

**Actitud Frente A Los Ensayos Clínicos: Perspectiva De
Los Sujetos Investigados En Una Comunidad Con
Recursos Limitados**

Autor: Jorge Velasco Zamora

Director de tesis: Ezequiel Klimovsky

INDICE

	Pág.
Abreviaturas	3
Resumen	4
Introducción	8
Racionalidad y justificación	15
Hipótesis	16
Objetivo primario	16
Objetivos secundarios	16
Metodología	17
Población y muestra	17
Procesos del protocolo del ensayo clínico	18
Sitio de investigación y área geográfica	20
Método	21
Resultados	25
Discusión	66
Conclusiones	86
Anexo I	91
Anexo II	93
Bibliografía	100

ABREVIACIONES

AR: Artritis Reumatoidea

PCR: Proteína C Reactiva

ESD: Eritrosedimentación

TBC: Tuberculosis

CRF: Case Report Form

IVRS: Interactive Voice Response Sistem

ACR: Americam College of Rheumatology

RESUMEN

Introducción:

La perspectiva del sujeto investigado frente a los ensayos clínicos es motivo de estudio y discusión en países centrales. La visión de los pacientes involucrados en protocolos farmacoclínicos no es considerada con frecuencia en los países con recursos económicos limitados.

Objetivos:

Evaluar el nivel de satisfacción de sujetos participantes en ensayos clínicos realizados en el conurbano bonaerense y comparar sus resultados con los surgidos de estudios similares en países centrales.

Material y Métodos:

Fueron evaluados 43 pacientes con Artritis Reumatoidea participantes en tres ensayos clínicos con la misma molécula, aunque con diferentes diseños. Los ensayos clínicos se llevaban adelante en una institución privada del sudeste del conurbano bonaerense (Quilmes).

Se empleó como modelo un cuestionario semiestructurado utilizado por Madsen y Col en el que se evaluaron diferentes aspectos tales como la actitud de los sujetos frente a los ensayos clínicos, randomización y ceguera, razones por las que participa, presión por participar, evaluación de su intervención, participación futura y visión de los médicos investigadores. El estudio fue transversal, no experimental y de análisis cuantitativo aunque al incorporar un área de texto libre en las encuesta permitió cierto rasgo de evaluación cualitativa.

Los resultados fueron contrastados con los obtenidos por Madsen y su equipo.

Resultados:

Los pacientes se hallaban involucrados en un ensayo clínico durante un tiempo excepcionalmente prolongado: mediana 30 meses (DS 9.95). La edad promedio fue de 58 años, el 86% eran mujeres. Poco más de la mitad habían completado la educación primaria, el 34,9% poseían primario incompleto. Nueve de cada diez sujetos entrevistados participaba por primera vez de un ensayo clínico.

La opinión acerca de investigar con fármacos fue muy positiva en el 60.5% y positiva en el 34.9%, resultado mayor al observado en la encuesta de Madsen la que mostraba un tercio de respondedores "con reservas". El empleo del método científico en la evaluación de nuevos medicamentos fue considerada siempre necesaria en el 76.7%, resultado similar al obtenido en la encuesta de referencia.

La randomización en el diseño del estudio se consideró positivo en el 79.1%, un sugestivo 20% no comprendió la pregunta tanto en nuestro grupo como en el de referencia. La opinión positiva de la "ceguera" fue del 76.7%, en tanto que esta opinión se hallaba presente en poco menos que un tercio del grupo comparador.

El deseo de estar tratado con un nuevo medicamento fue muy importante en el 65.1%. Estar estrechamente controlado por su enfermedad fue un factor considerado muy importante al momento de tomar la decisión de participar en el estudio en el 88.4% de

los encuestados. El 97.7% consideró muy importante tener una buena relación con el equipo médico, en el grupo europeo este porcentaje era francamente inferior: 9.4%. El deseo de ayudar a futuros pacientes fue considerado muy importante en el 81.4%.

El padecimiento de la AR le generó mucha presión al 46.5% y ninguna al 39.5%. La ausencia de tratamientos no provocó presión en el 44.2% y mucha al 34.9%.

La satisfacción frente a la información suministrada fue del 95.3%, el 90.7% no tuvo dudas, resultados que se enmarcan en los observados en la literatura internacional. El 65.1% consideró que el tiempo que le lleva participar en el estudio es el adecuado y el 30.2% tenían más tiempo disponible, tal como lo esperaban en el 53.5%, el resto se dividió entre mayor o menor a lo esperado.

La impresión general de su participación en el estudio fue muy positiva en el 69.8% y positiva en el 27.9%. El elevado nivel de satisfacción en la participación está en línea con trabajos publicados previamente en países centrales. La opinión de los encuestados cambió de manera positiva (respecto de la opinión al inicio) en el 72.1%. En el grupo de Madsen tres cuartos de sus entrevistados no habían cambiado de opinión respecto a la que ya poseían. El 90.7% volverían a repetir la experiencia si fueran invitados nuevamente a participar y el 97.7% lo recomendaría a un familiar o amigo cercano.

El 83.7% de los encuestados consideró que el deseo de hallar nuevos medicamentos y ayudar a los pacientes motivaban a la participación de los investigadores. El 69.8% y el 79.1% consideró que promover sus propias carreras y aumentar sus conocimientos eran respectivamente los motivos de participación de un investigador.

Conclusiones:

Se encuestó a un grupo de pacientes involucrado en ensayos clínicos en el conurbano bonaerense de acuerdo a un modelo propuesto por Madsen. Los resultados fueron comparados con los obtenidos por este autor.

La opinión favorable respecto de la importancia de investigar con fármacos fue francamente elevada coincidiendo con la literatura internacional y superior a las obtenidas de población sana o enferma no participante de ensayos clínicos. La satisfacción por el empleo del diseño científico fue alta, aunque un sugestivo 20% no comprendió la pregunta a pesar del tiempo en el que hallaban participando en un estudio. Aparece en primer término entre los argumentos de participar en un ensayo clínico la relación con el equipo médico no observado en otras encuestas lo que podría responder a factores culturales, sanitarios o afectivos. Si bien no se observó presión externa por participar el padecimiento de su enfermedad y la ausencia de medicación adecuada jugó un papel importante en esta decisión.

La cantidad de información suministrada fue considerada altamente satisfactoria, hallazgo similar a los de otras encuestas. Sin embargo, pudo evidenciarse cierta dificultad en la comprensión del tiempo que implicaba participar en el protocolo. En línea con hallazgos publicados la satisfacción del sujeto investigado no supondría comprensión de los alcances del estudio.

La satisfacción general fue elevada, si bien la permanencia prolongada en el estudio y el estrecho control médico podría explicarlo, la dramática respuesta terapéutica al fármaco no puede descartarse como otro factor que contribuye a la positiva percepción de los ensayos clínicos de los sujetos encuestados.

La imagen que poseen de los médicos investigadores estuvo fuertemente relacionada tanto a factores altruistas como de auto-interés.

En general los resultados obtenidos están en línea con los observados en la literatura internacional surgida de países desarrollados avalando nuestra hipótesis.

Considerando la fuerte, constante y renovada influencia mediática sobre la población general y la necesidad de estudios clínicos en una población con pautas culturales diferentes obliga a la exploración sistemática del sujeto investigado.

INTRODUCCIÓN:

Marco conceptual

El desarrollo de tecnologías terapéuticas o diagnósticas innovadoras es demandado por la población mundial con el objeto de satisfacer las necesidades de identificación rápida y segura de tratamientos para las diferentes afecciones que la compromete, así como de resolverlas o, al menos, mitigarlas, acotando su morbimortalidad.

Las moléculas deben superar con éxito las etapas tempranas de investigación, denominadas fases 0 o preclínicas, (en las que son observadas en estudios *in vitro*, *in vivo* o *in sílice*) para luego enfrentar las fases clínicas que, necesariamente, involucran la participación de seres humanos.

Este aspecto, imprescindible e ineludible, asienta sus bases en una racionalidad que no resiste ser discutida: la información recibida en las fases preclínicas es insuficiente e inadecuada para poner a disposición de la comunidad las moléculas allí evaluadas.

Es durante las fases clínicas cuando estas afrontarán su más trascendente desafío: enfrentarse por primera vez con un ser humano. Dicha empresa, que como quedó expresado se construye a partir de las necesidades de la comunidad y de la racionalidad de su justificación, también es concebida a partir de la bioética; y así lo expresa claramente

el punto 4 de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial¹.

“El progreso de la medicina se basa en la investigación, la cual, en último término, tiene que recurrir muchas veces a la experimentación en seres humanos”

La demostración de que un fármaco es seguro y eficaz se realiza a través de la metodología científica, cuyos diseños establecen sus propias reglas, a las que deben ajustarse todos los protagonistas involucrados en el desarrollo del medicamento. De otra manera, no solamente los resultados serían cuestionables sino que establecerían una conducta no ética^{1, 2}. Tal demostración de eficacia y seguridad se intenta a través de los ensayos clínicos que definiremos, siguiendo a la Disposición 5330/97 de ANMAT³:

“...un estudio sistemático, siguiendo en un todo las pautas del método científico en seres humanos voluntarios, sanos o enfermos realizado con medicamentos y/o especialidades medicinales con el objeto de descubrir o verificar los efectos y/o identificar reacciones adversas del producto en investigación y/o estudiar la absorción, distribución, metabolismo (biotransformación) y excreción de los principios activos con el objeto de establecer su eficacia y seguridad.”.

Como es de esperar, el objetivo de dichos estudios es el de aproximarse a la *verdad inferencial*, esto es, obtener información de tal calidad que permita deducir que el fármaco estudiado tendrá una determinada eficacia y seguridad al ser empleado en toda la población con la patología para la que fue desarrollado. Está claro que debemos ajustarnos al método científico siguiendo sus pautas, las que proponen diferentes modelos de evaluación. Uno de ellos es el “estudio clínico en el curso del cual se compara el resultado terapéutico de un tratamiento

con respecto a un tratamiento de referencia o a un placebo. Un estudio de este tipo comprende el empleo de un grupo control”². Nos referimos a los estudios clínicos controlados.

Este modelo científico busca obtener conocimiento generalizable y previsiblemente difiere del modelo convencional de atención médica⁴, aunque asienta sus bases en esta. Siguiendo a Chalmers (citado por Miller⁴) “La práctica de la medicina es en efecto la conducción de una investigación clínica...Cada médico asistencial conduce ensayos clínicos diariamente en tanto ve pacientes. La disciplina de la investigación conocida como ensayos clínicos es la formalización de este proceso diario”

Sin embargo, la medicina asistencial ayuda a proveer a los pacientes individuales cuidados óptimos. El riesgo de las pruebas diagnósticas y terapéuticas está justificado por el potencial beneficio para el paciente. En contraste con esto, la investigación clínica se desarrolla con el objeto de responder incertidumbres científicas a fin de producir conocimiento generalizable. La primera de ellas intenta beneficiar a un paciente determinado, en tanto la segunda lo busca en futuros pacientes mejorando los estándares de diagnóstico y tratamiento.

Los ensayos clínicos *randomizados* difieren fundamentalmente de la medicina asistencial en su propósito, métodos y justificación de riesgos. Persiguiendo responder una hipótesis planteada, los ensayos clínicos con frecuencia emplean un diseño que requiere del uso de *placebo* a fin de confirmar la acción terapéutica o eventos adversos de un fármaco en desarrollo; la técnica del *doble ciego* y la *asignación aleatoria* de la rama de estudio intentan disminuir la influencia del sesgo; la selección del paciente a través de criterios de inclusión/exclusión (el médico elige al paciente y no viceversa como ocurre en asistencia) homogeniza la población a ser estudiada. Con frecuencia se requiere de la realización

de períodos de *wash-out* previos, estudios diagnósticos y de evaluación no siempre necesarios, más allá del propósito del estudio, o la restricción de otras medicaciones concomitantes o un esquema terapéutico estricto. Se intentó enumerar solo algunas de las características más llamativas del seguimiento de un protocolo de investigación pero que claramente marcan diferencias respecto de la medicina asistencial.

En este contexto es esperable que el paciente se enfrente por primera vez a un ensayo clínico sin conocimiento previo, no solo de las características metodológicas del mismo, sino de los conceptos racionales, científicos o éticos que lo sustentan. Su autonomía está amenazada toda vez que la comprensión es el eje central de la misma. Una persona autónoma es aquella capaz de deliberar acerca de sus metas personales y actuar en el sentido de tales deliberaciones ⁵. Para ello, es imprescindible obtener el consentimiento consciente de los involucrados en investigación, pilar fundacional del respeto por las personas. En los últimos años, el interés se ha centrado en la calidad de la comprensión por parte del sujeto, desplazando el foco de la obligación del investigador a exponer información ⁶. Así el proceso consciente puede ser analizado comprendiendo tres elementos: información, comprensión y voluntariedad.

Al modelo atípico de atención médica que representan para los pacientes los ensayos clínicos debemos sumarle la ausencia de organismos públicos o privados encargados de divulgar las características de los mismos. Por otro lado, los trágicos sucesos ocurridos en 1999 y 2000, por citar algunos de ellos, con voluntarios participantes en ensayos clínicos (ej. Gage Stevens, Jesse Gelsinger, Ellen Roche) tuvieron una amplia cobertura en los medios de difusión. No solo los investigadores y la industria farmacéutica se hallan expuestos a la opinión pública, sino también los organismos regulatorios e incluso los comités independientes de ética ^{7, 8}. Nuestro país no escapó a escándalos de conducta o fraude

en ensayos clínicos, también con una profusa cobertura en los medios públicos de difusión. Tampoco los best seller literarios eluden el atractivo del *thriller* farmacéutico, ejemplos de ello son *The Constant Gardener*⁹ de John Le Carré o *El Código de Nuremberg*¹⁰ del argentino Alfredo Abarca. Este género se ha transformado en un clásico de la narrativa universal. La industria cinematográfica también reflejó en sus guiones la mala conducta en investigación farmacoclínica (Ej. *El fugitivo*, 1993, dirigida por Andrew Davis y actuada por Harrison Ford).

A pesar de los millones de pacientes que se hallan participando voluntariamente en ensayos clínicos en todo el mundo, la necesidad científica de que así sea, la dinámica discusión de bioética aplicada a la investigación farmacoclínica, etc; la difusión pública continua ocupándose de casos (reales o de ficción) de aventuras fraudulentas en la conducción de pruebas clínicas farmacológicas que involucran a seres humanos. Es esperable que la noticia impactante sea privilegiada por los medios de prensa, ora el escándalo, ora la *sorprendente droga que cambiará nuestro futuro*. Como fuere, el imaginario público adquiere forma a partir de los medios de difusión masiva.

Pero también le llega otra información por estas vías: la promoción a través de la radio, televisión, medios gráficos e Internet en los que se anuncia el enrolamiento a diferentes ensayos clínicos¹¹. De acuerdo a una encuesta realizada por HarrisInteractive¹² en EEUU en la que se evaluaron 6000 respuestas el 69% conocía información a través de diferentes medios masivos. Además, 1 de cada 7 adultos encuestados había sido informado por sus propios médicos acerca de ensayos clínicos en los que podría participar. De acuerdo a estos resultados el 94% consideró que la investigación clínica era importante para la evolución del conocimiento científico, pero menos del 20 % la consideró una opción válida para tratar sus afecciones. En 2004, en Estados Unidos, menos del 10% de los pacientes que ingresan a un ensayo

clínico son derivados por médicos; de lo que se deduciría que más del 90% de los pacientes reclutados llegan de la comunidad solo con la información ofrecida por ella ¹³.

