

La estadística en el ensayo clínico

A. Pedromingo

Unidad de Estadística. Glaxo S.A. Madrid.

Introducción

¿Es la estadística una rama noble de las ciencias esotéricas o es un instrumento para clarificar un fenómeno existente detrás de unos datos clínicos?

¿Es el estadístico un ser pegado a un ordenador o es un colaborador activo integrado en un equipo de investigación?

En este trabajo se repasan algunas consideraciones acerca del papel de la estadística en la investigación clínica. Se hace especial hincapié en la importancia de un buen diseño de investigación y en algunos puntos en los que un estadístico puede aportar ideas interesantes.

No se encuentran diferencias técnicas destacables entre los textos de estadística y los de bioestadística. Sin embargo, sí encontramos diferencias entre un estadístico y un bioestadístico. La principal es que este último es consciente del hecho de que las unidades experimentales son seres humanos. Los objetivos finales de la investigación clínica son elevar la calidad de vida y mantener la salud de la comunidad. El estadístico en los ensayos clínicos debe colaborar para conseguirlos leal y responsablemente.

Objetivos de la estadística en la investigación clínica

En un trabajo de divulgación acerca del diseño, conducción, análisis e información de ensayos clínicos, T.A. Louis¹ señala estos 18 puntos críticos en los que se concentra el mayor número de problemas.

1. Decisión firme de llevar a cabo el ensayo.
2. Especificar los objetivos principales del ensayo.
3. Asegurar los mecanismos para alcanzar estos objetivos ética y científicamente.
4. Poner a punto la estructura para el manejo de la información clínica.
5. Estructurar el diseño de investigación.
6. Especificar los criterios de admisión.

7. Asignar aleatoriamente los sujetos a los tratamientos.

8. Obtener el consentimiento informado.

9. Mantener las características ciegas en médicos, personal sanitario, enfermos y estadísticos.

10. Determinar los criterios principales de eficacia (*end points*).

11. Especificar los criterios para las exclusiones del análisis de eficacia.

12. Cuantificar el cumplimiento terapéutico.

13. Planificar las visitas de monitorización.

14. Decidir y justificar la metodología estadística.

15. Elegir los plazos para la finalización del ensayo.

16. Informar acerca de los resultados.

17. Garantizar el acceso a la base de datos (ficheros).

18. Facilitar la posibilidad de combinar los resultados con los de otros estudios.

En 11 de estos 18 puntos claves (60 %), puntos 2, 3, 4, 5, 7, 9, 10, 14, 16, 17 y 18), está involucrada la estadística.

La calidad y complejidad de la investigación clínica presenta un crecimiento exponencial. Se podría decir que la información involucrada para lograr cualquier avance terapéutico, diagnóstico o preventivo crece en tres direcciones: a) mayor número de ensayos; b) mayor número de unidades de información (*bits*) por cada ensayo, y aumento de la calidad (fiabilidad) de cada *bit* de información.

La estadística ayuda a manejar y a analizar eficazmente la información en estas tres direcciones: a) garantiza diseños de investigación eficientes; b) analiza y presenta claramente la información, y c) ayuda a certificar la consistencia de los resultados controlando y reduciendo algunos tipos de sesgos.

Estos tres puntos anteriores podrían considerarse globalmente como objetivos de la estadística en los ensayos clínicos.

En la realización de un ensayo clínico se pueden distinguir fácilmente tres fases a lo largo del

tiempo: a) preparación del protocolo; b) realización experimental; y c) análisis, documentación y presentación de los resultados.

En las tres fases hay responsabilidades que conciernen al estadístico. Los siguientes apartados desarrollan algunos de estos puntos englobándolos en tres objetivos.

Garantizar diseños de investigación eficientes

Si hubiese que señalar la fase más importante, en la que el concurso del estadístico es fundamental, señalaríamos la fase de diseño del protocolo del ensayo. Una razón para destacarla es que un ensayo armado sólidamente se puede reanalizar de forma sencilla, si la metodología estadística empleada ha sido inadecuada, sin embargo no existe medio alguno de aprovechar, por medio de ninguna prueba estadística, la información generada por un ensayo mal diseñado o insuficientemente dimensionado.

