



Revisión

Revisión del diseño experimental y de su impacto científico en la atención primaria española

María Bascuñana Garrido^a, Carmen Aguado de Montes^a, Irene Sánchez González^a, Aurora González López^a, Inmaculada Gabaldón Rodríguez^a, Manuel Ortega Calvo^{a,b,*}

^aCentro de Salud Las Palmeritas. Sevilla. ^bCIBER-OBN Instituto de Salud Carlos III.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 9 de septiembre de 2017

Aceptado el 10 de diciembre de 2017

On-line el 30 de diciembre de 2017

Palabras clave:

Ensayo clínico

Atención primaria de salud

España

R E S U M E N

Con las características específicas del nivel primario, y dada la importancia que posee el ensayo clínico (EC) en la investigación epidemiológica contemporánea, decidimos realizar una revisión no sistemática de los EC multicéntricos con repercusión internacional realizados en la atención primaria española en el periodo 2010-2015.

Efectuamos una búsqueda no sistemática en PubMed mediante términos MESH (Medical Subjects Headings) con un periodo temporal (2010-2015) y selección cualitativa de publicaciones; el análisis y la cuantificación de citas se realizó en Google Scholar®.

ISTAPS, TENS y PREDIMED pueden ser considerados como los tres EC multicéntricos realizados en España con más repercusión internacional en los últimos cinco años. De todos ellos, PREDIMED es el que muestra un mayor impacto bibliográfico.

Los EC realizados en atención primaria acercan los resultados al mundo real. Los médicos de familia suelen realizar EC sobre estilos de vida y sobre aspectos de la dieta. PREDIMED supone un auténtico hito científico en el estudio del riesgo cardiovascular.

© 2017 Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia.

Publicado por Ergon Creación, S.A.

Review of the experimental design and its scientific impact in the Spanish primary care

A B S T R A C T

With the specific characteristics of the primary level and given the importance clinical trial (CT) holds in contemporary epidemiological research, we decided to make a non-systematic review of multicenter CT with international impact made in the Spanish primary care in the term 2010-2015.

Non systematic search in PubMed by MeSH (Medical Subject Headings) with a time period and a qualitative selection of publications. Analysis and quantification of citations in Google Scholar®.

Keywords

Clinical trial

Primary health care

Spain

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: 106mayorque104@gmail.com (M. Ortega Calvo).

<http://dx.doi.org/10.24038/mgyf.2017.061>

2254-5506 / © 2017 Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia

ISTAPS, TENS and PREDIMED can be considered as the three multicenter CTs made in Spain with more international impact in the last five years. Of these, PREDIMED is showing a greater impact.

ECs made in primary care approach scientific results to real-world. Family doctors often perform CT on lifestyles and aspects of diet. PREDIMED is a real scientific milestone in the study of cardiovascular risk.

© 2017 Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia.
Published by Ergon Creación, S.A

Aunque se suele referir el comienzo de la atención primaria (AP) contemporánea a la Conferencia de Alma-Ata, parece que muchos años antes había aparecido como tal en la literatura científica¹. El informe Dawson, redactado en los años 20 del siglo pasado, parece que es el primer documento sanitario en que aparece el término “centros de atención primaria de salud” (*primary health care centers*). Pero fue la Conferencia de Alma-Ata en 1978 la que le dio el impulso definitivo². Para nosotros uno de los modelos conceptuales más sintéticos de lo que es la AP de salud lo emitió David Metcalfe, Profesor de la Universidad de Manchester, hace ya algunos años³.

Independientemente de los tiempos históricos, la investigación es absolutamente necesaria en este nivel sanitario⁴⁻⁶. Cuando se pregunta a los médicos de AP por las dificultades para hacer estudios, las razones más frecuentes son la presión asistencial, la escasez de tiempo, las deficiencias estructurales, la ausencia de líneas de investigación multicéntricas y la falta de incentivos. La falta de comunicación y coordinación aparece como otro de los motivos principales en la selección de pacientes en estudios multicéntricos⁷.