No sorprendería, entonces, que entre el 70 y el 90% de los ensayos clínicos haya extendido sus períodos de randomización o fallado en obtener el número suficiente de sujetos ^{14, 15}.

Un estudio señaló que la visión, en términos de seguridad, de los ensayos clínicos se mostró con diferencias según las etnias que se encuestaban. En tanto alrededor del 17% de los blancos y latinos opinaba que los estudios clínicos no eran seguros, esta cifra se elevaba a entre el 25 y 35% cuando los que respondían eran de origen asiático o negros respectivamente ¹². Otra encuesta, esta vez europea, sobre 2339 respondedores el 69% afirmó que participaría de un ensayo clínico (aunque solo 6 al 7% lo hizo). El 71% no estaba seguro de la protección de los comités de bioética o del proceso de consentimiento informado, después de explicarles las medidas de protección el 42 % opinó que sería más probable que participara de una investigación ^{16, 17}.

Los resultados no sorprenden, el potencial sujeto de investigación se enfrenta al complejo mundo de los ensayos clínicos con un bagaje de información contradictoria y confusa. Algunos opinan que el problema es de tal magnitud que es imprescindible clarificar a la opinión pública respecto de los alcances de los ensayos clínicos con fármacos en desarrollo con el apoyo de organizaciones no gubernamentales, el estado y la industria farmacéutica ¹⁸.

Se torna indispensable explorar la perspectiva de los sujetos participantes en ensayos clínicos toda vez que, a pesar de la información que deben recibir previo a su ingreso, a través del proceso de consentimiento informado, la imagen que ellos poseen de la investigación

biomédica puede verse distorsionada por los motivos enumerados más arriba.

En el pasado la mayoría de los ensayos clínicos se realizaban en Estados Unidos y Europa, pero el creciente volumen de productos en investigación ha obligado a la industria farmacéutica a poner su atención en otras regiones. Recientemente Latinoamérica se ha convertido en un área de interés renovado en investigación ^{19, 20}. Esta región ofrece acceso a pacientes con diversas patologías, ambiente regulatorio y bioético adecuados e investigadores bien entrenados. En los últimos 5 años la inversión en investigación farmacoclínica en regiones emergentes ha crecido entre el 45 y 60% anualmente ¹⁸. Esta “mirada” de los patrocinantes a los países en desarrollo motivó (y continúa haciéndolo) fuertes debates bioéticos vinculados a los estándares de calidad, las poblaciones vulnerables, la autonomía o la relación médico paciente (paternalismo) entre otras cuestiones ^{21, 22}.

Surge, entonces, la necesidad de conocer más acerca de la actitud que tienen los pacientes involucrados en ensayos clínicos realizados en nuestro país.

Con este objetivo se realizó una búsqueda bibliográfica en Nacional Library of Medicine (PubMed) ²³ la que abarcó el período 1990 – 2005, utilizando los siguientes descriptores:

Attitudes, perceptions, perspectives, satisfaction, clinical research, clinical trials, subjects, patients, developing, ascending, emergent, countries, regions, Latin America, Argentina.

Asimismo, se exploró en el sistema LILACS (Literatura Latino Americana y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud) de la Biblioteca Virtual en salud de BIREME ²⁴ empleando los mismos descriptores en castellano. Los términos fueron combinados entre sí a fin de hacer más

exhaustiva la pesquisa. La búsqueda no arrojó resultados positivos respecto de bibliografía de estudios en este sentido.

Racionalidad y justificación

En resumen, se identifican varios aspectos de interés que conforman el marco conceptual de la presente tesis, estos incluyen:

a.- La evaluación del desarrollo de nuevos fármacos involucra necesariamente la participación de seres humanos.

b.- La confusa y contradictoria información sobre ensayos clínicos a la que se ve expuesta la población tanto por el mundo científico como por los medios de difusión forma parte de una cultura globalizada.

c.- Existe un interés creciente en efectuar ensayos clínicos en Latino América.

d.- No se halló bibliografía en los buscadores habituales que muestre la perspectiva de sujetos investigados en nuestra región ni su comparación con resultados de encuestas realizadas en países desarrollados.

Hipótesis:

Los pacientes sometidos a protocolos de investigación clínica en un centro de la provincia de Buenos Aires, Argentina muestran el mismo nivel general de satisfacción que los descriptos en países centrales.

Objetivo primario:

- Explorar las diferentes actitudes frente a los ensayos clínicos de sujetos sometidos a tratamientos con medicación en desarrollo que estén actualmente participando en una región del conurbano

sur de la provincia de Buenos Aires y compararlas con las descripta en la bibliografía internacional

Objetivos secundarios:

- Identificar información, tales como la presencia de dudas, que nos permita mejorar nuestra actitud frente a los sujetos investigados
- Conocer más acerca de la información que los pacientes poseen respecto de temas tales como ceguera y randomización.

METODOLOGIA

Diseño: no experimental y transversal o transeccional, no existen ni manipulación intencional ni asignación al azar, pues los sujetos investigados ya pertenecían a un grupo determinado (pacientes participantes de un ensayo clínico) y se investigan datos en un solo momento y en un tiempo único, con el objetivo de describir variables y analizar su incidencia o interrelación en un momento dado. La investigación es *ex post-factum*, el diseño se caracteriza por identificar, observar y describir las variables, sin posibilidad de manipularlas. La locución latina significa “a partir de lo ya sucedido”. El estudio es de tipo cuantitativo, aunque al incorporar libre opinión de los pacientes posee cierto rasgo de análisis cualitativo.

Los resultados fueron comparados con los obtenidos por Madsen y Col²⁸. Para el análisis comparativo de ambas poblaciones se empleó el método del chi cuadrado y prueba de t, considerando significativo un valor de p menor o igual a 0.05

Población y muestra:

La muestra fue no probabilística o dirigida ya que la elección de sujetos u objetos quedó a criterio del investigador. Se encuestó durante los meses

de marzo, abril, mayo y junio del 2005 un grupo de 43 pacientes con Artritis Reumatoidea. Estos participan en tres ensayos clínicos (uno fase II y dos fases III) con la misma molécula, un agente modificador de la respuesta biológica de la actividad de la enfermedad. Fueron invitados a participar la totalidad de pacientes randomizados en los tres protocolos.

Fueron excluidos pacientes con la misma patología pero que se hallaban en proceso de selección y pacientes randomizados pero en la que se ensayaban fármacos para otra afección. De manera que la población se hallaba constituida por un grupo homogéneo de pacientes en términos de compartir la misma patología, los mismos procedimientos y la misma molécula.

Los principales criterios de inclusión de estos tres protocolos se hallaban vinculados a la actividad de la enfermedad medida con parámetros clínicos, tales como el número de articulaciones inflamadas y doloridas, escalas de dolor o químicos: presencia de PCR y ESD por encima de determinados valores; estos, los denominados índices ACR ²⁵, fueron reevaluados durante todo el protocolo como parámetro de respuesta terapéutica. La ausencia de respuesta al tratamiento convencional fue otro de los criterios que debía estar presentes al momento de la selección. Estos iban dirigidos a identificar pacientes no respondedores al tratamiento habitual de su afección.

Asimismo, los criterios principales de exclusión consideraban la necesidad de descartar enfermedades infecciosas activas, en particular TBC o infecciones crónicas y patologías neoplásicas especialmente de mama en virtud de los hallazgos de las fases preclínicas.

Los criterios de inclusión/exclusión obligaban a realizar una serie de procedimientos semiológicos y complementarios tales como examen

físico, análisis de sangre, reacción de Mantoux, radiografías de tórax y de manos, electrocardiogramas y mamografías.

La toma del consentimiento informado se realizó siguiendo las pautas establecidas por los procedimientos operativos del sitio. Estos establecen, siguiendo normas regulatorias y guías bioéticas, la discusión de los alcances del protocolo con el paciente y el testigo, así como otorgar tiempo suficiente para la discusión del mismo evacuando todas las dudas que surgieran. Tal proceso se documentó debidamente con las firmas del consentimiento y en la historia clínica de los pacientes.

Cabe destacar que el proceso del consentimiento informado comenzó, en rigor, en reuniones previas con los pacientes que poseían criterios de selección en consultas anteriores. Se los invitó a participar, junto a un familiar o amigo, a charlas informativas conjuntas en las que se discutieron diferentes aspectos de la enfermedad, los tratamientos disponibles, los ensayos clínicos (conceptos de randomización, ceguera, droga en investigación, ANMAT, comités de ética, etc), la medicación a evaluar y, por fin, el protocolo con los diferentes procedimientos ajustados a su cronograma. A los que estuvieran interesados en el estudio se los invitó a participar en una reunión privada a fin de evacuar mayores dudas.

Los pacientes elegibles para estos protocolos fueron randomizados a través del sistema computarizado de llamados telefónicos (IVRS). Una vez incluidos los pacientes fueron asignados a recibir la molécula en estudio o el placebo. La medicación (o el placebo) fue infundida por vía intravenosa cada 14 días el primer mes y posteriormente cada 28 días. Las infusiones duran 30 minutos y se realiza control de signos vitales antes, durante y después de la administración del fármaco o del comparador. En cada visita se realiza extracción de sangre y anualmente se repiten las radiografías y mamografías.

Todos estos procedimientos obligan a una visita mensual del paciente, si perjuicio de las consultas que se consideren necesarias durante del mes.

En un principio los tres protocolos eran doble ciego versus placebo, en ningún caso se suspendía la medicación de base (diseño add on). Pasado un período variable, según el protocolo, todos los pacientes ingresaron en una fase abierta en la que se eliminó la rama placebo. Al momento de realizarse la encuesta todos los pacientes se hallaban recibiendo la medicación activa, esto es, en fase abierta.

Sitio de investigación y área geográfica.

El sitio de investigación es un establecimiento médico privado, especialmente diseñado y construido para la asistencia, docencia e investigación. Posee áreas específicamente destinadas al guardado de historias clínicas y CRF, droguero, hospital de día, mini laboratorio para el proceso de muestras biológicas y su posterior envío al laboratorio central o local, consultorios con los implementos y ambiente necesarios para el examen físico y toma del consentimiento informado en condiciones adecuadas.

El personal que trabaja en el área de investigación lo hace a tiempo completo y, de acuerdo a los procedimientos operativos de sitio requieren capacitarse en forma permanente. Asimismo, cuenta con un Comité de Ética Institucional “GCP compliant”.

El edificio se halla en un área céntrica del partido de Quilmes, con fácil acceso por transporte público o privado desde cualquier área de partidos vecinos.

El partido de Quilmes está ubicado en el sur este del Gran Buenos Aires a 17 km de la Capital Federal, recostado sobre el Río de la Plata y con una población de 518.723 habitantes en 125 km² ²⁶.

Método:

Con aprobación previa del protocolo y de su consentimiento informado por el Comité de Ética Institucional todos los pacientes firmaron un ejemplar de aquel (ANEXO I) antes de responder el cuestionario. Las encuestas fueron auto administradas respetando el anonimato y evitando recibir ayuda o comentarios por parte del personal del sitio a fin de obviar el sesgo de cortesía o influir sobre sus respuestas.

El cuestionario (ANEXO II) se realizó adaptando el empleado por Madsen y col ^{27, 28, 29}. El mismo evalúa:

1. Datos demográficos: se interrogó acerca de edad, escolaridad, ocupación y estado de salud previo al ingreso al ensayo clínico

2. Participación previa: En caso afirmativo se intentó explorar si su participación no cambió su opinión o bien lo hizo en forma positiva o negativa.

3. Opinión frente a los ensayos clínicos: se exploró la actitud frente a la investigación con fármacos, la necesidad de evaluarlos utilizando métodos científicos, la sensación general de estar participando, la actitud frente a un familiar cercano que desea participar,

4. Ceguera y randomización: se solicitó la opinión de los encuestados respecto de estos dos aspectos de los ensayos clínicos.

5. Razones por las que decidió participar: se interrogó específicamente respecto del deseo de mejorar su salud, de estar tratado con un nuevo medicamento, de estar estrechamente controlado por su

enfermedad, de tener una buena relación con el equipo médico o de ayudar a futuros pacientes.

6. Influencia en la decisión de participar: se exploró si su enfermedad o la ausencia de un medicamento adecuado generaron presión al momento de decidir su participación en el estudio. Asimismo, se evaluó la posible influencia de otra persona (familiares, médicos, amigos, etc) en la toma de decisión.

7. Evaluación de su participación: se solicitó que calificaran la información suministrada y la presencia de dudas. También se investigó si el estudio le insume demasiado tiempo, la impresión general de participar en este estudio, si su experiencia cambió la opinión que poseía previa a ingresar y si volvería a participar.

8. Motivaciones del investigador: se interrogó acerca de su opinión respecto de las siguientes afirmaciones relacionada con los investigadores: “deseos de hallar nuevos medicamentos”, “deseos de ayudar a los pacientes”, “deseos de promover sus propias carreras” y “deseos de aumentar sus conocimientos”

En todos los casos se emplearon opción de respuestas múltiples (escalas de intervalos o intervalares) Las opciones de afirmación fueron del tipo de:

Muy importante

Importante

Menos importante

No importante

Si bien, no se utilizó el método de entrevistas personales con el objeto de mantener el anonimato, sí se permitió el empleo de “free text” expresado

como: “si lo desea amplíe su respuesta”. Se intentó con ello incluir algún elemento de evaluación cualitativa de las respuestas.

Características de la población de referencia:

Los resultados de la presente tesis se compararan con los obtenidos por Madsen y Colaboradores ²⁸ durante los años 1995 – 1998 en una población de pacientes de consultorio externo del Hospital de la Universidad de Copenhagen en Herlev, Dinamarca. Se trataba de 32 pacientes (19 varones, 13 mujeres) afectados con Colitis Ulcerosa en el que se comparaba una administración de interferón – α – 2A subcutánea durante 12 semanas versus enema con prednisolona durante 30 días. El estudio fue invasivo dado que implicaba la realización de colonoscopías e insumía una considerable cantidad de tiempo a los pacientes participantes.

Para evaluar los resultados de las razones por las que el paciente considera que el médico participa como investigador se tomó otro estudio del mismo autor ²⁹ en el que encuestó a 41 pacientes (20 varones, 21 mujeres) participantes en diferentes protocolos oncológicos en la misma institución sanitaria. Las razones de tomar este estudio como población de referencia se basan en la ausencia de estas preguntas en el cuestionario del estudio previo.

