctica habitual

¿Son efectivas las dosis bajas de ácido acetilsalicílico para la prevención primaria de episodios cardiovasculares en ciertos pacientes diabéticos de tipo 2?

¿En la prevención secundaria de episodios cardiovasculares en pacientes con factores de riesgo para presentar hemorragias digestivas, qué puede resultar más efectivo y adecuado: combinar ácido acetilsalicílico con omeprazol o bien prescribir otra alternativa?

¿Cuál es la estrategia farmacológica más efectiva para la prevención primaria de episodios cardiovasculares en pacientes con elevado riesgo cardiovascular: prescribir ácido acetilsalicílico (combinado con omeprazol), una estatina, una combinación de estas dos alternativas, o ninguna?

¿Se puede prevenir la mortalidad cardiovascular en pacientes con antecedentes de patología cardiovascular mediante intervenciones educativas e informativas y recomendaciones dietéticas y sobre ejercicio físico añadidas a los tratamientos habituales?

¿Cuál es la mejor estrategia para tratar el dolor de origen articular en pacientes con artrosis de rodilla: un tratamiento con analgésicos según demanda o continuado; tratar del mismo modo a los pacientes de nuevo diagnóstico que a los que presentan dolor crónico; tratar diferentemente a quienes presentan claros signos de inflamación que a quienes no los presentan?

¿Cuál es el papel de los relajantes musculares en el dolor lumbar crónico?

¿Cómo se obtiene un grado de control más adecuado de la anticoagulación oral: mediante el seguimiento habitual por parte del médico de familia o mediante el seguimiento por parte del hematólogo?

¿Cuáles son las consecuencias de interrumpir el tratamiento de los cuadros de ansiedad con benzodiacepinas al cabo de cuatro semanas?

a) Identificar a los pacientes con uno o más factores de riesgo cardiovascular y definir una estrategia de seguimiento de estos pacientes a medio-largo plazo, de acuerdo con los conocimientos establecidos.

b) Evaluar en qué medida las estrategias farmacológicas con antioxidantes y antiagregantes plaquetarios podían contribuir a mejorar de manera relevante el pronóstico de estos pacientes.

Para que una intervención preventiva resulte creíble y aceptable, debe poder aplicarse sin dificultad en la realidad cotidiana. Se diseñó, por tanto, un ECC abierto siguiendo un protocolo sencillo de tal manera que pudiese ser aplicado fácilmente en la práctica asistencial habitual. En la figura 2 se representan sus características esenciales. Los investigadores prestaron la máxima atención en la aplicación de dos principios básicos para transformar la asistencia habitual en un protocolo de investigación:

a) La asignación aleatoria de los tratamientos.

b) El mantenimiento de una comunicación particularmente informada con los pacientes sobre los contenidos del ensayo clínico para subrayar la importancia y el interés de participar activamente en una estrategia preventiva que, por fuerza, debía prolongarse en el tiempo.

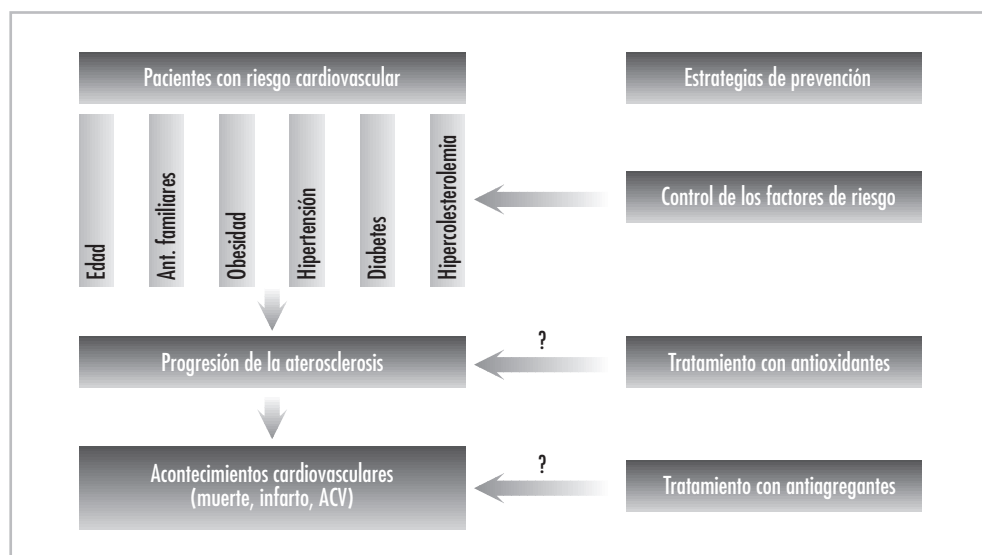


Figura 1. Esquema de la hipótesis subyacente en el ensayo clínico controlado «Primary Prevention Project» (PPP) para investigar el posible efecto beneficioso del ácido acetilsalicílico y de la vitamina E, añadido al tratamiento habitual de los factores de riesgo, en la prevención primaria de episodios cardiovasculares

Desde el punto de vista operativo:

a) Para identificar a los pacientes no se impuso ninguna recomendación a los médicos que participaron en el estudio: podían recurrir a las historias clínicas o bien proponerles la entrada en el estudio a medida que los iban atendiendo.

b) Para llevar a cabo la asignación aleatoria, cuando un paciente cumplía los criterios de selección establecidos, su médico telefoneaba a la secretaria del estudio, le comunicaba la información basal del paciente y obtenía por parte de la secretaria el tratamiento que debía seguir el paciente.

c) Para recoger los datos del seguimiento del paciente, el médico rellenaba una hoja de recogida de datos con los valores basales, los valores al cabo de cada año de seguimiento y, en caso de episodio como infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, muerte u otro acontecimiento grave, contactaba con la secretaria del estudio y se registraban los datos previstos.

d) Para el suministro de fármacos, la secretaria ponía periódicamente a disposición de los médicos los fármacos asignados a cada paciente.

e) Para coordinar y monitorizar el estudio, los contactos entre la secretaria del estudio y los médicos participantes estuvieron garantizados mediante llamadas telefónicas periódicas, el envío de un boletín y la organización de encuentros periódicos.

