



## EDITORIAL

### Estrategias de retención de pacientes en ensayos clínicos



### Patients' retention strategies in clinical trials

Pedro Mezquita Raya<sup>a,b,\*</sup>, Rebeca Reyes García<sup>b,c</sup> y Alejandra de Torres Sánchez<sup>d</sup>

<sup>a</sup> UGC Endocrinología y Nutrición, Complejo Hospitalario Torrecárdenas, Almería, España

<sup>b</sup> Servicio de Endocrinología, Clínica San Pedro, Almería, España

<sup>c</sup> Unidad de Endocrinología y Nutrición, Hospital Rafael Méndez, Murcia, España

<sup>d</sup> Coordinación de Ensayos Clínicos, Clínica San Pedro, Almería, España

La inclusión de pacientes es un factor clave en el éxito de un ensayo clínico. Una vez concluida esta fase crítica del estudio, surge otro reto de igual importancia, la retención de los sujetos incluidos. Independientemente del objetivo de los proyectos de investigación, la recolección de datos necesaria solo es posible si una cantidad adecuada y suficiente de los individuos seleccionados continúa participando a lo largo de toda la duración del ensayo<sup>1</sup>. Sin embargo, hay diversos motivos, más allá del diseño, del fármaco experimental o del tipo de estudio, que impiden que la retención alcance el 100% de la población inicial. Las pérdidas de seguimiento pueden deberse tanto a eventos relacionados con la salud, efectos adversos o fallecimientos, como a circunstancias personales de los sujetos incluidos, traslados fuera del área de trabajo de cada centro participante, imposibilidad de completar los procedimientos por incompatibilidad con una nueva situación laboral del sujeto, etc. Así pues, la permanencia de los individuos incluidos es esencial, tanto por motivos científicos como económicos. Si el grado de retención no es adecuado, el conjunto de datos a evaluar puede resultar insuficiente, ocasionar una disminución excesiva de la potencia estadística y/o introducir sesgos que invaliden el trabajo realizado<sup>2</sup>. Si el estudio efectuado no alcanza la validez prevista inicialmente tampoco será posible conseguir, en el caso de un fármaco experimental,

que su presentación a las autoridades regulatorias consiga un cambio en sus indicaciones u otros condicionantes para la utilización. Por tanto, la retención de los sujetos incluidos en un ensayo clínico es un aspecto crucial, especialmente en los estudios de larga duración, como ocurre, por ejemplo, en los estudios cardiovasculares en diabetes mellitus.

La fase de diseño de un ensayo clínico lleva implícita la determinación del tamaño muestral. En este cálculo de la población necesaria para un estudio se debe incluir una estimación de las posibles pérdidas de sujetos, de forma que se incremente el tamaño muestral respecto al necesario teóricamente, que es lo que conocemos como tamaño muestral ajustado a las pérdidas<sup>1</sup>. Si erramos en este proceso podríamos concluir el ensayo sin el número adecuado de pacientes, lo que implicaría una significativa pérdida de tiempo y recursos para pacientes e investigadores. Sin embargo, podría ocurrir que un ensayo con un diseño oportuno matemáticamente no alcance el nivel suficiente de retención de los sujetos incluidos, ya que hay motivos no controlables ni previsibles que podrían poner en riesgo la validez del estudio. En este breve editorial vamos a detallar las posibles estrategias de retención de pacientes en los ensayos clínicos, y nos centraremos en los estudios de media y larga duración. Se trata de un artículo de opinión, basado principalmente en nuestras experiencias personales, de nuestro centro actual y de otros en los que hemos trabajado anteriormente.

En primer lugar nos planteamos la siguiente pregunta: ¿por qué abandona un paciente un ensayo? Aparte de los

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [pmr.csp@gmail.com](mailto:pmr.csp@gmail.com) (P. Mezquita Raya).

motivos de retirada definidos en cada estudio, hay 2 posibilidades, causas independientes o causas dependientes del centro investigador. En la primera —las independientes— no suele haber medida que consiga la continuidad del participante, al centro solo le queda recoger en la historia, detalladamente, y reportar lo antes posible el motivo del abandono. Sería el caso del traslado de un paciente a otro lugar de residencia lejano o una, tan obvia, como el caso de fallecimiento del sujeto. ¿Seguro que no hay solución posible? En ocasiones, alguno de nuestros pacientes fue a vivir a otra ciudad y se consiguió su visto bueno para realizar las visitas restantes, financiación de desplazamientos por parte del promotor del estudio y el centro se adaptó a los horarios que implicaban sus traslados. Con este ejemplo pretendemos resaltar la importancia de no confundir una pérdida de seguimiento inevitable con una de causa evitable, sin olvidar que la retención tiene los límites que implica el seguimiento de las normas de buena práctica clínica<sup>3</sup>.

