



EDITORIAL

Dificultades de selección en los ensayos clínicos en atención primaria. Cuando no se llega al tamaño muestral

Recruitment difficulties for clinical trials in Primary Care. When sample size is not reached

Carles Llor^{a,b,*} y Ana Moragas^a

^a Centro de Salud Jaime I, Tarragona, España

^b Universidad Rovira i Virgili, Tarragona, España

Disponible en Internet el 9 de noviembre de 2012

No hay duda que la investigación es necesaria para el progreso en todas las áreas de la medicina, incluida la atención primaria de salud (APS). La investigación en APS es preferible a la simple extrapolación de los resultados de los estudios realizados en otros ámbitos asistenciales, ya que hacerlo puede dar lugar a decisiones erróneas¹. El ensayo clínico aleatorio es la mejor herramienta metodológica para la evaluación de la eficacia y seguridad de los fármacos así como de otros tipos de intervenciones terapéuticas, siendo la principal fuente de evidencia para el conocimiento médico¹. En números anteriores de ATENCIÓN PRIMARIA se han publicado algunos artículos que señalan la dificultad de llevar a cabo ensayos clínicos aleatorios en atención primaria en España². A esto hay que unirle el escaso interés por realizar investigación sobre temas clínicos¹.

Un problema muy frecuente en APS es poder llegar al tamaño muestral calculado de antemano en el período de tiempo planteado para llevar a cabo el ensayo clínico. La imposibilidad de seleccionar el número requerido de pacientes reduce la potencia estadística para probar la hipótesis, prolonga la duración del estudio, consume los escasos recur-

sos disponibles, amenaza la validez de los resultados de la investigación y hace más probables las violaciones éticas del estudio. Los autores de este editorial hemos publicado recientemente los resultados de un ensayo clínico aleatorio, doble ciego y controlado con placebo de 8 días para valorar la eficacia de la antibioterapia en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) leve-moderada en APS³. Nuestra hipótesis de trabajo, basada en la evidencia disponible en el momento que se planteó el estudio, fue que la eficacia del tratamiento antibiótico no era distinta del placebo y calculamos un tamaño muestral total de 677 pacientes. Sin embargo, solo pudimos seleccionar un total de 310 pacientes válidos (menos de la mitad). Este estudio estaba planteado para ser realizado durante 3 años ya que contó con una ayuda del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS). Más tarde pedimos la extensión del estudio por un año más. Los problemas de selección se debieron fundamentalmente al elevado número de pacientes que ya estaban tomando tratamiento antibiótico en el momento de la supuesta inclusión en el estudio (cifra no cuantificada), al reducido número de sujetos diagnosticados espirométricamente de EPOC, a la presencia inusualmente baja de exacerbaciones durante una de las estaciones invernales y a la baja motivación de muchos investigadores debido a la falta de un incentivo económico adecuado. Dado que este

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carles.llor@urv.cat (C. Llor).

Tabla 1 Algoritmo de 20 criterios éticos que debe reunir un ensayo clínico sobre eficacia de una intervención tanto farmacológica como no farmacológica en atención primaria