Para los aficionados a los listados, presentamos uno (no necesariamente exhaustivo) con los puntos en los que el estadístico debería tener algo que decir en la fase de reparación del protocolo:

- Especificar la naturaleza del estudio, experimental u observacional. ¿Cuáles son las variables controladas por el investigador y cuáles no? Está certificada la posible relación de causalidad en los resultados.
- Justificar si el diseño del ensayo se realiza en grupos paralelos o cruzados. ¿Cuáles son los mecanismos para evitar la contaminación entre los períodos de tratamiento?
- ¿Se intenta probar diferencias o equivalencias entre ambos tratamientos?
- La actitud es la de obtener conclusiones del estudio (actitud conclusiva) o simplemente es la de observar un fenómeno (actitud exploradora)?
- Dirigir el estudio clínico hacia un único objetivo principal que responda a una pregunta formulada claramente. Más vale una respuesta aproximada a una pregunta clara, que una respuesta clara a una pregunta aproximada.
- ¿Cuál es la variable principal de enjuiciamiento?
- ¿Cuál es la escala de medida asociada a esa variable?
- ¿Cuál es el criterio fundamental de eficacia?
- ¿Cuál es la diferencia mínima clínicamente aceptable?

— ¿Cuáles son los criterios para valorar la seguridad o la tolerancia? ¿Son cualitativos, cuantitativos o subjetivos?

— ¿Es posible traducir los objetivos en términos de contraste de hipótesis? ¿Cuál es la hipótesis nula y cuál es la alternativa? El estudio debe dirigirse para aportar evidencia a favor de la hipótesis alternativa.

— Detalle de las pruebas estadísticas que se emplearán.

— ¿Se realizarán análisis intermedios o comparaciones múltiples?

— Asunción de los modelos que siguen los datos experimentales. ¿Será necesaria la transformación matemática de los mismos?

— Ajuste de los riesgos de primera y segunda especies.

— Estimación de la variabilidad en la respuesta.

— Estimación del tamaño mínimo muestral que garantice la precisión de los resultados.

— Garantizar el muestreo aleatorio y la asignación aleatoria de los sujetos a los grupos de tratamiento.

— Estratificar para minimizar la influencia de variables de riesgo o pronóstico.

— Cuando existen pocos pacientes disponibles o el/los tratamientos no están exentos de riesgo, considerar la posibilidad de un diseño secuencial.

— Mantenimiento del sencillo, doble o triple ciego.

— Participación activa en el diseño de los formularios de recogida de datos.

— Pérdidas pre y posrandomización. Incremento del tamaño muestral.

— El estadístico debe participar, comprometerse y firmar el protocolo.

La integridad científica y la credibilidad de los datos dependen en primera instancia del diseño del estudio.

Tradicionalmente el estadístico estaba únicamente responsabilizado del cálculo del tamaño muestral en la fase de diseño del protocolo. El riesgo de resultados falsamente negativos aumentaba si los tamaños muestrales se decidían sólo en función de los pacientes disponibles.

Sin embargo, si el cálculo del tamaño muestral está ajustado a los riesgos asumidos de primera y segunda especies, a las diferencias mínimas esperadas clínicamente relevantes y a la variabilidad de la respuesta, disminuye la probabilidad de ensayos clínicos con resultados falsamente negativos.

J.A. Freiman², en una revisión de 71 ensa-

yos clínicos con resultados negativos ($p > 0,05$) aparecidos en diferentes publicaciones, fundamentalmente en el *New England Journal of Medicine* y *JAMA*, presenta un panorama poco alentador. Sólo el 6 % de los ensayos (4/71) hubieran detectado diferencias clínicamente relevantes de un 25 %, a favor del tratamiento en estudio (poder $< 0,11$). Es más, sólo el 30 % de estos estudios (21/71) hubiese detectado diferencias tan evidentes como un 50 % a favor del tratamiento en estudio. El resto de los estudios debería ser considerado sólo como esfuerzos inútiles para entender la realidad.

