

Investigación comparativa de la efectividad

Integración de la investigación y la práctica clínica

ANTONIO J. CARCAS SANSUÁN

SUMARIO

1. Introducción	374
2. Limitaciones de la investigación clínica actual para la evaluación de la efectividad	375
3. Principios de la investigación de la efectividad comparada	380
3.1. Identificación de las lagunas en las pruebas científicas que impiden la toma de decisiones	381
3.2. Definición de los objetivos de los estudios de efectividad comparada y selección de las variables de evaluación	381
3.3. Asegurar la representatividad o validez externa	382
3.4. Una investigación centrada en el paciente	383
3.5. Acceso completo y público a los resultados de los estudios de efectividad comparada	384
4. Tipos de estudios de efectividad comparada: hacia una integración con la práctica clínica	384
4.1. El ensayo clínico pragmático o naturalista	385
4.2. El diseño por agregados	385
4.3. Diseños adaptativos	386
4.4. Estudios observacionales comparativos	386
4.5. Ensayos clínicos integrados en la asistencia sanitaria: una propuesta de síntesis	387
5. Quién debe realizar y financiar los estudios de efectividad comparada	388
6. Propuesta para una estrategia de investigación de efectividad comparada ..	391
7. Conclusiones	393
Referencias	394

LO QUE VD. APRENDERÁ EN ESTE CAPÍTULO

1. La adquisición de pruebas científicas sobre las intervenciones médicas es un proceso continuado y aditivo, fundamental para la toma de decisiones por agencias reguladoras, gestores sanitarios, comités de selección de medicamentos, médicos y pacientes. En este proceso, la investigación de la efectividad juega un papel central al ser fuente de pruebas científicas directas para la aplicación de las intervenciones clínicas.
2. El ensayo clínico con asignación aleatoria proporciona el más alto nivel de evidencia científica y es el diseño requerido por las autoridades reguladoras para la autorización de nuevos fármacos, pero se realizan para demostrar la eficacia y presentan limitaciones importantes para el análisis de la efectividad y la toma de decisiones clínicas.
3. La investigación de la efectividad tiene por objetivo demostrar los beneficios de una intervención en la práctica clínica, debiendo contestar preguntas de alta relevancia clínica y estar centrada en las necesidades sanitarias de la población.
4. La investigación de la efectividad comparada pone el énfasis en conseguir una representatividad adecuada, con especial atención a la selección de las intervenciones a evaluar, la muestra en estudio seleccionada y el ámbito en que se desarrolla la investigación.
5. Para cumplir sus objetivos, debe llevarse a cabo de manera integrada e indisoluble con la propia actividad asistencial, y requiere diseños capaces de aunar lo mejor de los ensayos clínicos (la aleatorización) y de los estudios observacionales (la representatividad).
6. La investigación de la efectividad debe ser científica (con metodología correcta), participativa (reguladores, gestores, médicos y pacientes) y transparente (accesibilidad de la sociedad a todos sus componentes y resultados).
7. Nuestro país debe tomar una decisión firme a favor de la investigación de la efectividad comparada, y establecer una estrategia global y continuada en el tiempo. Para ello deben definirse unas prioridades de investigación, implementarse una infraestructura de tecnologías de información clínica que permita su realización de manera integrada con la práctica clínica con la creación de grupos multidisciplinarios, y ofrecer amplias vías de participación a médicos asistenciales y pacientes.

1. INTRODUCCIÓN

La investigación de la efectividad ha sido definida como la generación y síntesis de las pruebas científicas que comparan beneficios y riesgos de las intervenciones dirigidas a prevenir, diagnosticar, curar, tratar o monitorizar una enfermedad o condición clínica, o para mejorar la asistencia sanitaria en la práctica clínica.^{1,2}

La distinción entre eficacia y efectividad es un paso relevante en la interpretación de los resultados de la investigación clínica y en su aplicabilidad a la atención médica de nuestros pacientes. La eficacia se define como la capacidad que tiene una intervención de producir un efecto clínico determinado en condiciones experimentales, es decir, en ensayos clínicos. La efectividad, por el contrario, refleja el beneficio de dicha intervención en la práctica clínica habitual, y por tanto, el impacto real de una intervención en la salud de los pacientes y de la sociedad en su conjunto. La adquisición de evidencias científicas sobre las intervenciones médicas es un proceso continuado y aditivo que incluye tanto la evaluación de la eficacia y la seguridad, como la evaluación de la efectividad y la eficiencia u obtención de un beneficio clínico al menor coste. Este proceso es fundamental para la toma de decisiones en diferentes ámbitos: agencias reguladoras, agencias de evaluación de tecnologías, comités de selección de medicamentos, médicos y pacientes (figura 1). Dentro de este proceso, la investigación de la efectividad juega un papel central al proporcionar las pruebas científicas directas para la

aplicación de las intervenciones médicas.

La investigación en efectividad comparada trata de contestar a la pregunta: **¿cuál es el beneficio de esta intervención** en condiciones de práctica clínica habitual y en relación a las alternativas disponibles? Una contestación adecuada a esta pregunta ayudará al sistema de salud (o a las compañías de seguros en la medicina privada) a analizar y valorar si debe incorporar y financiar dicha intervención, y en qué medida. Así mismo, permitirá al médico y al paciente saber si los beneficios que proporcionará son superiores al riesgo en las condiciones de su práctica clínica y valorar, en definitiva, si su aplicación es útil para mejorar la salud individual y colectiva.

Desde hace tiempo se ha reconocido la necesidad de una investigación específica de la efectividad, pero ha sido una iniciativa del gobierno de los Estados Unidos la que ha puesto definitivamente la evaluación de la efectividad en el primer plano de la política y la investigación sanitarias.^{1,3} Así, la Ley de Reversión y Recuperación Americana de 2009 estableció una inversión directa de 1.100 millones de dólares con el fin de apoyar la investigación de la efectividad, considerando que debe constituir una pieza fundamental en la toma de decisiones terapéuticas y de política sanitaria.

En este capítulo voy a exponer una serie de reflexiones sobre las limitaciones de la investigación actual para evaluar la efectividad, la necesidad de una investigación específica en la efectividad comparada, qué características

deben tener los estudios para su evaluación y de quién es la responsabilidad de impulsarlos y llevarlos a cabo. Antes, sin embargo, debo hacer dos precisiones previas. La primera es que, aun siendo consciente de la importancia que la evaluación de la efectividad tiene para el análisis de la eficiencia y la evaluación de las nuevas tecnologías, me centraré únicamente en la investigación de la efectividad, imprescindible para su correcta evaluación. La segunda precisión es que, como farmacólogo clínico, mis reflexiones están condicionadas por la disciplina que desarrollo, aunque espero que sean válidas para otro tipo de intervenciones y espero que el lector sepa ponerlas en el contexto de su propio campo de conocimiento.

2. LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA ACTUAL PARA LA EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD

No cabe duda de que el análisis de la efectividad es considerado en la toma de decisiones reguladoras, de financiación y de uso clínico de las nuevas intervenciones, y muy especialmente de los fármacos. Las agencias reguladoras de medicamentos y numerosos organismos de evaluación (agencias de evaluación de tecnologías sanitarias, comités terapéuticos, sociedades científicas) emiten autorizaciones, recomendaciones y guías de práctica clínica que pretenden extraer conclusiones sobre beneficios y riesgos en las intervenciones médicas y su aplicación en la práctica clínica. Sin embar-

