
Ensayos clínicos en la asistencia primaria

M^a. Isabel Lucena

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario.
Facultad de Medicina. Málaga.

Introducción

Pocos encontrarían injustificado afirmar que la investigación es esencial en cualquier estrategia para mejorar la salud, y que es además un elemento clave para el desarrollo de una especialidad médica. Una reflexión serena acerca de las aportaciones de la investigación clínica en el quehacer diario del diagnóstico y tratamiento de las enfermedades concluiría, por otra parte, que una buena porción de estos avances encuentran su diana en el ámbito de la atención directa a los pacientes por parte del médico de cabecera o de familia. Sorprendentemente, sin embargo, la estructura de la atención primaria (AP) tiene una participación escasa o irrelevante en el proceso de diseño, materialización y evaluación de la mayoría de los estudios cuyos resultados tienen como consecuencia una modificación de la práctica de la medicina en este nivel asistencial.

Un repaso a las principales revistas españolas de Medicina Familiar y Comunitaria pone de manifiesto que la AP se encuentra en un período de creciente actividad^{1,2}, con líneas pertinentes, predominando los estudios descriptivos (93%) sobre organización y prestación de servicios de salud, siendo la investigación metodológica proporcionalmente muy escasa (6,5%). Este último dato es superponible (7%), no obstante, a lo que sucede en otras revistas internacionales del área^{3,4}. De los proyectos de investigación presentados al Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS) en 1989⁵ y 1991⁶ tan sólo el 3,9% y 3,8%, respectivamente, del total de solicitudes estaban en relación con la AP. En EE.UU. hace algo más de una década la situación no era mejor, ya que se destinaban a la Medicina Familiar un 0,06% del total de recursos federales para investigación sanitaria⁷. En esta línea, de los 298 protocolos de ensayo clínico presentados en 1989 a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios sólo 4 estaban diseñados para su realización en AP⁸ que es, paradójica-

mente, el ámbito donde se origina más del 90% del consumo y representa el 75% del gasto farmacéutico. Para tener una idea de la magnitud de esta variable, baste recordar que el presupuesto de un distrito para medicamentos es de aproximadamente 3.500 millones ptas/año. En realidad, la AP es un laboratorio natural⁹ en el que se generan los principales problemas con el uso de los medicamentos: gran volumen de prescripción, rápida aceptación de nuevos fármacos, falta de información independiente y objetiva y escaso nivel de investigación¹⁰. Incorporar la investigación sobre la propia práctica en la cultura de los centros de salud -hacer un diagnóstico de la situación clínica real- permite generar hipótesis que científicamente evaluadas sirvan para mejorar las decisiones. La cultura necesaria es la del "actuar", no sólo la del informarse o actualizarse.

El diagnóstico de la situación lleva inevitablemente aparejada la formulación de una diversidad de cuestiones en este orden: ¿es útil y oportuna la realización de ensayos clínicos en atención primaria? y, si la respuesta es afirmativa, ¿por qué no se realizan? Y, finalmente, ¿que puede hacerse para mejorar o invertir esta situación?

¿Es útil y oportuna la realización de ensayos clínicos en atención primaria?

"La sabiduría es encontrar respuestas en las cosas sencillas".

La AP ha sido considerada tradicionalmente el medio ideal para llevar a cabo una investigación dirigida a la "solución" de problemas que se manejan de forma cotidiana en condiciones no controladas¹¹⁻¹³, y, no obstante, sobre la atención especializada recae todavía el peso de la investigación clínica de medicamentos. Esta situación contrasta con la que mantienen países de nuestro entorno, probablemente más sensibilizados por tener mayor experiencia y tradición en el modelo de asistencia primaria,

como es el caso del Reino Unido¹⁴, en el que se incrementa anualmente el número de ensayos clínicos (EC) realizados en AP, que cubren un amplio abanico de aspectos clínicos, entre ellos la valoración de medidas no farmacológicas, la provisión de cuidados de salud y estrategias preventivas. Así mismo en Italia, un país con unas características socioeconómicas y culturales similares al nuestro, están en marcha experiencias de EC, por ejemplo sobre factores de riesgo cardiovascular o control de la hipertensión en el anciano, que suponen una participación determinante de la AP^{15,16}.

Ya en 1990 un grupo de trabajo de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre Farmacología Clínica en Europa¹⁷ anticipaba la necesidad de investigación farmacológica y, en concreto, EC en AP con el argumento de que muchos problemas de salud (hipertensión, arteriosclerosis, diabetes, infecciones agudas, hipertrofia prostática benigna, osteoporosis, osteoartritis, problemas psiquiátricos menores y demencia senil), valoración de la medicación a largo plazo o de tratamientos sintomáticos, encuentran su lugar idóneo de análisis en el ámbito de la AP.

El EC es el mejor método para determinar la eficacia y la seguridad de un nuevo fármaco y el que proporciona mayor validez interna en comparación con otros métodos de investigación clínica. Cuando el EC se lleva a cabo en condiciones de estricto control clínico, sobre poblaciones muy homogéneas y bien definidas, y está orientado a obtener conocimiento científico sobre la eficacia (magnitud del efecto en condiciones óptimas de utilización), se denomina "explicativo". La verificación de una hipótesis biológica se lleva a cabo en una población arbitraria que se utiliza como un medio más que como un fin en sí. En estas condiciones se plantean problemas de extrapolación, de validez externa o de capacidad de generalización. Las diferencias con la práctica diaria se presentan fundamentalmente a tres niveles: exclusión de ciertos grupos de pacientes (ancianos, niños, embarazadas, pacientes con patología asociada o sometidos a otros tratamientos o incumplidores), un número reducido de pacientes y una duración limitada del tratamiento, que hace difícil la extrapolación de los resultados de los EC a la AP donde el escenario es más variado. La diferencia será tanto mayor cuanto más se alejen las condiciones reales de las ideales.