Muchos de los que se dedican a la investigación clínica son prudentes a la hora de estimar las pérdidas de pacientes durante el estudio y escépticos frente al número de casos disponibles. Éstas sí que son, en realidad, variables aleatorias.

Analizar y presentar claramente la información

Durante la fase experimental, el papel del estadístico se circunscribe a los análisis intermedios o a la fijación de la conclusión del ensayo si éste es secuencial.

Parte del protagonismo perdido se recupera cuando los formularios ya revisados se acumulan y el equipo de investigación está expectante por recibir respuestas claras a unos interrogantes formulados semanas antes.

El proceso de análisis de la información no es simple, y sigue normalmente esta secuencia: a) depuración y preparación de los datos; b) análisis estadístico, y c) presentación de los resultados.

Depuración de los datos y validación interna de la información (bases de datos)

A partir de los formularios se trata de crear una base de datos (ficheros en el ordenador) exenta de errores y susceptible de ser analizada adecuadamente en una fase posterior.

Las operaciones para trasladar fielmente la información desde los formularios al ordenador son: codificación de respuestas; chequeo visual de errores obvios; entrada doble de los datos y 100 % de inspección visual de los listados; aplicación de subrutinas de consistencia de la información, y control de calidad externa de la base de datos.

Es fácil aplicar criterios para detectar si la metodología estadística empleada en un ensayo es o no la apropiada. Sin embargo es prácticamen-

te imposible detectar si los datos contenían errores y nada puede garantizar que no los tengan.

Los únicos mecanismos eficaces de protección contra errores en las bases de datos son las cinco operaciones anteriormente señaladas.

Análisis estadísticos

Siempre existen diferencias, grandes o pequeñas, entre los grupos de tratamiento. En este apartado se presentan algunas consideraciones para su interpretación.

Quantificado la evidencia en contra del azar. ¿Es razonable pensar que las diferencias se deben al azar y que no hay ningún factor real que las justifique? La gran mayoría de las pruebas estadísticas, desde las más sencillas hasta las más complicadas, tiende a responder a esta pregunta. Su respuesta aparece en forma de «p». Esta «p» representa una medida de la evidencia de que el azar sea el único responsable de los resultados (diferencias) obtenidos. Cuando el valor de «p» es razonablemente pequeño, decidimos que la hipótesis alternativa es aceptable y concluimos con lo que se denomina significación estadística de los resultados.

Demasiadas p se anulan entre sí. Simplificando, si la probabilidad de falso positivo es $p = 0,05$ la de «no» falso positivo es 0,95. Si se emplean por ejemplo, 10 «p», en la interpretación de un fenómeno, se obtiene una probabilidad del $0,95^{10} = 0,60$ de resultado «no» falso positivo. Este 0,60 es en lo que se queda reducida la probabilidad total de aciertos en la interpretación global de las 10 pruebas. Un criterio lógico de análisis consiste en restringir el número de pruebas estadísticas confirmatorias a 1 o 2 y que correspondan con los objetivos principales del estudio.

No todas las pruebas estadísticas deben estar relacionadas con los criterios finales de decisión. Es posible calcular e interpretar los resultados de las pruebas desde diferentes aproximaciones: pruebas estadísticas confirmatorias, relacionadas con los objetivos principales; pruebas estadísticas de soporte que aumentan o disminuyen la evidencia presentada en las pruebas confirmatorias; pruebas estadísticas exploratorias que analizan los datos desde puntos de vista no contemplados en el protocolo y sirven para formular nuevas hipótesis de trabajo a fin de ser confirmadas en estudios complementarios, y pruebas estadísticas descriptivas

que se emplean fundamentalmente para comparar los grupos formados por la asignación aleatoria a los grupos de tratamiento.