Los ensayos clínicos realizados en AP gozan de mejores características poblacionales que los desarrollados únicamente en niveles hospitalarios. Potencialmente poseen una mayor validez externa al haber sido realizados en la comunidad. Algunos investigadores señalaban como aspectos más positivos en la organización de un ensayo clínico (EC) en AP la participación en un trabajo multicéntrico, ofrecer formación en nuevas habilidades, disponer de material de calidad, el modelo de trabajo medicina-enfermería y el apoyo externo de un becario que pertenece al grupo de investigación. Por otra parte, eran aspectos desfavorables las demoras en el inicio del ensayo, unos cuestionarios demasiado extensos y los aspectos de diseño que en muchas ocasiones distan de la realidad de las consultas de AP⁸. En Alemania, se han identificado una serie de barreras para la investigación en AP entre las que merecen destacarse las inclinaciones del mercado farmacéutico hacia la investigación hospitalaria y la poca experiencia en los departamentos universitarios de Medicina de Familia, que, cuando existen, están en su primera generación académica⁹.

Los criterios de inclusión y exclusión son fundamentales para la evaluación de la calidad de cualquier trabajo de investigación epidemiológica y por supuesto del diseño experimental también. Los criterios de inclusión y exclusión son fundamentales para el desarrollo de una buena revisión sistemática posterior a la realización del EC y de sus resultados¹⁰.

Hay dos aspectos que reducen la utilidad de los resultados de los EC. En primer lugar, en estos estudios se incluyen pacientes con enfermedades menos graves, que tienen menos probabilidades de beneficiarse de un medicamento o trata-

miento; en segundo lugar, los pacientes viven más tiempo, y como consecuencia tienen más enfermedades crónicas. Aunque los ensayos controlados aleatorios a menudo excluyen a estos pacientes de edad avanzada, los resultados del ensayo siguen siendo generalizables a ellos¹¹. Existen diversos métodos epidemiológicos¹² para tratar de medir la heterogeneidad de los efectos del tratamiento. Está claro que los EC desarrollados en AP arrojan unos datos que están más conectados con el “mundo real”¹³ que los realizados en el ámbito hospitalario. Por todas estas razones, nuestro objetivo en este artículo ha sido realizar una revisión no sistemática de los EC multicéntricos más importantes que se hayan desarrollado recientemente en la AP española con el objetivo secundario de analizar su impacto bibliométrico.

Material y métodos

Aceptando la hipótesis de que en PubMed están indexados los artículos con más impacto científico^{14,15}, procedimos a una búsqueda a principios de 2016, con la siguiente sintaxis: “Primary Health Care”[Mesh] AND “Clinical Trials as Topic”[Mesh] AND “Spain”[Mesh] AND (“2009/12/31”[PDat] : “2015/12/31”[PDat]). Nuestra intención era recoger la información existente en los últimos cinco años sobre ensayos clínicos llevados a cabo en AP. Para medir el impacto científico se buscó en Google Scholar® el número de citas obtenidas por las publicaciones más importantes derivadas de los EC seleccionados de forma cualitativa. Nos inclinamos hacia Google Scholar® para medir el impacto por ser un buscador más sensible que por ejemplo la Web of Science¹⁶.

Resultados

De los cuatro registros obtenidos descartamos dos porque no se adecuaban al objetivo de nuestra revisión^{17,18}. Las otras dos citas versaban sobre los dos primeros ensayos que vamos a revisar a continuación. Se decidió incluir el EC PREDIMED por conocimiento directo del proyecto y de los resultados.

Intervención Sistemática sobre Tabaquismo en Atención Primaria de Salud (ISTAPS)

El objetivo del estudio ISTAPS era evaluar la eficacia de una intervención para dejar de fumar según un modelo transteórico de cambio¹⁹. Se realizó mediante un ensayo clínico aleatorizado

Tabla 1 – Citas en Google Scholar® realizadas el 31 de julio de 2016.

