
Eficiencia de los investigadores en la selección de los enfermos para ensayos clínicos: a propósito de un estudio multinacional

Rafael Dal-Ré, Rafael Ortega y Julián Espada

Departamento Médico. SmithKline Beecham Pharmaceuticals. Madrid.

El desarrollo clínico de nuevos fármacos es una labor realizada por la industria farmacéutica¹. Es un proceso que, por término medio, dura aproximadamente 6 años desde que se inician los estudios en fase 1 hasta la conclusión de los ensayos en fase 3². La mayor parte de las compañías no se plantean unos calendarios preestablecidos para realizar la investigación y desarrollo completo de un nuevo medicamento; en la fase clínica, por el contrario, sí se suelen establecer unos plazos de realización ajustados³. Desde hace años, las compañías farmacéuticas están realizando muchos esfuerzos para acortar el tiempo requerido para llevar a cabo la fase de desarrollo clínico de nuevos compuestos⁴. En este sentido, el desarrollo clínico puede ser considerado como un proceso en el que es posible diseñar, planificar, ejecutar, comparar y optimizar⁵.

Actualmente, en la realización de los ensayos clínicos existen tres elementos fundamentales a considerar: ciclos de tiempo (p. ej., tiempo requerido desde el inicio del ensayo hasta que se han reclutado todos los pacientes que requiere el protocolo), productividad (como número de enfermos incluidos por centro participante en el ensayo) y calidad (p. ej., evaluación de la exactitud y nivel de cumplimentación de la información registrada en los cuadernos de recogida de datos de los ensayos)⁶. Para conseguir el objetivo de completar los ensayos clínicos en el menor tiempo posible –manteniendo su calidad–, uno de los parámetros más importantes a tener en cuenta es la selección de investigadores y su eficiencia en la selección de pacientes.

El presente trabajo tiene como objetivos evaluar el grado de cumplimiento de los compromisos adquiridos por los investigadores y su eficiencia en la selección de enfermos para un ensayo clínico multinacional.

Pacientes y métodos

El ensayo clínico escogido era un estudio de fase 2, aleatorizado, de rango de dosis (4 dosis del fármaco en investigación), controlado con placebo, de grupos paralelos, en pacientes con asma. El tamaño de los bloques de aleatorización era de cinco. El estudio comprendía un total de 7 visitas por paciente, distribuidas entre un período de selección simple ciego con placebo de 4 semanas (2 visitas) seguido, tras la aleatorización, de un período de tratamiento de 8 semanas. Los pacientes debían cumplir una serie de criterios de inclusión/exclusión tanto al comienzo de la fase de selección como en el momento de la aleatorización, y debían recoger diariamente una serie de parámetros en una tarjeta diseñada al efecto. El estudio pretendía aleatorizar a un mínimo de 550 pacientes, con un objetivo de 10 pacientes por centro. Para garantizar este mínimo, se estimó que el compromiso inicial necesario sería de 690 pacientes, asumiendo que no todos los centros cumplirían el compromiso mínimo de 10 pacientes por centro, hecho constatado en varios ensayos similares (en cuanto a diseño y población de pacientes) realizados con anterioridad por nuestra compañía en los países participantes. La selección de investigadores se realizó por el personal de los departamentos médicos de la compañía en cada uno de los países participantes, siguiendo un procedimiento normalizado de trabajo común a todos ellos. El compromiso del número de pacientes a aleatorizar por país fue responsabilidad de los departamentos médicos del promotor de cada país, una vez que el protocolo se había discutido con los investigadores potenciales. El período de reclutamiento estimado fue de 18 meses (de abril de 1994 a octubre de 1995). El estudio tenía previsto suspender la inclusión de enfermos cuando se alcanzase la cifra de 550 pacientes aleatorizados, y así se comunicó a los investigadores antes del

