

Viernes 5 de febrero de 2016

Taller:

**Hacer ensayos clínicos
en Atención Primaria es posible**

Moderadora:

Guadalupe del Castillo Aguas

Pediatra. UGC Carhuela. Torremolinos, Málaga.

Ponente/monitor:

■ **Javier Díez Domingo**

*Jefe de Área de Investigación en Vacunas.
FISABIO. Valencia.*

**Textos disponibles en
www.aepap.org**

¿Cómo citar este artículo?

Díez Domingo J, Del Castillo Aguas G. Hacer ensayos clínicos en Atención Primaria es posible. En: AEPap (ed). Curso de Actualización Pediatría 2016. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2016. p. 275-81.

Hacer ensayos clínicos en Atención Primaria es posible

Javier Díez Domingo

Jefe de Área de Investigación en Vacunas. FISABIO. Valencia

diez_jav@gva.es

Guadalupe del Castillo Aguas

Pediatra. UGC Carhuela. Torremolinos, Málaga

RESUMEN

El ensayo clínico es un método de investigación experimental. Es experimental porque el investigador influye al decidir el tipo o el número de intervenciones que aplica a los participantes del estudio. Esto es lo que lo diferencia de los estudios "observacionales" donde la intervención no es influida por el investigador.

El ensayo clínico bien diseñado y realizado es el método de investigación con mayor fuerza científica, sus resultados tienen un nivel de evidencia superior al de los estudios observacionales.

La investigación de calidad mejora la práctica clínica habitual, y es factible en la Pediatría de Atención Primaria, pero requiere ciertos esfuerzos por parte de los pediatras y del sistema sanitario.

En la creación de redes de investigadores tienen un papel relevante las asociaciones profesionales. La Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap) tiene un grupo de trabajo de investigación, cuyos objetivos son: promover la investigación, evaluar proyectos, coordinar los recursos y ser un vehículo para fomentar y facilitar la participación, y una red de pediatras centinelas formada por más de 300 profesionales, que permiten hacer ensayos clínicos de calidad.

CONCEPTO DE ENSAYO CLÍNICO Y CARACTERÍSTICAS

El ensayo clínico es un método de investigación experimental. Es experimental porque el investigador influye en la intervención, es decir decide el tipo o el número de intervenciones que aplica a los participantes del estudio. Esto es lo que lo diferencia de los estudios "observacionales" donde la intervención no es influida por el investigador:

El ensayo clínico bien diseñado y realizado, es el método de investigación con mayor fuerza científica, y sus resultados tienen un nivel de evidencia superior al de los estudios observacionales.

Los ensayos clínicos son estudios comparativos, ya que analizan un grupo donde se utiliza una nueva terapia, el grupo "experimental", y se compara con un grupo control, por ello los ensayos se llaman "controlados". Idealmente ambos grupos deben ser similares al comienzo del estudio, excepto en la intervención.