A finales de los años sesenta, Schwartz y Lellouch¹⁸, y posteriormente Lasagna¹⁹, apun-

taron la necesidad de realizar investigación en condiciones próximas a la práctica habitual y llamaron "pragmáticos" a este tipo de estudios -intentarían resolver empíricamente qué conducta es la más apropiada ante una situación clínica concreta- y, en cuanto que las circunstancias de uso son más parecidas al medio natural, "naturalísticos". Estos EC están orientados a examinar no la eficacia sino la "efectividad" (rendimiento en condiciones habituales de utilización) de los fármacos.

Dotar a los EC de un armazón epidemiológico con el objetivo de explorar no ya la eficacia de los tratamientos sino su impacto epidemiológico en lo que podría ser el "curso natural" de la enfermedad²⁰, ofrece la ventaja de que escogiendo a la población como objeto directo de la investigación clínica (con un carácter de muestra más amplia y heterogénea, en suma, representativa de la población a la que va ir dirigido el tratamiento) se evalúa el medicamento en interacción con todos aquellos factores, sean propios del paciente, del proceso morboso o incluso de la situación local del sistema sanitario, que en su conjunto pueden influir considerablemente en el rendimiento del fármaco (el grado de cumplimiento terapéutico, el miedo a los efectos adversos, el escepticismo ante lo nuevo o una fracasada experiencia personal). Esta actitud pragmática debería inspirar las fases finales de desarrollo de un medicamento para acabar de definir su verdadera utilidad. En esta línea, se inscribe la estrategia de desarrollo e investigación de fármacos científicamente orientada (aprender mientras se confirma)²¹, incorporando nuevos diseños en los que "grupos satélites" de pacientes con mayor variación pronóstica o con mayores variaciones en los regímenes de tratamiento son añadidos al núcleo de un diseño confirmatorio (el enfoque poblacional).

Otra consideración adicional es que estamos asistiendo en los últimos años a una demanda creciente (que por el momento es especialmente significativa en países de nuestro entorno) de cambio de especialidades farmacéuticas a especialidades de mostrador o de libre dispensación. Dichos cambios pudieran requerir la realización de nuevos EC²², para evaluar entre otros elementos la eficacia de dosis bajas o la posibilidad de interacción con otros fármacos, enfermedades asociadas o estilo de vida (consumo de alcohol, dietas, tabaco), que en condiciones de uso de libre dispensación resultarían más frecuentes. El ámbito de la AP sería, de igual modo, el escenario ideal para su realización.

Contexto de la Atención Primaria

Como se ha venido señalando, el contexto de la AP es único tanto en el patrón de enfermedades como en la presencia de variables demográficas de los pacientes tipo, que raramente son incluidos en los EC realizados en el marco hospitalario.

Conforme avanzaba la reforma de la AP, a los Centros de Salud se han ido incorporando médicos con un perfil de formación, actitud y capacidad favorable para el desarrollo de actividades de investigación. Este potencial humano se enriquece al modificar la práctica de la medicina desde una organización individualista a la formación de equipos en los que se puede establecer un debate y generar interrogantes. No obstante, y como en otras áreas de la Medicina, creer que la titulación en Medicina Familiar y Comunitaria da la patente de investigador es una ingenuidad. La investigación debe ser sentida como el fermento necesario para el desarrollo profesional. Se ha apuntado, acertadamente, que el desarrollo de un EC con las exigencias metodológicas actuales requiere la participación de profesionales con vocación investigadora²³.

Los *beneficios potenciales* que para el médico de familia se derivan de involucrarse en la realización de EC son evidentes. La incorporación de la metodología científica en su quehacer diario incrementa el rigor del diagnóstico y control de los pacientes y fomenta un espíritu crítico en la interpretación de los resultados de EC o de la información sobre nuevos fármacos. Las tareas de investigación son el complemento ideal para dignificar y consolidar la especialidad de Medicina Familiar incrementando la autoestima de sus profesionales y permitiéndoles alcanzar la relevancia profesional, académica, social y científica que les corresponde²⁴.

Implícitos en estos cambios conceptuales emergen los *beneficios* para la sociedad. En efecto, la incorporación de la cultura investigadora a la AP es un componente de gran valor para resolver el reto de sistemas sanitarios conteniendo el gasto pero al mismo tiempo mejorando la calidad de la asistencia sanitaria. Simultáneamente, debe animarse la ejecución en AP de únicamente aquellos EC claramente necesarios, ya que ello supone una optimización de recursos²⁵. Un análisis previo de los problemas de salud que requieren mayor manejo terapéutico y de la eficacia de los tratamientos disponibles facilitaría la elaboración

de una lista de EC necesarios para dar respuesta a cuestiones clínicas relevantes (existe, por ejemplo, una carencia de datos comparando terapéuticas alternativas, estudios para determinar cuáles son los fármacos más eficaces y coste-eficientes) No puede esperarse que estos EC sean planteados por la industria farmacéutica. Obviamente, ello no significa un menosprecio a la innovación farmacológica.