¿Es el objetivo del estudio importante y relevante para la APS? <small>(la patología a tratar debe ser frecuente en APS)</small>	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
¿Ha sido aprobado el estudio por un Comité de Ética?	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
¿Se trata de un estudio original? <small>(no redundante no repetido, ni suficientemente investigado en APS)</small>	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
¿Justifican los riesgos de la investigación que ésta se lleve a cabo?	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
¿Se describe claramente la metodología del estudio, especificando los criterios de inclusión y exclusión?	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
¿Se asegura la validez externa del estudio y son verosímiles las posibles interpretaciones causales?	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso de evaluarse una intervención farmacológica, ¿se compara ésta con la mejor alternativa disponible en ese momento? <small>(principio de <i>equipoise</i>)</small>	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
¿Es la potencia del estudio razonable? <small>(la potencia óptima es del 80%; con eso se consigue un volumen de muestra suficiente y no exagerado)</small>	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
¿Se plantea una hipótesis unilateral, de manera que la hipótesis alternativa es que la intervención farmacológica es mejor (no distinta) que la habitual?	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
¿Damos información al paciente sobre objetivo y naturaleza del estudio así como beneficios y riesgos de su participación de forma clara y transparente y nos cercioramos de que lo ha entendido (previo al consentimiento)?	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
¿Se pide el consentimiento informado por escrito al paciente y se respeta su voluntariedad a participar?	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
¿Se invita a participar de forma equitativa a los pacientes susceptibles de ser incluidos en el estudio? <small>(se debe evitar seleccionar a los sujetos más vulnerables o aquellos más representados en las poblaciones atendidas en la APS)</small>	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
¿Se protege la intimidad de los participantes y se garantiza el anonimato y la confidencialidad de los datos?	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
¿Respeta el protocolo que se tenga en cuenta y se registren a todos los participantes y sus resultados?	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
¿Están los autores del estudio identificados antes de iniciar el estudio? <small>(en estudios multicéntricos se aconseja un investigador principal en cada centro)</small>	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
¿Tienen los investigadores del estudio acceso a los datos del estudio y total libertad para publicar los resultados del estudio?	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
¿Tienen planteado los investigadores diseminar los resultados y publicarlos? <small>(en estudios patrocinados por la industria farmacéutica, ¿tienen los autores total libertad para publicar los resultados aunque éstos sean negativos para el patrocinador?)</small>	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
¿Se comunica de forma clara el apoyo financiero recibido para realizarlo?	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
¿La aleatorización del estudio se realiza de forma inmediata? <small>(si es informáticamente, la aleatorización debe realizarse inmediatamente después de que el paciente haya dado su consentimiento)</small>	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
¿Es la recogida de datos lo más simple posible y el régimen de visitas el menos molesto para el paciente?	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>

Modificada de Grup d'Ètica de la camfic⁷.

estudio estaba programado para finalizarse en 3 años y como era improbable alcanzar una mejoría en el ritmo de inclusión de los pacientes, este se suspendió sin haber alcanzado el tamaño muestral calculado.

Al tratarse de un ensayo clínico con pacientes diagnosticados de EPOC no grave fue esencial seleccionar investigadores que tuvieran a sus pacientes correctamente diagnosticados y que mantuvieran un control espirométrico monitorizado ya que los criterios de inclusión eran muy estrictos⁴. Aun así, en nuestro estudio 32 pacientes fueron excluidos por no tener finalmente un diagnóstico espirométrico de EPOC leve-moderada.

Cuando se pregunta a los médicos de atención primaria por las dificultades para hacer estudios, las razones más frecuentes son, en orden decreciente, la presión asistencial, la escasez de tiempo, las deficiencias estructurales, la ausencia de líneas de investigación multicéntricas y la falta de incentivos, preparación y motivación⁵. Sin embargo, a estos deberían sumarse otros como protocolos complejos, enfermedades infrecuentes, uso de pruebas no cotidianas, no aceptación o baja aceptación del protocolo ya escrito, competencia con otros estudios sobre la misma enfermedad y falta de interés en la investigación. La falta de comunicación y coordinación aparece como otro de los motivos principales en la selección de pacientes en estudios multicéntricos.

La urgencia de tener que alcanzar una n determinada puede chocar con la ética que debe presidir la investigación. Esta necesidad imperiosa de seleccionar pacientes puede hacernos adoptar actitudes que violen los principios básicos de la ética, seleccionando pacientes más vulnerables o minimizando la importancia que tiene el consentimiento informado. No debemos olvidar que el fin de la investigación es el paciente. El estudio tiene que ser factible y debe cumplir escrupulosamente los principios éticos enumerados por Emanuel et al.⁶. Nos remitimos al algoritmo de criterios éticos que debe contemplar la realización de un ensayo clínico en APS que publicó la Sociedad Catalana de Medicina de Familia⁷ (tabla 1). Si alguno de estos criterios no se cumple no debería realizarse ningún ensayo clínico. En nuestro caso, por ejemplo, hubiéramos tenido que haber diseñado un estudio de no inferioridad y de esta forma podríamos haber reducido el tamaño muestral.