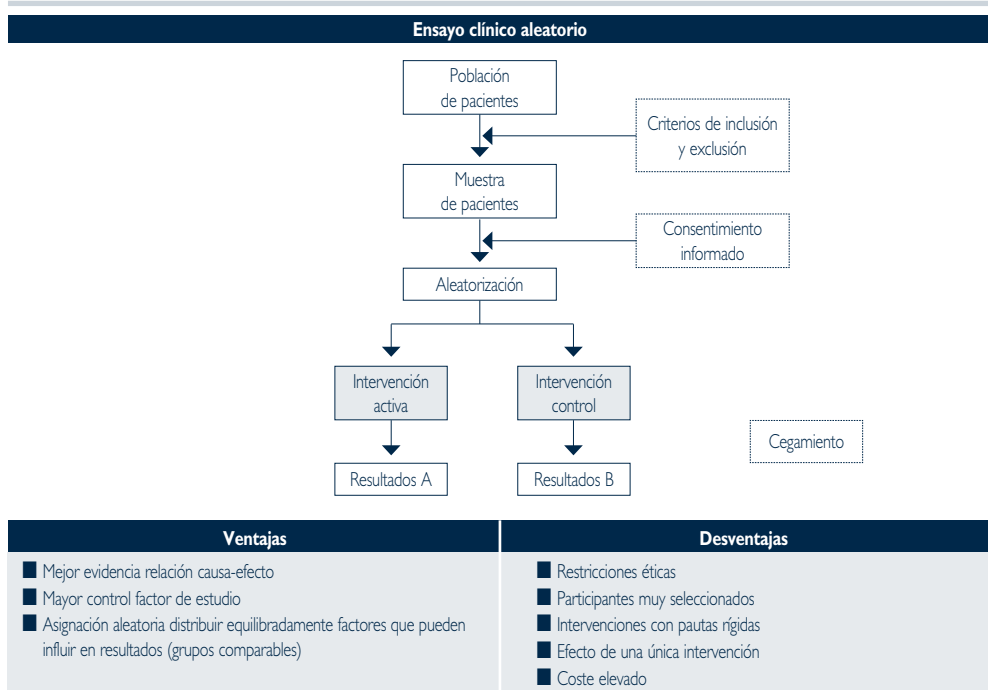
Aleatorización

En los ensayos aleatorizados (o su anglicismo *randomizados*) (Fig. 1), los participantes entran en un grupo u otro (experimental o control) exclusivamente por azar. La aleatorización intenta que ambos grupos sean similares al inicio del estudio, distribuyendo equitativamente otras variables que podrían modificar el resultado. En un estudio observacional se pueden controlar las variables de confusión conocidas, pero puede que haya alguna, todavía no descrita, que afecte el resultado.

El investigador debe desconocer el grupo al que se adjudicará el participante hasta que finaliza el proceso de aleatorización.

La aleatorización por bloques crea bloques de secuencias que aseguran el mismo número de participantes en cada grupo, aunque el número de sujetos que incluimos en el estudio sea bajo. Imaginemos que un investigador tiene capacidad de incluir 20 participantes en el ensayo, pero

Figura 1. Esquema de un ensayo clínico aleatorio. Ventajas e inconvenientes^a



el reclutamiento finaliza pronto y solo ha podido incluir 7. Hay una probabilidad elevada que estos 7 estén desproporcionados en cada uno de los grupos, es decir podría haber 5 en un grupo y 2 en otro, lo que podría hacer perder poder al estudio. La aleatorización por bloques consiste en, por ejemplo, forzar los grupos para que cada 4 participantes se incluyan dos de cada grupo.

Cuando una variable puede intervenir en el resultado, por ejemplo, la edad, se utiliza la aleatorización por estratos. Una vez se ha identificado la variable, se hacen estratos (por ejemplo, de edad) y se hace un bloque de aleatorización para cada uno de los estratos, de forma que se asegura que ambos grupos estén balanceados en cada estrato.

Enmascaramiento o cegamiento

La subjetividad del participante o del investigador ha sido causa de múltiples sesgos en ensayos clínicos. En un intento de evitarlos se introduce el enmascaramiento o cegamiento del estudio. Según quien se enmascare, el ensayo puede considerarse: no enmascarado, simple ciego (cuando solo se enmascara al participante), doble ciego (si además se enmascara al investigador) o triple ciego (cuando además se enmascara al estadístico). Si el tipo de intervención hace imposible que el investigador desconozca la intervención recibida, entonces la recogida de la información debe efectuarla otra persona que lo desconozca, este tipo de estudios se llaman ensayos ciegos por terceros.

Validez externa de los ensayos clínicos

Otro de los pilares básicos de los ensayos clínicos tiene que ver con el reclutamiento. Dónde se van a reclutar, los criterios de inclusión y de exclusión determinan la validez externa. Así, en un ensayo que reclute personas con diabetes atendidas en Atención Primaria, su validez será distinta a otro estudio hospitalario, ya que en este segundo se entiende que están los casos con enfermedad más inestable o más difícil de controlar o más grave. Con criterios de inclusión más restrictivos (se incluye una muestra muy selectiva) los resultados del estudio serán

extrapolables a una pequeña parte de la población. Si los criterios son poco restrictivos, la muestra será más heterogénea pero los resultados aplicables a la mayoría de la población. De la misma forma los criterios de exclusión también afectan a la homogeneidad de la muestra y a la validez externa del estudio.

Número de participantes necesarios para obtener resultados válidos

El tamaño muestral se debe establecer a priori y depende de la homogeneidad de la población, de las diferencias que queramos encontrar entre los grupos experimental y control (según el objetivo del estudio), y de los errores estadísticos (error tipo I y tipo II) que queramos asumir. Un ensayo con un número de sujetos bajo, no tendrá poder estadístico para encontrar diferencias (cuando en realidad sí que existen), por lo que el estudio carecería de interés.

Muy importante es definir *a priori* qué diferencia entre los grupos se va a considerar clínicamente relevante. Esta medida completamente clínica (no estadística) condicionará el objetivo del estudio.