La Sociedad de Medicina Familiar y Comunitaria ha hecho ya algunos avances en este sentido al establecer criterios estrictos para aceptar su participación en la realización de EC, incluyendo aspectos tanto acerca de la validez científica del estudio y respeto a los postulados éticos como respecto de la relevancia para la práctica en AP, excluyendo expresamente los EC promocionales.

¿Por qué no se realizan ensayos clínicos en la asistencia primaria?

“La primera limitación de una idea es su realidad” (Platón).

La respuesta a esta pregunta puede venir dada desde múltiples vertientes: los profesionales que la integran, las áreas de gestión o gerencias, la industria farmacéutica y el mismo EC en su planteamiento y desarrollo.

La reforma de la AP, permanentemente inacabada en España, se inicia con el gobierno de la UCD después de la Conferencia de Alma-Ata (1978) y la creación de la especialidad de Medicina Familiar y Comunitaria y hace algo más de una década, una vez establecido el marco legal (RD 137/84), se inauguran los primeros Centros de Salud pilotos, creándose inicialmente una gran expectativa. En este período ha primado el desarrollo e implantación progresiva de la reforma para consolidar el modelo de asistencia a la población, quedando en un plano muy secundario la labor investigadora. Junto a este argumento se pueden esgrimir otros para explicar la escasa participación de la AP en las tareas de investigación, como son: la extrema debilidad de la especialidad, dado que se ha homologado el título a médicos de cabecera sin formación específica, la escasez de recursos, o una ausencia de planificación a largo plazo en la que las actividades de investigación tengan cabida. Significativamente, el *currículum* investigador de un centro de salud tiene un peso casi irrelevante en su acreditación docente.

Un documento recientemente aprobado por la Asamblea General de la Organización Médi-

TABLA I
FACTORES LIMITANTES DE LA INVESTIGACIÓN PROSPECTIVA EN ATENCIÓN PRIMARIA

<p>ORGANIZACIÓN Desjerarquización Falta de tiempo disponible Masificación de las consultas Ausencia de planificación a largo plazo Directrices economicistas Ausencia de incentivo investigación (económico y curricular) Falta de coordinación y colaboración entre niveles asistenciales:</p>	<p>EQUIPOS DIRECTIVOS Ausencia formación específica en estos temas Desconfianza hacia la realización de ensayos clínicos: enlentecer consultas generar demora consumo de recursos Desconocimiento de los beneficios investigación sobre hábitos prescriptores y como fuente de ingresos</p>
<p>INFRAESTRUCTURA, carencias de Presupuestos y equipos Hemeroteca, espacios físicos</p>	<p>INDUSTRIA FARMACÉUTICA Dificultad para reconocer investigadores Negociación contractual rudimentaria Precariedad pruebas diagnósticas y herramientas metodológicas</p>
<p>TIPO DE PROCESO MORBOSO Prevalencia procesos psicósomáticos y funcionales Desventaja frente al especialista en el manejo de procesos específicos Factores sociales y culturales</p>	

ca Colegial sobre las “Líneas directrices de la coordinación entre Atención Primaria y Atención Especializada” enumera un catálogo de elementos insatisfactorios para el profesional de AP como son: el exceso de trabajo, la falta de tiempo para reunirse, la presión de los pacientes, masificación de las consultas, excesiva burocratización, ausencia de incentivación-remuneración económica, ausencia de motivación profesional, escasa o nula participación en las decisiones de su centro asistencial e inervaloración de unos niveles asistenciales hacia otros.

En este orden de cosas, la escasez de recursos para investigar en AP es justificada por los responsables del FIS⁶ en base a la carencia de formación metodológica del personal y a la, hasta cierto punto, imprecisión de sus competencias, junto a la dificultad de identificar en este ámbito un liderazgo de opinión con la importancia que ello tiene para el éxito del estudio²⁶.

En la tabla I se enumeran algunos de los factores que pudieran actuar como un obstáculo para la investigación prospectiva en AP.

A las restricciones -ya mencionadas- que impone una organización asistencial, en cierta medida desjerarquizada, con objetivos estratégicos impregnados de “inmediatez” y directrices frecuentemente populistas (que hagan “visible” la intervención de salud a la población

atendida), hay que sumar las limitaciones derivadas de las carencias en infraestructura en los centros de salud: biblioteca, hemerotecas o espacios físicos para el archivo de la documentación generada por el estudio o el almacenamiento en lugar seguro de la medicación, y la ausencia del necesario impulso de los equipos directivos, que no tienen por qué conjugar su capacidad de gestión con una especial sensibilidad para promocionar la investigación de calidad²⁷.

La industria farmacéutica es consciente de la dificultad actual para realizar EC en AP, ya que a la problemática dibujada hay que añadir el que la negociación contractual se encuentra en fase muy rudimentaria, de manera que no existen siquiera modelos contractuales. En un momento de gran dinamismo y apertura de fronteras a la investigación, la agilización de los trámites en la gestión de los contratos económicos es esencial si no se quiere perder competitividad.

Finalmente, el tipo de proceso atendido en AP tiene una enorme importancia para considerar en qué medida el EC puede verse afectado en sus conclusiones. Aunque no conviene olvidar que una AP de excelencia significa el diagnóstico de procesos potencialmente graves en estadio precoz e indiferenciado, en este nivel asistencial son más frecuentes los

trastornos neuróticos o depresivos enmascarados por síntomas orgánicos que en la atención especializada, y con mayor probabilidad diversos factores sociales o culturales, pueden actuar como variables de confusión.

