



## ARTÍCULO ORIGINAL

### Problemas en el reclutamiento de pacientes con cáncer de pulmón y metástasis cerebral en un ensayo clínico

### Problems recruiting patients with lung cancer and brain metastases in a clinical trial

**Nadia Aguilera Calvo<sup>1</sup>, Ilsa Sofía del Cristo Domínguez<sup>2</sup>, Yaima Muñoz Morejón<sup>3</sup>, Amparo Macías Abraham<sup>4</sup>, Anabel Amador González<sup>5</sup>**

<sup>1</sup> Lic. en Ciencias Farmacéuticas. Máster en Tendencias de la Biotecnología Contemporánea. Asistente. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. La Habana. Correo electrónico: [nadia@cencec.sld.cu](mailto:nadia@cencec.sld.cu)

<sup>2</sup> Especialista de primer grado en Medicina General Integral. Asistente. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. La Habana. Cuba. Correo electrónico: [jscd@cencec.sld.cu](mailto:jscd@cencec.sld.cu)

<sup>3</sup> Especialista de primer grado en Medicina General Integral y en Microbiología. Máster en Enfermedades Infecciosas y en Bacteriología-Micología. Asistente. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. La Habana, Cuba. Correo electrónico: [yaima@cencec.sld.cu](mailto:yaima@cencec.sld.cu)

<sup>4</sup> Doctora en Ciencias. Médico especialista de segundo grado en Bioquímica Clínica. Departamento de Investigaciones Clínicas. Centro de Inmunología Molecular. La Habana, Cuba. Correo electrónico: [amparo@cim.sld.cu](mailto:amparo@cim.sld.cu)

<sup>5</sup> Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Asistente. Departamento de Investigaciones Clínicas. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. La Habana, Cuba. Correo electrónico: [anabel.amador@cencec.sld.cu](mailto:anabel.amador@cencec.sld.cu)

**Recibido:** 6 de noviembre de 2015.

**Aprobado:** 25 de febrero de 2016.

### RESUMEN

**Introducción:** los ensayos clínicos son una herramienta en la que se emplean sujetos seleccionados de acuerdo a criterios predeterminados de elegibilidad, ellos pueden constituir al mismo tiempo una estrategia útil para elevar la calidad de la atención al paciente por lo que tienen el potencial de salvar vidas, los conocimientos que posea la población en general sobre los ensayos clínicos son esenciales en el reclutamiento de pacientes.

**Objetivo:** por tal motivo nos dimos a la tarea de evaluar el comportamiento de la inclusión de pacientes portadores de cáncer de pulmón de células no pequeñas con metástasis cerebral en un ensayo clínico Fase II diseñado por el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos y el Centro de Inmunología Molecular y ejecutado en 4 provincias del país para evaluar la seguridad y eficacia del anticuerpo monoclonal Nimotuzumab (CIMAher® o AcM hR3).

**Métodos:** se realizó un estudio descriptivo y transversal en el período de septiembre de 2006 a agosto de 2008.

**Resultados:** durante este período se evaluaron 95 pacientes, de ellos se lograron incluir 30 sujetos en el ensayo.

**Conclusiones:** las principales causas de no inclusión de pacientes fue el deterioro del estado general, seguido de no diagnóstico anatómo-patológico de cáncer de pulmón de células no pequeñas y pacientes con metástasis solitaria.

**DeCs:** Neoplasias; ensayo clínico.

### ABSTRACT

**Introduction:** clinical trials are tools where individuals are chosen in view of predetermined eligibility criteria, they can constitute at the same time a useful strategy to enhance the quality of patients care, taking into account their potential of

saving lives, knowledge the general population have about clinical trials is essential to recruit patients.

**Objective:** to assess the inclusion behaviour of patients with non-small cell lung cancer with brain metastases in a phase-II clinical trial designed by the National Coordinating Center of Clinical Trials and Molecular Immunology Center implemented in 4 provinces of the country to assess the safety and efficacy of Nimotuzumab monoclonal antibody (CIMAher® or AcM hR3).

**Methods:** a descriptive and cross-sectional research was carried out during September 2006-August 2008.

**Results:** during this period 95 patients were evaluated, 30 of them were included in the trial.

**Conclusions:** the main cause of non-inclusion of patients was malaise, followed by the non-pathologic diagnosis for non-small-cell lung cancer and patients with a solitary metastasis.