RESULTADOS:

Demográficos

Los 43 pacientes accedieron a contestar el cuestionario, todos en forma completa con excepción de uno quien lo realizó parcialmente. La edad promedio de los participantes fue de 58 años (DS 10.44, rango: 34-76 años). El 86.0% fueron mujeres. Gráfico 1

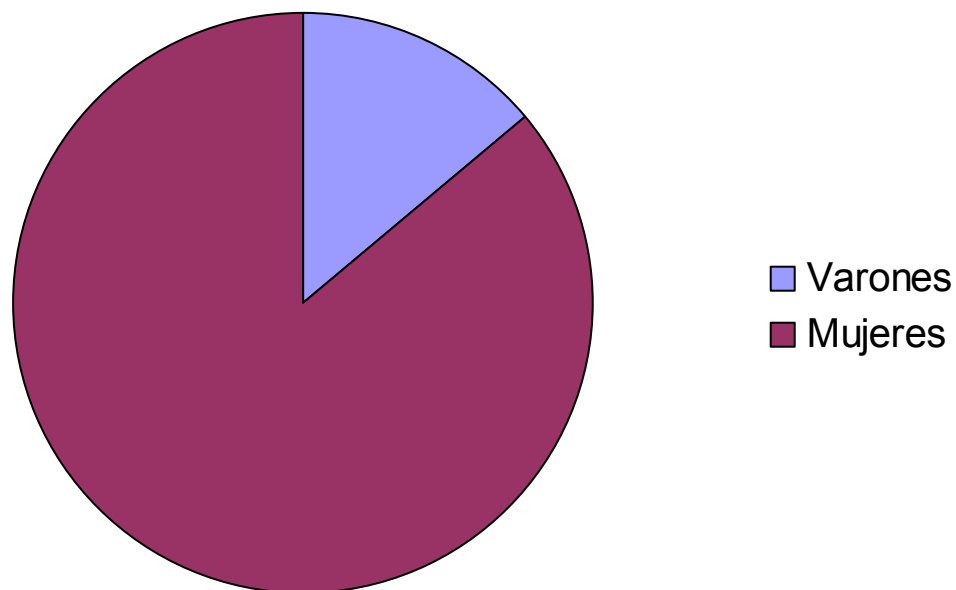


Grafico 1

Escolaridad: en el nivel educacional de la muestra se pudo constatar que más de la mitad había accedido solamente al primario completo, seguido por el primario incompleto. Repartiéndose la misma frecuencia el secundario incompleto, completo y los estudios universitarios (4.7%).

Tabla 1, Gráfico 2

	n	%
Primario Incompleto	15	34,9
Primario Completo	22	51,2
Secundario Incompleto	2	4,7
Secundario Completo	2	4,7
Universitario	2	4,7

Tabla 1: Escolaridad

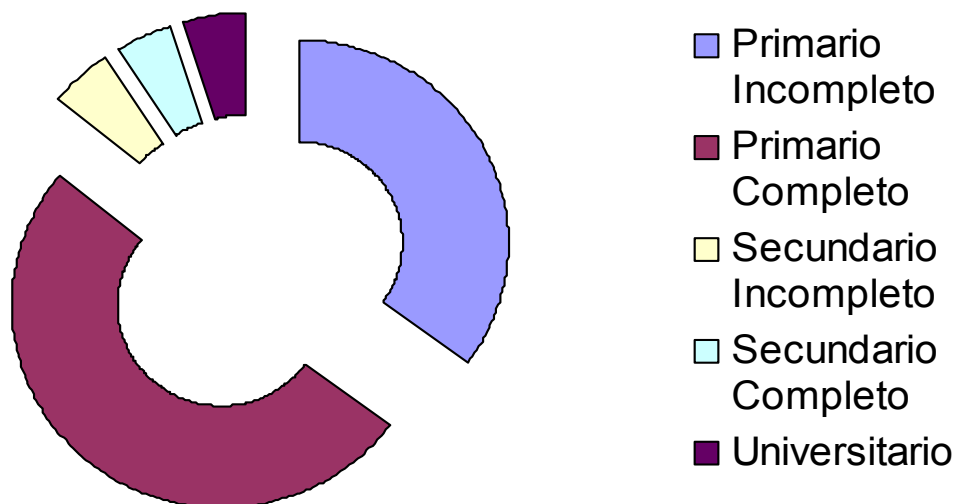


Grafico 2

Condición laboral: el 72.1% refería no hallarse trabajando al momento de la encuesta.

Participación previa

El 90.7% (39 sujetos) era la primera vez que participaba en un ensayo clínico. Solo un paciente utilizó la opción de ampliar la respuesta: “es la primera vez que participo y estoy contenta de haber llegado a tiempo” escribió De los 4 pacientes que habían participado previamente uno refirió que su opinión cambió desfavorablemente, otro que no cambió en tanto que dos respondieron que su opinión había cambiado favorablemente.

Estado de salud previa y al encuestar

Al momento de ingresar al protocolo el tiempo de evolución promedio de su AR era de 124 meses (mediana 88 meses, rango 31 – 420), el tiempo promedio en el que se hallaban participando al momento de encuestarlos

fue de 30.35 meses (mediana de 27 meses, DS 9.95, rango 22 – 50,) y están en período “abierto”, es decir solo con la medicación de estudio desde 18.33 meses en promedio (mediana 15 meses, DS 9.95, rango 10 – 38,)

Los pacientes se hallaban participando en un protocolo en el que se evalúa seguridad y eficacia de un nuevo agente biológico para la A.R.. Uno de los criterios de evaluación de refractariedad y de respuesta al fármaco es el número de articulaciones doloridas y el número de inflamadas. Estos parámetros (además de otros) conforman el denominado índice ACR ²⁵. El promedio de articulaciones doloridas al inicio del tratamiento fue de 19.33 (mediana 19, DS7.15, rango 7 – 39,), en tanto que el promedio de articulaciones inflamadas fue de 13.21, mediana 12, DS 6.53, rango 5 – 33,). Al momento de ser encuestados el promedio de articulaciones doloridas fue de 2.09 (mediana 2, DS 1.78, rango 0 – 8,) y el promedio de articulaciones inflamadas fue de 1.47 (mediana 1, DS 2.35, rango 0 – 13) Tabla 2, gráfico 3:

	doloridas	inflamadas
Pre-tratamiento	19.33	13.21
Al encuestar	2.09	1.47

Tabla 2: promedio de articulaciones doloridas e inflamadas al inicio del Ensayo clínico y al momento de realizar la encuesta.

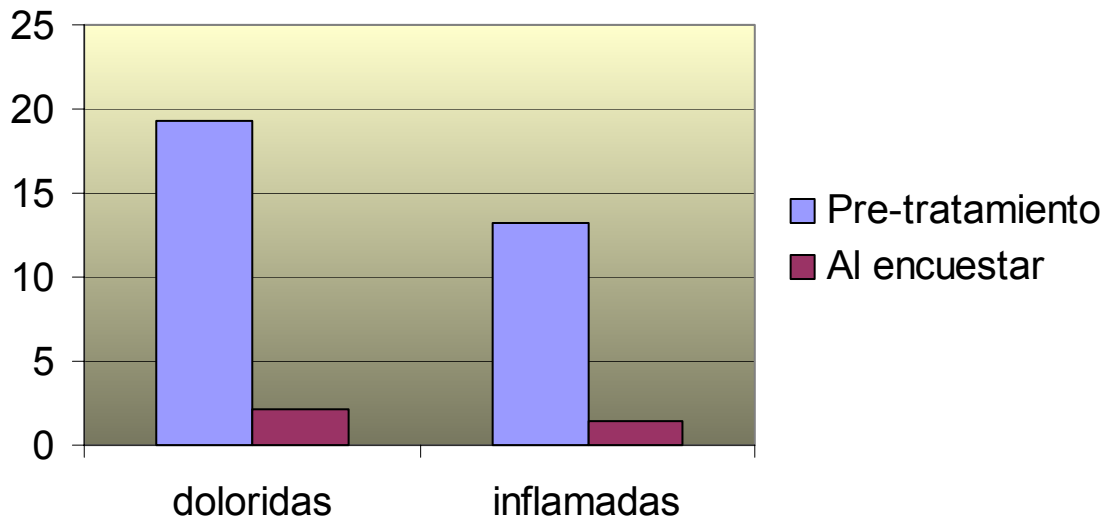


Gráfico 3

El número de articulaciones doloridas e inflamadas al inicio del protocolo se ven reflejada, probablemente, en las respuestas cuando se exploró la salud previa en el cuestionario. La mayoría (81.4%) referían poseer una mal estado de salud al ingreso del ensayo clínico. Tabla 3, gráfico 4.

	n	%
Mala	35	81,4
Regular	5	11,6
Buena	1	2,3
Muy Buena	2	4,7

Tabla 3 .En términos generales ¿cómo calificaría su salud antes de ingresar al ensayo clínico?

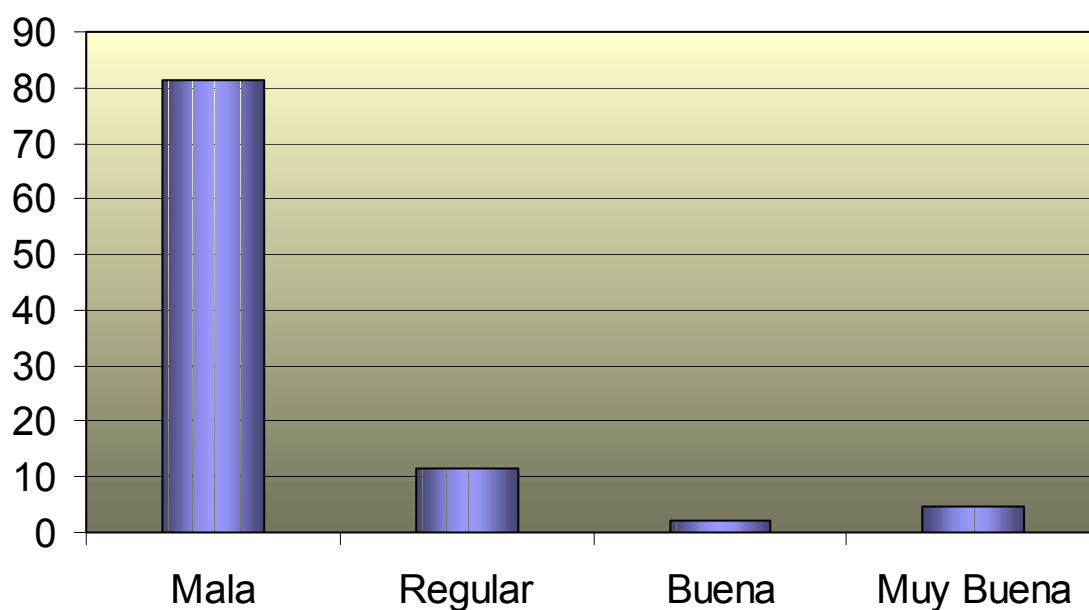


Gráfico 4. Opinión del estado de salud previo al ingreso.

Opinión frente a los ensayos clínicos:

Al encuestarse acerca de su opinión frente a la investigación con medicamentos se les presentaban cinco opciones: muy positiva, positiva, positiva con reservas, negativa y sin opinión; 26 sujetos optaron por considerarla muy positiva (60.5%), positiva 15 sujetos (34.9%), positiva con reservas 1 (2.3%) y sin opinión 1 (2.3%). No se observaron opiniones negativas. Tabla 4. Gráfico 5

	(n)	%
Muy positiva	26	60.5
Positiva	15	34.9
Positiva con reservas	1	2.3
Negativa	0	0
Sin opinión	1	2.3

Tabla 4: *¿Cuál es su opinión frente a la investigación con medicamentos?*

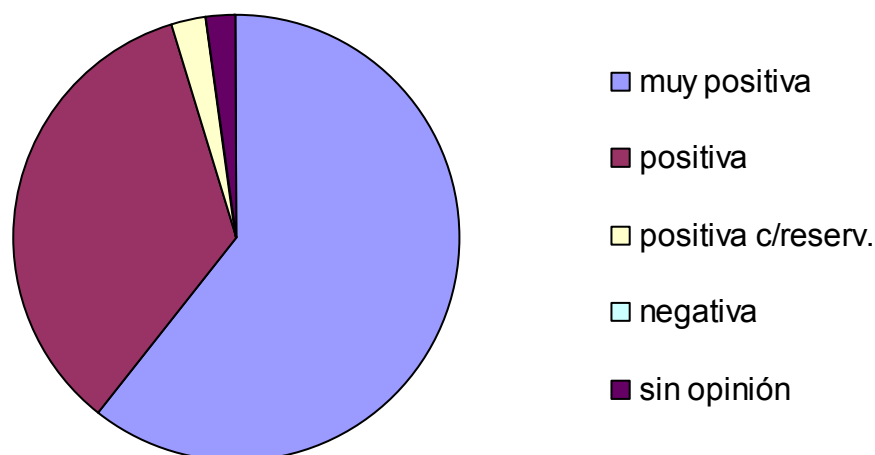


Gráfico 5

Se interrogó acerca de su opinión de evaluar nuevos medicamentos, empleando métodos científicos, antes de que se hallen a disposición del público en general. Se otorgaba la posibilidad de elegir entre cuatro opciones. Esto es: siempre, la mayoría de las veces, solo en ocasiones y nunca. Treinta y tres de los encuestados (76.7%) se inclinó a opinar que *siempre es necesario*, la *mayoría de las veces*: 5 (11.6%), *solo en ocasiones*: 4 (9.3%) y, finalmente un paciente optó por la opción *nunca* (2.3%) Tabla 5, gráfico 6.

	n	%
Siempre	33	76.7
Mayoría de las veces	5	11.6
Solo en ocasiones	4	9.3
Nunca	1	2.3

Tabla 5: *¿Considera necesario evaluar los nuevos medicamentos, utilizando métodos científicos, antes de estar a disposición de las personas?*

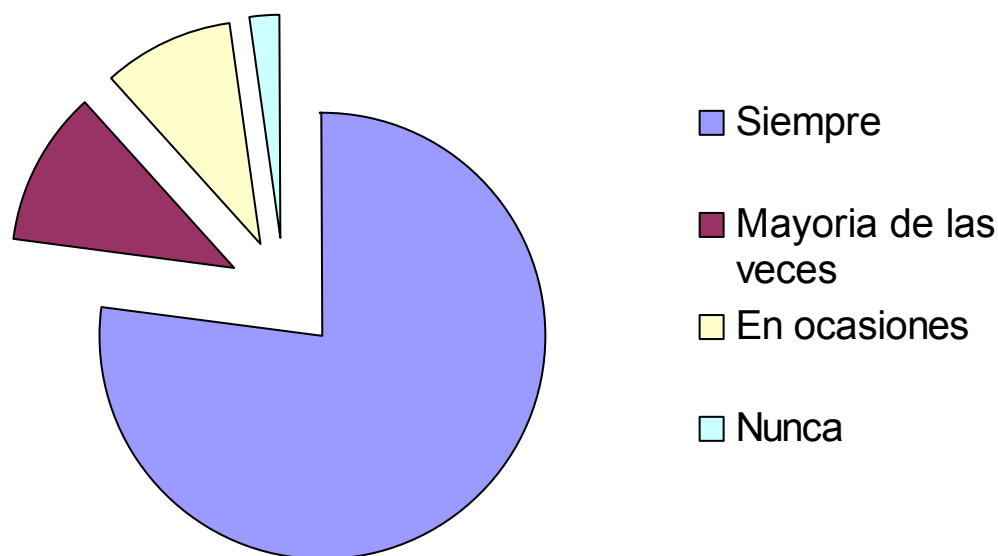


Gráfico 6

Al enfrentar a los encuestados a la pregunta: ¿cuál es su sensación general respecto de su participación en una investigación clínica? otorgándoles tres opciones: *positiva*, *dudosa* y *negativa*, los 43 encuestados afirmaron poseer una opinión positiva de los ensayos con fármacos.