En la tabla II se recogen las peculiaridades de la investigación clínica en el ámbito de la AP.

¿Cómo se puede mejorar o invertir esta situación?

“Los ensayos clínicos de mañana comienzan hoy”

No puede esperarse que cualquier actuación que se emprenda para incrementar la investigación prospectiva en ciencias de la salud produzca resultados inmediatos. No cabe, pues, demora en acometer dichas actuaciones que, en el caso específico de la AP, podrían ser:

a) Formación, información y entrenamiento en los aspectos metodológicos de los participantes en la investigación: médicos, enfermeras.

b) Establecimiento de grupos estables de investigación en AP: la AP y la cooperación en EC.

c) Financiación.

Formación, información

El desarrollo de las actitudes y de la capacitación en metodología de investigación^{14,28} es el objetivo final de las medidas formativas, que son de muy diferente naturaleza y se resumen en la tabla III.

Formación de grupos estables de investigación

Un precedente adecuado para el fomento de la investigación en AP puede ser la formación de grupos estables de investigación¹⁵. Para ello bastaría con acomodar estructuras de organización ya asentadas, como puede ser la incorporación efectiva al equipo de AP del especialista en farmacología clínica (como asesor del medicamento). Este grupo de investigación actuaría bajo el presupuesto de que lo que “se debe hacer” no se trate de imponer desde el exterior. Resulta significativo que las primeras voces que han apuntado la necesidad de realizar investigación en AP provengan de especialistas en farmacología clínica^{8,10,15,29}, aunque la propuesta no es nueva, ya que también se ha pronunciado en este sentido la OMS en un documento para el desarrollo de la Farmacología Clínica en la AP en Europa¹⁷.

TABLA II
PECULIARIDADES DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN EL ÁMBITO DE LA ATENCIÓN PRIMARIA

-
- ACCESIBILIDAD Y CONTINUIDAD (película del proceso)
 - Régimen de los pacientes ambulatorio
 - Ambigüedad y falta de certeza:
 - Estadios precoces del proceso
 - Formas leves (dificultad de establecer diferencias con placebo)
 - MAYOR PREVALENCIA DE PROCESOS ASOCIADOS
 - Menor respuesta al tratamiento
 - Mayor presentación de reacciones adversas
 - DIFICULTADES NOSOLÓGICAS
 - PRECARIEDAD EN RECURSOS DIAGNÓSTICOS
 - CONTROL MENOS ESTRICTO DE LAS VARIABLES
 - Estandarización de los procedimientos
 - Calibración de los instrumentos de medida
 - Evaluación de la respuesta, seguimiento de los pacientes
 - Mayor variación entre observadores
 - Cumplimiento, modificaciones estilo de vida o dietéticos
 - Interconexión permanente
 - CONFLICTOS ÉTICOS
 - Relación médico-paciente duradera
 - Invitación a “intervenir terapéuticamente” cuando puede ser útil no actuar
 - Asignación aleatoria, elección del tratamiento control, especialmente si es placebo.
-

La Atención Primaria: un medio único para la cooperación en EC. La AP es un medio muy atractivo para la realización de EC al ofertar multitud de datos de una población amplia y representativa de la población receptora potencial del medicamento.

Incluir una muestra más heterogénea pero representativa, con criterios de selección de los pacientes amplios³⁰ –permitiendo incluso variaciones de un centro a otro– (el límite a estos criterios es que el médico no esté seguro de que el paciente se beneficiará de los tratamientos en estudio), y poner de manifiesto efectos beneficiosos aunque “moderados” de los tratamientos sobre parámetros de gran re-

TABLA III
PROPUESTAS DE APOYO A LA
INVESTIGACIÓN EN ATENCIÓN PRIMARIA

FORMACIÓN

Pregrado:

Farmacología clínica obligatoria
Área conocimiento Medicina Familiar
y Comunitaria

Postgrado:

Metodología de investigación
Aspectos éticos y legislativos

Vocabulario común:

Definiciones
Criterios
Sistemas de clasificación

INFORMACIÓN

Fiable, independiente e inmediata:
revista, boletín

Registro de ensayos clínicos relevantes
para la atención primaria

Aplicar filosofía de la colaboración
Cochrane

PROMOCIÓN DE ACTIVIDADES DE
INVESTIGACIÓN

Inseparable de la asistencia y docencia
Medios humanos: numerosos y
cualificados

Participación activa en el proceso
terapéutico: CEIC, comisión farmacia
Valor curricular (carrera profesional)

Presupuestos, infraestructuras
(instalaciones y equipamientos)

Cooperación con otros centros de
investigación (REUNI)e

Instituciones públicas (universidad) o
privadas

Foro de interacción científica: sección
científica de la semFYC

levancia clínica, requiere la inclusión de un elevado número de pacientes en un breve período de tiempo y, consiguientemente, la participación de muchos centros. Este enfoque exige, a su vez, la sustitución del protagonismo individual del investigador por el del grupo.

Un ejemplo de cooperación es la que se ha alcanzado en los grandes ensayos clínicos de las series GISSI e ISIS. Estos estudios han permitido reclutar un gran tamaño muestral de pacientes hospitalizados para comparar nuevas estrategias terapéuticas sin interferir la práctica habitual³¹ (se pretendía no ya compatibilizar la investigación con la rutina, sino im-

bricar ambas). De tal suerte que uno de los grandes retos del GISSI fue producir resultados científicos fiables en el marco de la rutina asistencial. La aportación más significativa de esta concepción, en cierta medida revolucionaria, es el hecho de establecer un entramado permanente constituido por el grupo de investigadores, que puede, a partir de este momento, “entrar en juego” cada vez que se decide resolver un problema terapéutico definido y se dispone de un protocolo. Así entendido, el EC tiende a parecerse a una “vigilancia epidemiológica” y puede ser considerado como un programa educativo intensivo y permanente.