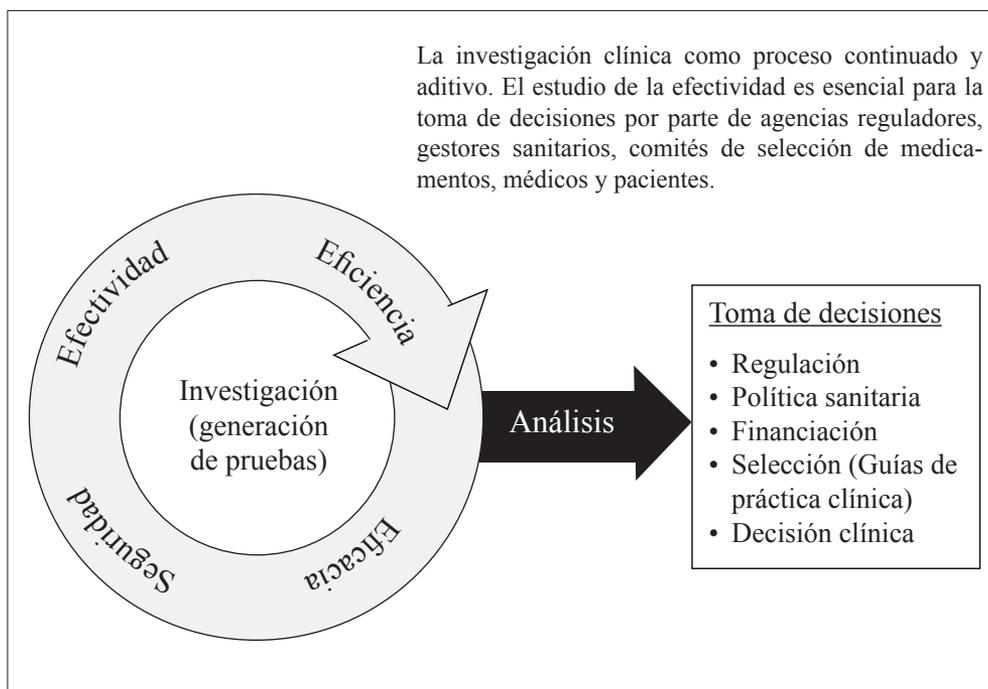


Figura 1. El proceso de la investigación, el análisis de las pruebas científicas y la toma de decisiones

go, este análisis de la efectividad se realiza fundamentalmente basándose en datos de eficacia que se obtienen de ensayos clínicos controlados realizados antes de la autorización sanitaria y comercialización⁴ (tabla 1). Este análisis de la efectividad precisa de una extrapolación, es decir, de una estimación más o menos subjetiva de si los beneficios en eficacia tendrán continuidad cuando se utilice el fármaco en la práctica asistencial normal. Es evidente que el grado de información y las pruebas científicas que se tendrán para este análisis de la efectividad pueden ser muy variados y en ocasiones suficientes para una estimación adecuada. En otros muchos casos, sin embargo, esta información es insuficiente o prácticamente inexistente (métodos quirúrgicos, intervenciones dietéticas, educativas, de rehabilitación y un largo etcétera).

El ensayo clínico con asignación aleatoria tradicional se considera la herramienta metodológica capaz de proporcionar el más alto nivel de evidencia,⁵ es el diseño requerido por las autoridades reguladoras para la autorización de nuevos fármacos, y el generalmente aceptado por la comunidad médica para las intervenciones terapéuticas (y de otros tipos). Sin embargo, los ensayos clínicos actuales de este tipo se realizan para demostrar la eficacia de las intervenciones y presentan limitaciones importantes para el análisis de la efectividad y la toma de decisiones clínicas. En mi opinión, y sin ánimo de ser exhaustivo, estos ensayos presentan dos características fundamentales que limitan de manera importante su utilidad para el análisis de la efectividad:

Tabla 1. Características comparativas de los ensayos clínicos con asignación aleatoria explicativos y pragmáticos

	<i>Ensayo clínico explicativo</i>	<i>Ensayo clínico pragmático</i>
Objetivo	Eficacia: obtener conocimiento sobre un determinado tratamiento	Efectividad: evaluar los beneficios de la aplicación clínica de un tratamiento
Fase de desarrollo clínico	I a III	Poscomercialización
Validez (predominio)	Interna	Externa
Reclutamiento	Generalmente por investigadores <i>profesionales</i> , referidos o no por su médico habitual.	Por el mismo médico que visita habitualmente al paciente con la patología de interés
Criterios de selección	Generalmente estrictos para evitar factores que afecten al resultado	Lo más amplios posibles. Muestra de iguales características a la población a quien va dirigida la intervención

	<i>Ensayo clínico explicativo</i>	<i>Ensayo clínico pragmático</i>
Contexto	Experimental	Los equipos asistenciales (médicos, enfermeras), las instituciones (centros de salud, hospitales), y comunidades o localidades (rural, urbana) deben ser las existentes en la práctica médica habitual de la situación clínica de interés
Aleatorización	Obligatoria Aleatorización por participante	Siempre que sea posible Aleatorización por conglomerados (especialmente en atención primaria) Hay diseños que no la requieren
Enmascaramiento	Generalmente obligatorio	Solo si es posible Utilización de enmascaramientos alternativos (uso evaluador independiente o recogida de datos enmascarada, análisis estadístico enmascarado, etc.).
Intervención	Generalmente se estudia una intervención única Restricciones para otras intervenciones Medidas para asegurar el cumplimiento	Puede ser una intervención única, pero en el contexto de otras intervenciones habituales (dieta, estilo de vida, otros fármacos, etc), generalmente existen cointervenciones Posibilidad de «entrecruzamiento» no reglado de intervenciones No medidas específicas para mejorar el cumplimiento
Control	Generalmente placebo	Práctica clínica habitual
Tamaño muestral	Variable, pero en general bajo-medio (cientos)	Alto (miles)
VARIABLES DE EVALUACIÓN	Generalmente únicas o combinadas Pueden ser tanto variables intermedias como «fuertes»	Aquellas relevantes para la toma de decisiones de selección o de atención médica Pueden ser únicas, siempre de alta relevancia clínica Con frecuencia serán necesarias variables multidimensionales
Análisis estadístico	Puede ser «por protocolo» o por intención de tratar	Siempre por intención de tratar Ajuste por covariables Identificación de subgrupos

1) La orientación con que se realizan los ensayos clínicos es eminentemente explicativa. Debemos a Schawtz, Flammant y Lellouch, en su obra seminal *Ensayos clínicos*,⁶ la distinción fundamental entre ensayos clínicos explicativos y pragmáticos. Los estudios realizados con una orientación explicativa evalúan fundamentalmente la eficacia, ya que van dirigidos a maximizar la oportunidad de que un tratamiento experimental demuestre su efecto beneficioso (su relación causal). Este diseño explicativo tiene la ventaja nada desdeñable de poseer una gran validez interna y sus resultados son por ello considerados «robustos». Por el contrario, los ensayos con asig-

nación aleatoria pragmáticos tienen por objetivo evaluar el efecto de una intervención en las condiciones que tienen lugar en la práctica clínica y, por tanto, son capaces de dotar a sus resultados de una representatividad o validez externa adecuada. Así pues, **solo si tenemos estudios con una orientación claramente pragmática tendremos pruebas científicas adecuadas sobre la aplicabilidad de las intervenciones en la práctica clínica y, por tanto, útiles para la toma de decisiones.**⁷⁻¹⁰ La tabla 2 muestra las características de este tipo de estudios, sobre los que volveremos posteriormente.

2) Los ensayos clínicos están realizados desde una «perspectiva regulado-

Tabla 2. La evaluación de la efectividad en varias agencias reguladoras y de evaluación de nuevas tecnologías (modificado de Cohen)⁴

<i>Institución/ Organismo</i>	<i>Misión</i>	<i>Tipos de investigación</i>	<i>Función</i>	<i>Tipo de análisis preferido</i>
PCORI & AHRQ (EEUU)	Patrocinar y realizar investigación de efectividad de intervenciones médicas	Revisiones sistemáticas, investigación primaria, estudios observacionales (no requisitos específicos)	Informativo	Ninguno; por ley los análisis no incluyen coste-efectividad
NICE (Inglaterra y Gales)	Ofrecer orientación sobre la efectividad y coste-efectividad de tecnologías nuevas o existentes.	Se prefieren ensayos clínicos controlados y meta-análisis, estudios observacionales, opinión de expertos.	Financiación Guías de práctica clínica	Análisis de coste-efectividad
IQWiG (Alemania)	Evaluar la viabilidad y el valor de los servicios sanitarios y difundir sus resultados a los proveedores de cuidado de la salud, pacientes y público en general	Se prefieren ensayos clínicos controlados y meta-análisis, análisis de estudios clínicos y económicos	Financiación Guías de práctica clínica	Análisis de coste-efectividad

