

Investigación Clínica y Bioética

Boletín de la Sociedad Española de Farmacología Clínica dirigido a los Comités Éticos de Investigación Clínica

Impacto de los ensayos clínicos en la práctica clínica

Al contrario de lo esperado, los datos disponibles indican que los médicos suelen conocer tarde los resultados de los ensayos clínicos y que los incorporan de manera tardía e incompleta a su práctica habitual. Otras veces, adoptan tratamientos basados sólo en un nuevo concepto terapéutico, sin disponer de información suficiente sobre su eficacia.^{1,2}

El proceso de adopción de los nuevos tratamientos ha sido descrito con una curva sigmoidea (figura 1) y ha sido ilustrado en un estudio reciente sobre la incorporación de la trombolisis al tratamiento del infarto agudo de miocardio (IAM).^{3,4} Diversos estudios han evidenciado un inadecuado conocimiento de ensayos clínicos que demostraban la eficacia de tratamientos en patologías de relevancia sanitaria. Una encuesta realizada entre médicos generalistas norteamericanos puso de manifiesto que hasta un 70% de los mismos desconocía el *Coronary Drug Project*.⁵ Otro estudio norteamericano realizado con médicos de familia e internistas evidenció un bajo conocimiento (28% y 48% respectivamente) del ensayo que demostró la eficacia de la foto-coagulación con láser en el tratamiento de la retinopatía diabética.⁶ Los mismos autores registraron un mejor conocimiento del *Hypertension Detection and Follow-up Program* (HDFP) y de sus resultados: 40% entre los médicos generales y 63% entre los internistas.⁷ Análogamente la proporción de médicos generales franceses que tenían algún conocimiento sobre seis ensayos clínicos relevantes oscilaba entre un 2 y un 44%; menos del 10% conocían los resultados de los mismos.²

En cuanto a la incorporación de los resultados a la práctica clínica, un estudio realizado entre cardiólogos británicos mostró una situación aceptable, ya que un 72% trataban con bloqueadores α -adrenérgicos (BBA) a los pacientes que habían sufrido un infarto de miocardio.⁸ Otros estudios en esta misma área terapéutica mostraron resultados menos alentadores: en Inglaterra el 59% de los pacientes dados de alta tras un

IAM no habían recibido profilaxis secundaria con ácido acetilsalicílico (AAS), BBA o ambos, a pesar de no tener contraindicaciones para su uso.⁹ Un estudio realizado en Cataluña puso de manifiesto una situación similar:¹⁰ aproximadamente un año después de la publicación de ensayos que demostraban la eficacia de los BBA y el AAS en la profilaxis secundaria del IAM, sólo un 20% de los pacientes dados de alta con un diagnóstico de IAM habían sido tratados con alguno de estos fármacos; cinco años más tarde estos porcentajes eran 53% para los BBA y 64% para el AAS. En el caso del tratamiento trombolítico también se ha demostrado este retraso en su adopción.⁴ Según el estudio realizado en Cataluña, a un 27% de los pacientes se les habían prescrito bloqueadores de los canales del calcio, fármacos que no se han mostrado eficaces en la prevención secundaria del IAM.¹⁰ Este hecho coincide con los hallazgos de Hodara, referidos por Boissel:² en un estudio basado en entrevistas realizadas a 250 cardiólogos franceses, un 47% de los 114 que contestaron prescribía habitualmente bloqueadores de los canales del calcio para la profilaxis secundaria del IAM.

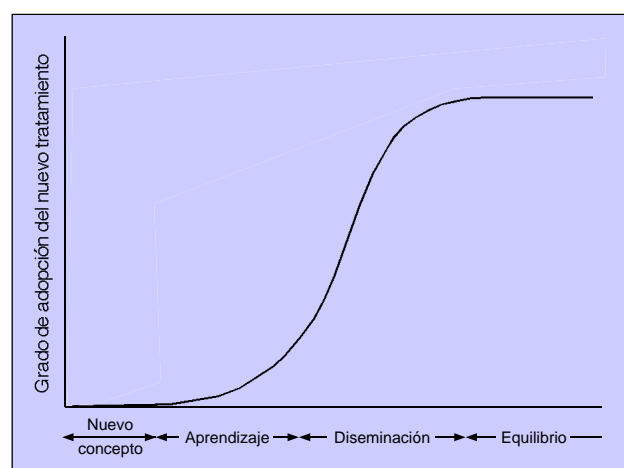


Figura 1. Fases en la adopción y diseminación de los resultados de los ensayos clínicos