**DeCS:** Neoplasms; clinical trial.

---

## INTRODUCCIÓN

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.<sup>1</sup> Para el cálculo y planificación del período de inclusión del estudio es indispensable tener los datos de cada una de las instituciones participantes. Estas características del sistema de información provocan dificultades para estimar adecuadamente el período de inclusión del ensayo. Esa información es de gran importancia para la planificación de los recursos del estudio y para establecer la estrategia del desarrollo clínico del producto en investigación.<sup>2</sup>

Se puede constituir una estrategia útil para uniformar la práctica médica, elevar la calidad de la atención al paciente y mejorar la organización de un servicio de salud, por lo que tienen el potencial

de salvar vidas, de reportar beneficios en la mejora de la calidad de vida de los pacientes, contribuir a cambios en patrones de manejo de enfermedades así como de modificar en ocasiones indicadores importantes de salud.<sup>3</sup>

Se deben establecer puntos a considerar al redactar un protocolo entre ellos :

- Describir la estrategia / el proceso que se aplicará para la selección y reclutamiento de los participantes / centros.

- Explicar los procedimientos para la aleatorización de los participantes / centros a los diferentes grupos.

- Incluir en un apéndice un programa sobre la evolución de los participantes / centros durante el desarrollo del estudio clínico.<sup>1</sup>

A partir de la última década del siglo pasado se produjo un incremento de los ensayos clínicos conducidos en Cuba. Consecuentemente se incrementó el desarrollo científico en el diseño, ejecución, evaluación y regulación de los estudios en humanos. También se implementaron los procedimientos necesarios para la protección de sujetos incluidos en los ensayos clínicos.

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 período de reclutamiento. Esto resulta frustrante para el investigador cuando ocurre y entonces se debe detener y analizar dónde se ha fallado, qué se ha escapado y cómo hacer para que no vuelva a ocurrir.<sup>4</sup>

Por tal motivo nos dimos a la tarea de evaluar el comportamiento de la inclusión de pacientes portadores de cáncer de pulmón de células no pequeñas con metástasis cerebral en un ensayo clínico Fase II diseñado por el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC) y el Centro de Inmunología Molecular (CIM) y ejecutado en 4 provincias de Cuba para evaluar la seguridad y eficacia del anticuerpo monoclonal Nimotuzumab (AcMhR3).

## Consideraciones éticas generales de la investigación

La presente investigación se rigió por los principios generales establecidos en los documentos adoptados por la comunidad internacional en relación con las investigaciones biomédicas en seres

humanos. Este ensayo clínico se realizó conforme a lo promulgado en las Buenas Prácticas Clínicas en Cuba (CECMED, 2000), el Código de Nuremberg, 1947, la Declaración de Helsinki (Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial de Helsinki, Finlandia, 1964 y enmendada por las 29ª, 35ª, 41ª, 48ª, 52ª y 59ª Asamblea Médica Mundial de Tokio, Japón 1975; Venecia, Italia 1983; Hong Kong 1989; Somerset West, Sudáfrica 1996, Edimburgo, Escocia 2000 y Seúl, Corea Octubre 2008, notas de clarificación del párrafo 29 fueron agregadas por la asamblea general de la Asamblea Médica Mundial Washington 2002 y del párrafo 30 Tokio 2004, también se empleó la información que aparece en la Guía de Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH E6).

El estudio concluyó en el 2010, y a partir de ese momento se puso en marcha un ensayo clínico en la misma patología pero fase III. Los autores consideraron mejor realizar la publicación contando con un número mayor de sitios clínicos, luego de recién concluido el EC fase III y en proceso de terminación la confección del informe final es que se decide socializar mediante esta propuesta, la publicación del reclutamiento del fase II ahora para centrar en los resultados de eficacia del fase III.

---

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo y transversal en el período comprendido entre septiembre de 2006 a agosto de 2008 (23 meses) con datos de pacientes que participaron en el ensayo clínico fase II *Uso del AcM hR3 y radioterapia en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas (NSCLC) portadores de metástasis cerebral* RPCEC00000016 (código del Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos), estudio abierto, controlado, aleatorizado, multicéntrico (5 sitios clínicos) y con dos grupos de tratamiento: Un grupo con nimotuzumab + radioterapia holocraneal paliativa (RT) y el otro solamente con tratamiento convencional (radioterapia holocraneal paliativa), se observaron las causas fundamentales de no inclusión que retardaron el alcance con prontitud del tamaño de muestra previsto en el estudio, así como el comportamiento de la inclusión durante el período de duración del estudio.