	ISTAPS Cita nº 16	ISTAPS Cita nº 17	TEMA-TENS Cita nº 18	TEMA-TENS Cita nº 19	PREDIMED Cita nº 20	PREDIMED Cita nº 22
Citas en Google Scholar®	20	31	12	34	1855	24

en racimos. La población estudiada fue de 3024 fumadores de 14-75 años.

En el grupo de intervención se llevaron a cabo durante 6 meses las recomendaciones de una guía de práctica clínica, que incluye entrevistas breves de motivación para fumadores en la etapa de precontemplación-contemplación, la intervención breve para los fumadores que no quieren ayuda como preparación de la acción, la intervención intensiva con la farmacoterapia para los fumadores que quieren ayuda como preparación-acción, y la intervención de refuerzo en la etapa de mantenimiento. En el grupo control se llevaron a cabo las medidas habituales.

La tasa de abstinencia continuada de 1 año durante los 2 años de seguimiento fue de 8,1 % en el grupo de intervención y 5,8 % en el grupo control ($p=0,014$). En el modelo de regresión logística multivariante, la probabilidad de dejar de fumar en el grupo de intervención frente al control fue de 1,50 (intervalo de confianza [IC] 95 % 01,05-02,14)²⁰.

Ensayo Clínico en pacientes con cervicalgia mecánica: Grupo TEMA-TENS

La incidencia anual de episodios de cervicalgia mecánica atendidos por los médicos de AP se calcula en 12 por cada 1.000 sujetos que acuden a la consulta. Constituye uno de los principales problemas de salud atendidos en las unidades de fisioterapia de AP (UFAP). Las modalidades de tratamiento fisioterápico más utilizadas para el abordaje de la cervicalgia mecánica son terapia manual, ejercicio, calor, frío, tracción cervical, ultrasonidos, electroestimulación nerviosa transcutánea (TENS), otras formas de electroterapia y fototerapia. En la mayoría de los protocolos de atención a la cervicalgia diseñados en AP se contempla la utilización indistinta de terapia manual y de TENS para conseguir el alivio del dolor.

En este EC se comparó la efectividad de la terapia manual frente a la TENS para disminuir la intensidad del dolor en pacientes con cervicalgia mecánica subaguda o crónica atendidos en las UFAP²¹.

Se incluyeron 13 UFAP de 4 Áreas de Salud de la Comunidad de Madrid. Formaron parte del estudio 90 pacientes atendidos con cervicalgia mecánica subaguda o crónica. Se asignaron aleatoriamente 47 pacientes al tratamiento con terapia manual y 43 a recibir electroestimulación nerviosa transcutánea. Se midió la intensidad del dolor antes y después de la intervención con la media de los valores de la escala analógica visual medida en milímetros (mm) y los efectos adversos.

La diferencia en la intensidad del dolor antes-después fue de 21,83 mm (IC 95 % 13,71-29,95) para el grupo tratado con electroestimulación nerviosa transcutánea y de 22,87 mm (IC 95 % 17,11-28,64) para la terapia manual. La diferencia de medias comparando la mejoría obtenida con uno y otro procedimiento fue de 1,04 (IC 95 % -8,66-10,75). Por lo tanto, se observó una reducción en la intensidad del dolor percibida por los pacientes, si bien no se encontraron diferencias significativas entre ambos tratamientos²².

PREDIMED

Varios estudios de cohortes observacionales y un ensayo de prevención secundaria habían demostrado una asociación inversa entre la adhesión a la dieta mediterránea y el riesgo cardiovascular.

Se diseñó y se llevó a cabo un ensayo aleatorizado de este patrón de dieta para la prevención primaria de eventos cardiovasculares. Se diseñó un ensayo aleatorio para probar la eficacia de dos dietas mediterráneas (una suplementada con aceite de oliva virgen extra y otra con frutos secos), en comparación con una dieta de control (dieta baja en grasas), en prevención cardiovascular primaria.

El punto final (*end-point*) primario fue la tasa de episodios cardiovasculares mayores (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte por causas cardiovasculares).