Ocurre un fenómeno curioso cuando los resultados favorables obtenidos con un fármaco se traducen en un uso preferente de fármacos similares. Así, en España la demostración de que gemfibrocil reducía la mortalidad de origen vascular se siguió de un aumento del uso de hipolipemiantes, pero esencialmente a favor de bezafibrato y fenofibrato, para los que no existen estudios controlados que demuestren adecuadamente su eficacia.¹¹

El escaso impacto de los ensayos sobre la práctica clínica tiene consecuencias importantes; en 1993 se calculó que una difusión más adecuada del tratamiento trombolítico en el Reino Unido salvaría hasta 1.000 vidas cada año.⁴

Factores que determinan la influencia de los ensayos clínicos

Los estudios anteriormente citados indican que algunos factores influyen sobre la rapidez y extensión con que se adoptan nuevos tratamientos. Desafortunadamente, muy pocos estudios evalúan estos factores y la importancia de cada uno de ellos.

Expectativas sobre el tratamiento y relación médico-paciente. Cuando aparece un tratamiento potencial para una enfermedad grave, las expectativas de los médicos y de los pacientes influyen sin duda sobre la rapidez con que es adoptado. Recientemente se han adoptado rápidamente los fármacos antivirales para el SIDA y el interferón para la esclerosis múltiple. En estos casos es indudable la influencia ejercida por las asociaciones de pacientes

Algunos aspectos de la relación médico-paciente condicionan también la adopción de los nuevos tratamientos. El médico tiende a «dar toda la ayuda posible» y se siente más cómodo dando un tratamiento que no dándolo,¹² aun a costa de utilizar remedios de eficacia no probada. Los pacientes pueden sentirse frustrados si no reciben el tratamiento que esperaban, con lo que favorecen la adopción de tratamientos inadecuados.

Factores relacionados con la formación y experiencia del médico. La adopción de un tratamiento se basa esencialmente en las costumbres terapéuticas, la experiencia clínica, el conocimiento de los mecanismos básicos de la enfermedad y de los fármacos, y la información transmitida por expertos. Una encuesta realizada entre médicos franceses confirmaba estas consideraciones: el 55% de los encuestados cambiarían un tratamiento antiguo por uno nuevo según los resultados de ensayos clínicos y un 43,6% lo haría según su experiencia con el nuevo fármaco.² Este estudio demuestra que todavía existe una parte importante de médicos que adoptan los nuevos tratamientos, más sobre la base de juicios personales que sobre la de la evaluación crítica de los ensayos clínicos disponibles. Esto ocurre especialmente cuando el nuevo tratamiento choca de alguna manera con conceptos terapéuticos muy arraigados o cuando sus ventajas no son claramente

apreciables. Un ejemplo podría ser la adopción de la tumorectomía más quimioterapia o más radioterapia frente a la mastectomía radical en el tratamiento del cáncer de mama. La resistencia a adoptar el tratamiento menos agresivo podría venir dada por la convicción de que a mayor extirpación quirúrgica menor probabilidad de recurrencia del tumor.¹³

Algunos estudios indican que la formación del médico influye en la adopción de los resultados de ensayos clínicos. También la edad se considera un factor: los médicos más jóvenes están más dispuestos a adoptar nuevos tratamientos. Además, la integración en un medio especializado y el trabajo en equipo facilitan la diseminación de la información y la discusión sobre los nuevos tratamientos. Las opiniones y la práctica de los médicos de mayor reputación tienen una influencia indudable.