<i>Institución/ Organismo</i>	<i>Misión</i>	<i>Tipos de investigación</i>	<i>Función</i>	<i>Tipo de análisis preferido</i>
HAS (Francia)	Información para la toma de decisiones	Se prefieren ensayos clínicos controlados y meta-análisis. Datos procedentes del <i>dosier</i> de los fabricantes	Financiación y precio Información para la prescripción	Efectividad clínica e impacto económico
PBAC (Australia)	Calidad, seguridad, eficacia y coste-efectividad de los nuevos medicamentos y dispositivos	Se prefieren ensayos clínicos controlados y meta-análisis. Datos procedentes del <i>dosier</i> de los fabricantes	Financiación y precio	Análisis de coste-efectividad
CVZ (Holanda)	Desarrollar condiciones y requisitos para un sistema de seguro de salud	Se prefieren ensayos clínicos controlados y meta-análisis. Datos procedentes del <i>dosier</i> de los fabricantes	Financiación y precio	Análisis de coste-efectividad e impacto económico
AUnETS (España)	Ayuda a la toma de decisiones en salud	Ensayos clínicos controlados y meta-análisis. Adaptación al contexto sanitario	Informativo, gestores, médicos y pacientes	Análisis de coste-efectividad

ra». Por razones complejas de abordar en este momento, el requisito fundamental establecido por las agencias reguladoras para la autorización de nuevos fármacos, salvo excepciones, el de demostrar eficacia (y seguridad en segundo término), generalmente solo frente a placebo. El objetivo del desarrollo de los medicamentos es conseguir su comercialización, lo que supone que todo el desarrollo está dirigido a maximizar la demostración de eficacia del nuevo fármaco, pudiendo dejar de lado la obtención de cualquier prueba científica de efectividad. Esto permite la comercialización de fármacos en las condiciones de uso en las que

han sido desarrollados, y no en las condiciones en las que serán utilizados en la práctica clínica. Además, tampoco es siempre necesario demostrar superioridad frente a las alternativas ya existentes en el mercado, lo que habitualmente impide tener pruebas científicas directas de los beneficios y riesgos entre alternativas disponibles.

Por otro lado, el desarrollo de los fármacos y los ensayos clínicos los llevan a cabo prácticamente en exclusiva las compañías farmacéuticas. En este sentido, hay pruebas empíricas abundantes de que los ensayos clínicos promovidos por compañías privadas tienden a so-

brestimar el efecto beneficioso de sus fármacos.^{11,12} Esto no tiene por qué estar relacionado con el fraude, simplemente constituye lo que podemos denominar «sesgo del promotor», difícil de evitar si consideramos lo anteriormente dicho. En definitiva, puesto que el desarrollo de fármacos obedece a esta «perspectiva reguladora», es útil para este tipo de toma de decisiones, pero tiene importantes limitaciones para la toma de decisiones sobre su aplicación clínica.

Además, el hecho de que la regulación, selección y utilización de nuevos fármacos se realice basándose en datos de eficacia tiene otros inconvenientes. Por un lado, la falta de estudios con un control positivo favorece el desarrollo y entrada en la práctica clínica de fármacos de características muy similares, cuando no son directamente fármacos *me too*. Por otro lado, la falta de representatividad de los estudios de eficacia obliga a establecer indicaciones de uso restrictivas, acordes con las condiciones en que se realizaron los ensayos clínicos precomercialización. Esta búsqueda de *nichos de indicaciones* lleva con frecuencia a fragmentaciones de las indicaciones, lo que tiene como consecuencia su dudosa identificación clínica, su escasa relevancia práctica y/o la complejidad de la selección y uso de los fármacos.

También, desde el punto de vista de la eficiencia de la investigación clínico-terapéutica, la falta de ensayos clínicos de efectividad es un problema grave. La adquisición de las pruebas científicas sobre la bondad de las diferentes intervenciones sanitarias (medicamentos, dispositivos, técnicas diagnósticas) es con frecuencia un proceso largo, complejo,

costoso y que requiere la participación de numerosos pacientes. Si, a pesar de todo este largo proceso, persiste la incertidumbre sobre los beneficios reales de la aplicación de una intervención, resulta clara la necesidad de remediar esta situación. Para abundar en esta necesidad se añaden otros factores: el incremento exponencial de las alternativas para tratar la misma enfermedad, lo que incrementa la complejidad y dificultad de la toma de decisiones clínicas (y de financiación), y el hecho de que la ganancia en eficacia de los nuevos fármacos es cada vez menor respecto a los ya existentes, mientras que su precio es generalmente muy superior.

3. PRINCIPIOS DE LA INVESTIGACIÓN DE LA EFECTIVIDAD COMPARADA

La necesidad de que existan pruebas científicamente sólidas que permitan tomar decisiones médicas apropiadas ha sido propugnada con énfasis en numerosas ocasiones desde que a mediados del siglo XX se sentaron las bases del ensayo clínico.^{13,14} La investigación de la efectividad comparada (IEC) es primordial para la toma de decisiones, ya que proporcionará las pruebas científicas más relevantes para el análisis de la efectividad y para el posterior análisis de la eficiencia y, por tanto, para su implantación en la práctica clínica.

Los principios generales que rigen la IEC son comunes a los de cualquier otra investigación clínica. Sin embargo, el diseño y realización de los estudios de efectividad comparada presenta algunos aspectos distintivos y de gran importancia para que los resultados obtenidos sean adecuados.

3.1. Identificación de las lagunas en las pruebas científicas que impiden la toma de decisiones

El primer paso en la IEC es identificar las lagunas existentes en las pruebas científicas disponibles para aquellos tratamientos que están en el mercado o han sido introducidos recientemente. Esta identificación puede provenir de revisiones sistemáticas, reuniones de consenso o percepción de déficits por parte de médicos y pacientes. Este primer paso es esencial¹⁵ ya que facilitará el establecimiento de las prioridades en la IEC, asegurará que se realiza la pregunta correcta (y que no está ya contestada en la literatura), que el estudio será adecuado desde el punto de vista ético, y que no se malgastarán dinero y recursos en la realización del estudio. Un estudio de efectividad comparada solo debe iniciarse si se tiene una alta seguridad de que sus resultados, positivos o negativos, van a tener un impacto directo en la práctica clínica diaria.

3.2. Definición de los objetivos de los estudios de efectividad comparada y selección de las variables de evaluación

El objetivo concreto de cada estudio de efectividad comparada (EEC) vendrá dado por el análisis mencionado en el paso anterior. Una definición clara del mismo permitirá plantear la pregunta o preguntas a las que contestar en la investigación, que deberán ser del máximo interés desde el punto de vista clínico y/o sanitario. A su vez esta pregunta o preguntas deben reflejarse adecuada-

mente en las variables de evaluación. Las variables de evaluación tradicionales, como mortalidad o aparición de eventos clínicos, serán apropiadas en determinados casos de evaluación de la efectividad. Otras variables, como los años de vida activa, tiempo hasta la dependencia o calidad de vida relacionada con la enfermedad, pueden ser con frecuencia más apropiadas.¹⁶ Un aspecto importante es que estas variables de evaluación deben ser identificadas y establecidas por médicos que forman parte del sistema asistencial (aquellos que la aplican habitualmente), y deben tomar siempre en consideración las opiniones y preferencias de los pacientes. Existe cierta controversia sobre si las variables de evaluación en los EEC deben ser únicas o múltiples. Aunque clásicamente se prefiere una variable única de alta relevancia clínica (muerte, curación, prevención de un evento, etc.), es importante tener en cuenta que muchas enfermedades e intervenciones presentan múltiples facetas, imposibles de reunir en una sola variable; pensemos en fármacos o intervenciones para enfermedades psiquiátricas, rehabilitación o numerosas enfermedades crónicas. Aunque el intento de unificar cantidad y calidad de vida (QALYs) se menciona muy a menudo en la literatura, y se utiliza en estudios de coste-efectividad e incluso en la toma de decisiones sobre financiación o recomendaciones de uso,^{17,18} en realidad, su plasmación en la realidad clínica es difícil y problemática. Mucho más lo es cuantificar las diferentes percepciones de lo que significa calidad de vida en diferentes países, culturas, clases sociales, etc. Esta es la

razón por la cual se aboga con frecuencia por medir diferentes variables o dimensiones de interés para la toma de decisiones clínicas o de gestión sanitaria.^{19,20} De esa manera, la interpretación del resultado en cada una de las variables permitirá una mejor aplicación de las intervenciones a cada realidad social y asistencial. Obviamente, esto puede ser menos apreciado por reguladores, gestores o epidemiólogos, ya que dificulta la toma de decisiones de todo o nada (como financiar o no un nuevo fármaco, incluirlo en una guía o protocolo, etc.), pero es mucho más aceptable para médicos asistenciales y pacientes, ya que permite individualizar mucho más las decisiones.

3.3. Asegurar la representatividad o validez externa

Si la característica fundamental de los EEC debe ser su validez externa, es decir, su «representatividad» de la situación clínica asistencial, cuidar este aspecto es primordial en el diseño y realización de dichos estudios. Los aspectos más relevantes que hay que considerar son: la definición de las intervenciones en comparación, y la selección de la muestra a incluir en el estudio y el ámbito asistencial en que se llevará a cabo la intervención.