El último de los ítems evaluados acerca de la opinión frente a la investigación con fármacos fue su actitud frente a un allegado que desee participar. En este caso también fueron enfrentados a tres posibilidades: Positiva, dudosa, negativa. El 97.7% (42/43) se decidió por la respuesta *positiva*, en tanto el 2.3% (1/43) lo hizo por la *dudosa*. Tabla 6, gráfico 7

	n	%
Positiva	42	97.7
Dudosa	1	2.3
Negativa	0	0

Tabla 6: *¿Cuál sería su actitud frente a un familiar o un amigo cercano que desee participar de una investigación clínica?*

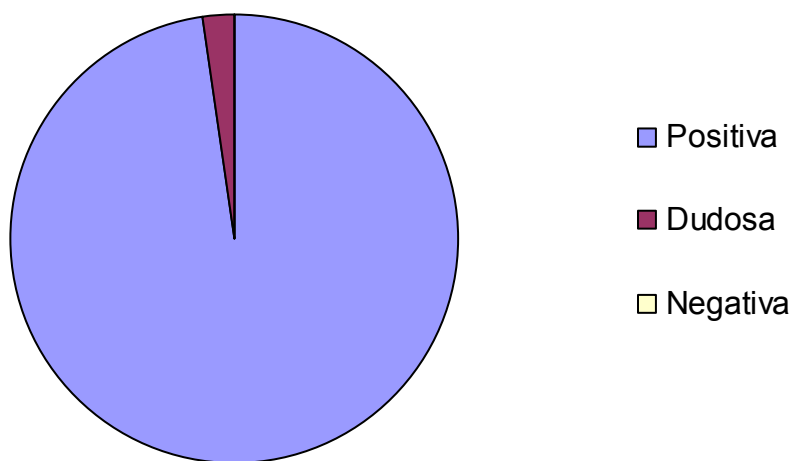


Gráfico 7

Se obtuvieron comentarios en el renglón que permitía ampliar la respuesta del tipo de “estoy completamente conforme”, “estoy muy conforme con el trato”, “siempre que sean profesionales confiables”, “desde que empecé el tratamiento me siento mejor”, “mi actitud sería aconsejarlo de manera positiva”.

Randomización y ceguera

Se intentó explorar la opinión frente a la asignación aleatoria de las ramas del estudio permitiendo que el sujeto elija una entre 4 posibilidades: positivo, dudoso, negativo, no entiendo la pregunta. Tenían formada una opinión positiva el 79.1% de los sujetos (34/43), 4.7% (2/43) tenía una opinión negativa, los mismos hallazgos para la respuesta dudosa. El 11.6% (5/43) no entendieron la pregunta. Tabla 7, gráfico.8

	n	%
Positivo	34	79.1
Dudoso	2	4.7

Negativo	2	4.7
No entiendo la pregunta	5	11.6

Tabla 7: ¿cuál es su opinión de la asignación al azar de los tratamientos en investigación?

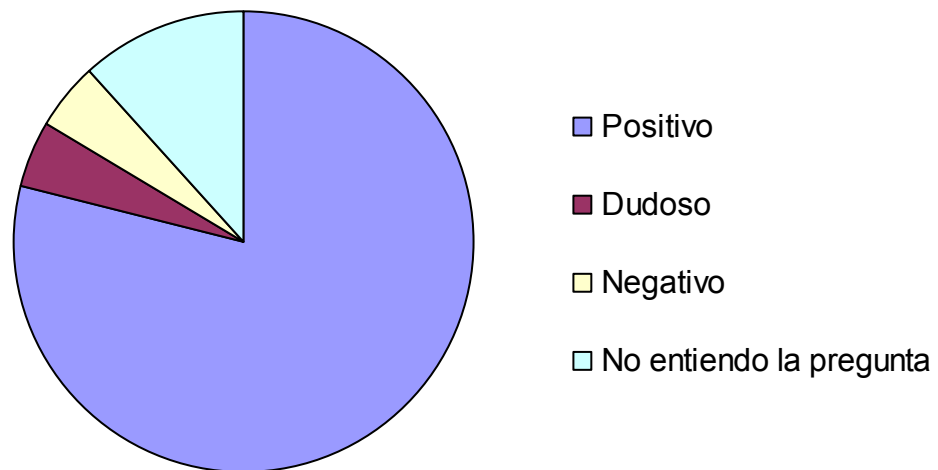


Gráfico 8

Se exploró la opinión de los sujetos frente a la ceguera del tratamiento a partir de cuatro opciones de respuesta: influencia positiva, sin influencia, influencia negativa, no entiendo la pregunta. La mayoría de los encuestados manifestó una respuesta positiva (73.7%) el resto de las respuestas recibieron similar adhesión. Tabla 8, gráfico 9.

	n	%
Influencia positiva	33	76.7
Sin influencia	3	7
Influencia negativa	3	7
No entiendo la pregunta	4	9.3

Tabla 8: ¿Cómo influencia en su opinión de la investigación que ni usted ni su médico conocían la medicación que recibía?

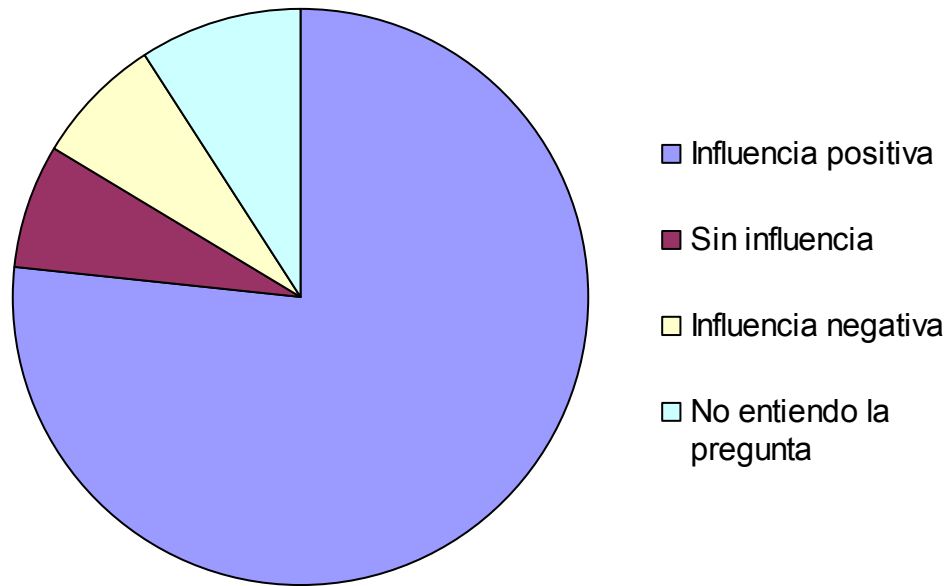


Gráfico 9

Dos pacientes utilizaron la opción de libre expresión y lo hicieron en estos términos: “influencia positiva porque uno lo acepta por la confianza que da el médico” y “considero positivo porque permite evaluar el resultado”

Razones por las que decidió participar

Se evaluaron a través de cinco ítems cada uno de los cuales se evaluaba a través de 4 posibilidades de respuesta: *muy importante*, *importante*, *poco importante*, *sin importancia*. El primero de los cinco posibilidades que se presentaban para evaluar las razones de participar (deseo mejorar mi salud) todos los sujetos encuestados (100%) afirmaron que era una razón *muy importante*.

El segundo ítem hacía referencia al deseo de acceder a una nueva medicación. La mayoría de los encuestados opinó que esta razón era *poco importante* (65.1%, 28/43), *importante* el 32.6% (14/43) y solo un

paciente opinó que era *muy importante*, en tanto no se observaron respuestas en la opción *sin importancia*. Tabla 9, gráfico 10

	n	%
Muy importante	28	65.1
Importante	14	32.6
Poco importante	1	2.3
Sin importancia	0	0

Tabla 9: *Deseo estar tratado con un nuevo medicamento.*

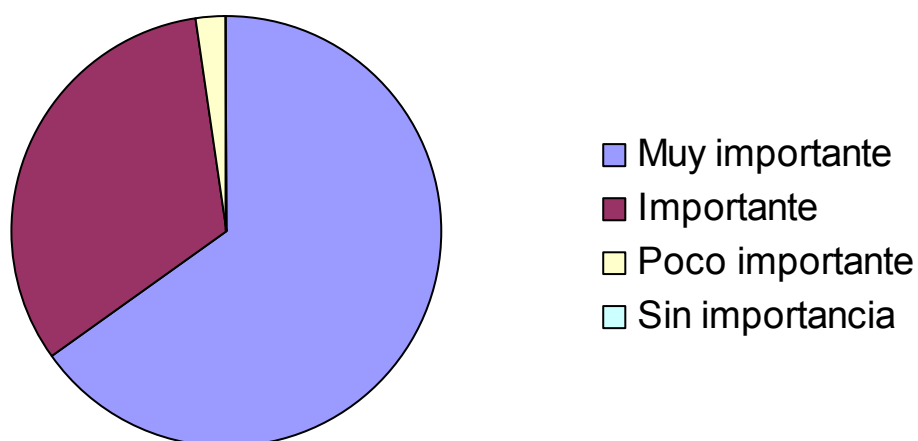


Gráfico 10

Estar controlado estrechamente por su artritis como razón para participar fue considerado como muy importante por 38 de los 43 sujetos (88.4%) e importante por 5 (11.6%). Tabla 10, gráfico 11

	n	%
Muy importante	38	88.4
Importante	5	11.6
Poco importante	0	0
Sin importancia	0	0

Tabla 10: *Deseo estar estrechamente controlado por mi enfermedad*

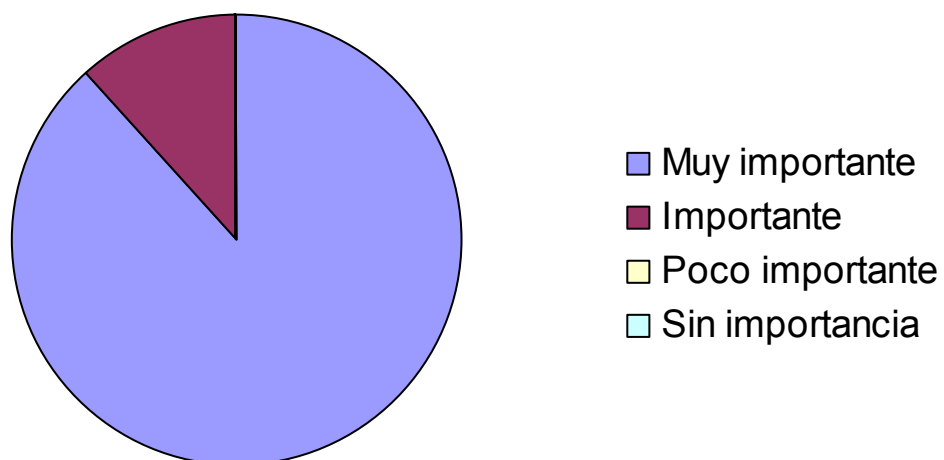


Gráfico 11

El cuarto de la serie hace referencia a la posibilidad de una buena relación con el equipo médico. La enorme mayoría, el 97.7% (42/43) opinó que era una razón *muy importante* y el resto (2.3%) que era *importante*. Tabla 11, gráfico 12

	n	%
Muy importante	42	97.7
Importante	1	2.3
Poco importante	0	0
Sin importancia	0	0

Tabla 11: *Deseo tener una buena relación con el equipo médico*

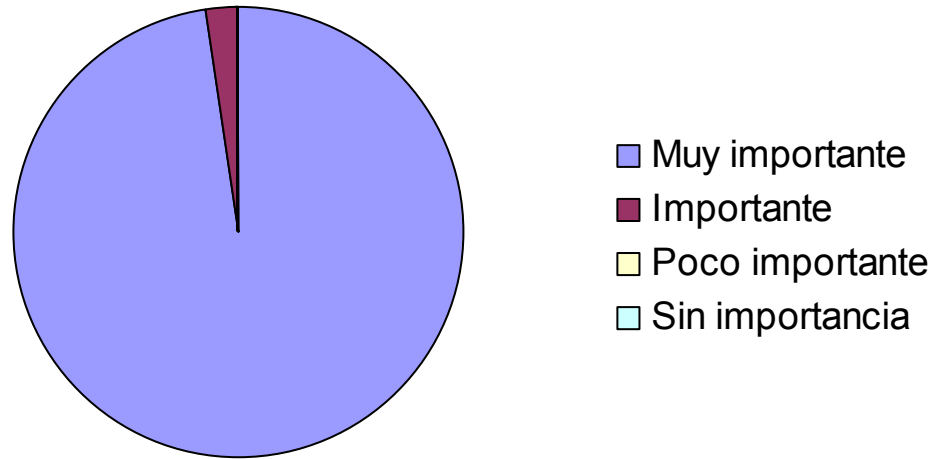


Gráfico 12

El último de los puntos considerados en la exploración de las razones por la que participa fue el altruismo. El 81.4% (35/43) lo consideró muy importante, el 16.3% (7/43) importante, un paciente lo consideró sin importancia y ninguno le pareció poco importante. Tabla 12, Gráfico 13

	n	%
Muy importante	35	81.4
Importante	7	16.3
Poco importante	0	0
Sin importancia	1	2.3

Tabla 12: *Deseo ayudar a futuros pacientes a través de ensayar nuevos fármacos.*

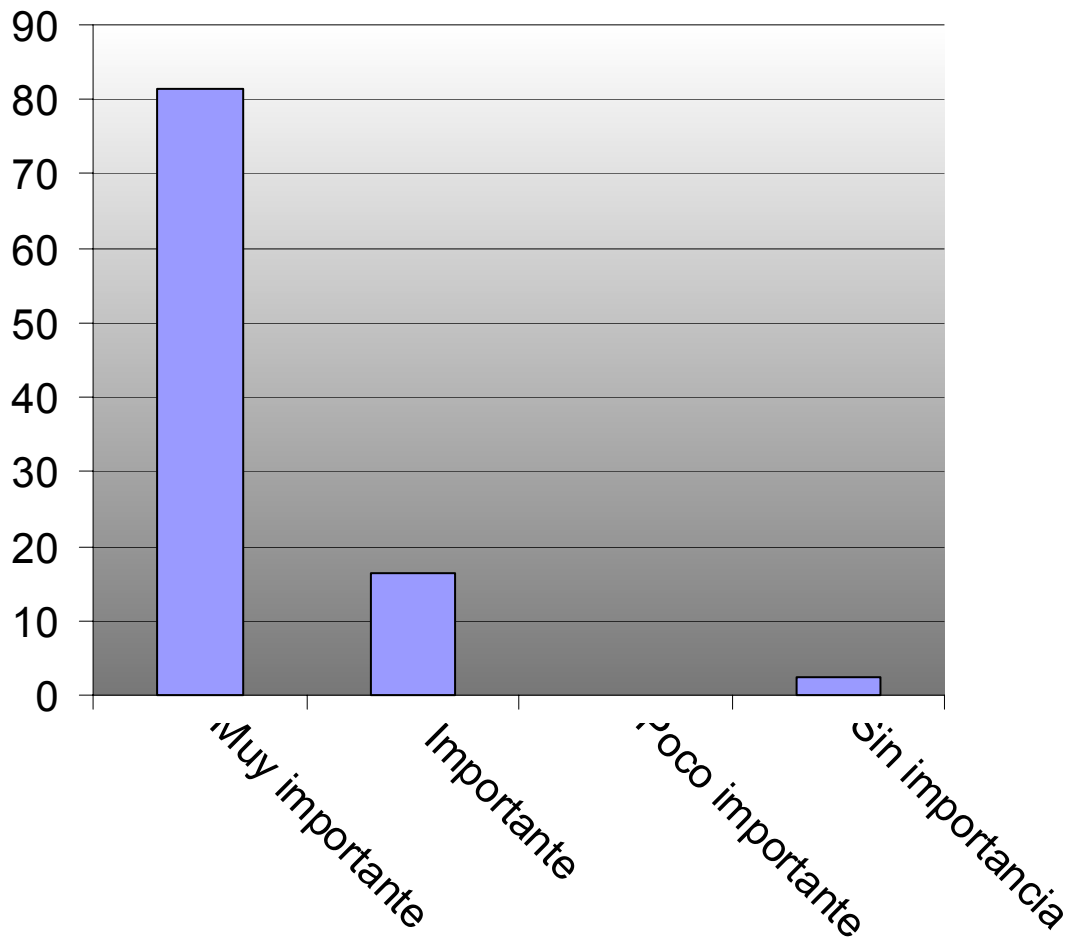


Gráfico 13

Hicieron uso de la opción de libre expresión 4 pacientes. Sus opiniones fueron vertidas las siguientes: “mi idea es que si no sirve para mi salud que sirva para otras personas”, “sí, vale muchísimo la buena relación con todo el equipo médico y con toda las personas que nos atienden y participan de esta investigación”, “no todos tienen la posibilidades de ensayar nuevos medicamentos por costos” y “he mandado mucha gente por el trato de los médicos”.