En este estudio participaron 315 médicos de atención primaria desde 1994 hasta 1998. Recogieron datos de 4.495 pacientes. El seguimiento medio de los pacientes fue de 3,6 años. El comité de dirección del estudio decidió la interrupción prematura del estudio al constatar, en uno de los análisis intermedios previstos, un efecto beneficioso resultante de la administración de 100 mg/día de ácido acetilsalicílico. No se detectó ningún efecto beneficioso asociado al tratamiento con 300 mg/día de vitamina E. Los métodos y los resultados del estudio pueden ser consultados con detalle en la publicación aparecida en la

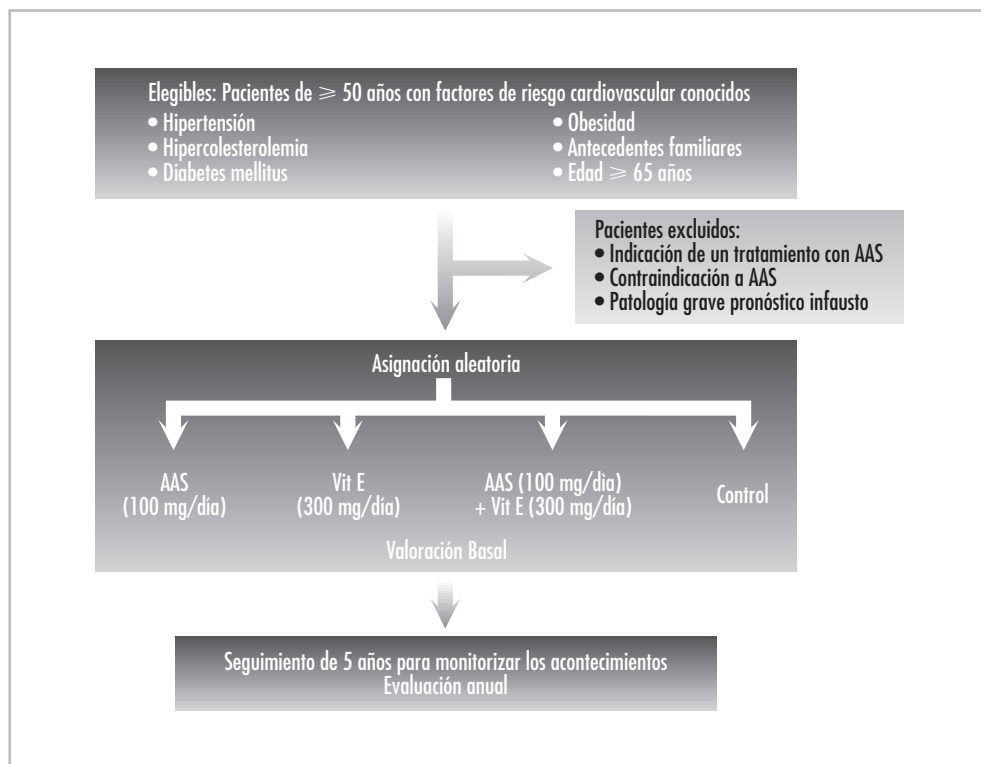


Figura 2. Esquema del diseño del ensayo clínico controlado «Primary Prevention Project» (PPP).

revista *The Lancet* (Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *Lancet* 2001; 357: 89-95).

Bibliografía

Chalmers I. Well informed uncertainties about the effects of treatments. How should clinicians respond? *BMJ* 2004; 328: 475-476.

Cochrane AL. Efectividad y eficiencia. Reflexiones al azar sobre los servicios sanitarios. Centro Cochrane Iberoamericano y Fundación Salud, Innovación y Sociedad. Barcelona, 2000.

Collaborative Group Of the Primary Prevention Project (PPP). Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *Lancet* 2001; 357: 89-95.

Collins R, MacMahon S. Reliable assessment of the effects of treatment on mortality and major morbidity: clinical trials. *Lancet* 2001; 357: 373-380.

De Maeseneer JM, van Driel ML, Green LA, van Weel C. The need for research in primary care. *Lancet* 2003; 362: 1.314-1.319.

Doyal L, Tobias JS, Warnock M, Power L, Goodare H. Informed consent in medical research. *BMJ* 1998; 316: 1.000-1.005.

Moher M, Yudkin P, Wright L, Turner R, Fuller A, Schofield T, Mant D for the Assessment of Implementation Strategies (ASSIST) Trial Collaborative Group. Cluster randomised controlled trial to compare three methods of promoting secondary prevention of coronary heart disease in primary care. *BMJ* 2001; 322: 1-7.

Rosser W. Application of evidence from randomised controlled trials to general practice. *Lancet* 1999; 353: 661-664.

Rovelli F, Tognoni G. The health service as a laboratory. *Lancet* 1996; 348: 169-170.

Tognoni G. Ensayos clínicos controlados y atención primaria. *ICB* 1998; 26: 13-16.