3.3.1. Selección y definición de las intervenciones

En los ensayos clínicos con asignación aleatoria de eficacia la intervención evaluada es habitualmente un único tratamiento o combinaciones prefijadas frente a un único comparador, con frecuencia

placebo. Por el contrario, en los EEC las intervenciones en comparación pueden ser varias y el control preferente será la práctica clínica habitual. Además, los EEC van a evaluar con frecuencia intervenciones complejas o en combinación (fármacos, cambios dietéticos y en los estilos de vida, medidas rehabilitadoras, etc.), según sea relevante para la toma de decisiones. En este sentido es importante, de cara a la generalización de los resultados, no restringir las intervenciones asociadas o paralelas al tratamiento en evaluación, así como dejar al médico un margen de libertad de adaptación de las intervenciones a la situación clínica del paciente, de manera similar al que tendría en la práctica clínica. Puesto que el resultado de cualquier intervención va a estar influido por quién proporciona esta intervención y el medio asistencial en que se da, es imprescindible que estos factores no se modifiquen respecto a la práctica habitual. Debemos tener en cuenta también que la duración de la intervención debe ser adecuada a la intervención y la patología en estudio, con el fin de poder observar cambios clínicamente relevantes en las variables previamente definidas.

3.3.2. Selección de la muestra

Es ya bien conocido que los ensayos clínicos con asignación aleatoria de eficacia reclutan muestras muy seleccionadas, no representativas de la población atendida habitualmente.^{21,22} Los EEC deben incluir una muestra lo más amplia posible, no seleccionada artificialmente, de manera que incluyan los pacientes atendidos normalmente en el ámbito asistencial en que se pretende

que se utilice el fármaco; solo deben diferenciarse (a efectos de inclusión o de formación de subgrupos) aquellos pacientes que son claramente distinguibles de manera *clínica*.

3.3.3. Definición clara del medio asistencial

Durante el diseño de los estudios de efectividad, la definición y selección del medio asistencial en el que va a desarrollarse el estudio es un aspecto que suele descuidarse y en el que se debe poner la máxima atención. Se entiende por medio asistencial el tipo de médico que atiende a los pacientes, si la asistencia tiene lugar en un centro de salud o un hospital, e incluso debe tenerse en cuenta el sistema de salud en que se realiza (privada, sistema público de salud, mixto, etc.). Así, la utilidad de un EEC va a depender en gran medida de la semejanza entre el contexto en que se lleva a cabo y en el que se utilizan las intervenciones en comparación. Yendo un paso más allá, lo deseable sería que la investigación de la efectividad se realizase de manera integrada e indisoluble con la propia actividad asistencial, tal y como se ha propuesto en diferentes iniciativas que después se detallarán.²³

Las dificultades para compatibilizar validez interna (ausencia de sesgos) y externa (representatividad) son bien conocidas²⁴ y, en general, ambos parámetros tienen una relación inversa: a mayor validez externa, la validez interna del ensayo clínico disminuye. Es, por tanto, responsabilidad de quien diseña el estudio sopesar con mucho cuidado esta relación y llegar al punto de equilibrio ideal en cada situación. Sin embargo, ante la

duda, parece obvio que en los EEC la balanza debe inclinarse por la validez externa, ya que no tiene sentido llevar a cabo un EEC si no tenemos la seguridad de que podemos extrapolar los resultados a la práctica clínica y de que esto tendrá poca discusión en la comunidad médica. Además, si la investigación previa ha sido la adecuada, la *eficacia* de las alternativas en estudio y la hipótesis de causalidad (entre intervención y efecto terapéutico) ya está probada; por tanto, ya sabemos que la intervención, administrada de una determinada manera, a un determinado tipo de pacientes, con un cumplimiento adecuado, con un tipo de seguimiento clínico y con/sin intervenciones asociadas bien definidas, produce un determinado beneficio. El estudio de efectividad debe avanzar en el proceso de generación de pruebas científicas, evitando la repetición innecesaria de estudios. Para finalizar, los riesgos de llevar adelante un estudio de baja validez interna pueden ser aceptablemente controlados en esta etapa con un diseño y un análisis adecuados.

3.4. Una investigación centrada en el paciente

El objetivo de la investigación en efectividad no es solo comparar diferentes intervenciones médicas y servir para que los gestores sanitarios tomen las decisiones que les correspondan. Sobre todo, la IEC debe tomar en consideración los intereses de los pacientes y servir para la toma de decisiones terapéuticas individuales que les afectan con el fin de mejorar su salud y bienestar.^{25,26} Esto significa que la IEC

debe tener en cuenta sus opiniones y preferencias sobre cuáles son las medidas de salud que consideran de valor, y que deben participar en establecer las prioridades de la investigación e involucrarse en la misma (véase capítulo 12). La IEC será capaz entonces de proporcionar a los pacientes una información más valiosa y comprensible, y por tanto mejorará su autonomía en la selección de las opciones terapéuticas y de todo tipo que les afecten. Otra cara de este aspecto lo constituye el avance de la denominada medicina personalizada. En este caso, la investigación va más dirigida a la evaluación de la respuesta individual que a la evaluación de los beneficios y riesgos en la población. Sin ninguna duda, el progreso en los conocimientos y técnicas que permiten avanzar en la medicina personalizada supondrá un reto para la evaluación de las intervenciones médicas y la necesidad de desarrollar metodologías alternativas a las actualmente utilizadas, incluso quizás un cambio en el paradigma de la investigación clínica y, especialmente, de la efectividad.²⁷

3.5. Acceso completo y público a los resultados de los estudios de efectividad comparada

La necesidad de que todos los resultados de la investigación clínica sean publicados, o al menos accesibles, lleva reflejándose en la literatura desde hace al menos 30 años, cuando se comenzó a generalizar la realización de meta-análisis. Esto tenía como fin evitar el sesgo de publicación, que puede comprometer de manera importante las conclusiones

de cualquier revisión sistemática.^{28,29} Como consecuencia de ello se implantaron los registros de ensayos clínicos,³⁰ y las revistas científicas más influyentes decidieron solicitar el registro previo de todo ensayo clínico que se pretendiera publicar.³¹ Más recientemente, a raíz del debate sobre la posible ocultación de información por parte de algunas compañías farmacéuticas, se generalizaron los repositorios de resultados de ensayos clínicos^{32,33} (véase capítulo 3). Existen razones científicas y éticas para justificar la necesidad de que los resultados de la investigación clínica sean públicos. Con esto me refiero no solo a que sean publicados en revistas científicas u otros medios fácilmente accesibles hoy en día a través de Internet, sino también a que estén disponibles los datos crudos para su evaluación y escrutinio por parte de investigadores independientes de los que han llevado a cabo la investigación^{34,35} (véase capítulo 20.2). Estos argumentos son más ciertos cuanto más relevante es la investigación para la aplicabilidad de la intervención y muy ciertamente para los estudios de efectividad.

4. TIPOS DE ESTUDIOS DE EFECTIVIDAD COMPARADA: HACIA UNA INTEGRACIÓN CON LA PRÁCTICA CLÍNICA

Dentro de los diseños disponibles para la evaluación de la efectividad se pueden distinguir los estudios experimentales (ensayos clínicos pragmáticos y ensayos clínicos por agregados o en conglomerados) y los estudios observacionales. Los ensayos clínicos con asignación aleatoria son menos susceptibles a los sesgos y permiten obtener una respuesta más ro-

busta a la pregunta planteada, pero presentan importantes desventajas en términos de coste, duración y modificación de la práctica clínica. Los estudios observacionales, por su parte, presentan la ventaja de la mayor facilidad de realización y de integración en la práctica clínica, pero son más sensibles a los sesgos y factores de confusión. Cada tipo de estudio presenta ventajas e inconvenientes y, por tanto, el diseño de un EEC puede diferir de manera importante dependiendo de la pregunta planteada y la situación clínica concreta. En cualquier caso, conciliar validez interna y representatividad es un reto importante y que requiere el desarrollo e implantación de nuevos diseños y modelos de investigación clínica.³⁶

4.1. *El ensayo clínico pragmático o naturalista*

Dentro de los ensayos clínicos con asignación aleatoria aquellos realizados con una orientación pragmática o naturalista constituyen el paradigma clásico en la evaluación de la efectividad,⁷⁻¹⁰ y sin duda, forman el fundamento metodológico más sólido para la IEC. Diversos autores han intentado resaltar aquellos aspectos que deben tenerse más en cuenta en el diseño de los ensayos clínicos con asignación aleatoria pragmáticos, cuyas características ya han sido mencionadas y se reflejan en la tabla 1. Para más detalles sobre este tipo de estudios se remite al lector a la declaración CONSORT³⁷ sobre las características clave que deben describirse en el diseño de este tipo de ensayos clínicos con asignación aleatoria. Como ayuda adicional, Thorpe *et al.* han desarrollado la herramienta PRECIST³⁸ que

define 10 dimensiones relevantes en el diseño de un ensayo clínico y dentro de cada una de estas dimensiones se identifican los criterios que permiten determinar cuán pragmático es un ensayo clínico.