	Mejorar salud	Tto. con nueva droga	Control enfermedad	Altruismo
Muy importante	100	65.1	88.4	81.4

Importante	0	32.6	11.6	16.3
Poco importante	0	2.3	0	0
Sin importancia	0	0	0	2.3

Resumen de las razones por las que decidió participar

Influencia en la decisión de participar:

Solo pudo identificarse una encuesta en que respondió afirmativamente a la presión por participar en la que la manifestaba como “más o menos presionado” y atribuido a *algún miembro de la familia*. La gran mayoría, esto es el 97.7%, refirió no sentir presiones por participar en el ensayo clínico. Cuando se intentó ser más específico y se inquirió respecto de la presión que podría ejercer la enfermedad los resultados fueron más heterogéneos. Eligieron la respuesta no sentí presión 17/43 (39.5%), una pequeña cantidad: 3/43 (7%), una cantidad moderada 3/43 (7%) y mucha presión 20/43 (46.5%) Tabla 13, gráfico 14

	n	%
No sentí presión	17	39.5
Pequeña cantidad	3	7
Cantidad moderada	3	7
Mucha presión	20	46.5

Tabla 13: *¿Qué tanta presión sintió por su enfermedad?*

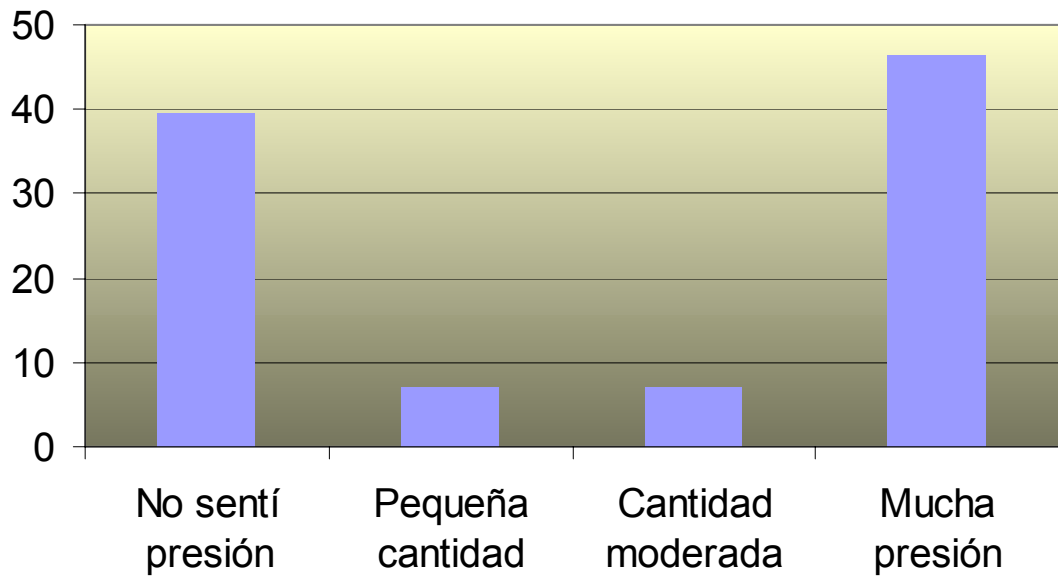


Gráfico 14

La siguiente pregunta se dirigía a evaluar la presión que el sujeto percibía por la ausencia de tratamientos efectivos para su Artritis Reumatoidea. Las opciones eran idénticas al ítem anterior, refería *no percibir presión* el 44.2% (19/43), *mucha presión* el 34.9% (15/43), *moderada* 15% (6/43) , *pequeña presión* 4.7% (2/43) y un paciente no contestó a la pregunta propuesta. Tabla 14, gráfico 15

	n	%
No sentí presión	19	44.2
Pequeña cantidad	2	4.7
Cantidad moderada	6	14
Mucha presión	15	34.9
NS/NC	1	2.3

Tabla 14: *¿Qué tanta presión sintió por la falta de tratamientos para su enfermedad?*

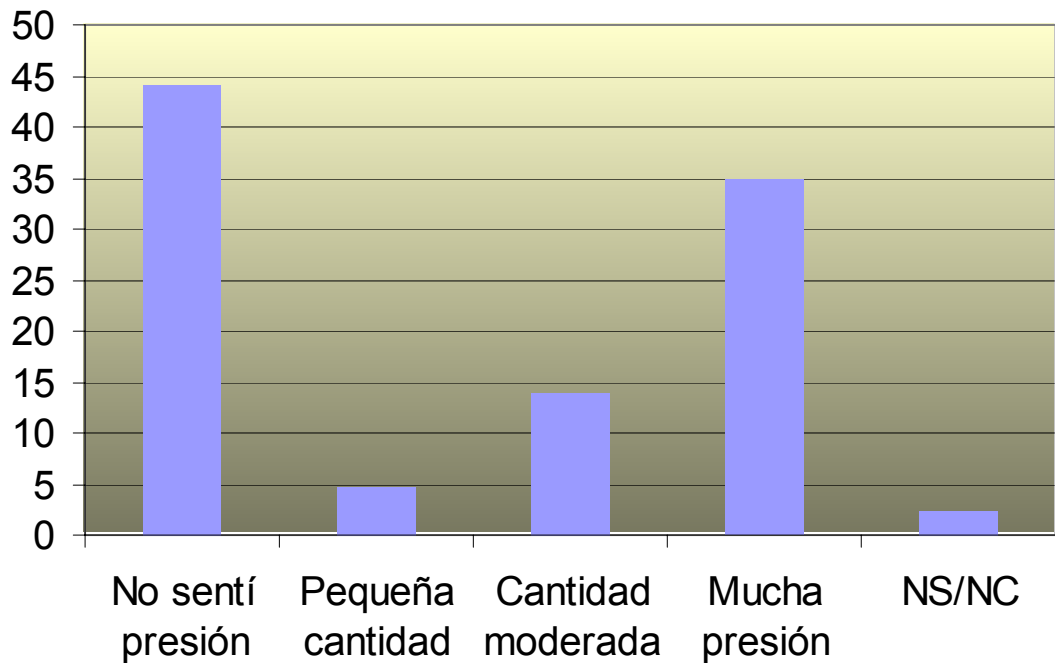


Gráfico 15

Solo un paciente utilizó la opción de libre expresión para ampliar sus respuestas: “entré al protocolo para tener una buena calidad de vida poniendo voluntad y creyendo en lo que iba a hacer”

Evaluación de su participación

Este sector de la encuesta iba dirigido a conocer la opinión de los pacientes frente a diferentes aspectos de la investigación con drogas a la que estaban sometidos. El primero de los ítems intentaba valorar la información suministrada por los médicos investigadores. Así es que el 95.3% (41/43) la consideró *altamente satisfactoria*, un paciente (2.3%) lo consideró *imperfecta, pero aceptable* y un paciente no contestó. Tabla 15, Gráfico 16.

	n	%
Altamente satisfactoria, responde a todas mis dudas	41	95.3
Imperfecta, pero aceptable	1	2.3

Inadecuada	0	0
Totalmente inadecuada	0	0
NS/NC	1	2.3

Tabla 15: *¿cómo calificaría la información que le dan sus médicos en respuesta a sus dudas?*

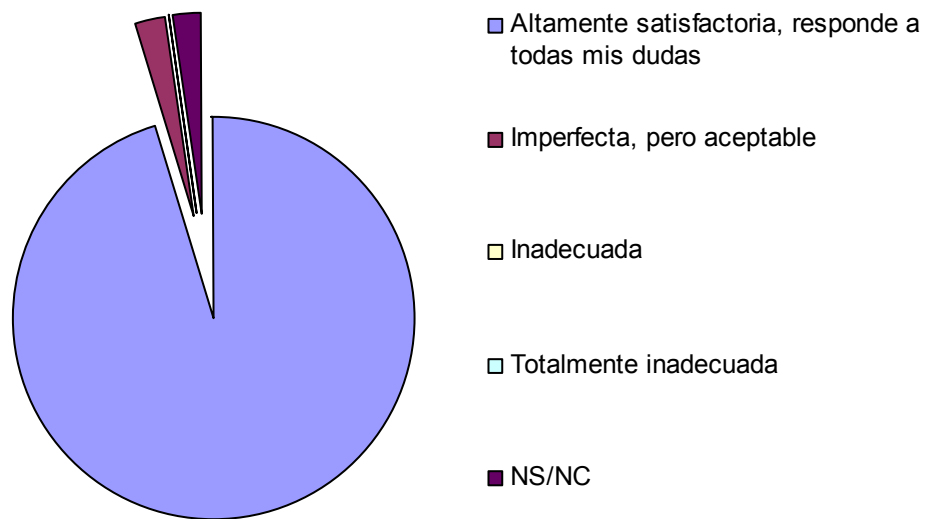


Gráfico 16

Se exploraron, entonces, la presencia de dudas otorgando tres opciones. El 90.7% contestó que no tenían dudas, una duda el 4.2% (2/43), muchas dudas un paciente (2.3%). Un encuestado no contestó. Tabla 16, gráfico 17

	n	%
Sí, muchas dudas	1	2.3
Sí, una duda	2	4.7
No, ninguna duda	39	90.7
NS/NC	1	2.3

Tabla 16: *¿Tuvo alguna duda que le hubiera gustado preguntar y no lo hizo?*

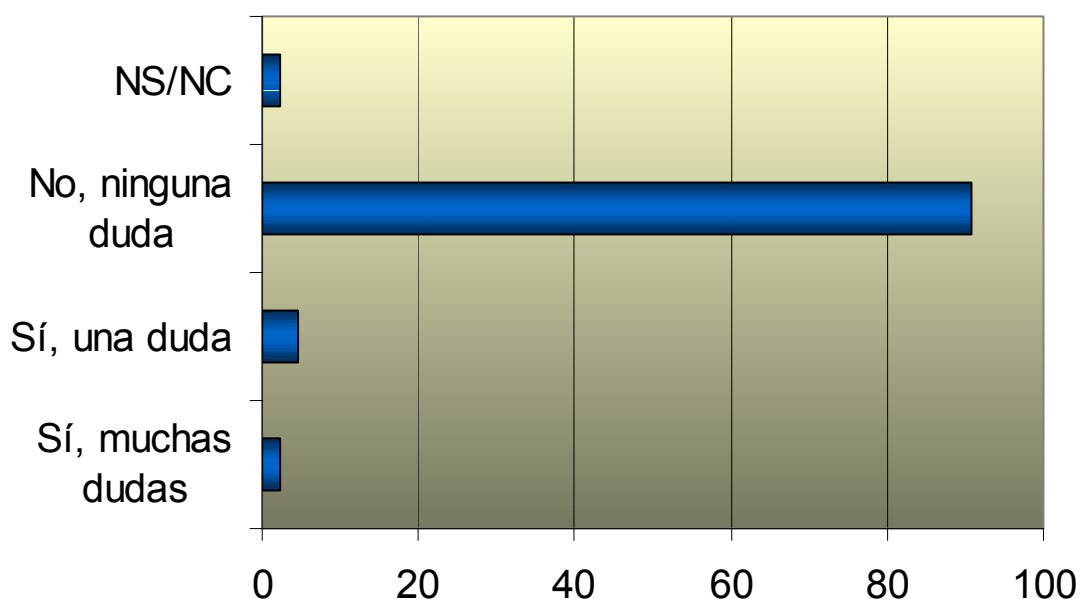


Gráfico 17

Para evaluar el tiempo empleado en el estudio se brindaron 3 opciones. El 65.1% (28/43) eligió la opción adecuado, refirieron tener más tiempo disponible 13 pacientes (30.2%), n paciente opinó que le insumía demasiado tiempo. Un paciente no contestó. Tabla 17. Gráfico 18.

	n	%
Demasiado tiempo	1	2.3
Adecuado	28	65.1
Tengo más tiempo disponible	13	30.2
NS/NC	1	2.3

Tabla 17: *¿Cómo considera la cantidad de tiempo que le lleva participar en el estudio?*

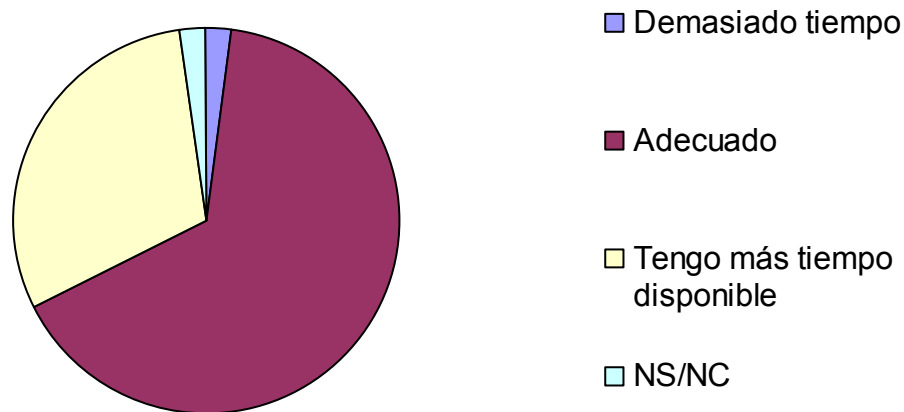


Gráfico 18

Nuevamente se volvió a evaluar la información suministrada, en esta ocasión vinculándola al tiempo empleado en el estudio. Se otorgaron 5 opciones, el 53.5% (23/43) opinó que era el *tiempo esperado, mayor a lo esperado* el 14% (6/43), *menor a lo esperado* el 18.6% (8/43), *mucho mayor a lo esperado* 9.3% (4/43), un paciente lo consideró *mucho menor a lo esperado*. Un paciente no contestó. Tabla 18, Gráfico 19

	n	%
Mucho mayor a lo esperado	4	9.3
Mayor a lo esperado	6	14
Como lo esperaba	23	53.5
Menor a lo esperado	8	18.6
Mucho menor a lo esperado	1	2.3
NS/NC	1	2.3

Tabla 18: Según lo que le habían informado, la cantidad de tiempo que usted necesita para participar en el estudio es:

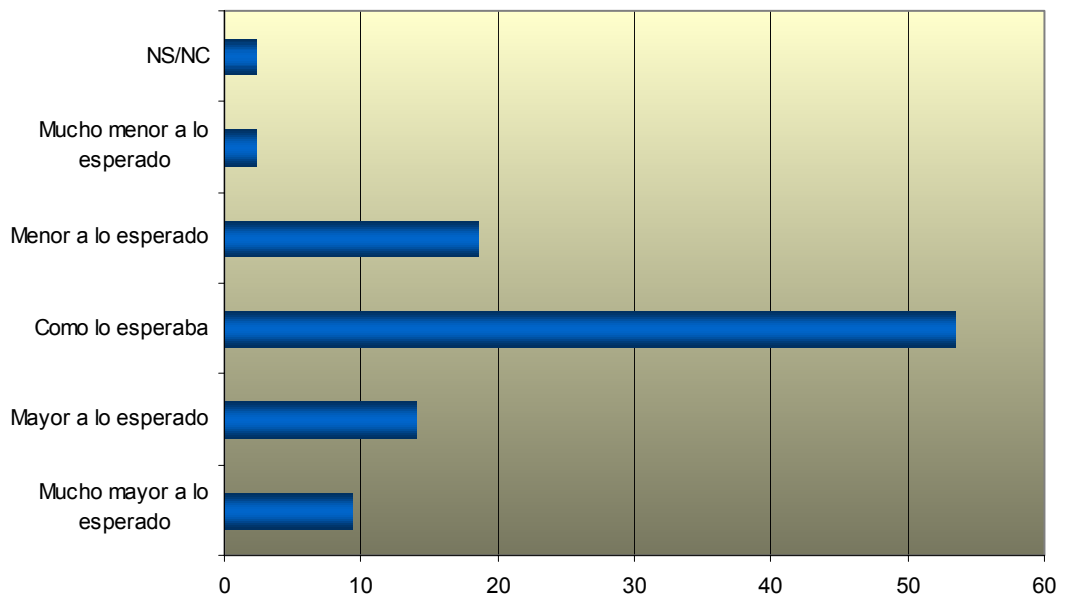


Gráfico 1

Las siguientes cuatro preguntas se dirigían a evaluar la sensación general de los sujetos frente a los ensayos clínicos. La primera de esta serie preguntaba directamente la impresión general de participar en un estudio. El 69.8% es decir, 30 de los 43 sujetos evaluados dijeron tener una impresión muy positiva. El 27.9% (12/43) tenían una opinión positiva. Un paciente no contestó. Tabla 19 Gráfico 20

	n	%
Muy positiva	30	69.8
Positiva	12	27.9
Positiva y negativa	0	0
Negativa	0	0
Muy negativa	0	0
NS/NC	1	2.3

Tabla 19: ¿Cómo es su impresión general de participar en un estudio?

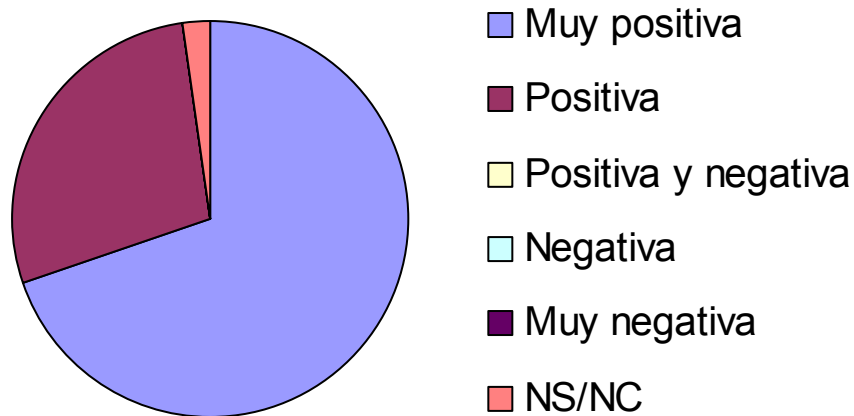


Gráfico 20

Cuando se los interrogó acerca de si su opinión cambió una vez ingresado al estudio 31 (72.1%) opinaron que cambió positivamente y 11 (25.6%) que no cambió. Un paciente no respondió. Tabla 20, gráfico 21

	n	%
Si, en una dirección positiva	31	72.1
Si, en una dirección negativa	0	0
No cambió	11	25.6
NS/NC	0	0

Tabla 20: ¿Su experiencia durante el estudio cambió la opinión que tenía antes de iniciarlo?



Gráfico 21

La tercera cuestión era averiguar si participaría nuevamente en un ensayo clínico. Las opciones eran sencillas: *si, tal vez, no*. El 90.7% (39/43) afirmó que volvería a participar, tal vez lo harían el 7% (3/43). Un paciente no contestó. Tabla 21, gráfico 22.

	n	%
Sí	39	90.7
Tal vez	3	7
No	0	0
NS/NC	0	2.3

Tabla 21: *Si en el futuro fuera nuevamente invitado a participar en el estudio ¿lo haría?*

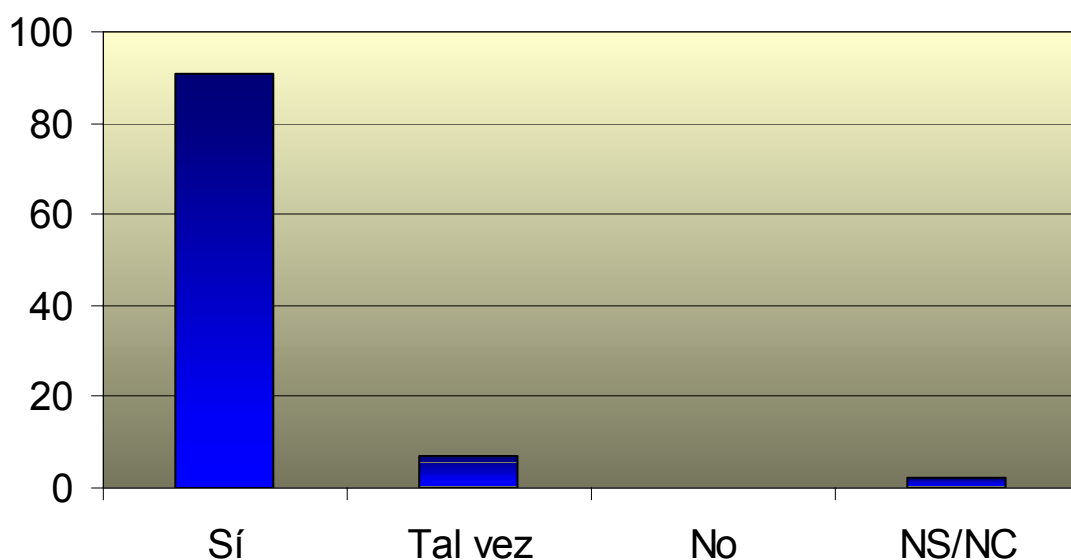


Gráfico 22

El último cuestionario de la serie preguntaba acerca de la inclinación a aconsejar ingresar a un ensayo clínico a un allegado. La respuesta fue prácticamente unánime. Con excepción de un paciente, que no respondió, el resto contestaron que probablemente lo recomendarían.

Tabla 22, gráfico 23

	n	%
No, de ninguna manera	0	0
Probablemente no	0	0
Tal vez, pero depende de muchas cosas	0	0
Sí probablemente	42	97.7
NS/NC	1	2.3

Tabla 22: Si un familiar o amigo cercano fuera invitado a participar en un estudio ¿usted lo recomendaría?

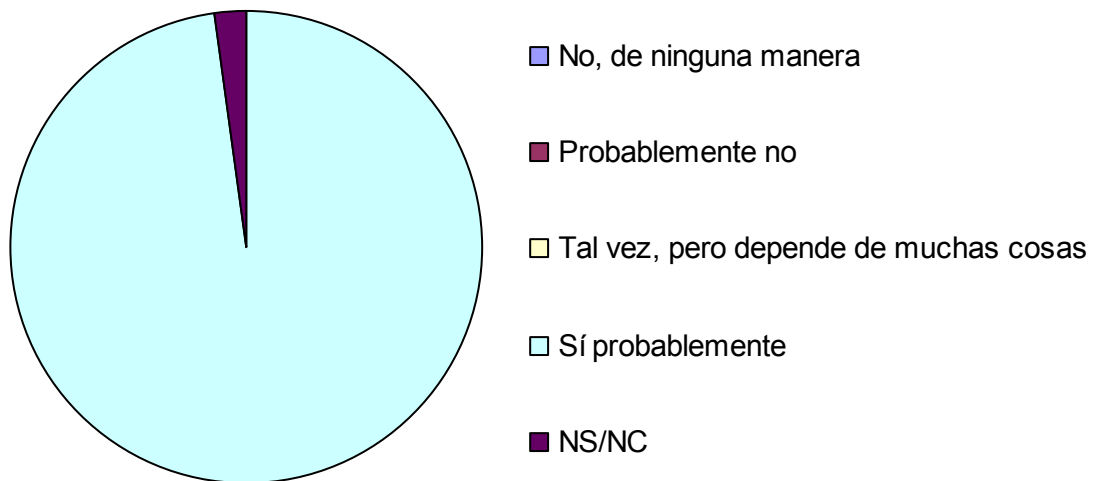


Gráfico 23

Cinco pacientes decidieron ampliar sus respuestas: “antes de iniciarlo era una enferma con carencias, hoy soy otra persona con un cambio total a mis posibilidades físicas y laborales, las posibilidades de mejoras son muchas”, “cambió totalmente mi vida, estaba muy mal. Lo haría nuevamente si lo necesitara como me pasó con la artritis porque me siento muy bien”, “no cambio por que estoy muy bien a lo que comencé”, “sí, lo recomendaría sin ninguna duda” y “recomiendo a mis familiares y amigos que participen en estudios clínicos por el valor humano del centro”.

Motivaciones del investigador:

A través de la pregunta general: *¿qué cree usted que motiva a su médico a conducir una investigación?* Fueron explorados cuatro ítems: deseos de hallar nuevos tratamientos, de ayudar a los pacientes, de promover sus propias carreras y de aumentar sus conocimientos. En cada uno se otorgaban cuatro posibilidades. En el primero de ellos 36/43 pacientes (83.7%) consideraron como importante el deseo de hallar nuevos medicamentos, 5 pacientes (11.6%) lo interpretaron como muy

importante, uno (2.3%) menos importante. Dos sujetos no contestaron.

Tabla 23. Gráfico 24

	n	%
Muy importante	5	11.6
Importante	36	83.7
Menos importante	1	2.3
No importante	0	0
NS/NC	2	4.6

Tabla 23: *Deseos de hallar nuevos tratamientos*

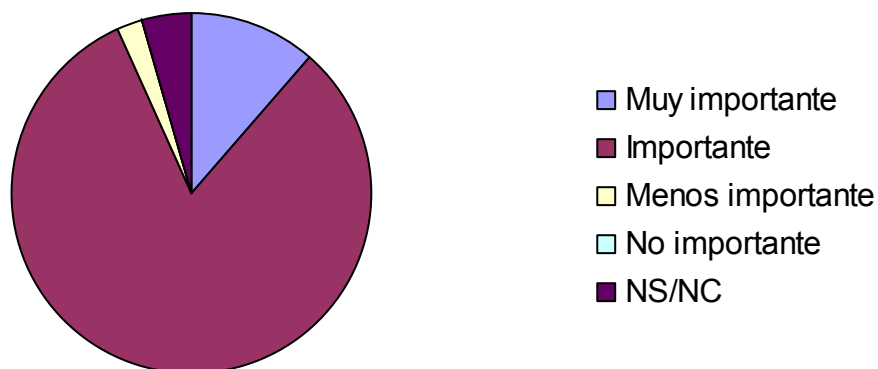


Gráfico 24

Enfrentados a la opción de ayudar a los pacientes el 83.7% (36/43) lo consideró muy importante y. el 14% (6/43) importante. Un paciente no contestó. Tabla 24. Gráfico 25

	n	%
Muy importante	36	83.7
Importante	6	14
Menos importante	0	0
No importante	0	0
NS/NC	1	2.3

Tabla 24: *Deseos de ayudar a los pacientes.*

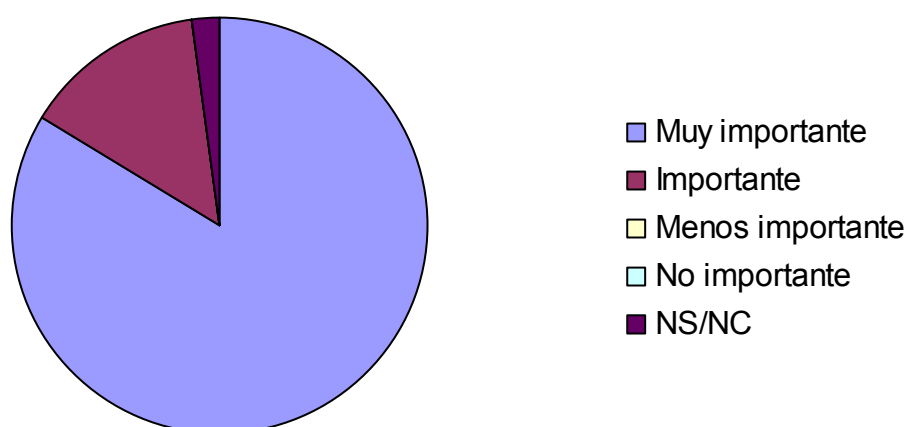


Gráfico 25

La tercera opción solicitaba definirse por los deseos de los médicos de promover sus propias carreras. Lo consideró muy importante el 69.8% (30/43), importante el 23.3% (10/43), menos importante 4.7% (2/43). Un paciente no contestó. Tabla 25. Gráfico 26

	n	%
Muy importante	30	69.8
Importante	10	23.3
Menos importante	2	4.7
No importante	0	0
NS/NC	1	2.3

Tabla 25: *Deseos de promover sus propias carreras*

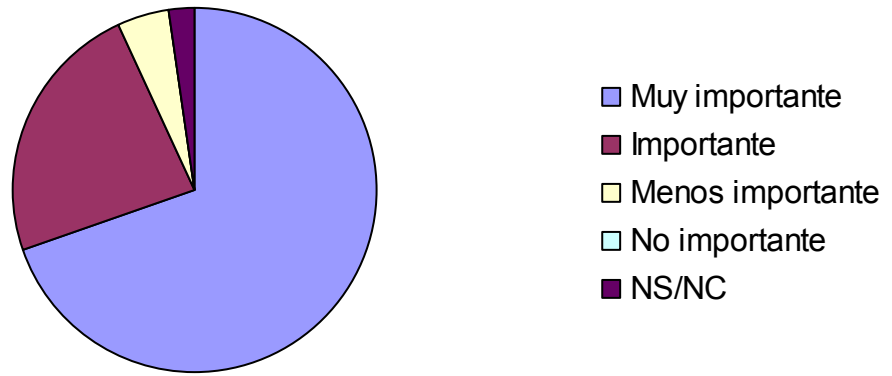


Gráfico 26

La última de las opciones proponía enfrentarlos a la opción del médico deseoso de aumentar sus conocimientos a partir de la investigación. El 79.1% (34/43) lo consideró muy importante y el 18.6% (8/43) importante. Un paciente no respondió. Tabla 26. Gráfico 27

	n	%
Muy importante	34	79.1
Importante	8	18.6
Menos importante	0	0
No importante	0	0
NS/NC	1	2.3

Tabla 26: *Deseo de aumentar sus conocimientos.*

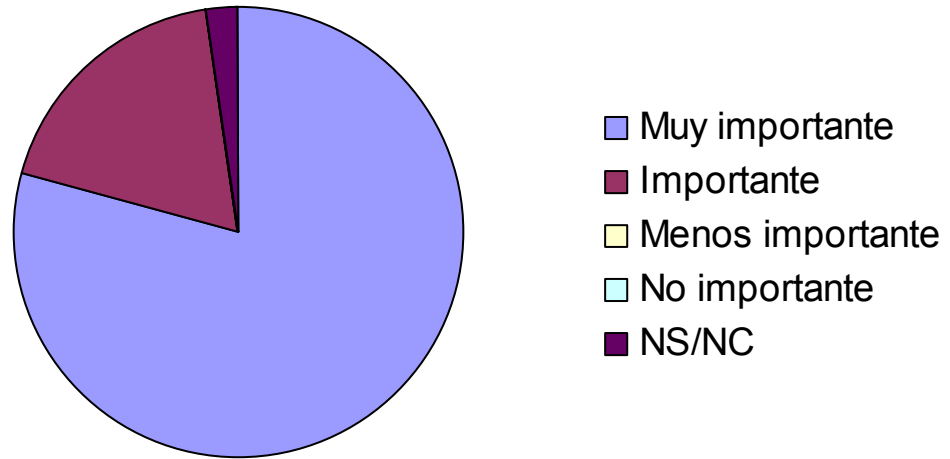


Gráfico 27

Dos pacientes emplearon la posibilidad de utilizar la opción de ampliar su respuesta: “estoy conforme, me siento muy bien” y “pienso que aumentar sus conocimientos nos ayudan”.