---

## RESULTADOS

Se incluyeron 30 pacientes cuyo comportamiento se efectuó de la siguiente forma ver (Figura 1), las principales causas de no inclusión fueron:

-No diagnóstico histológico o citológico de cáncer de pulmón de células no pequeñas.

-No voluntariedad para firma de consentimiento informado

-Tiempo desde el diagnóstico de su enfermedad metastásica cerebral mayor de 6 semanas.

-Pacientes con lesión(es) metastásica medible de cáncer de pulmón de células no pequeñas en cerebro susceptibles de tratamiento quirúrgico.

-Estado general de salud según Índice de Karnofsky menor que 70.

-Expectativa de Vida menor de 12 semanas.

-Pacientes que hayan recibido radioterapia holocraneal previa.

-Pacientes que presenten metástasis en 2 o más órganos

-Enfermedad crónica asociada en fase de descompensación (Ej. cardiopatía, diabetes, hipertensión arterial).

-Fallecimiento

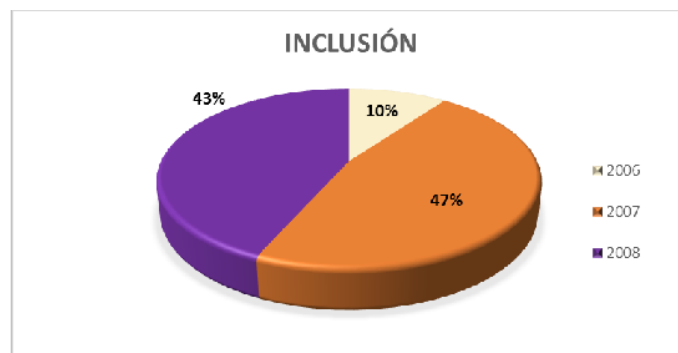


Figura 1: Comportamiento de la inclusión 2006 (10%)-2008 (43%)

---

## DISCUSIÓN

El reclutamiento de pacientes en este estudio fue muy lento duró aproximadamente 23 meses y el tamaño de muestra fue de 30 pacientes portadores de metástasis cerebral y que padecían de cáncer de pulmón de células no pequeñas; para aumentar el reclutamiento de pacientes y acortar esta etapa se establecieron ciertas medidas: Se revisaron los criterios de selección con vistas a encontrar los posibles criterios restrictivos que estuvieran atentando contra la rápida inclusión de pacientes, se incorporaron nuevos sitios de investigación que aceleraron la inserción de los sujetos al estudio

aportando el resto de pacientes que completaron el tamaño de muestra requerido.

Homedes y Ugalde afirman que en México la mayoría de las personas que participan en los ensayos clínicos no entienden la información que les leen para explicar los riesgos, responsabilidades y derechos que adquieren antes de dar su consentimiento para ser sujeto de una experimentación clínica.<sup>5</sup>

Los países de nuestra región no son líderes en investigación clínica, pero sí somos utilizados como centros de reclutamiento de pacientes para los ensayos de la industria farmacéutica. Hasta ahora la tradición ha sido obedecer a lo que la industria nos dice que debemos hacer, sin cuestionar quién es dueño de los datos ni cómo se conduce la investigación o si se publican o no los resultados. Es muy importante que todos los involucrados, incluyendo entidades regulatorias, cuerpos académicos, comités de bioética, autores, investigadores, editores, grupos de pacientes, entre otros, tomen conciencia de la importancia de este tema, se hagan cargo, y generen nuevos escenarios para que la evidencia sobre la cual estamos tomando decisiones esté completa. Lograr respuestas a nuestras preguntas sanitarias lo más ajustadas a la verdad es un deber cívico. La construcción de esa base de evidencia es responsabilidad de todos.<sup>6</sup>

Si bien es cierto que la investigación biomédica en su vertiente de ensayos clínicos se ha integrado en los últimos años en la estructura sanitaria y constituye una oferta de valor en la cartera de servicios del sitio clínico, en la mayor parte de los centros asistenciales, casi siempre está relegada a un segundo plano y se les da prioridad a otras funciones como es el caso de lo asistencial propiamente dicho y la docencia.<sup>7</sup>