4.2. *El diseño por agregados*

El diseño por agregados o conglomerados (*cluster design*), es el más clásico de los diseños con asignación aleatoria de base poblacional y pretende resolver los problemas de contaminación y de aplicación de una intervención sanitaria a una población que plantean los diseños de base individual.³⁹ Un ejemplo clásico sería la evaluación de la fluoración del agua de abastecimiento ciudadano para evitar la caries dental en la población. En este caso, la intervención no puede administrarse individualmente, por lo que se diseña un estudio en el cual un número apropiado de núcleos de población son seleccionados aleatoriamente para fluorar el agua de bebida suministrada («el agua del grifo») o para no fluorarla. En otro ejemplo clásico se plantea una estrategia educativa para médicos de atención primaria sobre el tratamiento de una enfermedad con el objetivo de mejorar su tratamiento. En este caso, el diseño tradicional plantearía la aleatorización de los médicos que ejercen en diversos centros de salud para recibir o no la intervención educativa. Sin embargo, en este caso, la intervención educativa aplicada a un médico de un centro de salud *contaminaría* a los médicos de su mismo centro que han sido que han sido asignados de forma aleatoria a no intervención. Para evitarlo, el diseño por agregados permite asignar de forma aleatoria centros de salud, de

manera que unos recibirán la intervención educativa y otros no. De esta manera, la unidad experimental es el centro de salud, no el médico (el individuo). El diseño por agregados presenta problemas relacionados con el consentimiento informado, la aleatorización, el tamaño muestral y el análisis estadístico (véase capítulo 8). También la interpretación de los resultados es problemática, ya que pueden aplicarse (o no) a los agregados, a los individuos que los componen, o a ambos. Los ensayos por agregados son una opción que se debe tener en cuenta en la evaluación de intervenciones de base poblacional, como pueden ser las intervenciones educativas aplicadas a médicos o pacientes, la implantación de protocolos y guías de práctica clínica o las campañas de vacunación.

4.3. Diseños adaptativos

Los diseños adaptativos se han introducido recientemente en el desarrollo de nuevos medicamentos, especialmente en el campo de la oncología. En términos muy generales, el diseño adaptativo utiliza análisis intermedios o continuos de los datos que permiten modificar el ensayo en marcha en aspectos tales como el tamaño muestral, la asignación de los tratamientos, la dosis en estudio, el establecimiento de marcadores de la enfermedad u otros aspectos.⁴⁰ De forma similar, las técnicas bayesianas están ganando un importante lugar en el diseño y análisis de los ensayos clínicos al permitir una evaluación continua de los resultados y el reajuste de las intervenciones.⁴¹ La aplicación de este tipo de estrategias sería de gran utilidad en los EEC, dado que la versatilidad que

confieren al ensayo le permiten acercarse a la práctica clínica habitual. Así, permitirían recalcular el tamaño de la muestra, realizar cambios en las variables de evaluación, enriquecer la muestra con determinado tipo de pacientes (o descartar aquellos en los que la evolución es peor), así como incorporar intervenciones o retirar las que se muestran ineficaces (véase capítulo 9).

4.4. Estudios observacionales comparativos

Este tipo de estudios presenta una mayor probabilidad de sesgos y, por tanto, una validez interna mucho menor que el ensayo clínico con asignación aleatoria. Su mayor ventaja en la evaluación de la efectividad es que pueden realizarse fácilmente de manera concurrente e integrada con la práctica clínica habitual, sin alterar las condiciones en las que se llevan a cabo.⁴² Otras ventajas incluyen: a) es factible reclutar a un mayor número de pacientes (idealmente, una gran parte de los pacientes de interés); b) se pueden evaluar subgrupos de interés; c) el seguimiento puede ser mucho más prolongado y, por tanto, representativo de la evolución de la enfermedad y de los posibles efectos adversos de la intervención; d) facilita la evaluación de varias intervenciones a la vez, la incorporación de nuevas y el abandono de aquellas poco efectivas; e) pueden utilizarse para su realización recursos clínicos ya existentes como bases de datos o registros, y f) su realización requiere menos recursos, tanto económicos como de personal. En general, se considera que deben cumplirse al menos dos condiciones para abordar

un estudio observacional en la evaluación de la efectividad. En primer lugar, las características de los grupos que se comparan deben tener un grado razonable de solapamiento, de manera que en el análisis de los resultados pueda controlarse para factores diferentes de las intervenciones estudiadas. En segundo lugar, las diferencias esperables entre los tratamientos deben ser grandes, ya que los estudios observacionales son menos fiables cuando los tratamientos tienen beneficios modestos.⁴³ Recientemente, la Agencia para la Investigación en el Cuidado de la Salud y la Calidad de los EEUU ha editado una recomendable guía para la realización de este tipo de estudios.⁴⁴ Sin embargo, especialmente para la evaluación de intervenciones terapéuticas, son generalmente considerados insuficientes por las comunidades científica y médica.

4.5. *Ensayos clínicos integrados en la asistencia sanitaria: una propuesta de síntesis*

Si la investigación de la efectividad pretende demostrar los beneficios de una intervención en la práctica clínica, parece incuestionable la ventaja conceptual, y yo diría que la necesidad, de que los estudios se lleven a cabo de manera integrada e indisoluble con la propia actividad asistencial. Para ello, es necesario solventar el reto de combinar la obtención de conclusiones robustas y científicamente válidas con la necesidad de comparar múltiples intervenciones, identificar las mejores alternativas terapéuticas y los subgrupos de pacientes más beneficiados y, en definitiva, conseguir la adaptación de los diseños a las situacio-

nes cambiantes que acontecen en la práctica clínica. Hay en la literatura diversas propuestas que pretenden fundir las características metodológicas y operativas de los ensayos clínicos tradicionales y de los estudios observacionales: la aleatorización, con el objetivo de controlar los sesgos de selección, y el carácter observacional del seguimiento y evaluación de los pacientes y sus resultados.

El estudio con asignación aleatoria en base de datos (*randomised database study*), propuesto por Sacristán *et al.*,^{45,46} tendría las siguientes características: selección computerizada de candidatos potencialmente elegibles, asignación aleatoria de los pacientes a uno de los grupos de tratamiento y seguimiento naturalista de los pacientes con datos de la atención de rutina en la práctica general incluidos en las bases de datos asistenciales (como en los estudios de observación). La factibilidad de este tipo de diseño es confirmada por Mosis *et al.*,⁴⁷ que muestran que es posible técnicamente la realización de ensayos clínicos con asignación aleatoria utilizando bases de datos de atención primaria. Las dificultades prácticas y las cuestiones metodológicas más relevantes mencionadas por estos autores están relacionadas con el reclutamiento de los pacientes (que los médicos consideraron poco práctico y que precisa mucho tiempo) y con el flujo de los pacientes por el sistema asistencial.⁴⁸ Ambos factores tienen como consecuencia una asignación limitada de los pacientes, lo que podría conllevar problemas de generalización.

Relton *et al.*⁴⁹ proponen el ensayo clínico con asignación aleatoria de cohorte múltiple (*cohort multiple randomised*

controlled trial). En este diseño se define una estructura basada en tres características generales del sistema: i) identificación y selección de una gran cohorte de pacientes con la enfermedad de interés; ii) medición regular de los resultados para toda la cohorte, y iii) capacidad para múltiples ensayos controlados aleatorios en el tiempo. Por otro lado, para cada ensayo la propuesta define otras cinco características:⁴⁹ iv) identificación de todos los pacientes de la cohorte; v) selección aleatoria, de entre todos los pacientes de la cohorte, de algunos pacientes a los que luego se les ofrecerá la intervención del ensayo; vi) comparación de los resultados en los pacientes seleccionados al azar con los resultados en los pacientes elegibles que no fueron seleccionados, es decir, aquellos que recibieron la atención habitual, y viii) obtención de un consentimiento informado «centrado en el paciente», de manera que el proceso de obtención de la información y el consentimiento del paciente repliquen los que ocurren en la práctica clínica.

