

ARTICULO DE POSICIÓN

El ensayo clínico desde la perspectiva del paciente

The clinical trial from the patient's perspective

Liuba Alonso Carbonell ^I, Ana Julia García Milian ^{II}, María Acelia Marrero Miragaya ^I, Pedro López Puig, Alina Álvarez Crespo ^{II}

- I. Centro Coordinador Nacional de Ensayos Clínicos
- II. Escuela Nacional de Salud Pública

RESUMEN

El reclutamiento de un número adecuado de participantes es fundamental para completar exitosamente un estudio clínico. En el presente trabajo estaremos reflexionando sobre esta temática que tanto afecta a la ejecución exitosa de los ensayos clínicos, pero esta vez tomando como punto de partida al paciente.

A partir de esta reflexión los gerentes podrán comprender el papel decisivo que juegan los pacientes en el desarrollo del ensayo clínico (EC) y de ahí la importancia del diseño y puesta en marcha de estrategias encaminadas a incidir positivamente en este aspecto de la ejecución del EC, que se estima que consume un tercio del tiempo total de esa investigación. Toca entonces a los cuadros participar activamente en esto dado que, en todos los procesos las gerencias hospitalarias y de las instituciones involucradas en la investigación puede influir considerablemente en la mejora de varias etapas del ensayo clínico. Lograr una mayor implicación de los pacientes en los EC puede constituir una potencial reserva de mejora para incrementar el reclutamiento de pacientes con la consiguiente traslación de resultados más rápida a la práctica clínica. De igual manera la gestión integrada de cada centro sanitario involucrado en el EC, una correcta información a los promotores y la agilización de sus procesos internos podrían convertir en una realidad a corto plazo que las métricas de plazos de todos las etapas del EC cambiasen significativamente y, con ello, el cambio en la percepción de eficiencia que se tiene de nuestro país a este respecto.

Palabras clave: ensayo clínico, reclutamiento de pacientes, ejecución de ensayos clínicos

ABSTRACT

The recruitment of an adequate number of participants is essential to successfully complete a clinical trial. In this paper we will be reflecting on this subject that affects the successful execution of clinical trials, but this time taking the patient as its starting point. From this reflection managers can understand the decisive role of patients in the development of EC, hence the importance of the design and implementation of strategies to positively influence this aspect (patients included) for implementing the EC, which is estimated to consume one third of the total time of that investigation. For this reason, managers should be actively involved in this activity since in all processes hospital management and other institutions involved can considerably influence the

improvement of various stages of clinical trial. A greater involvement of patients in the EC may constitute a potential reserve of improvement to increase recruitment of patients with subsequent translation of results into practice. Similarly, integrated management at each sanitary institution involved in EC, correct information for promoters and speeding up of internal processes could become a reality all stages of the EC, and this could help to change the perception of efficiency in our country in this respect.

Keywords: clinical trial patient recruitment, implementation of clinical trials.

INTRODUCCIÓN

En la mayoría de los estudios de investigación sobre la salud, sólo se observan a las personas y en algunos estudios ni siquiera éstas participan. Sin embargo, los *estudios clínicos* son diferentes. En estos, las personas participan voluntariamente en la investigación de medicamentos o dispositivos médicos nuevos. El desarrollo de este tipo de investigaciones es una exigencia para el perfeccionamiento del tratamiento de muchas enfermedades graves, como es el caso del cáncer, dado que es a través de los estudios clínicos que los médicos descubren si un tratamiento nuevo funciona y si es seguro.

Los ensayos clínicos (EC) aleatorios definen, en gran parte, los estándares actuales del cuidado de muchas enfermedades, en especial del cáncer. Futuros avances no sólo dependerán de la investigación básica y del desarrollo de agentes antitumorales más efectivos, sino de la evaluación rigurosa de estas estrategias en situaciones clínicas controladas. Así, la participación de pacientes en EC en marcha es crucial en el perfeccionamiento del tratamiento del cáncer.¹ Por otro lado un estudio clínico puede ser una opción para un paciente, si resulta elegible para participar en él.