¿Son los resultados clínicamente relevantes? Si el valor de la «p» encontrada es significativa, ¿es la diferencia entre tratamientos clínicamente relevante? Si no es así, es posible que el factor que se está estudiando no merezca la pena ser considerado. Por el contrario, diferencias clínicamente apreciables, pero sin significación estadística podrían deberse a un defecto del tamaño muestral.

La ausencia de la prueba de eficacia no es la prueba de la ausencia de la eficacia.

Es suficiente la «p» como única prueba de evidencia. Sería aconsejable evitar el uso exclusivo del contraste de hipótesis en los mecanismos de decisión (valor p) que no proporcionan suficiente información cuantitativa acerca del fenómeno. El énfasis en la dicotomía entre significativo y no significativo conlleva la pérdida del aprovechamiento de toda la información útil del ensayo clínico.

Cada vez se recomienda más el empleo de los intervalos de confianza para mostrar la magnitud del efecto encontrado. Existe una estrecha relación entre el resultado de una prueba de significación y el intervalo de confianza asociado. Pero el intervalo proporciona más información porque indica los límites del efecto que son probablemente más compatibles con las observaciones. Además, el intervalo está expresado en las mismas unidades que la variable en estudio. En cualquier caso el valor de la «p» no es una medida de la magnitud del efecto.

Presentando los resultados

M. Porta³ en un artículo publicado en *Medicina Clínica*, señala lo siguiente: «Algunos creen que el problema principal de la estadística en la investigación clínica es la necesidad de educar a los médicos sobre estadística». No estamos de acuerdo, ya que la madurez estadística en la comunidad llegará cuando nos demos cuenta de que el análisis estadístico debe proporcionar respuestas a las preguntas clínicas en los términos en que los formulan los médicos.

Como señalaba en la introducción a este trabajo, la estadística no debe considerarse como una disciplina separada del cuerpo central de la investigación. No debe añadir dificultades a la hora de interpretar la realidad sino todo lo contrario.

La claridad y la concisión deberán ser características irrenunciables en los informes de presentación de resultados estadísticos.

Existen recomendaciones oficiales^{4,5} que ayudan a la organización del informe estadístico. Parecen laboriosas pero son sensatas.

Control de sesgos

La mayoría de los aspectos comentados hasta ahora nos señala el «cómo» de la incorporación efectiva de la estadística a los ensayos clínicos. Pero todos estos procedimientos ¿hacia dónde van encaminados? Si hubiese que elegir una razón para hacer de la estadística y de los estadísticos componentes activos de la investigación clínica, nos inclinaríamos fundamentalmente por una: mediante la estadística podemos descubrir sesgos o influencias no deseables que actúan sobre el conjunto de datos y que pueden comprometer gravemente las conclusiones del ensayo.

He aquí una relación de sesgos fácilmente evitables o detectables por el buen uso de procedimientos y técnicas basadas en la estadística. Nos limitaremos a comentarlas brevemente sin entrar en justificaciones o demostraciones de base.

Sesgos del azar por repetición

Cuando existe un volumen elevado de datos y se intenta buscar relaciones entre muchas variables cruzándolas y analizándolas entre sí, es posible que se encuentren relaciones fortuitas debidas únicamente al azar.

Sesgos del estadístico

No todos los médicos coinciden en los mismos diagnósticos ni en los mismos tratamientos al examinar a un paciente. De manera similar no está garantizado que 2 estadísticos coincidan al enfocar el análisis sobre un mismo conjunto de datos. Esto puede originar profundas diferencias en los resultados. No se nos ocurre otra solución, para evitar este sesgo, que la de contactar con estadísticos experimentados.

Sesgos en la violación del triple ciego

Si pacientes, médicos y personal involucrado en la recogida de información son sometidos a técnicas protectoras del ciego, ¿por qué el estadístico no? Hasta la fecha se desconoce

la magnitud del sesgo que esta situación puede ocasionar, pero intuimos que, en algunos casos, puede ser estadísticamente significativo.