TABLA I
NÚMERO DE ENFERMOS SELECCIONADOS Y ALEATORIZADOS POR PAÍS
Y GRADO DE CUMPLIMIENTO DEL OBJETIVO PREVISTO

Pais (n.º de centros participantes)	Objetivo de pacientes a aleatorizar (n)	Pacientes seleccionados: n (mediana)	Pacientes aleatorizados: n (mediana)	Pacientes aleatorizados/ seleccionados (%)	Media (DE) de pacientes aleatorizados/ centro [mediana]	Pacientes aleatorizados frente a objetivo por país (%)
A (4)	25	63 (10,5)	13 (2,5)	20,6	3,2 (1,8) [2,5]	52
B (4)	60	21 (5)	13 (2,5)	61,9	3,2 (1,7) [2,5]	22
C (1)	10	7 (7)	7 (7)	100	7 (NA) [7]	70
D (10)	60	54 (3,5)	32 (1)	59,2	3,2 (2,4) [1]	53
E (6)	65	72 (13)	60 (11)	83,3	10 (1,8) [11]	92
F (11)	150	201 (14)	171 (10)	85	15,5 (3,2) [10]	114
G (11)	70	155 (13)	99 (10)	63,9	9 (2,6) [10]	141
H (5)	80	77 (16)	54 (10)	70,1	10,8 (1,1) [10]	68
I (9)	80	90 (8)	68 (7)	75,5	7,6 (1,9) [7]	85
J (3)	30	53 (12)	26 (8)	49	8,7 (0,3) [8]	87
K (5)	60	43 (7)	21 (5)	48,8	4,2 (6,5) [5]	35
Total (69)	690	836	564	67,5	8,2 (2,8) [7]	81,7

Pacientes seleccionados: pacientes incluidos en la fase de selección; pacientes aleatorizados: pacientes incluidos en la fase de tratamiento doble ciego. NA: no aplicable.

inicio del ensayo. El ensayo clínico se realizó siguiendo las normas de buena práctica clínica.

A través del programa informático de seguimiento utilizado en nuestra compañía, se recogieron los siguientes datos: fecha de comienzo (entrega de medicación) del primer y último centro por país, fecha del final del estudio (última visita del último paciente), número de pacientes seleccionados y número de pacientes aleatorizados previsto (objetivo) y real, por centro y por país. Se definieron los centros como "cumplidores" cuando cumplieron con el compromiso adquirido con el promotor del estudio, es decir, aleatorizaron un número de pacientes igual o superior a 10, y como "no cumplidores" cuando el número de pacientes aleatorizados fue inferior a 10. Se definieron como "mejores" los países con 2 o más centros cumplidores, y como "peores" aquellos en los que todos los centros fueron no cumplidores. Se definió como "eficiencia" en el reclutamiento de enfermos por los centros al porcentaje de pacientes aleatorizados respecto a seleccionados: un centro es más "eficiente" cuanto mayor es este porcentaje.

Se ha realizado un análisis descriptivo de los datos con cálculo de medias y medianas para las variables cuantitativas (pacientes aleatorizados por centro y por país) y porcentajes para la variable cualitativa ("eficiencia"). Se efectuaron las siguientes comparaciones de "eficiencia" mediante la prueba de la χ^2 : centros cumplidores frente a no cumplidores de todos los países, y la misma

limitada a los países "mejores", así como de los centros no cumplidores de los países "mejores" frente a la "eficiencia" general de los países "peores". Para dichas comparaciones se calculó asimismo, la *odds ratio* (OR) (con los intervalos de confianza [IC] del 95 % correspondientes) mediante el método de Mantel-Haenszel. Se compararon las siguientes variables cuantitativas (medias) mediante la prueba de ANOVA de una vía: pacientes aleatorizados por centro entre centros cumplidores y no cumplidores en los países, "mejores" y pacientes aleatorizados por centro entre países "mejores" y "peores". El análisis estadístico se realizó mediante el programa EPIINFO 6.0 (CDC, Atlanta, GA, EE.UU.).