Todos los que se dedican a la investigación clínica se han visto alguna vez atrapados en un ensayo clínico en el que, pese al esfuerzo y dedicación, no se consigue alcanzar el reclutamiento comprometido, bien en número de pacientes, o bien en los tiempos marcados para la finalización del periodo de reclutamiento. Resulta frustrante cuando esto ocurre y entonces has de detener y analizar dónde se ha fallado, qué se ha escapado y cómo hacer para que no vuelva a ocurrir.

En el presente trabajo estaremos reflexionando sobre esta temática que tanto afecta a la ejecución exitosa del los ensayos clínicos, pero esta vez tomando como punto de partida al paciente.

A partir de esta reflexión los gerentes podrán comprender el papel decisorio que juegan los pacientes en el desarrollo del EC y de ahí la importancia del diseño y puesta en marcha de estrategias encaminadas a incidir positivamente en este aspecto de la ejecución del EC, que se estima que consume un tercio del tiempo total de esa investigación. Toca entonces a los cuadros participar activamente en esto dado que, en todos los procesos las gerencias hospitalarias y de las instituciones involucradas en la investigación puede influir considerablemente en la mejora de varias etapas del ensayo clínico.

DESARROLLO

Decidir participar en un estudio clínico puede ser difícil, pero es una decisión que debe tomar el paciente. Son muchos los cambios en terapéutica durante las últimas décadas, y la mayor parte de los pacientes quiere saber tanto como sea posible sobre todas las opciones de tratamiento antes de decidir qué es lo que quiere hacer. Siempre habrá incertidumbre al momento de considerar un estudio clínico. Parte de ello es que ni siquiera los médicos a cargo saben de antemano cuáles serán los resultados. Debido a esto no hay una respuesta concreta a la pregunta "¿debo participar en un estudio clínico?". No existe una respuesta que sea buena o mala al momento de decidir sobre la participación en un estudio clínico, y es una decisión muy personal que depende de muchos factores, incluyendo la relación beneficio/riesgo del estudio, así como lo que la persona espera lograr con su participación. También dependerá de los valores, preferencias y prioridades individuales.^{2,3} Los pacientes participan en ensayos clínicos por varias razones.^{4,5} Además de motivos altruistas, los pacientes pueden percibir beneficios tales como un acceso precoz a un tratamiento nuevo y una monitorización más cuidadosa, como parte de un ensayo. De hecho, se sugiere que los pacientes incluidos en EC obtienen resultados que exceden las expectativas estándar del tratamiento en cuestión.⁴ Sin embargo, a pesar de estas ventajas potenciales de la participación en EC, pocos pacientes de cáncer reciben tratamiento como parte de un estudio formal. Incluso en instituciones que tienen programas activos de investigación clínica, menos del 50% de pacientes elegibles son incluidos en EC, ya sea por no cumplir con los criterios de elegibilidad previstos en el estudio, por no dar su consentimiento para participar o en ocasiones porque desconocen la opción de un tratamiento experimental.⁶

El reclutamiento de un número adecuado de participantes es fundamental para completar exitosamente un estudio clínico. En los estudios que realizan el seguimiento de los participantes hasta la fase de cierre, el reclutamiento debe completarse dentro de un período previamente estipulado para asegurar que la potencia del estudio no disminuya debido a un período de seguimiento más corto. Se deben identificar a los participantes que probablemente cumplan con todos los aspectos del protocolo del estudio; además, también es importante el reclutamiento representativo de ambos sexos y de todos los grupos raciales y de las minorías étnicas.⁷