Se reclutaron 7.447 personas (rango de edad 55-80 años); el 57 % eran mujeres. Los dos grupos de dieta mediterránea tenían una buena adhesión a la intervención, de acuerdo con la ingestión autoinformada y el análisis de biomarcadores. Los cocientes de riesgo (*hazard ratio*) ajustados fueron 0,70 (IC 95 % 0,54-0,92) para el grupo asignado a la dieta mediterránea con aceite de oliva virgen extra (96 episodios), y 0,72 (IC 95 % 0,54-0,96) para el grupo asignado a la dieta mediterránea con frutos secos (83 episodios), en comparación con el grupo control (109 episodios). No hubo efectos adversos relacionados con la dieta.

Entre las personas con alto riesgo cardiovascular una dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva extra virgen o frutos secos reduce la incidencia de episodios cardiovasculares mayores²³. La difusión científica que está teniendo el EC PREDIMED es muy elevada^{24,25}.

Impacto científico de los EC

En la [tabla 1](#) podemos observar las citas obtenidas por las principales publicaciones derivadas de los EC seleccionados.

Comentario y conclusiones

Los EC son factibles en AP, aunque más difíciles de llevar a cabo que los estudios observacionales por las características de este nivel sanitario.

A un investigador que comience su carrera en AP no se le debe recomendar que realice un diseño experimental como primera tarea. Los diseños observacionales puros son más económicos y rentables en las primeras etapas de la carrera investigadora en AP. Tanto en uno como en otros, los criterios de inclusión y exclusión son estratégicos en este diseño epidemiológico.

Los EC realizados en AP acercan los resultados al mundo real. Los médicos de familia suelen realizar EC sobre estilos de vida y sobre aspectos de la dieta. Si se diseñan estudios

experimentales con medicamentos para investigadores que trabajen en AP se necesita una adaptación muy concreta al entorno por parte de los promotores²⁶.

ISTAPS, TENS y PREDIMED pueden ser considerados como los tres EC multicéntricos realizados en España con más repercusión internacional en los últimos cinco años. Es posible que TEMA-TENS no haya alcanzado valores significativos por falta de tamaño muestral^{7,27}. ISTAPS es un EC realizado sobre un problema de salud en el que la AP emplea muchos recursos²⁸, basados en el modelo transteórico del cambio. Creemos que su utilidad en la salud pública española ha sido muy alta.

En la actualidad se está desarrollando en nuestro país el Proyecto EIRA, que, además de incidir sobre otros factores de riesgo, es un diseño experimental para tratar de controlar el hábito tabáquico en la población²⁹.

El EC PREDIMED realizado en nuestro país supone un auténtico hito científico en el estudio del riesgo cardiovascular y de la nutrigenómica³⁰; es sin duda el de mayor huella científica de los tres EC analizados (Tabla 1).

No podemos acabar este comentario sin hacer mención a otros dos EC realizados en AP, uno inmediatamente anterior a la fecha de comienzo de nuestro análisis y publicado por Brotons y cols.³¹ y otro inmediatamente posterior y publicado por el grupo EDUCAGUIA³². Son también estudios que no analizan directamente la utilización de un fármaco sino un programa integral de prevención cardiovascular en el primer caso y un sistema de formación postgraduada en el segundo.