Un inconveniente de los EC multicéntricos es la heterogeneidad de los investigadores en lo que se refiere a la adherencia a la metodología del estudio o inclusión de pacientes. Un elemento que resulta trascendental es su “viabilidad”, esto es, la menor interferencia posible con la práctica. Una desviación constante en los ensayos clínicos multicéntricos es la sobreestimación del número de pacientes que podrán ser incluidos³² (existe una gran discrepancia entre el número de médicos que acepta participar en un estudio y el escaso número de ellos que realmente incluye pacientes). Un buen ejemplo lo constituye el estudio de Tognoni y cols.³³ para el tratamiento de la hipertensión sistólica aislada, en el que de los 806 médicos que aceptaron participar sólo 63 reclutó e hizo el seguimiento de al menos un paciente. Las causas apuntadas por los autores serían: a) Una débil participación de los médicos en el diseño de la investigación. Esto puede corregirse ofreciéndoles la oportunidad de discutir las versiones del estudio y adaptarlas a las exigencias de su práctica. b) El cambio del papel del médico prescriptor (de confidente y consejero a una posición de incertidumbre) al participar en un EC puede originarle una resistencia instintiva a incluir pacientes (p. ej., por ser necesaria la retirada del tratamiento durante un período previo al inicio del estudio)³⁴.

Con frecuencia existe una evidente disparidad entre el rigor exigible para confirmar el diagnóstico, repercusiones sistémicas y gravedad de un proceso antes de iniciar el tratamiento, con lo que se realiza en la práctica. Además, el proceso de reclutamiento puede complicarse al producirse durante el estudio cambios en la categoría diagnóstica a la que inicialmente el paciente fue adscrito.

Otros requisitos a considerar para llevar a cabo con eficacia EC en la AP se recogen en la tabla IV.

TABLA IV.

Aspectos a considerar para el éxito de los ensayos clínicos en atención primaria

Objetivos: claros, bien definidos, relevantes para la práctica clínica

Viabilidad: conseguir la menor interferencia posible con la práctica

Definición de la población:
Heterogénea, representativa
Permite variaciones de un centro a otro
Estimaciones realistas de inclusión

Aleatorización:
Siempre, si éticamente justificada
Centralizada
Recoger variables basales pronósticas: estratificación

Pauta del tratamiento:
Sencilla (mejora cumplimiento y posterior aceptación)
Carácter ciego, mantenerlo si es posible (tercer evaluador)
Reforzar cumplimiento y valorarlo

Parámetros de evaluación:
Objetivo, fácil de medir
Refleje interés directo para el paciente

Coordinación del grupo:
Establecer liderazgo
Reuniones de los investigadores
Discusión de las versiones del estudio
Adaptándolas a las exigencias de su práctica

Tamaño muestral: amplia cooperación de investigadores: red permanente

Seguimiento
Simplificar
Reducir número de formularios, visitas y monitorizaciones
Cuaderno de recogida de datos: información relevante
Disponer de personal entrenado: enfermería

Análisis estadístico: por "intención de tratar"

Aspectos éticos
Comités Éticos de Investigación Clínica: competitivos, eficaces
Hojas de información al paciente y de consentimiento informado: redactadas según nivel cultural y realidad asistencial
Explicar al paciente las opciones de tratamiento una vez finalizado el estudio
Incentivos económicos al médico: compensación, ofreciéndoles la oportunidad de entrenamiento metodológico; evitar conflicto de intereses

En ocasiones, las necesarias exigencias de rigor metodológico pueden llegar a ser un obstáculo innecesario al desarrollo de la investigación³⁵. Esto es especialmente cierto en estudios con fármacos ya comercializados para la indicación objeto de evaluación. Sería muy conveniente introducir criterios de flexibilidad para favorecer la viabilidad de estos estudios, fundamentalmente en aquellos en los que el promotor sea el propio investigador³⁶.

Financiación

Es un hecho conocido que los recursos económicos que se asignan a investigación en ciencias de la salud en España están alejados de lo que dedican otros países de nuestro entorno³⁷. Sin embargo, la relación entre producción científica y recursos económicos es especialmente favorable en nuestro país debido a que las peculiaridades de nuestra estructura sanitaria posibilitan que se extraiga un gran provecho a los medios rutinarios de diagnóstico y tratamiento. Ello no es óbice para que cualquier estrategia de apoyo a la investigación pase por un aumento significativo de la financiación tanto pública como -mediante los cambios legislativos pertinentes- privada. En este contexto, "los sueños se convierten en realidad dependiendo de las voluntades de todos los involucrados en investigación en salud".

Agradecimientos.