Las dificultades con el reclutamiento de pacientes para participar en ensayos clínicos es mundial, así por ejemplo en España durante el periodo comprendido entre 2005 y 2012, el tiempo burocrático para comenzar un ensayo clínico ha disminuido de 240 a 210 días. Asimismo, la diferencia con los principales países europeos (Francia, Inglaterra o Alemania) ha descendido de cien a 40 días. Sin embargo, el mayor problema que se observa, según los datos del Proyecto BEST, es el tiempo que se consume hasta la inclusión del primer paciente, que suele oscilar entre los 70 y 80 días desde que se logra la aprobación para iniciar el ensayo. Los datos que aporta el proyecto sobre la eficiencia en el reclutamiento de pacientes son negativos. España es el cuarto país por la cola en la Unión Europea en número de pacientes reclutados y, según Yolanda Martínez, responsable del área clínica de Bristol-Meyer Squibb (BMS), "el tiempo, lejos de acortarse, se va incrementando". En este sentido, Martínez aseguró que "alrededor del 14 por ciento de los centros no logra ningún paciente y el 25 por ciento no alcanza ni una quinta parte de lo previsto". El número de pacientes implicados en ensayos clínicos ascendió a 80.439 en el año 2011, según datos de Profarma, lo que indica un descenso con respecto al año anterior de 61.324 pacientes. Cataluña con 19.993, y Madrid con 15.951, son las regiones que se sitúan a la cabeza de este indicador. Estas dificultades en el reclutamiento, enlentecen la culminación del

EC afectan las ganancias de las empresas productoras de medicamentos que se ven imposibilitadas de registrar y comercializar su producto.⁸

La inclusión de participantes en un estudio en el que se probaba el efecto del pridopidine (Huntexil) en el tratamiento de los síntomas motores de la enfermedad de Huntington (EH) (estudio HART) en los EE.UU. fue lenta. Tardaron casi dos años en incluir a 220 pacientes voluntarios. El mismo estudio fue llevado a cabo en Europa con el mismo fármaco, y el estudio fue llamado "MermaiHD" y reclutó a 420 pacientes en menos de un año. A partir de estos resultados Goodman y sus colegas, citado por Jeff Clarrol⁹, se propusieron comprender qué factores ayudan a las familias con EH a participar en los estudios. Para ello decidió descubrir cuánto sabían los pacientes y sus familias sobre la enfermedad. Realizó entrevistas a los pacientes y sus familiares que acudían a las reuniones y comprobó que el deseo de obtener información acerca de los estudios y su motivación para participar en ellos, eran muy altos. Lo que faltaba era información dirigida a las familias sobre los estudios disponibles. Goodman llegó a la conclusión que hacía falta "educación para que aumentara el número de voluntarios que participen en ensayos clínicos". Según sus resultados; las reuniones con las familias y el hablar con ellos sobre la investigación clínica fueron la forma más eficaz para reclutar pacientes.¹⁰

Cuba no escapa de esta realidad, el Centro Coordinador Nacional de Ensayos Clínicos (CENCEC), coordinó en el año 2013, 48 EC, la mayoría de ellos dirigidos al cáncer, donde se prueba la eficacia y seguridad de varios productos de investigación desarrollados en diferentes instituciones del polo científico del país. De estos EC solo el 33.3% alcanzó el pasado año 2013 el 70% de su plan de inclusión, lo que muestra debilidad en el reclutamiento de pacientes y enlentece las fases por la que debe transitar un producto para su aprobación por la Agencia Reguladora.¹¹ Dicha aprobación permite generalizar el uso del producto, lo que conllevaría al logro del objetivo para el que se investigó: reducir la mortalidad por cáncer e impactar positivamente en los indicadores de salud de nuestro país; a la vez que aprobaría su comercialización dentro y fuera del país, lo que implica una fuente de ingresos importante para la economía.

Una extensa literatura da una idea general de los obstáculos para la participación en EC.^{4,5,12} Dichos impedimentos divergen cuando son vistos desde las perspectivas de los médicos y de los pacientes. Las barreras de los médicos incluyen falta de tiempo y recursos, temor a que la discusión de un EC interfiera con la relación médico-paciente. También pueden tener dificultad en reconocer la incertidumbre de los beneficios terapéuticos, pueden preferir un tratamiento determinado o pueden tener dificultades para obtener el consentimiento informado. Las barreras potenciales para la participación del paciente incluyen preocupación acerca de la asignación del tratamiento al azar, preferencia del control en la toma de decisiones, sobre estimación del beneficio de un tratamiento estándar, inconveniente de ser un sujeto experimental, desconfianza del equipo sanitario, y falta de conocimiento de lo que puede requerirse de los participantes de un ensayo.