TIPOS DE ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS Y ALEATORIZADOS

Existen numerosas clasificaciones de los ensayos clínicos que se hacen según el factor que se utilice (momento del desarrollo del producto, tipo de aleatorización, según el objetivo, etc.). En la Tabla 1 se encuentra una distribución de clasificaciones, que destaca las más importantes.

Fases en el desarrollo

El desarrollo de un medicamento sigue ciertas fases, que pretenden ir aumentando el conocimiento de una intervención progresivamente. Tras la fase de estudio en animales, los ensayos se clasifican en fase I, II, III y IV. La fase I, es la primera vez que se utiliza un producto en el ser humano, por lo tanto, se hará en muy pocos participantes y con una vigilancia estrecha de la seguridad, que es el

Tabla 1. Tipos de ensayos clínicos controlados y aleatorizados (Jadad)

Exploran diferentes aspectos de la intervención que se evalúa
<ul style="list-style-type: none"> ■ Ensayos de eficacia y efectividad (explicativos o pragmáticos). ■ Ensayos de equivalencia ■ Ensayos de fase I, II, III, o IV
Según la exposición del participante a la intervención
<ul style="list-style-type: none"> ■ Ensayo paralelo ■ Ensayo de diseño factorial ■ Ensayos cruzados
Según la unidad de análisis
<ul style="list-style-type: none"> ■ Parte del cuerpo ■ Individual ■ Grupo (institución, comunidad, localización geográfica, etc.)
Según el número de participantes
<ul style="list-style-type: none"> ■ Tamaño muestral fijo o variable ■ Ensayos desde N-igual a-1 a grandes ensayos (<i>megatrials</i>)
Según el enmascaramiento del investigador o participante
<ul style="list-style-type: none"> ■ Ensayos abiertos ■ Ensayos enmascarados o ciegos
Ensayos según que se tengan en cuenta las preferencias de los participantes
<ul style="list-style-type: none"> ■ Diseño de Zelen ■ Diseño de cohorte comprensiva ■ Diseño de Wennberg

objetivo principal, también se estudiará la biodisponibilidad y en otras ocasiones la bioequivalencia (para autorizar los fármacos genéricos). En este caso no suele haber aleatorización ni grupo control ni cegamiento, se trata de una serie de casos donde se aplica la nueva terapia.

La fase II comienza a estudiar la eficacia del fármaco, pero se busca también la dosificación o frecuencia de administración.

Una vez se tienen más datos de seguridad y de eficacia, comienza la fase III. Aquí se realizarán distintos ensayos clínicos donde se analizará la efectividad, se comparará

con otros fármacos y se profundizará en el conocimiento de la seguridad. En la fase III los ensayos deben ser controlados y aleatorizados. La fase IV se realiza una vez el fármaco está en el mercado. Se lleva a cabo en estudios amplios y fundamentalmente buscan monitorizar los efectos adversos, de ahí que se llamen estudios postautorización.

Tipos de ensayos según la exposición del sujeto

Los ensayos pueden ser de grupos paralelos, donde un participante entra en un grupo (experimental o control) y se mantiene en él a lo largo del seguimiento. Existe la posibilidad de que un mismo sujeto reciba, en distintos periodos, cada una de las dos intervenciones. Son los ensayos cruzados, de forma que tras un periodo de lavado el sujeto recibe la intervención A, se analiza el impacto de la intervención y tras un nuevo periodo de lavado (sin ningún tratamiento) recibe el tratamiento B y se vuelve a analizar el impacto. De esta forma cada sujeto tiene un periodo de experimentación y de control. Para este tipo de intervención es imprescindible que se esté tratando una enfermedad crónica y estable, que no cure con la primera intervención. Los ensayos factoriales analizan, en un mismo ensayo, la efectividad de dos o más tratamientos dados aislados o conjuntamente, de forma que los grupos podrán ser: Intervención A, Intervención B, Intervención A+B, y potencialmente ninguna intervención (placebo)¹.

Ética y legislación

Al tratarse de experimentación con humanos, los ensayos clínicos deben hacerse bajo una legislación estricta y unas normas éticas internacionales. En Europa se termina de publicar la nueva legislación, que regula los procedimientos para la realización de ensayos clínicos. Deben además seguirse los principios de Buena Práctica Clínica y la Declaración de Helsinki, en su última versión^{2,3}.

Para la realización de un ensayo clínico con medicamentos es imprescindible la autorización por las autoridades

reguladoras, así como por los Comités de Ética de Investigación Clínica (próximamente se llamarán en Europa Comités de Ética de Investigación con Medicamentos [CEIM]).