Resultados

En el ensayo clínico participaron 69 hospitales en los siguientes países: Alemania, Bélgica, España, Francia, Holanda, Italia, Reino Unido, Suecia, Suiza, Australia y Sudáfrica. Diez de estos países iniciaron el ensayo entre abril y mayo de 1994; el país restante lo comenzó en septiembre de ese mismo año. En septiembre de 1995 (sólo unas semanas antes de la fecha inicialmente prevista) se suspendió la inclusión de enfermos en el estudio al haberse aleatorizado el paciente 550; en ese momento, se había seleccionado un 48 % más de enfermos (n = 836) de los que se aleatorizaron (n = 564). La tabla I recoge los resultados

TABLA II
NÚMERO DE ENFERMOS SELECCIONADOS, ALEATORIZADOS Y EFICIENCIA
DE LOS CENTROS CUMPLIDORES Y NO CUMPLIDORES POR PAÍS

País	N.º de centros		Pacientes seleccionados (n)		Pacientes aleatorizados (n)		Pacientes aleatorizados/seleccionados (%)	
	CC	CNC	CC	CNC	CC	CNC	CC	CNC
A	0	4	0	63	0	13	0	20,6
B	0	4	0	21	0	13	0	61,9
C	0	1	0	7	0	7	0	100
D	1	9	20	34	15	17	75	50
E	4	2	63	9	54	6	85,7	66,6
F	6	5	163	38	145	26	89,0	68,4
G	6	5	123	32	89	10	72,4	31,3
H	3	2	57	20	40	14	70,2	70,0
I	3	6	49	41	42	26	85,7	63,4
J	1	2	10	43	10	16	100	37,2
K	0	5	0	43	0	21	0	48,8
Total	24	45	485	351	395	169	81,4*	48,1*

* $p < 0,001$; *odds ratio*, 4,7 (intervalo de confianza del 95 %, 3,4-6,5). Pacientes seleccionados: pacientes incluidos en fase de selección; pacientes aleatorizados: pacientes incluidos en fase de tratamiento doble ciego; CC: centros cumplidores (≥ 10 pacientes aleatorizados); CNC: centros no cumplidores (< 10 pacientes aleatorizados).

globales y por país sobre la selección de enfermos, cumplimiento del objetivo previsto y porcentaje de pacientes aleatorizados con respecto a seleccionados (“eficiencia”). Globalmente, el intervalo de pacientes seleccionados por investigador varió entre 1 y 44, y el de pacientes aleatorizados de 0 a 40. Sólo dos de los países cumplieron con el objetivo previsto. Diecisiete de los 69 centros (25 %) en 8 de los 11 países seleccionaron 58 pacientes, pero sólo aleatorizaron entre 0 y 1 por centro (7 en total); seis de estos investigadores pertenecían a 4 de los países “mejores” y 11 pertenecían a los 4 países “peores”.

En la tabla II se indica el rendimiento de los centros cumplidores y no cumplidores. Veinticuatro de los 69 investigadores (35 %) cumplieron el objetivo acordado. Estos centros se localizaron en 7 países, si bien sólo 5 de ellos tuvieron 2 o más centros de este tipo (países “mejores”). Los investigadores cumplidores ($n = 24$) incluyeron en el estudio un 70 % (395 de 564) del total de pacientes aleatorizados, mientras los otros 45 aportaron el 30 % (169 de 564) restante. Los investigadores cumplidores fueron, además, significativamente más eficientes que los no cumplidores.