Son varios los intentos de aumentar de diversas maneras el reclutamiento para EC. Algunos han probado mejorar la información sobre la naturaleza del EC concreto que está siendo considerado^{13,14}, otros han comparado distintas técnicas para presentar esta información¹⁵, mientras que otros han evaluado intervenciones para perfeccionar la comprensión de los pacientes sobre la importancia de los EC y disipar malentendidos acerca de la participación en estos estudios.¹⁶ Independientemente de cuáles sean las vías o alternativas empleadas con este propósito, no es factible su aplicabilidad si no son autorizadas, apoyadas y gerenciadas por los directivos de las instituciones encargadas del diseño, monitoreo y ejecución de los EC. El efecto de estas

intervenciones sobre el porcentaje de participación a un EC ha sido variable aunque en general, puede ser considerado decepcionante. Sin embargo si son considerados conjuntamente, sugieren que técnicas, para proporcionar información sobre EC, pueden mejorar la comprensión de la naturaleza de los mismos. Otra estrategia es perfeccionar las técnicas de comunicación de los oncólogos. Albrecht y colegas¹⁷ realizaron una investigación donde encontraron que era más probable que los pacientes aceptaran el EC cuando su oncólogo discutía verbalmente los ítems incluidos en el formulario de consentimiento, y cuando ellos se comportaban de forma amable, centrada en el paciente, persuasiva y entusiasta. La entrada de pacientes también se asoció con una discusión de beneficios, efectos secundarios, preocupaciones de los pacientes y recursos disponibles para manejar las preocupaciones. Este estudio sugiere que la formación de oncólogos en estilos y comportamientos eficaces de comunicación puede afectar positivamente el reclutamiento para EC.

Consideraciones finales

Dados todos estos problemas identificados con el reclutamiento de pacientes para un EC, serían bienvenidas intervenciones que mejoraran el porcentaje de participación en EC, mediante la reducción de barreras tanto de médicos como de pacientes. A pesar de los resultados, en gran parte desalentadores, de los estudios de intervención hasta aquí comentados, es importante seguir identificando métodos para perfeccionar la participación en EC. Quedarían varias áreas adicionales que requieren una evaluación sistemática, entre ellas el momento propicio para la educación del paciente acerca del EC que se le propone puede ser crucial.¹⁸ Están también justificados un examen adicional de la relación médico-paciente, y estrategias para aumentar la calidad de la comunicación. Finalmente, se sugiere que existe la necesidad de concienciar a la sociedad de la importancia de los EC para fomentar una participación elevada y lograr, a la larga, el objetivo de mejorar los resultados de los EC.¹⁹

Elevar la baja tasa de reclutamiento en los ensayos clínicos podría reducir el tiempo necesario para obtener resultados de los estudios. En el contexto cubano no se encontraron estudios que abarcaran esta problemática desde la perspectiva del paciente. Se conoce que la decisión final de participar en un ensayo clínico está en manos de los pacientes, corresponde entonces el diseño de estrategias para incrementar el reclutamiento desde su propia perspectiva. Para ello resulta necesario identificar las barreras que conspiran contra la participación de los pacientes en EC, con vistas a perfilar y desarrollar intervenciones que se dirijan justamente a eliminarlas o al menos menguar su impacto final. Cualquier paciente, sano o enfermo es un potencial participante en EC, por tanto la percepción que tenga de los EC y lo que participar en ellos implicaría, debe ser considerada en la planificación, ejecución y evaluación de estas intervenciones. Lograr una mayor implicación de los pacientes en los EC puede constituir una potencial reserva de mejora para incrementar el reclutamiento de pacientes con la consiguiente traslación de resultados más rápida a la práctica clínica.¹⁷