La parte bioética de la investigación con seres humanos se basa en tres principios:

- **Autonomía:** cada sujeto que es objeto de investigación, tanto experimental como observacional, debe dar su consentimiento tras información adecuada del estudio. Además, podrá dejar de participar en cualquier momento en el estudio sin tener que dar explicaciones.
- **Beneficencia y no maleficencia:** se asegurará, en la medida de lo posible, lo mejor para el participante, evitando, en todo momento, ponerlo en un riesgo innecesario.
- **Justicia:** todas las personas merecen ser tratadas con consideración y respeto, sin diferencias entre ellas, con especial protección a los menos favorecidos. Para ello es necesario contribuir a los beneficios y a las cargas de la investigación de forma equitativa.

Además de los aspectos éticos con los participantes, debemos considerar la ética de la investigación y de los ensayos clínicos en particular:

Un ensayo clínico será la base de la utilización de una intervención en el manejo de las enfermedades. Si los investigadores concurren en sesgos, el daño social que producirán será relevante ya que pueden producir una cadena de daños a los pacientes importante. Por ello se deben considerar, dentro de la ética de la investigación, 7 puntos clave:

- a. Todos los ensayos clínicos deben contestar a una pregunta, y esta pregunta debe ser relevante para la sociedad. La pregunta a responder debe suponer una mejora en el manejo de la enfermedad.
- b. Validez científica: un estudio debe tener un diseño que permita responder a la pregunta de investiga-

ción, con una metodología válida y un análisis estadístico que permita responder al objetivo. Un ensayo de escasa validez no es ético porque supone una pérdida de recursos y expone a los participantes a riesgos sin sentido.

- c. Los participantes se deben elegir en base a los objetivos del estudio, y no a que sean vulnerables, o tengan privilegios. Se debe buscar el bien social. Hay grupos específicos, como niños y embarazadas que no deberían excluirse a no ser que hubiese una razón científica de peso.
- d. Relación positiva entre el beneficio y el riesgo. El ensayo clínico debe buscar siempre minimizar el riesgo de los participantes.
- e. Para evitar potenciales conflictos de intereses, y asegurar la calidad ética de un ensayo, el estudio debe revisarse por un comité independiente (en nuestro caso los Comités de Ética de Investigación Clínica [CEIC]) que evaluará la pertinencia del ensayo, que con los métodos utilizados se pueda responder la pregunta de investigación, que evalúe un beneficio-riesgo adecuado, etc.
- f. El consentimiento informado, que es la forma de asegurarse de la autonomía del paciente, en su inclusión en el ensayo clínico.
- g. Los potenciales sujetos del estudio deben elegir con libertad, no deben ser forzados, y esto incluye que en caso de no entrar en el ensayo el cuidado médico no se verá afectado. Una vez participando en el ensayo se les mantendrá informados de cualquier cuestión respecto a la intervención, especialmente si afecta su seguridad.

HACER ENSAYOS CLÍNICOS EN ATENCIÓN PRIMARIA ES POSIBLE

La calidad de la asistencia al paciente necesita una adecuada formación, disponer de tiempo y espacio para impartir docencia y participar en actividades de investigación.

Durante la residencia, el periodo de mayor formación del pediatra y en la mayoría de los casos de investigación, se hacen estudios observacionales y casos clínicos, pero raramente se hacen ensayos clínicos.

En los centros de salud muchos pediatras hacen investigación, generalmente de tipo descriptivo, pero no es frecuente que el pediatra de Atención Primaria haga ensayos clínicos.

Cuando pensamos en un ensayo clínico, casi siempre la intervención que se nos viene a la mente es con medicamentos y utilizando complejos métodos estadísticos, pero pueden hacerse intervenciones de otro tipo, como las de educación para la salud y otras terapias en las que no intervienen fármacos, propias de Atención Primaria, y con herramientas sencillas.

Pudiera parecer no adecuado hacer ensayos clínicos con la industria farmacéutica, por todas las implicaciones éticas que conlleva, pero hay algunos con fármacos que también se pueden hacer en Atención Primaria y en los que se deben respetar las normas de buena práctica clínica, para lo que se debe tener el certificado de buenas prácticas y cumplirlas.