La participación en la realización de ensayos clínicos conlleva una rápida aceptación y adopción de sus resultados,¹⁴ de manera que parece existir una correlación positiva entre la participación en ensayos clínicos y la incorporación del nuevo tratamiento.⁴

Factores asociados a la diseminación de la información. Las fuentes de información que utiliza el médico son las revistas médicas, los compañeros de profesión, los cursos de educación continuada y la publicidad de los laboratorios farmacéuticos

Los estudios de Stross y Harlan muestran que un bajo porcentaje de los médicos generales e internistas conocían los resultados del *Diabetic Retinopathy Study*, que demostró la eficacia de la fotocoagulación mediante láser en la retinopatía diabética, mientras que el conocimiento del *Hypertension Detection and Follow-up Program* estaba más extendido.^{6,7} Los autores atribuyen estas diferencias a que los resultados del primer estudio se publicaron en una revista especializada de oftalmología y los del segundo en las revistas habitualmente leídas por dichos médicos.

Los cursos de educación continuada y los programas generales de educación parecen ser un buen sistema para facilitar el conocimiento de ensayos clínicos relevantes y favorecer la incorporación de sus resultados a la práctica habitual.^{3,7}

La información proporcionada por los laboratorios farmacéuticos ejerce un papel importante e innegable en la difusión y adopción de nuevos fármacos. Es ilustrativo el estudio de Avorn y colaboradores, que demuestra el impacto de la publicidad de los laboratorios farmacéuticos sobre las opiniones de los médicos acerca de la eficacia de los fármacos, a pesar de que la gran mayoría de ellos no creían que la publicidad les influyese.¹⁵

Los laboratorios farmacéuticos y, en menor medida, las sociedades científicas, la administración sanitaria y otras organizaciones, utilizan diversos métodos para difundir los resultados de sus ensayos clínicos o de sus percepciones sobre un tratamiento y crear un estado

de opinión favorable: medios de comunicación general (prensa, televisión), revistas profesionales no científicas, números monográficos de revistas científicas, entrevistas y conferencias de investigadores y líderes de opinión, conferencias y sesiones de trabajo, reuniones de consenso o cartas personales a los médicos.

Factores asociados con el ensayo clínico. A la escasa repercusión de los ensayos clínicos en la práctica médica también contribuyen las limitaciones que pueden concurrir en determinados ensayos. La calidad de los ensayos clínicos publicados, incluso en las revistas de mayor factor impacto, ha sido repetidamente criticada,¹⁶ lo que puede haber influido negativamente en la repercusión de sus resultados, así como en la confianza en el propio método. Además los resultados de los ensayos clínicos son en ocasiones ambiguos, contradictorios o difíciles de interpretar, de manera que su aplicabilidad es cuestionada, y el médico no recibe un mensaje preciso sobre la actitud a seguir.¹⁷

Ante la existencia de ensayos que no ofrecen conclusiones sobre la eficacia de un tratamiento, se han desarrollado técnicas, como el metanálisis, que permiten agrupar los resultados de diferentes ensayos clínicos. Sin embargo la novedad y complejidad de estas técnicas hacen difícil que el médico asuma y adopte sus resultados con rapidez.¹⁸ Otras veces, los resultados de los metanálisis no coinciden con los obtenidos en grandes ensayos clínicos¹⁹

También pueden existir dudas sobre la representatividad de los pacientes incluidos en el ensayo. Para solventar este problema son cada vez más frecuentes los estudios con un diseño pragmático, que pretenden simplificar al máximo los criterios de selección y realizar el ensayo en un ámbito médico lo más similar posible al usual.²⁰ Igualmente es frecuente la dificultad para trasladar los resultados «medios» obtenidos en un ensayo a un paciente individual. El análisis de subgrupos dentro del ensayo puede en ocasiones ser una solución a este problema, pero en otros puede llevar a conclusiones erróneas.²¹

La relevancia de la variable principal debería influir de manera definitiva sobre la atención que reciban los resultados. Los ensayos que evalúan mortalidad deberían tener el mayor impacto, del mismo modo que los ensayos cuyas variables no son de relevancia clínica no deberían considerarse, salvo excepciones, como base para la utilización generalizada de un tratamiento.