Gran parte de las reflexiones que se vierten en este trabajo han sido inspiradas por entrevistas diversas con profesionales de la medicina primaria, de la Administración, de la industria farmacéutica y de la universidad. A todos ellos mi agradecimiento por su colaboración sincera y desinteresada. Los errores de apreciación o de planteamiento que hayan podido deslizarse son responsabilidad exclusiva del autor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jiménez Villa J, Carré Llopis MC, Argimon Pallás JM. Tipos de estudio publicados en la revista Atención Primaria (1984-1990). *Aten Primaria* 1993; 12: 9-14.
2. López-Miras A, Pastor-Sánchez R, Gervas J. Investigación en atención primaria: contenido de los artículos publicados en revistas científicas. *Aten Primaria* 1993; 11: 340-343.
3. Jones R. International family practice research. *Fam Pract* 1990; 7: 75-76.
4. Geyman JP, Berg AO. The journal of family practice 1974-1988. Window to an evolving academic discipline. *J Fam Pract* 1989; 28: 301-304.

5. Ricoy JR, García-Iñiesta E, Martín E, Pozo F. Investigación financiada por el fondo de investigación sanitaria durante 1989. *Med Clín (Barc)* 1990; 95: 739-742.
6. Gómez de la Cámara A, Gabriel R, Pozo F, Marín E, Ricoy JR. Análisis de los proyectos de investigación sobre atención primaria presentados al fondo de investigación sanitaria durante 1991. *Aten Primaria* 1993; 11: 8-15.
7. Rakel RE. Family medicine: the need for research. *JAMA* 1983; 249: 75-76.
8. Serrano Castro MA. Evaluación de fármacos y ensayos clínicos en atención primaria. *Rev Farmacol Clin Exp* 1990; 7(Suppl.2): 27.
9. Tognoni G, Bonati M. Second-generation clinical pharmacology. *Lancet* 1986; 2: 1028-1029.
10. Vedia Urgell C. An experience within primary health care. *Meth Find Exp Clin Pharmacol* 1996; 18 (Suppl.C): 15-16.
11. Anónimo. Research: the role of the general practitioner. *J R Coll Gen Pract* 1983; 33: 469-471.
12. Levenstein JH. Research in general practice. *South Afr Med J* 1981; 59: 296-298.
13. Falk WA. Research in general practice. *Can Med Assoc J* 1979; 120: 1198-2000.
14. Silagy C. Developing a register of randomised controlled trials in primary care. *Br Med J* 1993; 306: 897-900.
15. Cabello Porras MR, Tognoni G, Lucena González MI, Sánchez de la Cuesta F. Farmacología clínica en atención primaria: un desafío necesario. *Med Clín (Barc)* 1996; 107: 299-302.
16. Avanzini F, Alli C, Bettelli G, Colombo F, Conforti L, Pirone F, et al. Feasibility of a large prospective study in general practice: an Italian experience. *Br Med J* 1987; 294: 157-160.
17. WHO Working Group on Clinical Pharmacology in Europe. Clinical Pharmacology and primary health care in Europe: a gag to bridge. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 38: 315-318.
18. Schwartz D, Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutical trials. *J Chron Dis* 1967; 20: 637-648.
19. Lasagna L. A plea for the "Naturalistic" study of medicines. *Eur J Clin Pharmacol* 1974; 7: 153-154.
20. de Abajo FJ. Fundamentos de los ensayos clínicos. En: *Farmacoe epidemiología*. Valladolid: Universidad de Valladolid ed., 1993; 83-105.
21. Sheiner LB. Learning versus confirming in clinical drug development. *Clin Pharm Therap* 1997; 61: 275-291.
22. Anónimo. Over-the-counter drugs. *Lancet* 1994; 343: 1374-1375.
23. Betés de Toro M. Reflexiones sobre los ensayos clínicos en España. *Med Clín (Barc)* 1994; 102: 456-457.
24. Jiménez Villa J. Evolución de la investigación en atención primaria. *Aten Primaria* 1993; 11:115-116.
25. Anónimo. Therapeutic trials and society. Making the best use of resources. *Drug Ther Bull* 1986; 24:37-38.
26. de Abajo FJ, Serrano-Castro MA. Problemas prácticos en un ensayo clínico (I). En: *Metodología del Ensayo Clínico*. García-Alonso F, Bakke OM (ed). Monografías Dr. Antonio Esteve nº 11. Barcelona: Fundación Dr. Antonio Esteve, 1991; 11-20.
27. Lucena MI, Andrade RJ, Blanco E, Sánchez de la Cuesta F. Reflexiones sobre la ley de ensayos clínicos. *Med Clín (Barc)* 1997; 108: 317.
28. Pozo F, Lázaro P, de la Cal MA y Centro Coordinador REUNI. Una estrategia de investigación en el sistema nacional de la salud (III): Red de Unidades de Investigación del Sistema Nacional de la Salud (REUNI). *Med Clín (Barc)* 1996; 107: 500-508.
29. Galende I, Vigil D, Sacristán JA, Soto J. Ensayos clínicos con medicamentos en Atención Primaria. *Medifam* 1994; 4: 295-300.
30. Tognoni G, Franzosi MG, Garattini S, Maggioni A. The case of GISSI in changing the attitudes and practice of italian cardiologists. *Stat Med* 1990; 9: 17-27.
31. Waldron HA, Cookson RF. Avoiding pitfalls of sponsored multicentre research in general practice. *Br Med J* 1993; 307: 1331-1334.
32. Yusuf S, Collins R, Peto R. Why do we need some large, simple randomized trials? *Stat Med* 1984; 3: 409-420.
33. Tognoni G, Alli C, Avanzini F, Bettelli G, Colombo F, Corso R, et al. Randomised clinical trials in general practise: lessons from a failure. *Br Med J* 1991; 303: 969-971.
34. Wise P, Drury M. Pharmaceutical trials in general practice: the first 100 protocols. An audit by the clinical research ethics committee of the Royal College of General Practitioners. *Br Med J* 1996; 313: 1245-1248.
35. Espinosa E, Zamora P, Feliu J. Reflexiones sobre la ley de ensayos clínicos. *Med Clín (Barc)* 1996; 106: 24-26.
36. Decoster G, Buyse M. Phase IV clinical trials: purposes, design, and a limited place for good clinical practice. *Drug Inf J* 1995; 29: 79-86.
37. Taylor D. Prescribing in Europe—forces for change. *Br Med J* 1992; 304: 239-242.