En la tabla III se exponen los resultados de los centros cumplidores y no cumplidores en los 5 países “mejores”. Los centros cumplidores en

dichos países aleatorizaron 370 pacientes de 455 seleccionados (82,1 %; intervalo: 10-40 por centro; mediana: 13,5), “eficiencia” que resultó significativamente superior ($p < 0,001$) a la de los centros no cumplidores en esos mismos países (82 de 140; 58,6 %; intervalo: 0-9 por centro; mediana: 4). En estos 5 países se aleatorizaron un total de 452 pacientes (el 80,1 % del total) en 42 centros (media \pm DE de $10,7 \pm 0,1$ pacientes por centro), mientras que en los 4 países “peores” se aleatorizaron 54 pacientes (9,6 %) en 14 centros ($3,9 \pm 0,2$ enfermos por centro). El rendimiento medio fue 2,7 veces superior en los primeros ($p < 0,001$). Los centros no cumplidores de los países “mejores” presentaron una “eficiencia” significativamente mejor ($p < 0,01$) que la totalidad de centros de los 4 países “peores” (82 de 140; 58,6 % frente a 54 de 134; 40,3 %; *odds ratio* [OR], 2,0; IC del 95 %, 1,2-3,4).

Por último, hay que señalar que el 8 % (46 de 564) de los enfermos aleatorizados abandonaron el ensayo durante la fase de tratamiento: 23 de ellos (50 %) por acontecimientos adversos, y el resto por otras causas.

Discusión

En general, la inclusión de enfermos en ensayos clínicos es un problema más importante de lo

TABLA III
NÚMERO DE PACIENTES ALEATORIZADOS Y EFICIENCIA EN LOS CENTROS CUMPLIDORES Y NO CUMPLIDORES DE LOS PAÍSES "MEJORES" (AQUELLOS CON ≥ 2 CENTROS CUMPLIDORES)

Centros	n	Pacientes aleatorizados (n)	Media (DE) de pacientes aleatorizados/centro	Eficiencia: pacientes aleatorizados/seleccionados (%)
Cumplidores (≥ 10 pacientes aleatorizados)	22	370	16,8 (2,8)*	370/455 (82,1)**
No cumplidores (< 10 pacientes aleatorizados)	20	82	4,1 (3,1)*	82/140 (58,6)**

* $p < 0,001$; ** $p < 0,001$; *odds ratio*, 3,0 (intervalo de confianza del 95 %, 2,7-4,7); pacientes seleccionados: pacientes incluidos en fase de selección; pacientes aleatorizados: pacientes incluidos en fase de tratamiento doble ciego.

que los propios investigadores piensan, y siempre resulta más difícil de lo que en un principio se planeó^{7,8}. Los datos publicados indican que es infrecuente que un estudio reclute el número requerido de pacientes en el período de tiempo inicialmente previsto^{7,9-11}. Una revisión de los estudios promovidos por los National Institutes of Health de EE.UU. demostró que en el 66 % de los ensayos multicéntricos nunca se llegó a seleccionar el número de enfermos previsto¹². Así pues, en la mayor parte de los ensayos clínicos, muchos de los centros participantes son incapaces de seleccionar el número de enfermos según el calendario acordado; esto se debe a dos razones fundamentales: la selección de los investigadores participantes y las características del protocolo⁴. La selección correcta de los investigadores por parte de los promotores del estudio cobra, pues, una relevancia capital en su conducción. En este estudio se presentan algunos aspectos sobre el rendimiento y la selección de los centros en un estudio multicéntrico que no han sido descritos previamente, y que pueden ser de utilidad para quienes planifican la realización de este tipo de ensayos.

En nuestro estudio, sólo el 35 % de los investigadores cumplieron con el compromiso de aleatorizar, al menos, a 10 pacientes en el período de tiempo acordado; además, incluyeron el 70 % del total de enfermos requeridos por el ensayo. Las menores pérdidas prealeatorización de éstos (el 19 frente al 52 % en el resto de los centros) demuestran que, además, fueron significativamente más eficientes: los investigadores que más pacientes seleccionaron, lo hicieron con una mejor calidad. Hay que señalar, sin embargo, que el ensayo concluyó en el tiempo previsto gracias a la participación de centros no cumplidores.