¿Cuándo comienza el riesgo de pérdida de seguimiento de un sujeto incluido en un ensayo clínico? Desde la primera visita. Esto motiva que las medidas de retención comiencen en este punto y que las estrategias se diseñen en la fase de preparación del protocolo, previamente a su inicio. En su mayoría deberían ser proactivas, reservando las reactivas para casos imprevistos, e iniciarse desde que el paciente llega al centro, en cada ocasión. Por ejemplo, una agenda mal gestionada, que conlleve salas de espera completas, retrasos en la atención o necesidad de recitación sin antelación suficiente generará rechazo que podría concluir en abandonos evitables. Por otra parte, el equipo investigador debería valorar sus barreras, recursos y tiempo disponible, para adaptarse a sus posibilidades, evitando implicarse en más proyectos de los que puede completar con éxito.

En el momento de la inclusión los pacientes pueden percibir beneficios<sup>4</sup> tales como el acceso a fármacos innovadores, recibirlos para indicaciones aún no aprobadas o una mayor disponibilidad de recursos, por ejemplo, tiras reactivas de glucemia capilar y cetonemia sin restricciones<sup>5</sup>, acceder a técnicas de medición no rutinarias, como la monitorización continua de glucosa, o la posibilidad de contactar con los investigadores para resolver todas las dudas o situaciones que puedan surgirles. Sin embargo, también dudarán por los posibles inconvenientes de ser un sujeto experimental, la incertidumbre sobre los posibles efectos terapéuticos, la asignación del tratamiento al azar y su falta de conocimiento, tanto del tratamiento a estudiar como de lo que se requiere de ellos como participantes de un ensayo clínico. El equipo sanitario debe ganarse la confianza del sujeto, resolviendo sus dudas, enumerando todas las actividades que se llevarán a cabo en el estudio y repetir estas explicaciones tantas veces como se requiera, durante toda la evolución del estudio. La selección del sujeto es un factor crítico; si tras las explicaciones recibidas no está claramente convencido de su participación no debería ser incluido<sup>6</sup>, ya que sus dudas podrían resurgir y motivar diversos problemas, falta de adherencia, visitas perdidas e incluso su abandono. En ocasiones la fase inicial de explicaciones ha requerido varias horas, varios días, reexplicación a otra persona de su confianza, familiar, no sanitario, sanitario, e incluso miembros de un comité ético o, en una ocasión, su abogado.

En la futura retención es fundamental la selección del ensayo a participar. Es imprescindible no solo evaluar el fármaco a estudiar, también la frecuencia de las visitas, duración, procedimientos a realizar, medidas de rescate, etc. Por otra parte, contar con un equipo investigador adecuado, formado, motivado y con experiencia es otro factor decisivo. Las estrategias deben mantener el interés del paciente, pero también el del personal implicado. Una de sus motivaciones es la posibilidad de adquirir experiencia con nuevos fármacos, otra es la de atender a sus pacientes de una forma más personalizada de lo que permite la práctica habitual, con menor límite en tiempo y recursos. Solo si la respuesta conjunta de todo el equipo investigador es positiva debería participarse en el estudio. En nuestro caso nos implicamos en un proyecto si disponemos de la infraestructura necesaria y si, tras estas deliberaciones, valoramos que se le propondría participar, en caso de presentar los criterios predefinidos, a alguno de nuestros conocidos, familiares o a nosotros mismos.