	Hallar nuevos ttos.	Ayudar a los ptes.	Auto-promoción	Aumentar conocimientos
Muy importante	11.6	83.7	69.8	79.1
Importante	83.7	14	23.3	18.6
Menos importante	2.3	0	4.7	0
No importante	0	0	0	0
NS/NC	11.6	2.3	2.3	2.3

Resumen motivaciones del investigador

Comparación con la referencia bibliográfica.

A continuación se muestran las tablas en los que se enfrentan nuestros resultados con los observados en la población de referencia. Se realizaron los cálculos de diferencias estadísticas empleando el método

del chi cuadrado y la prueba de t, considerando un valor estadístico significativo a una p menor o igual que 0.05

Números absolutos seguidos de porcentajes entre paréntesis.

	Madsen	Tesis
Si	14 (43.8)	4 (9.3)
No	18 (56.3)	39 (90.7)

Tabla 27: Además de esta ¿participó alguna vez en una investigación clínica?

(p= 0.097)

Al ampliar su respuesta los pacientes que contestaron afirmativamente se obtuvieron los siguientes resultados comparativos. Tabla 28

	Madsen	Tesis
Si, mi opinión cambió favorablemente	9 (64.4)	2 (50.0)
Si, mi opinión cambió desfavorablemente	5 (35.7)	1 (25.0)
No, mi opinión no cambió	0 (0.0)	1 (25.0)

Tabla 28: En caso afirmativo ¿su participación le hizo cambiar la opinión que tenía antes de comenzar?

(p= 0.156)

	Madsen	Tesis
Muy positiva	5 (15.6)	26 (60.5)
Positiva	17 (53.1)	15 (34.9)
Positiva con reservas	10 (31.3)	1 (2.3)
Negativa	0 (0.0)	0 (0.0)
Sin opinión	0 (0.0)	1 (2.3)

Tabla 29 ¿Cuál es su opinión frente a la investigación con medicamentos?

(p= 0.727)

	Madsen	Tesis
Siempre	21 (65.6)	33 (76.7)
La mayoría de las veces	9 (28.1)	5 (11.6)
Solo en ocasiones	1(3.1)	4 (9.3)
Nunca	1 (3.1)	1 (2.3)

Tabla 30 ¿considera necesario evaluar los nuevos medicamentos, utilizando métodos científicos antes de estar a disposición de todas las personas?
(p= 0.339)

	Madsen	Tesis
Positiva	24 (75.0)	43 (100)
Dudosa	8 (25.0)	0 (0.0)
Negativa	0 (0.0)	0 (0.0)

Tabla 31 ¿cuál es su sensación general respecto de su participación en una investigación clínica?
(p= 0.830)

	Madsen	Tesis
Positiva	24 (75.0)	42 (97.7)
Dudosa	7 (21.9)	1 (2.3)
Negativa	0 (0.0)	0 (0.0)

Tabla 32 ¿cuál sería su actitud frente a un familiar o un amigo cercano que desee participar en una investigación clínica?
(p=0.181)

Randomización y ceguera

	Madsen	Tesis
Positiva	23 (71.9)	34 (79.1)
Dudosa	6 (18.8)	2 (4.7)

Negativa	3 (9.4)	2 (4.7)
No entiendo la pregunta	No formulada	5 (11.9)

Tabla 33: ¿Cuál es su opinión de la asignación al azar de los tratamientos en investigación?

(p= 0.778)

	Madsen	Tesis
Influencia positiva	9 (28.1)	33 (76.7)
Sin influencia	12 (37.5)	3 (7.0)
Influencia negativa	11 (34.4)	3 (7.0)
No entiendo la pregunta	No formulada	4 (9.3)

Tabla 34: ¿cómo influencia en su opinión de la investigación que ni usted ni su médico conocían la medicación que recibía?

(p= 0.740)

Razones por las que participa

	Madsen	Tesis
Muy importante	13 (40.6)	28 (65.1)
Importante	15 (46.9)	17 (32.6)
Poco importante	3 (9.4)	1 (2.3)
Sin importancia	0 (0.0)	0 (0.0)
NS/NC	1 (3.1)	0 (0.0)

Tabla 35: Deseo estar tratado con un nuevo medicamento

(p= 0.203)

	Madsen	Tesis
Muy importante	21 (65.6)	38 (88.4)
Importante	6 (18.8)	5 (11.6)
Poco importante	4 (12.5)	0 (0.0)
Sin importancia	0 (0.0)	0 (0.0)

NS/NC	1 (3.1)	0 (0.0)
-------	---------	---------

Tabla 36: Deseo estar estrechamente controlado por mi enfermedad
(p= 0.086)

	Madsen	Tesis
Muy importante	3 (9.4)	42 (97.7)
Importante	8 (25.0)	1 (2.3)
Poco importante	12 (37.5)	0 (0.0)
Sin importancia	8 (25.0)	0 (0.0)
NS/NC	1 (3.1)	0 (0.0)

Tabla 37: Deseo tener una buena relación con el equipo médico
(p= 0.804)

	Madsen	Tesis
Muy importante	10 (31.3)	35 (81.4)
Importante	14 (43.8)	7 (16.3)
Poco importante	5 (15.6)	0 (0.0)
Sin importancia	2 (6.3)	1 (2.3)
NS/NC	1 (1.3)	0 (0.0)

Tabla 38: Deseo ayudar a futuros pacientes a través de ensayar nuevos medicamentos
(p= 0.767)

Evaluación de su participación

	Madsen	Tesis
Altamente satisfactoria, responde a todas mis dudas	29 (90.6)	41 (95.3)
Imperfecta, pero aceptable	3 (9.4)	1 (2.3)
Inadecuada	0 (0.0)	0 (0.0)
Totalmente inadecuada	0 (0.0)	0 (0.0)
NS/NC	0 (0.0)	1 (2.3)

Tabla 39: ¿cómo calificaría la información que le dan sus médicos en respuesta a sus dudas?

(p= 0.845)

	Madsen	Tesis
Si, muchas dudas	0 (0.0)	1 (2.3)
Si, alguna duda	4 (12.5)	2 (4.7)
No, ninguna duda	28 (87.5)	39 (90.7)
NS/NC	0 (0.0)	1 (2.3)

Tabla 40: ¿Tuvo alguna duda que le hubiera gustado preguntar pero no lo hizo?

(p= 0.820)

	Madsen	Tesis
Demasiado tiempo	1 (3.1)	1 (2.3)
Adecuado	31 (96.9)	28 (65.1)
Tengo más tiempo disponible	0 (0.0)	13 (30.2)
NS/NC	0 (0.0)	0 (0.0)

Tabla 41: ¿Cómo considera la cantidad de tiempo que le lleva participar en el estudio?

(p=0.812)

	Madsen	Tesis
Mucho mayor a lo esperado	0 (0.0)	4 (9.3)
Mayor a lo esperado	6 (18.8)	6 (14.0)
Como lo esperaba	26 (81.3)	23 (53.5)
Menor a lo esperado	0 (0.0)	8 (18.6)
Mucho menor a lo esperado	0 (0.0)	1 (2.3)
NS/NC	0 (0.0)	1 (2.3)

Tabla 42: Según lo que le habían informado, la cantidad de tiempo que usted necesita para participar en el estudio es:

(p= 0.742)

	Madsen	Tesis
Muy positiva	8 (25.0)	30 (69.8)
Positiva	19 (59.4)	12 (27.9)
Positiva y negativa	4 (12.5)	0 (0.0)
Negativa	0 (0.0)	0 (0.0)
Muy negativa	0 (0.0)	0 (0.0)
NS/NC	1 (3.1)	1 (2.3)

Tabla 43: ¿Cuál es su impresión general de participar en un estudio?

(p= 0.758)

	Madsen	Tesis
Si, en una dirección positiva	8 (25.0)	31 (72.1)
Sí, en una dirección negativa	0 (0.0)	0 (0.0)
No, no cambió	24 (75.0)	11 (25.6)
NS/NC	0 (0.0)	1 (2.3)

Tabla 44: ¿Su experiencia durante el estudio cambió la opinión que tenía antes de iniciarlo?

(p= 0.774)

	Madsen	Tesis
Si	17 (53.1)	39 (90.7)
Tal vez	14 (43.8)	3 (7.0)
No	1 (3.1)	0 (0.0)
NS/NC	0 (0.0)	1 (2.3)

Tabla 45: Si en el futuro fuera nuevamente invitado a participar en un estudio ¿lo haría?

(p= 0.800)

	Madsen	Tesis
No, de ninguna manera	1 (3.1)	0 (0.0)
Probablemente no	2 (6.3)	0 (0.0)
Tal vez, pero depende de muchas cosas	13 (40.6)	0 (0.0)
Si, probablemente	16 (50.0)	42 (97.7)
NS/NC	0 (0.0)	1 (2.3)

Tabla 46: Si un familiar o amigo cercano fuera invitado a participar en un estudio ¿usted lo recomendaría?

(p= 0.813)

Motivaciones del investigador:

Madsen y Col publican una encuesta entre pacientes oncológicos participantes de ensayos clínicos a los que se los interrogó respecto de las motivaciones del investigador ²⁹. Se comparan las respuestas obtenidas en dicho trabajo con los hallazgos de nuestra muestra. (Tablas 47, 48, 49, 50)

	Madsen	Tesis
Muy importante	24 (59.0)	5 (11.6)
Importante	15 (29.0)	36 (83.7)
Menos importante	0 (0.0)	1 (2.3)
No importante	0 (0.0)	0 (0.0)
NS/NC	5 (12.0)	2 (4.6)

Tabla 47: Deseos de hallar nuevos medicamentos

(p= 1.000)

	Madsen	Tesis
Muy importante	20 (49.0)	36 (83.7)

Importante	13 (32.0)	6 (14.0)
Menos importante	5 (5.0)	0 (0.0)
No importante	0 (0.0)	0 (0.0)
NS/NC	6 (15.0)	1 (2.3)

Tabla 48: Deseos de ayudar a los pacientes

(p= 0.980)

	Madsen	Tesis
Muy importante	8 (20.0)	30 (69.8)
Importante	12 (29.0)	10 (23.3)
Menos importante	10 (24.0)	2 (4.7)
No importante	1 (2.0)	0 (0.0)
NS/NC	10 (24.0)	0 (0.0)

Tabla 49: Deseos de promover sus propias carreras

(p= 0.974)

	Madsen	Tesis
Muy importante	24 (59.0)	34 (79.1)
Importante	10 (24.0)	8 (18.6)
Menos importante	1 (2.0)	0 (0.0)
No importante	0 (0.0)	0 (0.0)
NS/NC	6 (15.0)	1 (2.3)

Tabla 50: Deseos de aumentar sus conocimientos

(p= 0.864)

DISCUSIÓN

El universo de los ensayos clínicos se mueve entre las necesidades médicas de la población y los intereses económicos de la industria

farmacéutica. Ambas demandas (necesidades e intereses) no deberían forzosamente colisionar. Más aún, progresivamente pareciera establecerse una suerte de equilibrio entre la comunidad y sus representantes (sujeto investigado, agencia regulatoria, comités de bioética, comités de seguridad, equipo de investigación) y la industria farmacéutica.

Sin embargo, la percepción pública aparenta no coincidir con esta idea, lo que sería esperable considerando la tortuosa relación entre los medios de comunicación y la investigación farmacoclínica, en especial cuando es patrocinada por empresas privadas. La noticia debe impactar, y lo consigue tanto a partir de las actitudes fraudulentas de cualquiera de los protagonistas que intervienen en el “circuito de los ensayos clínicos”^{7, 8}, como con los extraordinarios avances en las ciencias biomédicas y en particular en lo vinculado al campo del diagnóstico y la terapéutica.

El punto de vista de los medios de comunicación es un tema mayor al momento de formar opinión en el público no participante en ensayos clínicos. De acuerdo a una encuesta, en la que participaron 5822 respondedores, para el 44% el medio por el cual se informaban acerca de ensayos clínicos fue TV, radio, revistas, diarios³⁰. En otra encuesta tanto como el 69% de 6000 entrevistados conocían algo de información de los ensayos clínicos a través de los medios masivos de difusión¹².

El ciudadano se enfrenta, entonces, al complejo mundo de los ensayos farmacoclínicos a través de la información ofrecida por los medios masivos de comunicación y esta, como queda claro, no siempre es independiente, objetiva o carente de la necesidad de impactar.

No sorprende, entonces, que en las encuestas de población no participante en ensayos clínicos se hallen resultados llamativos. Recientemente se encuestó a 2261 adultos en los Estados Unidos ³¹ en la que se observó que la mayoría de ellos (86%) creían que los pacientes que intervienen en ensayos clínicos están haciendo una contribución a la ciencia. El 83% de 2031 encuestados en el 2002 opinó que era esencial (43%) o muy importante (40%) que toda nueva medicación sean ensayadas en seres humanos ³². El mismo reporte mostró que los encuestados el 32% estaban muy confiados en que recibirán buena atención médica, solo el 24% creyó que *no* serían tratados como conejillos de indias, el 25% que se les hablará con total honestidad y tan solo el 13% estaba confiado en que los sujetos de investigación no sufrirían más dolor o efectos colaterales en comparación con los tratamientos estándares. Solamente 1 de cada 4 personas se hallaba confiada en que los sujetos investigados serán sometidos a ensayos clínicos con medicamentos después de haber sido cuidadosamente testeados. En una encuesta realizada en diferentes países europeos (España, Inglaterra, Francia, Checoslovaquia, Alemania y Polonia) aproximadamente el 30% no participarían en ensayos clínicos, la mitad de ellos por considerarlos riesgosos y 1 de cada tres por que tienen la percepción de ser tratados como conejillos de indias ¹⁷.