De igual manera la gestión integrada de cada centro sanitario involucrado en el EC, una correcta información a los promotores y la agilización de sus procesos internos podrían convertir en una realidad a corto plazo que las métricas de plazos de todas las etapas del EC cambiasen significativamente y, con ello, el cambio en la percepción de eficiencia que se tiene de nuestro país a este respecto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Sawka CA, Pritchard KI. Can improved communication increase patient participation in randomised clinical trials? *European Journal of Cancer* 2001; 37:297-9.
2. Dilts DM, Sandler A, Cheng S. Steps and time to process clinical trials at the Cancer Therapy Evaluation Program. *J Clin Oncol*. 2009; 27(11):1761-6.
3. Stryker JE, Wray RJ, Emmons KM, Winer E, Demetri G. Understanding the decisions of cancer clinical trial participants to enter research studies: factors associated with informed consent, patient satisfaction, and decisional regret. *Patient Educ Couns*. 2006; 63(1-2):104-9.
4. Ellis PM. Attitudes towards and participation in randomised clinical trials in oncology: a review of the literature. *Ann Oncol* 2000; 11: 939-45.
5. Lovato LC, Hill K, Hertert S, Hunninghake DB, Probstfield JL. Recruitment for controlled clinical trials: literature summary and annotated bibliography. *Controlled Clin Trials* 1997; 18: 328-57.
6. Martin JF, Henderson WG, Zacharski LR. Accrual of patients into a multihospital cancer clinic trial and its implications on planning future studies. *Am J Clin Oncol* 1984; 7: 173-82.
7. Duley L and Farrell B. *Clinical Trials*. London: BMJ Books, 2002.
8. Ruiz-Tagle J. Ensayos clínicos: mayor agilidad en su puesta en marcha, pero peor eficiencia en el reclutamiento. *El Global Net* [Internet]. 2013 Abr 18; Secc. Suplementos y Especiales: Industria Innovadora [citado May 2014]. Disponible en: <http://www.elglobal.net/noticias-medicamento/articulo.aspx?idart=742458&idcat=784&tipo=2>
9. Carrol J. ¿Cómo podemos mejorar la participación en los ensayos clínicos de Huntington? ¡Hablando directamente con las familias. 2011. Disponible en: <http://es.hdbuzz.net/029>
10. Sudore, RL, Dean S. Interventions to Improve Care for Patients with Limited Health Literacy. *J Clin Outcomes Manag*. 2009 Jan 1; 16(1): 20-9.
11. Centro coordinador nacional de Ensayos clínicos. Informe de balance Dpto de Ensayos clínicos. 2013. La Habana: CENCEC; 2013.
12. Ross S, Grant A, Counsell C, Gillespie W, Russell I, Prescott R. Barriers to participation in randomised controlled trials: a systemic review. *J Clin Epidemiol*. 1999; 52: 1143-56.
13. Simes RJ, Tattersall MHN, Coates AS, Raghavan D, Solomon HJ, Smartt H. Randomised comparison of procedures for obtaining informed consent in clinical trials of treatment for cancer. *Br Med J*. 1986; 293: 1065-8.
14. Aaronson NK, Visser-Pol E, Leenhouts GHMW. Telephone based nursing intervention improves the effectiveness of the informed consent process in cancer clinical trials. *J Clin Oncol*. 1996; 14: 984- 96.
15. Llewellyn-Thomas HA, Hiel EC, Sem FWC, Harrison-Woermke DE. Presenting clinical trial information: a comparison of methods. *Patient Education and Counseling*. 1995; 25: 97-107.

16. Davis SW, Nealon EO, Stone JC. Evaluation of the National Cancer Institute's clinical trials booklet. J Natl Cancer Inst Monogr. 1993; 14: 139-45.
17. Albrecht TL, Blanchard C, Ruckdeschel JC, Covert M, Strongbow R. Strategic physician communication and oncology clinical trials. J Clin Oncol. 1999; 17: 3324-32.
18. Cupples SA. Effects of timing and reinforcement of preoperative education on knowledge and recovery of patients having coronary artery bypass graft surgery. Heart Lung. 1991; 20: 654-60.
19. Baum M. New approach for recruitment into randomised controlled trials. The Lancet .1993; 341: 812-3.

Recibido: 18/07/2014

Aceptado: 21/01/2015