En estudios de tuberculosis que se realizaron en Perú, los participantes en los ensayos clínicos dijeron que recibían una atención más individualizada porque, aunque los veían en el mismo hospital, las reuniones con el personal eran en ambientes separados donde tenían mayor privacidad que el resto de pacientes. (8) Es frecuente que el reclutamiento de pacientes en ensayos clínicos tenga lugar en el sector público y lo haga el mismo médico tratante. Esto pone al paciente en situación vulnerable por una razón histórica de asimetría en la relación médico-paciente. Además, las formas de consentimiento informado que firman los pacientes son muy complicadas.<sup>9</sup>

Cuba no escapa de esta realidad, el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC),

coordinó en el año 2013, 48 ensayos clínicos, 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 ensayos clínicos solo el 33.3% alcanzó en el año 2013 el 70% de su plan de inclusión, lo que muestra debilidad en el reclutamiento de pacientes y enlentece las fases por las que debe transitar un producto para su aprobación por la Agencia Reguladora.<sup>10</sup> 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.

Los ensayos clínicos 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 ensayos clínicos en marcha es crucial en el perfeccionamiento del tratamiento del cáncer.<sup>4</sup>

Por otro lado, las opiniones y los conocimientos que posea la población en general sobre los ensayos clínicos son esenciales en el reclutamiento de pacientes. Si ellos tienen una opinión negativa sobre los ensayos clínicos será muy difícil que estos se desarrollen. Además, su cooperación es necesaria durante las investigaciones para asegurar la veracidad de la información recopilada. Si los médicos están adecuadamente calificados para desempeñar sus funciones como investigadores debe incrementarse la calidad de los ensayos y los sujetos incluidos deben estar mejor protegidos.<sup>11</sup>

Lo que las empresas innovadoras encuentran en América Latina y en otras regiones del mundo es un gran número de personas que no tienen acceso a medicamentos. Éste es el gran atractivo: la capacidad de reclutar en poco tiempo y de retener a los sujetos de investigación al ofrecerles acceso gratuito a los medicamentos que necesitan y un trato más personalizado. En los países de altos ingresos la dificultad de reclutar hace que se retrase la conclusión de los ensayos: el 86% de los ensayos clínicos se terminan más tarde de lo previsto, y en el 81% de los casos esto se debe a problemas en el reclutamiento y retención de los pacientes.<sup>12</sup>

Para aumentar el reclutamiento de los pacientes se podrían proponer las siguientes variantes: Realizar campañas publicitarias con vistas a la captación de participantes por ejemplo: En periódicos, radios,

carteles, etc. Si se identifica a los participantes entre el público, es importante informar al médico a cargo de su atención (tras la obtención de su consentimiento para el contacto) acerca del ensayo, y también asegurarse que el participante no tenga ningún problema de salud o tratamiento médico desconocido que pueda infringir en los criterios de inclusión y exclusión, (13) el uso de métodos más costosos como la publicidad en los medios son necesarios porque contribuyen a completar la inserción de sujetos en el estudio clínico en el tiempo previsto. Esto pone en relieve la complejidad de reclutamiento en los ensayos clínicos y tanto el costo, el tiempo y la eficiencia son factores cruciales. La investigación sobre el reclutamiento de ensayos clínicos a menudo se produce como anidado juzgado en un juicio principal y si bien esto es probablemente el más eficiente y eficaz método de recolección de datos en esta área puede presentar desafíos para el equipo de investigación al equilibrar los requisitos de ambos ensayos.<sup>14</sup>

Se concluye que las principales causas de no inclusión de pacientes fueron: El deterioro del estado general, seguido de no diagnóstico anatómo-patológico de cáncer de pulmón de células no pequeñas, pacientes con metástasis solitaria, cabe señalar que en los pacientes evaluados para reclutar el estado neurológico funcional era muy pobre y la inclusión se vio afectada principalmente por esta causa. Es bien conocido que un estudio clínico puede ser una opción para un paciente, si resulta elegible para participar en él. Para aumentar el reclutamiento se pueden hacer labores de divulgación a través de reuniones científicas de interés como congresos o simposios y de ser necesario editar volantes informativos para su distribución entre la población potencial, el uso de los medios masivos de comunicación (prensa escrita, radio y televisión) según el caso podrían ser alternativas factibles para lograr reducir el tiempo de inclusión que se generan en ensayos como el que hemos comentado en este artículo.