DISCUSIÓN

I. GALENDE: Con referencia a los problemas existentes en atención primaria para realizar investigación clínica y que tú muy bien has apuntado, yo añadiría otros dos que son comunes con la investigación en la atención especializada: uno es el de los contratos (formato del contrato, las firmas, el pago, etc.) y otro el de la selección de investigadores. A este respecto, sirva el ejemplo ocurrido en la Comunidad de Madrid donde, con posterioridad a la valoración de la idoneidad del equipo investigador por parte del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC), se ha dado el caso de designarse otro investigador principal por parte de un gerente de área. Por otro lado y sobre el dato que has presentado de que en dicha Comunidad se realizan en atención primaria sólo el 4% de los ensayos clínicos, creo que deberíamos ser algo más optimistas, puesto que este porcentaje corresponde al número de ensayos que notifican los promotores. Por ello, habría que considerar la existencia de cierto decalaje de tiempo desde que los ensayos se autorizan hasta que se notifican. Según los datos del CEIC de la Comunidad de Madrid correspondientes a 1995-96, casi un 16% de los ensayos clínicos se realizan en atención primaria, con una participación media de 7,5 centros de salud y 3 áreas sanitarias en cada estudio (existen 11 áreas sanitarias en esta Comunidad). Esto supone que del total de 377 centros sanitarios (centros de salud, ambulatorios, consultorios, centros de salud mental, etc.), un 22% están actualmente participando en algún ensayo clínico, sin incluir lógicamente los estudios observacionales que se pueden estar llevando también a cabo. Por último, quisiera destacar que las propuestas de Maribel Lucena para mejorar la situación en la atención primaria me parecen muy adecuadas, entre las que destacaría el tema de la formación y el establecimiento de redes de investigación. Esta última propuesta constituye uno de mis mayores empeños, aunque no es nada fácil. A pesar de todo, si bien la participación de los centros de salud en nuestra Comunidad es muy amplia, la inclusión de profesionales de atención primaria en todos los CEIC, que sin pretender ser corporativista conviene comentar que no son médicos, no puede decirse que hasta el momento haya servido para facilitar la investigación clínica en el área, sino muchas veces todo lo contrario.

C. BROTONS: Hasta la reforma de la atención primaria de finales de los años setenta, se practicaba una medicina que tanto desde el punto de vista asistencial, como científico o académico podría definirse de “hospitalocéntrica”. Sirva de ejemplo el caso de determinadas enfermedades como la hipertensión arterial, la diabetes o las dislipemias; a pesar de ser mayoritariamente diagnosticadas y tratadas en atención primaria, existían unidades especializadas para su tratamiento en los centros hospitalarios. En la actualidad, cuando la reforma de la atención primaria ya está bastante desarrollada, la investigación sobre estas enfermedades debe llevarse mayoritariamente a cabo en los centros de atención primaria en lugar de en los hospitales. En segundo lugar, se ha comentado la necesidad de un adecuado entrenamiento metodológico por parte de los profesionales de la atención primaria. En mi opinión, y aparte de alguna otra especialidad, las promociones de medicina familiar y comunitaria reciben una importante formación metodológica (salud pública, medicina comunitaria, estadística, epidemiología, etc.). Si bien se trata de médicos que potencialmente pueden realizar ensayos clínicos, tal vez existan otras limitaciones que interfieran en el correcto desarrollo de la investigación clínica. Ya se ha comentado previamente el caso de la Comunidad de Madrid y los problemas surgidos por el intervencionismo de determinados gerentes de área, por ejemplo. Por último, si hasta ahora eran los CEIC hospitalarios los que tutelaban a los centros de asistencia primaria para la realización de proyectos de investigación, en la actualidad se están creando CEIC de atención primaria, como el caso de la Fundación Jordi Gol en Catalunya. ¿Piensas que la creación de CEIC de hospital y de atención primaria independientes es una alternativa adecuada, o estarías más de acuerdo en crear comités éticos mixtos en los que participaran profesionales de los diferentes ámbitos asistenciales?

M.I. LUCENA: Si bien la formación actual de los médicos de atención primaria es mucho más especializada y puede considerarse que reciben un elevado entrenamiento sobre diversos temas de investigación, la verdad es que realizar una investigación de calidad exige, por diferentes motivos, una verdadera vocación investigadora. Se ha demostrado que, en un centro de salud, que puede estar

constituido por una media de 15 profesionales, como máximo tres de ellos manifiestan interés por involucrarse en proyectos de investigación. A pesar de ello, creo que el número podría considerarse suficiente a la hora de generar un entramado de investigación para poder desarrollar estudios de calidad. Con respecto al tema de los CEIC en atención primaria, de mi conversación con el presidente de la Fundación Jordi Gol deduje que uno de sus objetivos era solucionar los problemas económicos derivados de la participación de los centros de atención primaria en los ensayos clínicos. Quizá desde esta perspectiva podría ser interesante la existencia de este tipo de instituciones, más aún si sirvieran también para solventar otro tipo de problemas que rodean el mundo de la investigación y la asistencia en la atención primaria. Independientemente de lo que has comentado, creo que los médicos de atención primaria deberían estar representados en todas aquellas actividades del ámbito sanitario y hospitalario, como comisiones de farmacia, CEIC, etc. Ello podría facilitar el intercambio de información y aproximaría las actividades y posturas, a veces muy distantes, entre el hospital y la atención primaria.