Finalmente, el ensayo clínico en el ámbito asistencial (*point-of-care clinical trial*) constituye una propuesta mucho más avanzada en su puesta en práctica, al integrar el diseño de los EEC en un sistema concreto de atención sanitaria (VA Boston Healthcare System).²¹ Este modelo propone la creación de un sistema de salud que incorpora en su seno el aprendizaje (la investigación). De esta manera, la adquisición de las pruebas científicas sobre la efectividad de las intervenciones se realiza en «unidad de acto» con la asistencia, en lugar de que se trate de actividades separadas como ocurre habitualmente (véase capí-

tulo 2).. Actualmente hay un ensayo clínico piloto en marcha y, según sus promotores, la estrategia parece funcionar bien, y se está en proceso de incrementar el número de centros participantes.⁵⁰

Como se puede ver, las tres propuestas parten de principios similares, aunque existan detalles y aspectos de tipo operativo que las diferencien. Tratando de hacer una síntesis de las características del ensayo clínico integrado en la práctica clínica, la figura 2 muestra un esquema de su diseño, y la tabla 3 sus características principales, así como sus ventajas e inconvenientes. Sin ninguna duda, el avance en los sistemas de información clínica debería facilitar enormemente la realización de este tipo de estudios, pero también los retos organizativos y metodológicos que plantea son sin duda muy importantes.

5. QUIÉN DEBE REALIZAR Y FINANCIAR LOS ESTUDIOS DE EFECTIVIDAD COMPARADA

El rango de organismos y entidades interesadas en la realización de los EEC puede ser muy amplio. Como ya se ha mencionado previamente, la existencia de un «sesgo del promotor» obliga a considerar muy detenidamente de quién es la responsabilidad de llevar a cabo y financiar la investigación de la efectividad. Por un lado, las agencias reguladoras podrían incrementar sus requisitos para la autorización de nuevos medicamentos (y otras intervenciones) con el fin de incluir la evaluación de la efectividad antes de la autorización de comercialización. Esto parece poco probable a corto plazo teniendo en cuenta que las

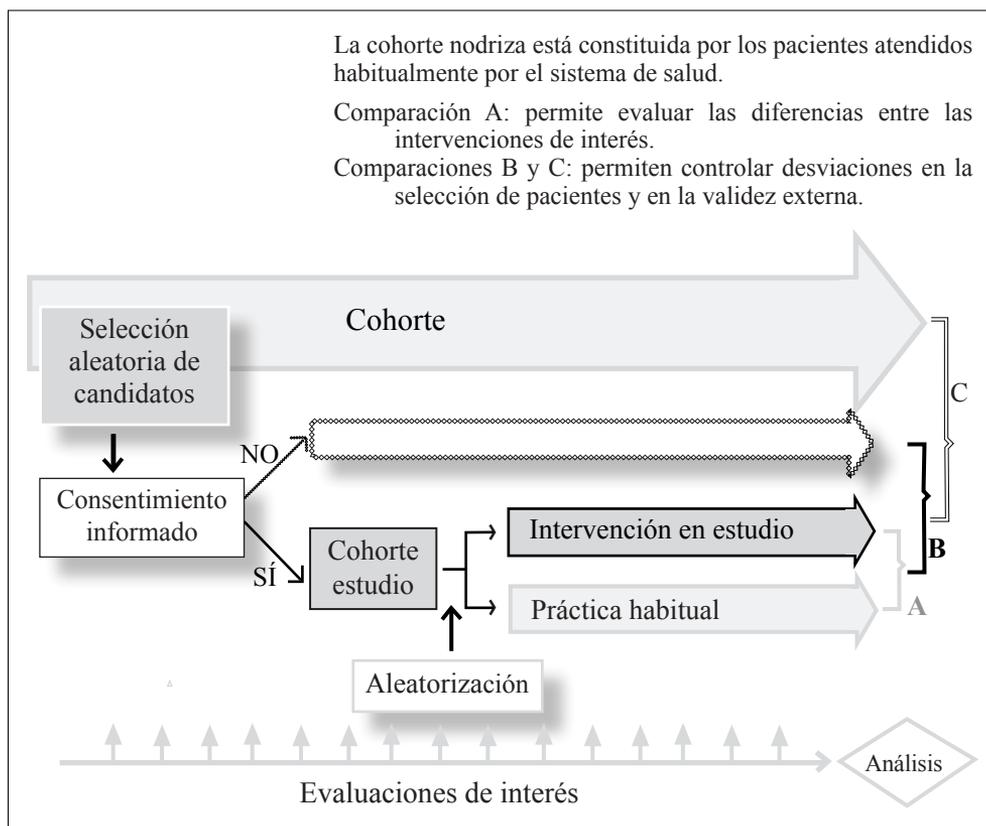


Figura 2. Diseño general del ensayo clínico con asignación aleatoria integrado en la práctica clínica (ver texto y tabla 3 para detalles y características)

compañías farmacéuticas se opondrían frontalmente a alargar y encarecer notablemente el desarrollo de los nuevos medicamentos, que serían necesarias nuevas regulaciones a nivel internacional, y que podría conllevar problemas de accesibilidad a los nuevos fármacos de pacientes que los necesitan.

Si se acepta la situación actual sobre regulación de medicamentos, es evidente que los EEC van a afectar fundamentalmente a la toma de decisiones a dos niveles: el de la financiación (en definitiva a la política sanitaria) y el de la aplicación clínica, bien a nivel poblacional (selección de medicamentos) o bien a nivel

individual (decisión terapéutica). En esta situación, los promotores de los EEC podrían ser: las compañías farmacéuticas interesadas en demostrar la efectividad de su fármaco en comparación con las alternativas disponibles; el sistema de salud interesado en conocer qué alternativa es la más efectiva y, de esa manera, ser más eficiente con sus recursos o, en definitiva, la comunidad médica y los pacientes interesados en resolver incertidumbres sobre la mejor elección terapéutica. La actuación de cada uno de estos actores como promotores tiene ventajas e inconvenientes, y repercusiones económicas evidentes tanto en lo

Tabla 3. Características, ventajas e inconvenientes potenciales de los ensayos clínicos con asignación aleatoria integrados en la práctica clínica

<i>Características metodológicas y operativas</i>	<i>Ventajas</i>	<i>Inconvenientes</i>
Es precisa la identificación y selección de una gran cohorte de pacientes con la enfermedad de interés cuyo seguimiento clínico esté informatizado (cohorte nodriza)	La cohorte nodriza es la población habitual (sin sesgos de referencia) Capacidad para múltiples ensayos controlados con asignación aleatoria en el tiempo y para estudios observacionales Facilidad para la implementación de diseños adaptativos y bayesianos	El ensayo depende en gran medida de la tecnología de la información clínica
La mayoría de los pacientes son asignados aleatoriamente a las alternativas en estudio Solo se comparan tratamientos autorizados de uso clínico habitual.	Es muy poco probable que los pacientes tengan fuertes preferencias por uno u otro tratamiento Podría obviarse un consentimiento informado de tipo ensayo clínico y obtenerse uno <i>asistencial</i>	En algunos casos la obtención del consentimiento informado, al introducir preferencias, puede ser una limitación en la selección y asignación aleatoria
Los criterios de selección deben ser minimizados y responder a pacientes clínicamente identificables en atención rutinaria El sistema informático identifica los pacientes a reclutar	Validez externa Los pacientes participantes se reclutan durante el día a día del trabajo clínico	El cumplimiento del médico en el proceso de reclutamiento puede ser bajo
Todas las pruebas, procedimientos y cuestionarios son de rutina, y se administran a los pacientes independientemente de su participación en el ensayo clínico y según criterio médico La medición regular de los resultados se puede realizar para toda la cohorte y de manera observacional	La parte sustancial del estudio puede llevarla a cabo el personal clínico como parte de la prestación de atención de rutina No interrumpen la atención clínica regular, no exigen la recogida de datos inusuales, y requieren un mínimo número de visitas adicionales El seguimiento puede continuar siempre y cuando se desee	Puede haber dificultades con la obtención de las variables desde el sistema de información Dificultad en la incorporación de medidas de evaluación de valor clínico
Permite la comparación de los resultados en los pacientes asignados aleatoriamente a las distintas intervenciones, y de estos con la cohorte de base	Posibilidad de controlar sesgos en la representatividad de las cohortes de estudio asignadas aleatoriamente	Precisa una validación de la herramienta de información para asegurar la calidad de los datos
Los resultados obtenidos son reales y se obtienen en el mismo sistema de salud donde se aplican	El investigador genera los resultados y por ello tendrá una mayor confianza en los mismos	Los resultados pueden estar muy condicionados por la práctica asistencial local

referente a la organización y desarrollo de los EEC, como en las decisiones sobre financiación de los fármacos que se pudieran derivar de sus resultados. Sin negar la posibilidad de que las compañías farmacéuticas lleven adelante EEC poscomercialización, esta opción tiene inconvenientes bien conocidos: su uso como herramienta de inducción a la prescripción y al consumo, la dificultad para controlar el «sesgo del promotor», y el problema de quién aporta o financia la medicación; en definitiva, al ser estudios en los que debería participar una buena parte de los pacientes diana, su realización supondría una alteración notable en el *mercado*. En cualquier caso, si las compañías farmacéuticas promueven ensayos de efectividad poscomercialización deben realizarse bajo requisitos estrictos y con la condición de que los resultados sean públicos. En este sentido, sería deseable la obligatoriedad de comités independientes para el diseño, monitorización y evaluación de datos designados, por ejemplo, por los Comités de Ética de la Investigación (CEI).