---

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fuentes o métodos de reclutamiento [citado 2 julio 2015] Disponible en: [https://globalhealthtrainingcentre.tghn.org/site\\_media/media/articles/trialprotocoltool\\_sp/SOURCE/Checklist/TrialRecruitment/Metodos%20de%20reclutamiento.html](https://globalhealthtrainingcentre.tghn.org/site_media/media/articles/trialprotocoltool_sp/SOURCE/Checklist/TrialRecruitment/Metodos%20de%20reclutamiento.html)
2. Álvarez C. Mejoras en el reclutamiento de pacientes en ensayo clínicos. IV Conferencia Anual de las Plataformas Tecnológicas de Investigación Biomédica. Madrid, 28 Febrero 2011. [Citado el 17

May. 2012]. Disponible en: <http://docplayer.es/12547984-Mejoras-en-el-reclutamiento-de-pacientes-en-ensayos-clinicos.html>

3. Fors López MM. Los ensayos clínicos y su contribución a la salud pública cubana. Rev Cubana Salud Pública. 2012; 38(5):57-62. [Citado 10 Ene 2015] Disponible en: [http://www.scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-34662012000500010&lng=es](http://www.scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662012000500010&lng=es)
4. Sawka CA, Pritchard KI. Can improved communication increase patient participation in randomised clinical trials? European Journal of Cancer 2001; 37(3):297-9
5. Cerdán A., González A., Verástegui E., 2012, ¿Quién decide? El consentimiento informado en los pacientes de cáncer en México, en Homedes N. y Ugalde A., Ética y ensayos clínicos en América Latina, Lugar Editorial. Buenos Aires, pp 373-388
6. Bachelet VC, Rada G. Por qué la Declaración de Helsinki ahora recomienda registrar los ensayos clínicos, y publicar y difundir los resultados de la investigación. Medwave 2013;13(10):e5846. Disponible en: <http://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/Perspectivas/Editorial/5846>
7. Ocampo Barrio P. La investigación científica en la práctica clínica del médico familiar. Arch Medicina Familiar. 2006; 8(2):53-6
8. Freitas C.B.D. y Shlemper B.R., 2012, Avances y desafíos de la investigación clínica con medicamentos nuevos en Brasil, en Homedes N. y Ugalde A., Ética y ensayos clínicos en América Latina, Lugar Editorial, Buenos Aires, 239-265
9. Zavala S, Alfaro J. Ética e investigación. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 2011; 28(4): 668-9. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-46342011000400015](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342011000400015)
10. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. Informe de balance Dpto. de Ensayos clínicos. 2013. La Habana: CENCEC; 2013
11. García E, Monreal ME, Montenegro A, Viada CE, Ills González D. Conocimiento de los médicos y la población cubana sobre los ensayos clínicos. Rev Cubana Invest Biomed 2006;25(3)[Citado 23 junio2015]Disponible [http://bvs.sld.cu/revistas/ibi/vol25\\_3\\_06/ibi02306.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/ibi/vol25_3_06/ibi02306.htm)

12. Aldrich S. Clinical Trial Outsourcing Report. Contract Pharma[Internet] 2012. Disponible en: [http://www.contractpharma.com/issues/2012-03/view\\_features/clinical-trial-outsourcing-report](http://www.contractpharma.com/issues/2012-03/view_features/clinical-trial-outsourcing-report)

13. Karlberg J , Speers M. Revisión de ensayos clínicos: Una guía para el Comité de ética , marzo de 2010

14. Graffy J, Bower P, Ward E, Wallace P, Delaney B, Kinmonth AL, Collier D, Miller J. Trials within trials? Researcher, funder and ethical perspectives on the practicality and acceptability of nesting trials

of recruitment methods in existing primary care trials. BMC Med Res Methodol 2010; 10: 38



**Lic. Nadia Aguilera Calvo:** Lic. en Ciencias Farmacéuticas. Asistente. Máster en Tendencias de la Biotecnología Contemporánea. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. La Habana. ***Si usted desea contactar con la autora principal de la investigación hágalo [aquí](#)***