G. URRÚTIA: Me gustaría añadir que un editorial publicado por el *British Medical Journal*^a se establecía que sólo un 15% de las intervenciones sanitarias diagnóstico-terapéuticas que se emplean habitualmente han sido previamente validadas de forma experimental (aunque más recientemente, unos investigadores de Oxford publicaron un artículo en la revista *The Lancet*^b en el que concluían que este porcentaje era aproximadamente del 80%). Por tanto, nadie puede discutir la legitimidad y conveniencia de realizar estudios experimentales para comparar no sólo pautas de tratamiento novedosas, sino también aquellas que están siendo utilizadas ya como práctica estándar y que no han sido convenientemente validadas. Al respecto y retomando el hilo sobre la problemática de investigar desde la atención primaria, me gustaría exponer el ejemplo de un profesional del *Consorci Hospitalari del Parc Taulí*, de

Sabadell, que frecuentemente participa diseñando y liderando diversos ensayos clínicos en el ámbito de la atención primaria sobre el tratamiento de erradicación de la infección por *Helicobacter pylori* y que son presentados a evaluación por el CEIC. Estos estudios emplean principios activos en las mismas indicaciones y condiciones de uso que las previamente autorizadas, pero comparan la eficacia de distintas pautas combinadas, tanto en cuanto a la duración como al número de fármacos asociados. Algunos de los principales problemas que se plantean ante este tipo de ensayos clínicos son el de la cuestionable necesidad de disponer de una póliza de seguros (aunque exigida por algunos CEIC) para la que no se dispone de recursos, así como las dificultades para llevar a cabo adecuadamente el proceso de consentimiento informado, dado que la enorme presión asistencial limita su correcta obtención reduciéndolo a un mero trámite.

M. I. LUCENA: Creo que además de estos problemas, en atención primaria surge también el de la disponibilidad de la medicación. Para ensayos clínicos con fármacos ya comercializados empleados en sus indicaciones y en los cuales no existe un laboratorio promotor, considero que debería ser el sistema sanitario correspondiente el que respondiera de la póliza de seguros, siendo el investigador quien actúa de promotor y el que se responsabiliza de proveer la medicación. Me gustaría matizar con respecto al elevado porcentaje de procedimientos no validados en la asistencia médica, que los veredictos ciertamente pesimistas que dibujan un escenario de práctica clínica desolador, señalando que sólo el 10-20% de los tratamientos formulados están basados en una evidencia científica, han sido tomados con escepticismo y criticados en su metodología. Estudios recientes aportan unas cifras más en concordancia con lo que la experiencia clínica sugería. En ellas, el 82% de los tratamientos se basaba en una evidencia científicamente documentada mediante estudios clínicos, aunque estos datos deberían ser refrendados en los diferentes niveles asistenciales.

C. AGUIRRE: A Maribel Lucena me gustaría preguntarle cómo se resuelve el problema de la custodia de los medicamentos en la atención primaria. Sobre el comentario de Carlos Brotons de que hasta la reforma de la asistencia primaria la medicina era "hospitalocéntrica", yo añadiría que desde mi experiencia creo

^aSmith R. Where is the wisdom ... ? The poverty of medical evidence. *Br Med J* 1991; 303: 798-799.

^bEllis J, Mulligan I, Rowe J, Sackett DL. Inpatient general medicine is evidence based. *Lancet* 1995; 346:407-410.

que todavía lo sigue siendo, puesto que con el descenso de la ocupación hospitalaria, los médicos de hospital intentan captar pacientes a través de los centros especializados hospitalarios.

M. I. LUCENA: En mi opinión, el mismo servicio de farmacia de los centros de salud podría hacerse cargo del almacenamiento, custodia y dispensación de la medicación de los ensayos clínicos.

I. GALENDE: Cuando Carlos Brotons ha mencionado los problemas de la Comunidad de Madrid referidos a los gerentes de área, quisiera recordar que es común para todos los ensayos clínicos, porque la conformidad por parte de dicho gerente de área en los estudios en atención primaria equivale a la firma del director del centro en los estudios hospitalarios. Este documento, junto al compromiso del investigador y la aprobación del CEIC es exigido por

el Ministerio de Sanidad para todos los ensayos clínicos, sean hospitalarios o extrahospitalarios, por lo que no se trata exclusivamente de un problema de la Comunidad de Madrid. En cuanto a los estudios con fármacos comercializados y para las indicaciones aprobadas en su registro, convendría recordar que según la normativa vigente no se requiere póliza de seguros. El Real Decreto especifica la obligatoriedad del seguro para estudios con productos en fase de investigación clínica, para los de nueva indicación terapéutica y para los realizados con voluntarios sanos o ensayos sin interés terapéutico. Y, por último, en referencia con la medicación, en nuestra comunidad se han acreditado servicios de farmacia para cada área sanitaria, los cuales a través de los farmacéuticos responsables, se encargan de la recepción y la dispensación de las muestras de los ensayos clínicos.