Si se acepta que es preciso plantear una estrategia global de evaluación de la efectividad, es importante considerar que nuestro sistema sanitario es eminentemente público y, por tanto, uno de los grandes interesados en la evaluación de la efectividad. Siendo totalmente lógico que los poderes públicos impulsen sus propios estudios y análisis de la efectividad, con el fin de tomar las mejores decisiones de cobertura sanitaria y de financiación en beneficio de la sociedad, es necesario reconocer el conflicto de intereses que supone que la investigación, la financiación y la aplicación

clínica de las nuevas intervenciones recaigan en último término en el mismo organismo. Especialmente en épocas de penuria económica como la actual, la resolución de este conflicto de intereses puede ir en detrimento de la mejor atención a los pacientes. Además, debe tenerse en cuenta que la política sanitaria y la selección de medicamentos (u otras intervenciones) por parte de sociedades científicas, agencias de evaluación independientes y organismos oficiales pueden entrar en conflicto entre sí y con la decisión terapéutica a nivel individual. Por todo ello, es exigible que todo el proceso de investigación y análisis de la efectividad, y de las decisiones que de ella se deriven sea totalmente científico (preespecificado, con metodología correcta), participativo (reguladores, gestores, médicos y pacientes) y transparente (accesibilidad de la sociedad a todos sus componentes y resultados).

6. PROPUESTA PARA UNA ESTRATEGIA DE INVESTIGACIÓN DE EFECTIVIDAD COMPARADA

Con las diferencias propias entre ambos, nuestro país debiera, al igual que ha hecho EEUU, tomar una decisión firme a favor de la IEC y establecer a tal fin una estrategia global y continuada en el tiempo. Sin duda ha habido ya iniciativas públicas y privadas en nuestro país que pretenden impulsar la IEC, pero creo que han sido parciales, poco precisas y más dirigidas al análisis que a la generación de las pruebas científicas (investigación). Por ello, se debería comenzar por distinguir lo que es pura investigación traslacional (el paso de la investigación básica

a la investigación clínica) de la investigación de la efectividad (el paso de la eficacia a la efectividad), y de esta a la implementación de las tecnologías sanitarias y su evaluación.^{51,52}

Como se ha indicado, el desarrollo de una estrategia de IEC debe perseguir que se realice de manera integrada en la clínica y en el medio asistencial en que se utilizan las intervenciones en comparación. Esto significa que es preciso implementar una infraestructura de tecnologías de información clínica (TIC) que sea común, o al menos intercambiable, en todos los ámbitos asistenciales y para todo el país. Sobre esta infraestructura se apoyaría todo el proceso de recogida de información clínica necesaria para llevar a cabo los EEC. Como es lógico esto significa que es el propio sistema nacional de salud (SNS) el que deberá desarrollar, alojar y mantener este sistema de información, especialmente si consideramos que es «su propio sistema de información». Este sistema de TIC debe recoger los datos clínicos propios de la práctica clínica, y por tanto, ser un sistema integrado en la misma, además de ser preciso, completo y validado en su contenido y manejo.

Derivado de lo anterior, y aunque esto no excluye otras vías posibles para la realización de EEC, el SNS debe establecer las líneas fundamentales de la IEC, definiendo los objetivos y prioridades dentro de su organización, lo que servirá también para priorizar la financiación pública dedicada a este tipo de investigación. En este proceso es primordial la participación de los médicos asistenciales y los pacientes en los órga-

nos de dirección y los comités científicos que establecen estas estrategias.

Dentro de las prioridades establecidas por el SNS y las autoridades científico-sanitarias, los grupos o redes de investigación cooperativa interesadas en la IEC serían quienes propusieran, obtuvieran la financiación, diseñaran, gestionaran y analizaran los EEC. Estos grupos estarían formados por médicos, epidemiólogos, servicios hospitalarios, centros de Atención Primaria, etc., interesados en la realización de los estudios de efectividad comparada. Cada grupo debería tener una organización definida, similar a las redes de investigación, e idealmente, los pacientes deberían formar parte de estas redes y sus opiniones tenidas en cuenta. Por supuesto, el propio SNS debería estar interesado en impulsar la formación de estas redes, de manera que se pudiera responder a preguntas de su propio interés.

Los CEI evaluarían los EEC desde el punto de vista ético y científico. En este sentido, sería muy importante establecer requisitos simplificados para la obtención del consentimiento informado (similares a los del consentimiento en la práctica clínica) siempre que las intervenciones sean de uso clínico habitual. Igualmente, deberían tener una exención explícita de la necesidad de suscribir un seguro para los EEC y procedimientos simplificados para el cumplimiento de buenas prácticas de investigación. La mejora de la representación de los pacientes en los CEI para la evaluación de este tipo de estudios ayudaría a una evaluación más ajustada de sus requisitos éticos.

La transparencia es fundamental para la credibilidad de los EEC. Así, la

financiación debe estar completamente separada de la evaluación científica y ser completamente transparente, debiendo hacerse públicos los conflictos de intereses que pudieran afectar a los participantes (promotor, investigadores, Comités, etc.). Además, los protocolos en su versión completa deberían incluirse en un registro público antes de ser iniciados, algo ya recogido parcialmente en el Registro Europeo de Ensayos Clínicos⁵³ y en el Registro Español de Estudios Clínicos;⁵⁴ una vez finalizados, el informe final, la publicación en su caso, y los resultados detallados de todos los EEC deberían ser públicos y accesibles en su totalidad (incluyendo los datos crudos) en un formato preespecificado.

La puesta en marcha de una estrategia de investigación de la efectividad que integre investigación y asistencia presenta dificultades y retos importantes, pero sin duda debe ser abordada si se quiere que las decisiones que afectan a la atención de nuestros pacientes me-

joren su salud individual, y las decisiones sobre política sanitaria sean efectivas y eficientes para la sociedad en su conjunto.

7. CONCLUSIONES

La investigación en efectividad comparada es una necesidad ineludible para poder tomar decisiones de política sanitaria (incluyendo financiación) y de atención médica. Los ensayos clínicos que actualmente se utilizan para el análisis de la efectividad tienen, en general, limitaciones muy relevantes y deben diseñarse estrategias y métodos que permitan evaluar directamente la efectividad de las intervenciones sanitarias, implantando infraestructuras que permitan la realización de EEC integrados en la práctica clínica. Solo así se obtendrán pruebas científicas sobre las intervenciones médicas que sean de calidad y aplicables en la clínica de manera rápida y eficaz.