¿Qué más deberíamos tener en cuenta para poder alcanzar el tamaño muestral? En primer lugar, usar protocolos y cuadernos de recogida de datos simples. Es fácil plasmar una idea en un protocolo de estudio y que este protocolo gane una determinada beca, pero lo que es realmente complicado es el trabajo de campo. Si simplificamos el cuaderno será también más fácil recoger todos los datos de los pacientes. La aleatorización debe ser inmediata una vez que el paciente haya dado su consentimiento informado. Nuestras consultas son de poco tiempo y la investigación debe adaptarse a la realidad de nuestras consultas, no al revés. El protocolo debería contemplar además el menor número de visitas por parte del paciente. Es fundamental involucrar a los investigadores principales de cada centro desde el principio en el diseño del estudio. Pueden plantearse también otras estrategias como utilización de cartas, panfletos, pósteres y cuñas publicitarias en radio⁸. Por otra parte, los ensayos en APS deberían realizarse sobre la base de enfermedades frecuentes⁹. Además, los resultados deben

diseminarse y publicarse, siempre, aunque estos sean negativos o no gusten.

La investigación en APS es necesaria e importante¹. También debemos realizar ensayos clínicos en nuestro medio, pero debemos cumplir todos estos requisitos. Y si cumpliéndolos todos no conseguimos alcanzar la n calculada, no pasa nada. Se explica en el artículo. En ningún caso la eficiencia debe anular la justicia en la selección de los pacientes.

Financiación

Para la realización de este estudio hemos recibido una beca por parte del Fondo de Investigación Sanitaria (número: PI060409), de la *European Regional Development Fund*, una beca «Isabel Fernández» de la SemFYC para la realización de la tesis doctoral y una beca predoctoral del *Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol*. Ninguna de todas estas instituciones ha tenido ningún papel en el diseño, desarrollo o análisis de los datos de este estudio.

Conflicto de intereses

Carles Llor declara haber recibido becas de investigación de la Comisión Europea (*Sixth y Seventh Programme Frameworks*), Sociedad Catalana de Medicina de Familia e Instituto de Salud Carlos III y remuneración por ponencias de LiveMed y tiene una hora de liberación semanal de consulta para actividades de investigación. Ana Moragas declara haber recibido una beca de investigación de la Comisión Europea (*Seventh Programme Framework*) y del Instituto de Salud Carlos III.

Bibliografía

1. Mant D, del Mar C, Glasziou P, Knottnerus A, Wallace P, Van Weel C. The state of primary-care research. *Lancet*. 2004;364:1004-6.
2. Jiménez Villa J. Investigación en atención primaria de salud: ¿hacemos lo necesario? *Aten Primaria*. 2005;36:422-3.
3. Llor C, Moragas A, Hernández S, Bayona C, Miravittles M. Efficacy of antibiotic therapy for acute exacerbations of mild to moderate COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:716-23.
4. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish COPD guidelines (GesEPOC). Pharmacological treatment of stable COPD. *Arch Bronconeumol*. 2012;48:247-57.
5. Diogène E, Pujol J, Juncosa S. Investigación en atención primaria como fuente de conocimiento. *Med Clin (Barc)*. 2007;128:634-7.
6. Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical? *JAMA*. 2000;283:2701-11.
7. Grup d'Ètica de la camfic. La ética en la investigación en atención primaria. Barcelona: Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària; 2008 [consultado 31 Oct 2012]. Disponible en: http://www.camfic.cat/CAMFiC/Seccions/GrupsTrebball/Docs/etica/CORR.Recerca_e.CAST.pdf
8. Kennedy BM, Kumanyika S, Ard JD, Reams P, Johnson CA, Karanja N, et al. Overall and minority-focused recruitment strategies in the PREMIER multicenter trial of lifestyle interventions for blood pressure control. *Contemp Clin Trials*. 2010;31:49-54.
9. Peters-Lawrence MH, Bell MC, Hsu LL, Osunkwo I, Seaman P, Blackwood M, et al. Sickle Cell Disease Clinical Research Network (SCDCRN). Clinical trial implementation and recruitment: lessons learned from the early closure of a randomized clinical trial. *Contemp Clin Trials*. 2012;33:291-7.