La Declaración de Helsinki ha sido promulgada como una serie de principios éticos que sirven para orientar a los que realizan investigación médica en seres humanos, incluyendo aquella con material humano o con información clínica identificable². Estos principios establecen que el protocolo de investigación debe enviarse, antes de comenzar el estudio, a un comité de ética de investigación independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia, que deberá considerar las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación, y las normas internacionales vigentes^{4,5}.

Las Normas de Buena Práctica Clínica (BPC) establecen que los ensayos clínicos deben ser diseñados, realizados y comunicados de modo que se asegure que los datos son fiables y que se protegen los derechos y la integridad de los sujetos, manteniendo la confidencialidad.

La Pediatría de Atención Primaria tiene una serie de puntos fuertes para potenciar la investigación:

- Atiende a la mayoría de la población infantil de España, teniendo un acceso fácil a través de registros y bases de datos, y una relación estrecha tanto con los niños como con las familias, y constituye el entorno ideal para hacer estudios de base poblacional.
- Tiene en cuenta áreas más ignoradas en otros entornos de investigación.
- Se centra en la difusión de resultados prácticos.
- Incluye estudios sobre hábitos o estilos de vida y factores de riesgo para la salud.
- Puede abordar tanto patología crónica como aguda, como medidas preventivas.
- Existe inquietud entre algunos profesionales, y además hay un potencial humano que motivado puede crear una masa crítica importante.
- Hay mucha incertidumbre y gran variabilidad en la práctica clínica que precisa un buen análisis, lo que facilita la búsqueda de líneas de investigación relevantes.
- Es importante potenciar el desarrollo de un programa de formación en metodología de investigación para los pediatras de Atención Primaria⁶.

En la creación de redes de investigadores tienen un papel fundamental las asociaciones profesionales. La Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap) tiene un grupo de trabajo de investigación, cuyos objetivos son: promover la investigación, evaluar proyectos de investigación, coordinar los recursos y ser un vehículo para fomentar y facilitar la participación. Así mismo se ha creado recientemente, una red de pediatras centinelas, formada por más de 300 profesionales de todo el territorio nacional, que permiten hacer estudios de investigación, entre ellos ensayos clínicos de calidad⁷.

Es fundamental la integración de la investigación en el trabajo habitual del pediatra de Atención Primaria y una actitud activa de los gestores y políticos hacia la investigación, que permita además la coordinación entre los grupos de trabajo para evitar duplicidades.

La investigación de calidad mejora la práctica clínica habitual, y es factible en la Pediatría de Atención Primaria, pero requiere ciertos esfuerzos por parte de los pediatras y del sistema sanitario.

En cuanto a los recursos de investigación, la financiación principal es la llevada a cabo por la industria farmacéutica, la financiación pública de la investigación puede solicitarse a nivel nacional o autonómico, además hay múltiples becas y premios de asociaciones profesionales, asociaciones de enfermos, fundaciones, etc.

Como conclusión: el ensayo clínico es la investigación de mayor calidad y lejos de restar tiempo para la tarea asistencial va unida a una mejora en la práctica clínica habitual, es factible en Pediatría de Atención Primaria, pero requiere cierto esfuerzo por parte de los pediatras y del sistema sanitario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Díez Domingo J. Investigación en Pediatría de Atención Primaria: la asignatura pendiente. *An Pediatr (Barc)*. 2004;61:289-91.
2. Argimon Pallas JM, Jiménez Villa J. Métodos de investigación clínica y epidemiológica. 3.^a Ed. Madrid: Elsevier; 2004.
3. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. [Fecha de acceso 30 nov 2015]. Disponible en www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/
4. Redondo-Capafons S, Salcor Llorca C, Pla-Poblador R, Quintana S. Ensayos clínicos: valoración del tipo de aclaraciones solicitadas y homogeneidad en la revisión por los comités éticos de investigación clínica. *Med Clin (Barc)*. 2009;33:23-5.
5. Orgando Díaz B, García Pérez C. Consentimiento informado y capacidad para decidir del menor maduro. *Pediatr Integral*. 2007;11:877-83.
6. Del Castillo G, Arroba ML, Buñuel JC, Cano A, Gorrotxategi P, Inocencio J. Investigación en Pediatría de Atención Primaria: ¿una meta o una ilusión? *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2006;8:203-9.
7. Gallego A, del Castillo G. Investigar en red. *Form Act Pediatr Aten Prim*. 2013;6:275-80.
8. Martínez García L. Curso de introducción a la metodología de la investigación (II). [Fecha de acceso 30 nov 2015]. Disponible en www.cochrane.es/files/TipoDisenInvestigacion_0.pdf