Sesgos de las transgresiones graves al protocolo

La exclusión del 10 % o más de los pacientes involucrados en un estudio puede dar lugar a sesgos en la composición de los grupos de tratamientos.

Sesgos del investigador

En un trabajo de Day⁶ en relación con la auscultación de la frecuencia cardíaca fetal, comparando los valores de la frecuencia recogida por auscultación y la registrada por monitorización fetal, se observó que en el intervalo de normalidad 130-150 lat/min, ambas técnicas correlacionaban bastante bien. En cambio a frecuencias cardíacas superiores a 150 lat/min e inferiores a 130 lat/min, los clínicos tendían a recoger los valores más bajos y los más altos en un intento inconsciente de hacer cumplir la ley de regresión a la media.

Sesgos en la asignación de los grupos de tratamiento

La mayoría de las pruebas estadísticas está basada en la elección aleatoria de la muestra y la distribución aleatoria a los grupos de tratamiento. Sin embargo, algunas veces el azar no garantiza la homogeneidad de los grupos formados. Existen técnicas de minimización mediante la estratificación por variables de pronóstico o riesgo.

Sesgo de la informática

La facilidad de cálculo por ordenador no justifica la disminución en el rigor en la interpretación estadística de los resultados. Se produce muchas veces una falsa sensación de facilidad en el manejo de paquetes estadísticos. Esto no justifica desconocer que es lo que hay detrás de ellos. Una variante de este sesgo es conocida como el «sesgo del torturador»: aficionados a torturar los datos hasta que confiesen.

Sesgo de la expectativa

En un trabajo de R.H. Gracely⁷ sobre analgesia en dolor dental, se comenta como el efecto placebo fue mayor en aquel grupo donde

el investigador (en doble ciego) conocía que el tratamiento alternativo activo es más potente. La analgesia clínica no sólo dependería del tratamiento administrativo, sino también de las expectativas del paciente y del clínico.

Sesgos de la extrapolación de la muestra

Éste es un sesgo en doble dirección: a) rechazar un fármaco ineficaz en un grupo de pacientes, pero posiblemente eficaz en otro, y b) recomendar un fármaco para toda la población cuando sólo es eficaz en un grupo de pacientes.

Sesgos del sentido común

Todas las evidencias extraídas de un conjunto de datos deberían pasar una última prueba antes de su confirmación: la prueba del sentido común. Todos los estudios salen beneficiados de la aplicación rigurosa de esta prueba.

Otras consideraciones

Los métodos estadísticos empleados en la investigación clínica no son esencialmente diferentes de los empleados en otras áreas de la investigación.

Se emplean medidas repetidas, diseños cruzados, cuadrados latinos o técnicas multivariantes en economía, en psicología o ciencias aeroespaciales. Tampoco el rigor ni la sofisticación son ajenas a estos campos.

El rasgo fundamental, según nuestro criterio, que diferencia a los estadísticos de los que se consideran dedicados a la investigación clínica (bioestadísticos) es la conciencia de que detrás de las unidades experimentales o casos hay personas, hay enfermos. Esto compromete a un esfuerzo suplementario para ser especialmente perceptivo de la información no escrita que proviene del resto de los componentes e integrantes del grupo de investigación. Y si hay posibilidad de hablar con los enfermos, mejor.

Una variable no es sólo una variable, sino que muchas veces es la proyección de una enfermedad en una escala. Lo importante no es la variable sino la enfermedad.