Habitualmente se considera que antes de declarar que un nuevo tratamiento es eficaz, es necesario comprobar esta eficacia en varios estudios independientes. Sin embargo, la repetición de ensayos clínicos puede plantear problemas éticos cuando ya se ha demostrado la eficacia de un tratamiento en un ensayo correctamente realizado. Es también evidente la dificultad de repetir los grandes ensayos, que conllevan un alto coste económico y de organización.

En ocasiones el médico tiene dificultades para ponderar la importancia clínica de los resultados de un ensayo y su repercusión sobre un determinado paciente. Las medidas de riesgo relativo o reducción de riesgo pueden ser de difícil interpretación, por lo que se ha propuesto una medida de significación clínica más obvia como puede ser el «número de pacientes que es necesario tratar» para prevenir la aparición de un acontecimiento adverso.²²

Tabla 1. Factores que determinan el impacto de los ensayos clínicos

1. Expectativas sobre el tratamiento y relación médico paciente:

- gravedad de la enfermedad e importancia del tratamiento
- resultados coincidentes con las expectativas
- compulsión por tratar
- presiones de los pacientes y la sociedad

2. Factores relacionados con la formación y experiencia previa del médico:

- tradición terapéutica
- experiencia con el fármaco
- formación del médico
- medio en el que se ejerce profesionalmente
- experiencia previa como investigador

3. Factores asociados a la difusión de los resultados:

- revistas y congresos médicos
- educación continuada
- influencia de colegas y líderes de opinión
- creación de un estado de opinión
- publicidad
- repercusión en medios de comunicación general

4. Factores relacionados con el ensayo clínico:

- calidad metodológica del ensayo
- representatividad de la muestra del ensayo
- relevancia del parámetro evaluado en el ensayo
- consistencia o contradicción de los resultados
- complejidad de la interpretación de los resultados

Conclusiones

Es evidente la dificultad que existe para que los resultados de los ensayos clínicos sean trasladados de manera amplia y rápida a la práctica clínica. Es necesario realizar más estudios que evalúen la importancia de los diferentes factores que influyen sobre la aceptación de los resultados de ensayos clínicos. No obstante, algunas cuestiones ya se revelan como verdaderamente de interés.

Es preciso un mejor conocimiento de los principios en los que se basa el ensayo clínico, lo que favorecerá su evaluación crítica y una mayor confianza en sus resultados.

Es necesario potenciar la realización de ensayos con una aproximación pragmática, en patologías con impacto sanitario, que evalúen parámetros de clara repercusión clínica. Deben establecerse estrategias que permitan evaluar subgrupos pronósticos de interés.

Es preciso extender una presentación de los resultados de los ensayos clínicos que resalte su significación clínica y la variabilidad asociada a dichos resultados.

Es necesario desarrollar sistemas de difusión de los resultados de ensayos clínicos que sean independientes y accesibles a los médicos interesados.

Por último, es necesario potenciar la participación de los médicos en la realización de ensayos clínicos.