Dadas las características del nivel primario, con la impedancia interna que muestra para la investigación⁽³³⁾, consideramos que todos los resultados de esta revisión son un auténtico avance en el conocimiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Starfield B, Shi L, Macinko J. Contribution of primary care to health systems and health. *Milbank Q*. 2005; 83: 457-502.
- Ortega Calvo M, Martínez Manzanares C. Elementos de asistencia primaria: estudio metodológico. Servicio de Publicaciones de la Universidad de Sevilla; 1987. Disponible en: <http://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=xzl5FRUhfVYC&oi=fnd&pg=PA11&dq=ortega+calvo+atenci%C3%B3n+primaria+1987&ots=agUm-euq5C&sig=Bbe--jODqb114SThJkSjhfxUMw#v=onepage&q=ortega%20calvo%20atenci%C3%B3n%20primaria%201987&f=false>
- Metcalfe D. Undergraduate teaching in primary care. En: Fry J (ed). *Primary care*. London: William Heineman Medical Books; 1980. p. 408-41.
- Starfield B. Necesidades de investigación en Atención Primaria. En: *Atención Primaria: equilibrio entre necesidades de salud, servicios y tecnología*. Barcelona: Masson; 2001. p. 425-47.
- Fernández Fernández I. Investigación en atención primaria. *Med Clin*. 2005; 124: 57-60.
- Greenhalgh T. *Primary Health Care: Theory and Practice*. BMJ Books 2007. Disponible en: <http://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=yE4xg1kex6MC&oi=fnd&pg=PP2&dq=greenhalgh+primary+care+book&ots=dgaWbUAvn&sig=bj0rwUXNEe3AVc0EFsqS8Fo3rfQ#v=onepage&q=greenhalgh%20primary%20care%20book&f=false>
- Llor C, Moragas A. Dificultades de selección en los ensayos clínicos en atención primaria. Cuando no se llega al tamaño muestral. *Aten Primaria*. 2013; 45: 71-3.
- Ramos Martín A, Domínguez Bidagor J, Cuenca Ruiz-Pérez R, De Lucas Gómez F, Ayala Luna S, Méndez-Bonito González E. Aspectos organizativos de los ensayos clínicos en atención primaria. *Aten Primaria*. 2006; 38: 375-9.
- Hummers-Pradier E, Bleidorn J, Schmiemann G, Joos S, Becker A, Altiner A, et al. German 'Clinical Trials in German General Practice Network'. *General practice-based clinical trials in Germany - a problem analysis*. *Trials*. 2012; 13: 205.
- Beltrán OA. Revisiones sistemáticas de la literatura. *Rev. Colombiana de Gastroenterología*. 2005; 20: 60-9.
- Kaplan SH, Billimek J, Sorkin DH, Ngo-Metzger Q, Greenfield S. Who can respond to treatment? Identifying patient characteristics related to heterogeneity treatment of effects. *Med Care*. 2010; 48: S9-16.
- Willke RJ, Zheng Z, Subedi P, Althin R, Mullins CD. From concepts, theory, and evidence of heterogeneity of treatment effects to methodological approaches: a primer. *BMC Med Res Methodol*. 2012; 12: 185.
- Willke RJ, Mullins CD. "Ten commandments" for conducting comparative effectiveness research using "real-world data". *J Manag Care Pharm*. 2011; 17(9 suppl A): S10-5.
- Shimada T, Takayama H, Nakamura Y. Quantity and quality assessment of randomized controlled trials on orthodontic practice in PubMed. *Angle Orthod*. 2010; 80: 525-30.
- Toulmonde M, Bellera C, Mathoulin-Pellissier S, Debled M, Bui B, Italiano A. Quality of randomized controlled trials reporting in the treatment of sarcomas. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 1204-9.
- Falagas ME, Pitsouni EI, Malietzis GA, Pappas G. Comparison of PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar: strengths and weaknesses. *FASEB J*. 2008; 22: 338-42.
- González-de Paz L, Navarro-Rubio MD, Sisó-Almirall A. Conflictos de intereses en investigación clínica en el área de atención primaria de salud. *Semergen*. 2014; 40: 104-8.
- Berdud I, Arenas MD, Bernat A, Ramos R, Blanco A, Grupo de Trabajo de Hemodiálisis Extrahospitalaria (Outpatient Haemodialysis Group). Appendix to dialysis centre guidelines: recommendations for the relationship between outpatient haemodialysis centres and reference hospitals. Opinions from the Outpatient Dialysis Group. Grupo de Trabajo de Hemodiálisis Extrahospitalaria. *Nefrología*. 2011; 31: 664-9.
- Cabezas C, Martín C, Granollers S, Morera C, Ballve JL, Zarza E, et al; Grupo ISTAPS (Intervención Sistemática sobre Tabaquismo en Atención Primaria de Salud). Effectiveness of a stepped primary care smoking cessation intervention (ISTAPS study): design of a cluster randomised trial. *BMC Public Health*. 2009; 9: 48.
- Cabezas C, Advani M, Puente D, Rodríguez-Blanco T, Martín C, ISTAPS Study Group. Effectiveness of a stepped primary care smoking cessation intervention: cluster randomized clinical trial (ISTAPS study). *Addiction*. 2011; 106: 1696-706.
- Escortell Mayor E, Lebrijo Pérez G, Pérez Martín Y, Asúnsolo del Barco A, Riesgo Fuertes R, Saa Requejo C, Grupo TEMA-TENS. Ensayo clínico aleatorizado en pacientes con cervicalgia mecánica en atención primaria: terapia manual frente a electroestimulación nerviosa transcutánea. *Aten Primaria*. 2008; 40: 337-43.
- Escortell-Mayor E, Riesgo-Fuertes R, Garrido-Elustondo S, Asúnsolo-Del Barco A, Díaz-Pulido B, Blanco-Díaz M, et al, TEMA-TENS Group. Primary care randomized clinical trial: manual therapy effectiveness in comparison with TENS in patients with neck pain. *Man Ther*. 2011; 16: 66-73.
- Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al, PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013; 368: 1279-90.