El bioestadístico deberá sentirse comprometido, conjuntamente con el resto de los participantes del equipo de investigación, en el logro del principal objetivo de los ensayos clínicos que es el aumento de la calidad de vida y el mantenimiento de la salud de la comunidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Louis TA. Clinical issues in the interpretation of clinical trials. *Ann Rev Public Health* 1983; 4: 25-46.
2. Feiman JA. The importance of beta, The type II error and sample size in the design an the interpretation of randomized control trial. *N Engl J Med* 1978; 299: 690-695.
3. Porta Serra M. La calidad de la información clínica (III). *Med Clin* 1988; 90: 463-468.
4. Guideline for the format and content of the clinical statistical sections of an application. Center for Drug Evaluation and Research F.D.A., julio, 1988.
5. CPMP Working party on efficacy of medicinal products. Commission of the European Communities. 1990; III/3976/88-EN.
6. Day E. Auscultation of foetal heart: An assessment of its error and significance. *Brit Med J* 1978; 4: 422-424.
7. Gracely RH. Las expectativas de los ensayos influyen en la analgesia por placebo. *Lancet* (ed. esp.) 1985; 6: 370.

DISCUSIÓN

F. LOBO: Quisiera hacer una pregunta dirigida fundamentalmente a los representantes de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios: en la revisión de los protocolos de ensayos clínicos previa a su autorización ¿en qué medida atribuirían a problemas estadísticos las incorrecciones que constatan?

F. GARCÍA ALONSO: Habría que distinguir dos aspectos: por una parte la revisión del protocolo, y por otra la revisión de los resultados, que son dos planteamientos distintos. La verdad es que hemos de reconocer que en los últimos años la cantidad de información estadística que se facilita en los protocolos *a priori*, que como ha expuesto A. Pedromingo es la parte más importante, ha aumentado progresivamente. Hace 4 o 5 años en los protocolos el aspecto estadístico estaba totalmente descuidado o aparecían frases tan inusitadas como: se aplicarán los tests estadísticos adecuados y que correspondan.

Por otra parte quisiera felicitar a A. Predomingo por su excelente presentación. Comparto plenamente sus puntos de vista y creo que es urgente disponer de más profesionales de la estadística que comprendan las bases y los objetivos de la investigación clínica.

J.I. PUJAN: Soy secretario del comité de ensayos clínicos, y debo decir que en el comité de ensayos clínicos de nuestro hospital hay varias personas que se han formado, o se están formando en metodología de la investigación, estadística, epidemiología, etc., a través de diversos mecanismos. Realmente los aspectos de diseño y estadística en los ensayos clínicos son fundamentales y estoy de acuerdo con el Dr. García Alonso en que recientemente se ha producido una mejoría notable en este terreno. Sin embargo, muchos protocolos con-

tienen todavía errores metodológicos graves tales como un número excesivamente elevado de objetivos sin concretar un objetivo principal y las «expediciones de pesca» o análisis no programado de los datos para «ver qué sale» siguen siendo relativamente habituales. Comparto la opinión de que se necesitan más profesionales bien formados en bioestadística y metodología de la investigación clínica para alcanzar la suficiente masa crítica de expertos. Creo que un paso importante sería que las áreas sanitarias pudieran disponer de unidades de investigación o de epidemiología para colaborar en la elaboración y realización de ensayos clínicos, complementando la vertiente asistencial de los mismos.

Otra cuestión que quisiera abordar son los ensayos multicéntricos. Recientemente en nuestro comité recibimos un gran número de ensayos multicéntricos. El ensayo multicéntrico tiene una gran ventaja, que es la de poder reunir números grandes de pacientes, pero también tiene un problema muy importante, que es la falta de homogeneidad de los centros participantes. A veces se diseñan como multicéntricos, ensayos clínicos que por la patología a la cual van dirigidos podrían realizarse perfectamente en un solo centro. Estos «falsos multicéntricos» no tienen a mi juicio ninguna justificación.