Referencias

1. Greer AL. Scientific knowledge and social consensus. *Controlled Clin Trials* 1994;15:431-6.
2. Boissel JP. Impact of randomized clinical trials on medical practice. *Controlled Clin Trials* 1989;10:120S-34S.
3. Furberg CD. The impact of clinical trials on clinical practice. *Arzneimittel Forsch/Drug Res* 1989;39:986-8.
4. Ketley D, Woods KL. Impact of clinical trials on clinical practice: example of thrombolysis for acute myocardial infarction. *Lancet* 1993;342:891-4.
5. Friedman L, Wenger NK, Knatterud GL. Impact of the Coronary Drug Project findings on clinical practice. *Controlled Clin Trials* 1983;4:513-22.
6. Stross JK, Harlan WR. Dissemination of new medical information. *JAMA* 1979;241:2622-4.
7. Stross JK, Harlan WR. Dissemination of relevant information on hypertension. *JAMA* 1981;246:360-2.
8. Baber NS, Julian DG, Lewis JA, Rose G. Beta-blockers after myocardial infarction: have trials changed practice? *Br Med J* 1984;289:1431-2.
9. Eccles M, Bradshaw C. Use of secondary prophylaxis against myocardial infarction in the North of England. *Br Med J* 1991;302:91-2.
10. Agustí A, Arnau JM, Laporte JR. Clinical trials versus clinical practice in the secondary prevention of myocardial infarction. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;46:95-9.
11. Abajo FJ, Madurga M, Montero D, Adín J, Palop R. Trends in the supply and use of lipid-lowering drugs in Spain, 1991 through 1993. *Thérapie* 1993;48:145-9.
12. Spodick DH. The randomized controlled clinical trial. The behavioral case. *JAMA* 1982;247:2258-60.
13. Deber RB, Thompson GG. Who still prefers aggressive surgery for breast cancer? Implications for the clinical applications of clinical trials. *Arch Intern Med* 1987;147:1543-7.
14. Tognoni G, Franzosi MG, Garattini S, Maggioni A. The use of GISSI in changing the attitudes and practice of Italian cardiologists. *Stat Med* 1990;9:17-27.
15. Avorn J, Chen M, Hartley R. Scientific versus commercial sources of influence on the prescribing behavior of physicians. *Am J Med* 1982;73:4-8.
16. DerSimonian R, Charette LJ, McPeck B, Mosteller F. Reporting on methods in clinical trials. *N Eng J Med* 1982;306:1332-7.
17. Werkö L. How important are randomized clinical trials for clinical practice? *Acta Med Scand* 1988;224:409-11.
18. Antman EM, Lau J, Kulpenick B, Mosteller F, Chalmers TC. A comparison of results of metaanalyses of randomized controlled trials and recommendations of clinical experts. *JAMA* 1992;268:240-8.
19. Yusuf S, Flather M. Magnesium in acute myocardial infarction. ISIS 4 provides no grounds for its routine use. *Br Med J* 1995;310:751-2.
20. Schwartz D, Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutic trials. *J Chron Dis* 1967;20:637-48.
21. Bulpitt CJ. Subgroup analysis. *Lancet* 1988;2:31-4.
22. Lapaucis A, Sackett DL, Roberts RS. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *N Engl J Med* 1988;318:1728-33.

Antonio J. Carcas Sansuan. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Normas de publicación

Junto con el presente número de *Investigación Clínica y Bioética* se encuentra una hoja con las normas de publicación de este boletín. Los manuscritos pueden ser enviados al Secretario de Redacción, Servicio de Farmacología Clínica, CSU Vall d'Hebron, Barcelona. Tel: (93) 428 30 29.

Consejo editorial: Diego Gracia (Director), Joan-Ramon Laporte (Jefe de Redacción), Carles Vallvé (Secretario), Olav Bakke, Antonio Carcas, Joan Costa, Magí Farré, Inés Galende, Angela Idoipe, M^a Isabel Lucena, Jordi Llinares, M^a Dolores Montero, Carlos Rodríguez, Carlos Romeo Casabona, Pau Salvà, M^a Antonia Serrano.

Comité de redacción: Olav Bakke, Inés Galende, Joan-Ramon Laporte, M^a Antonia Serrano, Carles Vallvé.

© Sociedad Española de Farmacología Clínica
ISSN 1131-8910
Dep. Legal B-4772-1997

Servicio de Farmacología Clínica
CSU Vall d'Hebron
08035 Barcelona

Tel.: 934 28 3029
Fax: 934 89 4109
Suscripción: 1.300 ptas al año

El Boletín *ICB* es editado trimestralmente por la Sociedad Española de Farmacología Clínica gracias a una ayuda del Ministerio de Sanidad y Consumo. Además, las siguientes instituciones contribuyen a su publicación: Alcon-Iberhis, Almirall, Asta, Boehringer Ingelheim, Byk-Elmu, Ciba-Geigy, Esteve, Faes, Ferrer, Glaxo Wellcome, Grifols, ICN Ibérica, Janssen-Cilag, Knoll, Merck Sharp & Dohme, Otsuka, Prodes, Rhône-Poulenc Rorer, Roche, Rovi, Sandoz, Sanofi, Schering España, Searle, Serono, SmithKline Beecham, Uriach, Vita, Zambon y Zeneca. Los artículos y notas publicados en *ICB* no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso escrito.