24. Babio N, Martínez-González MA, Estruch R, Wärnberg J, Recondo J, Ortega-Calvo M, et al. Associations between serum uric acid concentrations and metabolic syndrome and its components in the PREDIMED study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015; 25: 173-80.
25. Toledo E, Salas-Salvadó J, Donat-Vargas C, Buil-Cosiales P, Estruch R, Ros E, et al. Mediterranean Diet and Invasive Breast Cancer Risk Among Women at High Cardiovascular Risk in the PREDIMED Trial: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2015; 175: 1752-60.
26. Gágyor I, Bleidorn J, Wegscheider K, Hummers-Pradier E, Kochen MM. Practices, patients and (im)perfect data--feasibility of a randomised controlled clinical drug trial in German general practices. *Trials*. 2011; 12: 91.
27. Ortega Calvo M, Cayuela Domínguez A. Regresión logística no condicionada y tamaño de muestra: una revisión bibliográfica. *Rev Esp Salud Pública*. 2002; 76: 85-93.
28. Izquierdo Monge MD, Sánchez Páez Y, Rodríguez Vázquez S, Velasco Espinosa I, Segura Balbuena M, Ortega Calvo M. Evaluación de la intervención grupal avanzada en una muestra de fumadores. *Prev Tab*. 2014; 16: 115-20.
29. Página Web del Proyecto EIRA. Disponible en: <http://proyecto-eira.rediapp.es/> [Acceso: 2 de agosto de 2016].
30. Konstantinidou V, Ruiz LA, Ordovás JM. Personalized Nutrition and Cardiovascular Disease Prevention: From Framingham to PREDIMED. *Adv Nutr*. 2014; 5: 368S-71S.
31. Brotons C, Soriano N, Moral I, Rodrigo MP, Kloppe P, Rodríguez AI, et al, en nombre del equipo investigador PREseAP. Ensayo clínico aleatorizado para evaluar la eficacia de un programa integral de prevención secundaria de las enfermedades cardiovasculares en atención primaria: estudio PREseAP. *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64: 13-20.
32. Del Cura-González I, López-Rodríguez JA, Sanz-Cuesta T, Rodríguez-Barrientos R, Martín-Fernández J, Ariza-Cardiel G, et al, Educaguia Group. Effectiveness of a strategy that uses educational games to implement clinical practice guidelines among Spanish residents of family and community medicine (e-EDUCAGUIA project): a clinical trial by clusters. *Implement Sci*. 2016; 11: 71.
33. Palomo L. Ensayos clínicos en atención primaria, o la investigación a ras de suelo. *Semergen*. 2001; 27: 466-8.