M. GARCÍA DEL VALLE: Hay una cuestión global que quería plantear, no sólo al ponente, sino a todos los asistentes ya que aparentemente soy el único participante que no trabaja en un hospital. Yo trabajo en un centro de salud, en un área semiurbana de Madrid, y por lo que aquí se ha dicho, parece que el desarrollo de los ensayos clínicos en los últimos años en España se ha hecho de espaldas a la atención

primaria que, a simple vista, parece un contrasentido. Yo me preguntaba qué justificación podrían tener los ensayos clínicos en atención primaria y la primera que se me ocurre parece casi una justificación estadística, puesto que las patologías más prevalentes en la comunidad se observan en atención primaria. En los hospitales sólo se ve lo que es la punta del iceberg de patología. Por otro lado, tenemos el dato de que el número de consultas en los centros de atención primaria. Además, hay patologías que no llegan nunca al hospital como por ejemplo las actividades de prevención de salud, las vacunas, todas las medidas que se aplican a la población sana no se hacen en los hospitales, por lo que los ensayos clínicos sobre estos aspectos no se pueden realizar en centros hospitalarios. Así mismo, las patologías crónicas, como la obesidad, las hiperlipidemias o la hipertensión se observan fundamentalmente en atención primaria, no en los hospitales, salvo en ciertos momentos de la evolución de la enfermedad. Y lo mismo ocurre con algunas infecciones más o menos banales, que nunca llegan al hospital.

A. PEDROMINGO: Yo sólo puedo dar una respuesta defensiva desde el punto de vista estadístico. He señalado intencionadamente que la estadística colabora en llevar a buen puerto diseños de investigación eficientes. Eficientes significa que se hacen, pero no que sean eficaces en el sentido de que sirvan para algo, o que estén bien dirigidos para el fin último de contestar a los objetivos.

Si los objetivos no tienen interés, la estadística no puede hacer nada. Si la pregunta no es clínicamente interesante, pero está eficientemente formulada en apariencia, la estadística puede ayudar, pero no hay ningún método estadístico que permita certificar si la pregunta es o no es interesante, si está planteada en el momento o en el medio oportuno.

M. GARCÍA DEL VALLE: Quizá la razón sea que los promotores, que son al fin y al cabo quienes llevan la iniciativa, no están interesados en realizar ensayos en atención primaria y se centran en la estructura hospitalaria por razones diversas.

J. TORRENT: Creo que posiblemente lo que usted plantea tiene muchas posibles respuestas.

Quizá se trata de un problema cultural, de que hasta ahora no ha habido una buena conexión, y que los centros de asistencia primaria son de creación relativamente reciente. Lo importante es incorporar a estos centros. Éste sería el objetivo a corto o medio plazo.

S. ERILL: Quiero mostrar mi total acuerdo sobre lo que ha dicho García del Valle, y evidentemente soy consciente de que hay dificultades muy serias para la realización de ensayos clínicos en atención primaria. En principio creo que hay un problema cultural, y es que consideramos que la atención primaria es una atención científicamente de segunda. Esto es, a mi modo de ver, un error muy grave.

F. GARCÍA ALONSO: Quiero añadir simplemente que es un error histórico grave lo que ocurre en nuestro país con los ensayos clínicos. Los ensayos clínicos en España se iniciaron con líderes de opinión, y entonces estamos arrasando el concepto de que el ensayo clínico es para que, aparte de los resultados, mueva la opinión del resto de los médicos alrededor del líder. Nuestra experiencia sanitaria, como usted sabe, ha sido hospitalocéntrica. Esto afortunadamente está cambiando, y paralelamente también aumentará el número de ensayos clínicos en atención primaria.

M. GARCÍA DEL VALLE: De todas formas, parece que no es un problema exclusivamente español, sino que también ocurre quizá en menor grado en otros países como Francia, o incluso en EE.UU.

J.I. PUJOAN: Yo veo un problema añadido al problema cultural que se ha comentado, y es que por definición y por ley, los comités de ensayos clínicos o los comités éticos de investigación clínica, parece que deben estar localizados en los hospitales; deben contar con un farmacéutico, un farmacólogo clínico, etc. Un paso necesario para que la medicina primaria pueda participar en muchos ensayos clínicos es que mejoren las relaciones y el conocimiento mutuo, ya que de lo contrario los comités pueden mostrarse reticentes a aprobar ensayos clínicos fuera del hospital, que son *a priori* más difíciles de supervisar.

M. GARCÍA DEL VALLE: Estoy de acuerdo con usted en la necesidad de mejorar la comunicación.