REFERENCIAS

1. Committee on Comparative Effectiveness Research Prioritization, Institute of Medicine. Initial National Priorities for Comparative Effectiveness Research. Washington DC: National Academy of Sciences; 2009.
2. Manchikanti L, Falco FJ, Boswell MV, Hirsch JA. Facts, fallacies, and politics of comparative effectiveness research: Part I. Basic considerations. *Pain Physician*. 2010; 13: E23-54.
3. Mushlin AI, Ghomrawi H. Health care reform and the need for comparative-effectiveness research. *N Engl J Med*. 2010; 362: e6.
4. Cohen JP. Comparative-effectiveness research: does it matter?. *Clin Ther*. 2013; 35: 371-9.
5. Harbour R, Miller J, for the Scottish Intercollegiate Guidelines Network Grading Review Group. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ*. 2001; 323: 334-6.
6. Schwartz D, Flamant R, Lelouch J. *Clinical Trials*. Londres: Academic Press; 1980.
7. Schwartz D, Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutic trials. *J Clin Epidemiol*. 2009; 62: 499-505.
8. Treweek S, Zwarenstein M. Making trials matter: pragmatic and explanatory trials and the problem of applicability. *Trials*. 2009; 3: 10:37.
9. Ware JH, Hamel MB. Pragmatic trials-Guides to better patient care?. *N Engl J Med*. 2011; 364: 1685-7.
10. Tunis SR; Stryer DB, Clancy CM. Practical clinical trials: increasing the value of clinical research for decision making in clinical and health policy. *JAMA*. 2003; 290: 1624-32.
11. Kjaergard LL, AlsNielsen B. Association between competing interests and authors' conclusions: epidemiological study of randomised clinical trials published in the BMJ. *BMJ*. 2002; 325: 249.
12. Bhandari M, Busse JW, Jackowski D, et al. Association between industry funding and statistically significant pro-industry findings in medical and surgical randomized trials. *Can Med Ass J*. 2004; 170: 477-80.
13. Medical Research Council. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. *Br Med J*. 1948; 2: 769-82.
14. Pocock SJ. *Clinical Trials: A Practical Approach*. New Jersey: John Wiley & Sons; 1984.
15. Agency for Healthcare Research and Quality U.S. A Framework To Facilitate the Use of Systematic Reviews and Meta-analyses in the Design of Primary Research Studies. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83621/pdf/TOC.pdf>. Consultado el 10 de mayo de 2013
16. Roland M, Torgerson D. What outcomes should be measured?. *BMJ*. 1998; 317: 1075.
17. Implementing QALYs. Marzo 2001 Disponible en: <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/painres/download/whatis/ImplementQALYs.pdf>. Consultado el 10 de mayo de 2013
18. Neumann PJ. What next for QALYs?. *JAMA*. 2011, 305: 1806-7.
19. Bellamy N, Kirwan J, Boers M, et al. Recommendations for a core set of

- outcome measures for future phase III clinical trials in knee, hip, and hand osteoarthritis. Consensus development at OMERACT III. *J Rheumatol.* 1997; 24: 799-802.
20. Cohen JA, Reingold SC, Polman CH, Wolinsky JS, International Advisory Committee on Clinical Trials in Multiple Sclerosis. Disability outcome measures in multiple sclerosis clinical trials: current status and future prospects. *Lancet Neurol.* 2012; 11: 467-76.
 21. Saunders C, Byrne CD, Guthrie B, et al. External validity of randomized controlled trials of glycaemic control and vascular disease: how representative are participants? *Diabetic Medicine.* 2013; 30: 300-8.
 22. Jørgensen HS, Nakayama H, Kammergaard LP, Raaschou HO, Olsen TS. Predicted impact of intravenous thrombolysis on prognosis of general population of stroke patients: simulation model. *BMJ.* 1999; 319: 288-9.
 23. Fiore LD, Brophy M, Ferguson RE, et al. A point-of-care clinical trial comparing insulin administered using a sliding scale versus a weight-based regimen. *Clin Trials.* 2011; 8: 183-95.
 24. Godwin M, Ruhland L, Casson I, et al. Pragmatic controlled clinical trials in primary care: the struggle between external and internal validity. *BMC Medical Research Methodology.* 2003; 3: 28.
 25. Sutton AJ, Duval S J, Tweedie R L, et al. Goal-oriented patient care. An alternative health outcomes paradigm. *N Engl J Med.* 2012; 366: 777-9.
 26. Gabriel SE, Normand SL. Getting the methods right: the foundation of patient-centered outcomes research. *N Engl J Med.* 2012; 367: 787-90.
 27. Garber AM, Tunis SR. Comparative-effectiveness research threaten personalized medicine? *N Engl J Med.* 2009, 360: 1925-7.
 28. Sutton AJ, Duval SJ, Tweedie RL, Abrams KR, Jones DR. Empirical assessment of effect of publication bias on metaanalyses. *BMJ.* 2000; 320: 1574-7.
 29. Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, Cottrell D, Cotgrove A, Boddington E. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet.* 2004; 363: 1341-5.
 30. Easterbrook PJ. Directory of registries of clinical trials. *Stat Med.* 1992; 11: 345-423.
 31. De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, et al. **A Statement from the International Committee of Medical Journal Editors.** *N Engl J Med.* 2004; 351: 1250-1.
 32. Spurgeon D. GlaxoSmithKline staff told not to publicise ineffectiveness of its drug. *BMJ.* 2004; 328: 422.
 33. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med.* 2008; 358: 252-60.
 34. Hrynaszkiwicz I, Altman DG. Towards agreement on best practice for publishing raw clinical trial data. *Trials.* 2009; 10: 17.
 35. Gøtzsche PC. Why we need easy access to all data from all clinical trials and how to accomplish it. *Trials.* 2011; 12: 249.

36. Luce BR, Kramer JM, Goodman SN, et al. Rethinking randomized clinical trials for comparative effectiveness research: the need for transformational change. *Ann Intern Med.* 2009; 151: 206-9.
37. Zwarenstein M, Treweek S, Gagnier JJ, et al. Improving the reporting of pragmatic trials: an extension of the CONSORT statement. *BMJ.* 2008; 337: a2390.
38. Thorpe KE, Zwarenstein M, Oxman AD, et al. A pragmatic-explanatory continuum indicator summary (PRECIS): a tool to help trial designers. *J Clin Epidemiol.* 2009; 62: 464-75.
39. Campbell MK, Elbourne DR, Altman DG. Ensayos clínicos aleatorizados comunitarios (CONSORT CLUSTER). *Med Clin (Barc).* 2005; 125: 28-31.
40. Chow SC, Chang M. Adaptive design methods in clinical trials – a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2008; 3: 11.
41. Berry DA. Bayesian approaches for comparative effectiveness research. *Clin Trials.* 2012; 9: 37-47.
42. Sanson-Fisher RW, Bonevski B, Green LW, D'Este C. Limitations of the randomized controlled trial in evaluating population-based health interventions. *Am J Prev Med.* 2007; 33: 155-61.
43. Dreyer NA, Tunis SR, Berger M, Ollendorf D, Mattox P, Gliklich R. Why observational studies should be among the tools used in comparative effectiveness research. *Health Aff (Millwood).* 2010, 29: 1818-25.
44. Velentgas P, Dreyer NA, Nourjah P, Smith SR, Torchia MM (eds). Developing a protocol for observational comparative effectiveness research: a user's guide. AHRQ Publication. 12(13)-EHC099. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. Enero 2013. Disponible en: www.effectivehealthcare.ahrq.gov/Methods-OCER.cfm. Consultado el 1 de junio de 2013
45. Sacristan JA, Soto J, Galende I, Hylan TR. A review of methodologies to assess drug effectiveness and a new proposal: randomized database studies. *Clin Ther.* 1997; 19: 1510-7.
46. Sacristan JA, Soto J, Galende I, Hylan TR. Randomized database studies: a new method to assess drugs' effectiveness? *J Clin Epidemiol.* 1998; 51: 713-5.
47. Mosis G, Vlug AE, Mosseveld M, et al. A Technical Infrastructure to Conduct Randomized Database Studies Facilitated by a General Practice Research Database. *J Am Med Inform Assoc.* 2005; 12: 602-7.
48. Mosis G, Dieleman JP, Stricker BCh, van der Lei J, Sturkenboom MC. A randomized database study in general practice yielded quality data but patient recruitment in routine consultation was not practical. *J Clin Epidemiol.* 2006; 59: 497-502.
49. Relton C, Torgerson D, O'Cathain A, Nicholl J. Rethinking pragmatic randomised controlled trials: introducing the «cohort multiple randomised controlled trial» design. *BMJ.* 2010, 340: c1066.
50. D'Avolio L, Ferguson R, Goryachev S, et al. Implementation of the Department of Veterans Affairs' first point-of-care clinical trial. *J Am Med Inform Assoc.* 2012; 19: e170-76.

51. Naik AD, Petersen LA. The neglected purpose of comparative-effectiveness research. *N Engl J Med*. 2009; 360: 1929-31.
52. Dougherty D, Conway PH. The «3T's» road map to transform US health care: the «how» of high-quality care. *JAMA*. 2008, 299: 2319-21.
53. EU Clinical Trials Register. Disponible en: <https://www.clinicaltrials-register.eu/>. Consultado el 5 de junio de 2013
54. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Registro Español de Estudios Clínicos, REec. Disponible en: <https://reec.aemps.es/reec/faces/buscador/index.xhtml#anchorInicio>. Consultado el 5 de junio de 2013.