En nuestra opinión los motivos principales por los que el sujeto permanece en el estudio son la confianza del paciente en el equipo investigador, que debe mantenerse proactivamente, visita a visita, una monitorización más cuidadosa, el trato personalizado y cercano, la posibilidad de contactar con sus investigadores mediante teléfonos 24/7, más los efectos que perciben<sup>7</sup>. Diversas publicaciones han concluido que es frecuente que los sujetos incluidos en un ensayo clínico obtengan resultados que exceden las expectativas previstas para el tratamiento en estudio<sup>8</sup>.

Aparte de las estrategias expuestas previamente, la participación del paciente puede reportarle otras ventajas, no esenciales, pero que ayudan a su retención durante el estudio. Por parte del centro, la elaboración de un informe completo, que incluya sus antecedentes, diagnósticos, tratamientos, evolución y resultados les facilitará revisiones y consultas con otros profesionales sanitarios. También ofrecer bebidas o snack, por cortesía (café, refrescos light,...) o necesidad (p.e: bebidas azucaradas en caso de hipoglucemia). Por parte del promotor, habitualmente, se ayuda a la permanencia del paciente mediante diversas facilidades que incluyen la financiación de su traslado a las visitas, del desayuno o comidas, si se requiere, más material que ayude a cumplir procedimientos y/o adherencia (podómetros, despertadores, diarios de glucemia o dieta, bolsas para el transporte de medicamentos termosensibles...). En algún estudio a largo plazo nuestro centro organizó, con financiación del promotor y aprobación del comité ético correspondiente, cursos de cocina para personas con diabetes, que fueron valorados muy positivamente por los pacientes e incluso se tradujeron en mejorías en sus parámetros de seguimiento.

En conclusión, la retención del paciente es fundamental para el éxito del ensayo clínico<sup>9</sup>. Su planificación debe comenzar antes de iniciar cada estudio y aplicar la estrategia diseñada en cada visita del mismo. Finalmente, el centro dependerá de su capacidad de retención, ya que afectará a su futura capacidad de inclusión, los pacientes frecuentemente solicitan ser avisados para futuros proyectos, el 95% volverían a participar en otro estudio según algunas estimaciones<sup>10</sup> e incluso ayudarán a contactar con otros posibles candidatos, sus familiares, vecinos o amigos.

## Bibliografía

1. Szklo M, Nieto FJ. *Epidemiology-Beyond the basics*. Boston, MA: Jones and Bartlett Publishers; 2004.
2. Fewtrell MS, Kennedy K, Singhal A, Martin RM, Ness A, Hadders-Algra M, et al. How much loss to follow-up is acceptable in long-term randomised trials and prospective studies. *Arch Dis Child*. 2008;93:458–61.
3. Normas de buena práctica clínica (CPMP/ICH/135/95). Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2008 [consultado 19 Jul 2015]. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionBPC/docs/guia-BPC\\_octubre-2008.pdf](http://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionBPC/docs/guia-BPC_octubre-2008.pdf)
4. 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.
5. Menéndez Torre E, Tartoñ García T, Ortega Millán C, Fornos Pérez JA, García Mayr R, López Fernández ML. Recomendaciones 2012 de la Sociedad Española de Diabetes sobre la utilización de tiras reactivas para la medición de la glucemia capilar en personas con diabetes. *Av Diabetol*. 2012;28:3–9.
6. Shumaker SA, Dugan E, Bowen DJ. Enhancing adherence in randomized controlled clinical trials. *Control Clin Trials*. 2000;21(S5):226S–32S.
7. Cassidy EL, Baird E, Sheikh JI. Recruitment and retention of elderly patients in clinical trials: Issues and strategies. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2001;9:136–40.
8. Ellis PM. Attitudes towards and participation in randomised clinical trials in oncology: A review of the literature. *Ann Oncol*. 2000;11:939–45.
9. Brueton VC, Tierney J, Stenning S, Harding S, Meredith S, Nazareth I, et al. Strategies to improve retention in randomised trials. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;12:MR000032.
10. Report on Study Participant Experiences. 2013 Perceptions & Insights Study. Public and patient perceptions of clinical research. Boston, MA: The Center for Information and Study on Clinical Research Participation (CISCRP); 2013 [acceso 19 de julio de 2015]. Disponible en: <https://www.ciscrp.org/wp-content/uploads/2014/01/2013-CISCRP-Study-Study-Participant-Experiences.pdf>