Aunque desde la planificación del ensayo se previó que no todos los centros seleccionarían el número mínimo de pacientes previsto, el hecho de que la mayoría de los investigadores (2 de cada 3) no cumplieren con el objetivo acordado, y sobre todo que el 25 % sólo aleatorizaran entre 0 y 1 pacientes, indica que la selección de estos centros no se realizó correctamente. Otro hecho a destacar es que hubo centros no cumplidores en todos los países, incluso en aquellos considerados como "mejores", por lo que se puede afirmar que es un problema generalizado. Este es un asunto de difícil solución. Aunque las normas de buena práctica clínica de la Unión Europea especifican que es responsabilidad de los investigadores no sólo asegurar que disponen del personal, instalaciones y tiempo requeridos para completar el ensayo, sino que deben aportar datos retrospectivos de los pacientes que hubieran cumplido los criterios de selección de enfermos señalados en el protocolo, de forma que se pueda asegurar una adecuada tasa de selección¹³, hay que reconocer que esto último todavía no es una práctica común.

Aunque en la bibliografía se mencionan diversos métodos para mejorar la selección de enfermos en ensayos clínicos^{8,9,11}, lo cierto es que son pocos los trabajos en los que se evalúa la utilidad de varios métodos de selección de pacientes en un mismo ensayo¹⁴. A pesar de esto, los promotores tenderán a minimizar o eliminar las contribuciones ineficientes en un ensayo como, por ejemplo, cancelando los centros que no han aleatorizado un número determinado de pacientes una vez transcurrido cierto tiempo desde el inicio del estudio. Ello puede conducir a una cierta reducción en el número de países y/o centros potencialmente candidatos a participar en ensayos futuros y, por consiguiente, a una mayor competencia entre ellos.

Agradecimiento

Agradecemos al Dr. Antonio González la realización del análisis estadístico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dal-Ré R. Coste, eficiencia y próximo futuro del desarrollo de nuevos fármacos. *Med Clin (Barc)* 1997; 108: 621-628.
2. DiMasi JA, Seibring MA, Lasagna L. New drug development in the United States from 1963 to 1992. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 55: 609-622.
3. Drasdo AL, Halliday RG, Lumley CE, Walker SR. The strategy and management of successful global R&D. CMR 94-6R. Carshalton: Centre for Medicines Research, 1994.
4. Cutler S, Redmond C. Reducing drug development time –focus on patient recruitment. *Drug Inform J* 1995; 29 (Supl): 1.709-1.718.
5. Tassignon JP. Improving the drug development process. *Applied Clin Trials* 1995; 4: 20-32.
6. Barnett ST, James JA. Measuring the drug development process. *Applied Clin Trials* 1995; 4: 44-57.
7. Hunninghake DB, Darby CH, Probstfield JL. Recruitment experience in clinical trials: literature summary and annotated bibliography. *Controlled Clin Trials* 1987; 8 (Supl): 6-30.
8. Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. Fundamentals of clinical trials (2.ª ed.). Littleton: PSG Publishing Co. Inc., 1985.
9. Spilker B, Cramer JA. Patient recruitment in clinical trials. Nueva York: Raven Press Ltd., 1992.
10. Agras WS, Bradford RH. Recruitment: an introduction. *Circulation* 1982; 66 (Supl 4): 2-5.
11. Meinert CL, Tonascia S. Clinical trials: design, conduct, and analysis. Nueva York: Oxford University Press, 1986.
12. Charlson ME, Horwitz RI. Applying results of randomised trials to clinical practice: impact of losses before randomization. *Br Med J* 1984; 289: 1.281-1.284.
13. Commission of the European Communities. CPMP Working Party on Efficacy of Drugs. Good Clinical Practice for Trials on Medicinal Products in the E.C. III/3976/88-EN. Final. Bruselas, julio de 1990.
14. García-Losa M, Dal-Ré R, García-Méndez E. Improving patient recruitment in clinical trials: lessons from one multicentre study in asthma. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 39: 211-212.