A pesar de ello, la percepción acerca de los ensayos clínicos cambia significativamente cuando son los sujetos investigados quienes opinan al respecto ^{27, 28, 29}. El sujeto investigado como emergente de la comunidad (con la influencia mediática descrita en párrafos anteriores) estaría expuesto a diversos factores que modificarían su opinión previa respecto de los ensayos clínicos: patología en la que se ensayan nuevas drogas (sintomáticas, crónicas, discapacitantes, con riesgo de muerte, etc), molécula en estudio (innovadora, único recurso terapéutico, vía de administración, seguridad, eficacia, etc),

procedimientos del protocolo (número y frecuencia de visitas, estudios de laboratorio o de imágenes, ceguera, randomización, etc.), calificación del equipo de investigación, sistemas de salud, características físicas del sitio, aspectos culturales de la población en estudio, etc.

A pesar de observarse un incremento en el número de moléculas en desarrollo que requiere ensanchar la “geografía” de los ensayos clínicos a regiones emergentes tales como Europa del Este, India, China y Latino América (tales regiones sufrirán un incremento en el número de investigaciones con fármacos que trepará desde el 15% en 1998 al 30% en el 2008 -citado por Glanczspigel ²⁰) y de hallarnos en una sociedad fuertemente influenciada por los medios de comunicación, la perspectiva del sujeto investigado no ha sido estudiada en nuestra región

Una de las características más singulares de los ensayos clínicos es su carácter “globalizador” en términos de procedimientos del protocolo y, fundamentalmente, en relación a los estándares de calidad. Resulta difícil transferir los resultados obtenidos en las encuestas de sujetos de investigación de países centrales a nuestra región teniendo presente los múltiples factores que influirían en la *transculturalización* de los resultados. Sin embargo, precisamente por su carácter globalizado (tanto como característica de los ensayos clínicos como de los medios de difusión) podríamos arriesgar como hipótesis que la percepción de los sujetos investigados es similar en nuestra población que en la de referencia obtenida en un país europeo (Dinamarca)

La búsqueda bibliográfica resultó infructuosa al consultar motores de búsquedas tales como PubMed o Lilacs para intentar demostrar la perspectiva del sujeto investigado en una comunidad con recursos

económicos limitados y enfrentarla a los hallazgos en países desarrollados.

Nuestra encuesta es contemporánea y realizada en nuestro medio (sudeste del Gran Buenos Aires) e incluyó 43 sujetos con patología crónica (Artritis Reumatoidea) todos participantes de ensayos clínicos randomizados en los que la ceguera, aleatorización y empleo de placebo se hallaban contemplados en el diseño del protocolo. La población de Madsen incluía a 32 pacientes portadores de Colitis Ulcerosa en una de las encuestas y 41 pacientes oncológicos en la otra.

La edad promedio de los participantes fue de 58 años (DS 10.44, rango 34-76). El 86% mujeres. Más de la mitad (51.2%) accedieron al primario completo, 34.9% poseían el primario incompleto y se observó proporciones similares (4.7%) en el secundario completo, incompleto y universitario. La proporción de sujetos sin ocupación formal fue alta: 72.1%. La edad promedio de los pacientes participantes en el estudio de Madsen fue menor: 40 años.

Si bien la mayoría de nuestros pacientes (90.7%) era la primera vez que participaba de un ensayo clínico, al momento de ser encuestados el tiempo promedio de participación en el estudio fue de alrededor de 30 meses. Esta última característica es interesante a tener presente considerando que no se halló bibliografía que encuesten a pacientes con tanto tiempo de exposición a un ensayo clínico. Al momento de ingresar al protocolo padecían su enfermedad desde hacía 10 años en promedio (124 meses, mediana 88 meses, rango 31 – 420). Inversamente a lo hallado en la presente tesis la población de referencia tenía mayor experiencia en ensayos clínicos si se considera que poco menos de la mitad (43.8%) de los pacientes ya habían participado previamente. Considerando al grupo de pacientes

que contestó afirmativamente no se aprecia una marcada diferencia entre los pacientes que cambiaron su opinión después de iniciar su participación en los ensayos clínicos.

Aproximadamente 9 de cada 10 encuestados refirieron poseer un estado de salud malo o regular al momento de ingresar al estudio. Esta observación es coherente con los parámetros de compromiso articular (número de articulaciones doloridas e inflamadas) hallados al momento de ingresar a los diferentes protocolos: 19 articulaciones doloridas y 13 inflamadas en promedio.

Por lo tanto, al considerar los resultados de nuestra encuesta debemos tener presente que se trata de una población con una patología articular inflamatoria crónica e invalidante y que cuya salud la autoconsideraban regular o mala al ingresar al estudio y que la misma había mejorado significativamente al momento de la encuesta. Otro elemento a tener presente es la prolongada permanencia de los sujetos en los diferentes ensayos clínicos lo que lleva a tener un dilatado, estrecho y frecuente contacto con el equipo de investigación.

En este contexto se les preguntó acerca de su opinión general frente a la investigación con medicamentos: más del 95% contestó muy positiva (60.5%) o positiva (34.9%). Solamente el 2.3% contestó *positiva con reservas*. Estos resultados difieren llamativamente con los publicados por Madsen y Colaboradores en encuestas en las que consideran distintos tipo de población^{27, 28, 29}. Cuando encuestaron a pacientes de consultorios externos (no participantes en ensayos clínicos) de servicios de Gastroenterología y Reumatología la respuesta *positiva con reservas* fue superior al tercio de los encuestados. Más de la mitad respondieron de manera similar cuando se trató de pacientes con cáncer. Sin embargo, este porcentaje disminuyó al 24 % al considerar a los pacientes que estaban incluidos

en ensayos clínicos. Las opiniones positivas en todos los casos estuvieron alrededor del 50 %. Estos resultados modifican sus porcentajes cuando es población sana la considerada ²⁸ en la que el 6.2% poseía una opinión muy positiva, 33.5% positiva y 49.5% una opinión positiva con reservas. Aparece un pequeño, pero significativo 0.9% (3 individuos) con respuestas negativas en el grupo de población sana, dato no observado en los demás reportes. Es evidente que los sujetos que se hallan participando poseen una información diferenciada del resto de la población la que muy probablemente se halle fuertemente influenciada por los medios masivos de difusión.

Quisimos saber que opinaban nuestros pacientes respecto de la necesidad de evaluar nuevos medicamentos utilizando métodos científicos. Más de tres cuartos de las respuestas de nuestros entrevistados señalaban que siempre es necesario hacerlo. En la población de referencia los resultados fueron similares, en particular cuando se considera las opciones “siempre”, “la mayoría de las veces”

La sensación general de participar en un ensayo clínico fue máxima (100%) en nuestro grupo, apreciándose también una sensación altamente positiva en el grupo de Madsen. En este último se apreció un 25% de encuestados con opinión dudosa. En ninguno de los grupos estudiados se hallaron opiniones negativas respecto de la sensación de participar. Al preguntárseles cuál sería su opinión si un familiar cercano deseara participar en un ensayo clínico las respuestas estuvieron en línea con las de la pregunta anterior. De hecho las diferencias con la población de referencia se mantuvieron en una proporción similar. La gran mayoría (97.7%) contestó en forma positiva en nuestro grupo y 75% en la población de Madsen. Lo que supone cierta lógica en la relación entre sensación general de participar y actitud frente a un familiar o amigo cercano que desee

participar. La población general no opinó en forma similar: 44% opinó positivamente y 46% con dudas ^{27, 28}. Si bien, las poblaciones no podrían ser comparables por la presencia de sesgos insalvables, los resultados son esperables considerando la influencia del equipo de investigación en un caso y la mediática en el otro.

De acuerdo al diseño utilizado en los tres protocolos en los que participaban los pacientes encuestados se utilizó la aleatorización a través del sistema interactivo de voz, se empleó placebo y la evaluación “doble ciego” durante un período variable de tiempo que, en promedio fue de aproximadamente un año. Al momento de realizarse la encuesta los pacientes llevaban un período “abierto”, es decir con droga activa, sin empleo de placebo y con conocimiento de esta circunstancia, tanto los pacientes como los investigadores, de 18 meses. Por lo tanto, todos los encuestados habían participado del diseño doble ciego y droga de investigación versus placebo. Se buscó, entonces, conocer cual era su opinión respecto de este modelo de investigación biomédica, haciendo énfasis en el tema de aleatorización y ceguera. Casi el 80% tenían una opinión positiva del método de asignación al azar de la rama de estudio, resultado muy similar al hallado en el grupo de Copenhagen. Sin embargo, un 11.6% no comprendieron la pregunta y más del 9% tenían una opinión dudosa o negativa. Madsen no incluyó el ítem “no entiendo la pregunta”, sin embargo hallaron un 18.8% de opiniones dudosas. En general podríamos decir que los resultados fueron similares. Tal vez el hecho de que los pacientes de nuestra población se hallaron más tiempo expuesto a la explicación del consentimiento informado continuo equilibra el conocimiento que la población de Madsen tenía por mayor número de pacientes participantes en anteriores protocolos. En otros términos, tanto en nuestro grupo como en el de referencia, 2 de cada 10 encuestados parecerían no comprender la importancia del empleo de la asignación al azar de la molécula en

estudio o su comparador. En un estudio publicado en el 2003 en el que se evaluaron 30 pacientes con Artritis Reumatoidea participando en un estudio de corta duración (16 semanas) al enfrentarlos a la afirmación “los síntomas de mi artritis ayudarán a determinar cual de los medicamentos del estudio recibiré” un 33% no sabían y un 13 % respondieron incorrectamente ³³. Un 36% entre pacientes con Cáncer participantes de un ensayo clínico expresaron una respuesta dudosa o negativa respecto de la randomización, este porcentaje se elevaba al 72% en pacientes con Cáncer pero que no se hallaban participando en estudios clínicos ²⁹. En una encuesta realizada a 111 pacientes participantes en ensayos clínicos a los que se les examinó el nivel de conocimiento de diferentes aspectos de los ensayos clínicos el 90% falló en responder correctamente como era el método de asignación aleatoria de la rama de estudio ³⁴. Recientemente Sabik L ³⁵ en una encuesta dirigida a investigadores de un estudio multicéntrico pudo inferir que los encuestados eludían el tema de la randomización al momento de explicarles los detalles del ensayo clínico a los pacientes. Parecería que la dificultad de los pacientes en aprehender el tema de la aleatorización podría estar relacionada tanto a un concepto demasiado técnico como a cierto desinterés del médico en transmitirlo.

Se exploró la influencia que podría tener para los pacientes que ni ellos ni sus médicos conocieran que medicación recibían. Casi el 77% consideró que la influencia era positiva, pero un cuarto de los encuestados lo consideró sin influencia (7%), influencia negativa (7%) o no comprendieron la pregunta (9.3%). En la encuesta de Madsen los resultados fueron casi exactamente inversos observándose respuestas positivas en el 28.1% y más del 70% tenían una opinión indiferente o negativa del empleo del diseño doble ciego. Debemos tener presente que esta pregunta inquiriere acerca de la influencia que el diseño doble ciego tenía sobre ellos y no si acuerdan con la esta

técnica. En este sentido convendría, entonces, considerar las respuestas negativas observándose en el grupo de referencia mayor número de respondedores en este sentido. En un estudio citado previamente el 40% contestó incorrectamente acerca de la ceguera de los pacientes y 75% fallaron en contestar correctamente respecto de la ceguera del médico investigador ³⁴. En otro estudio en el que involucraban sujetos de estudio en especialidades tan diversas como la Reumatología, Oftalmología y Cardiología también hallaron un porcentaje sorprendentemente alto de respuestas incorrectas (desde el 33 al 55%) cuando se preguntó si conocían la rama del estudio a la que fueron asignados.

Diversos estudios muestran un pobre entendimiento de elementos tan básicos del diseño de los ensayos clínicos como la randomización, ceguera o placebo ^{33, 34, 36} en los que fallaron en correlacionar satisfacción con comprensión. Nuestra encuesta fue dirigida a evaluar el grado de satisfacción pero alrededor del 20% de los respondedores tuvieron una opinión dudosa, negativa o no comprendieron la pregunta al evaluar randomización y ceguera lo que no estaría hablando de insatisfacción sino, tal vez, de desconocimiento, lo que estaría en línea con otros estudios. Con los resultados obtenidos es difícil establecer una visión clara de la comprensión de los sujetos encuestados, en especial por que, a diferencia de otros estudios los pacientes llevan un tiempo prolongado participando en las investigaciones (promedio 30 meses) y si bien ello podrían realzar la satisfacción hacia los ensayos clínicos, y sus diseños, también tendrían más tiempo para preguntar y, de hecho, se hallaron más expuestos al proceso de consentimiento informado a lo largo de la investigación.

Se han identificado diferentes razones por las que el público general participaría de un ensayo clínico si fuera invitado ^{12, 31}, la mayoría de

ellos los haría si tuvieran una enfermedad terminal, si la medicación pudiera curarlos, si no tuviera otra opción y si supiera que no hubiera riesgos para su salud. La misma encuesta interroga a sujetos que alguna vez habían participado de un ensayo clínico. Las opiniones cambian significativamente: en primer lugar participaron para ayudar al avance de la ciencia, en segundo lugar para obtener mejor tratamiento para su afección y en tercer lugar para ayudar a otros con la misma enfermedad. En un estudio publicado recientemente se encuestó acerca de las motivaciones para participar en un ensayo clínico, la situación fue simulada ³⁷. Los encuestados padecían Artritis Reumatoidea y la mayoría eran de origen hispanico dado la alta concentración de esta etnia en la región del estudio (San Diego, California, USA). Las razones por las que participarían fueron: la oportunidad de ayudar a otros, acceso temprano a otros tratamientos, potencial de mejorar su salud y acceso gratuito a los tratamientos. Al encuestar pacientes con la misma patología pero que sí se hallan participando en ensayos clínicos las tres razones principales por las que participaban fueron: tener una nueva esperanza para el tratamiento de su enfermedad, ayudar a otros pacientes con la misma enfermedad y ayudar al avance de la ciencia ³³. Los resultados son similares al evaluar otras patologías en las que se ensayaban nuevos fármacos: ayudar a la ciencia, ayudar a otros con la misma enfermedad y ayudarse a sí mismo ³⁶. En nuestra encuesta la razón esgrimida con mayor frecuencia fue la de tener una buena relación con el equipo médico (97.7%), estar estrechamente controlado por su enfermedad (88.4%), ayudar a otros pacientes (81.4%) y, curiosamente, en cuarto lugar la de estar tratado con un nuevo medicamento (65.1%). En el grupo europeo de referencia el porcentaje de pacientes que consideró optar por el ensayo clínico para tener una buena relación con el equipo médico fue claramente inferior (9.4%). Esta diferencia probablemente se explique por el dificultoso acceso a la salud en nuestro medio y la oportunidad a

través del ensayo clínico de mantener una buena relación con el equipo de salud, lo que se correlacionaría con la segunda razón, esto es estar estrechamente controlado por su afección. Debe también considerarse que el prolongado tiempo de exposición al ensayo clínico y a todo el equipo interviniente crearía lazos de afectos que podrían conducir a estas respuestas. Empero, por la misma razón no se puede descartar sesgo de cortesía. Otra alternativa es que esta respuesta esté vinculada con las características culturales predominantes en nuestro medio en que la relación médico-paciente se da de una manera más “paternalista” y habitualmente con vínculos más estrechos entre los pacientes y los profesionales que en los países centrales, ya sea en asistencia o en investigación clínica. Asimismo, la forma en que está formulada la pregunta no permite descartar que los pacientes sientan algún tipo de temor a represalias por parte del médico investigador, a pesar de la información brindada en el proceso de obtención del Consentimiento en cuanto a que pueden rechazar participar en el ensayo sin penalidad alguna por parte del profesional. El tema del altruismo al igual que en otras encuestas se halla fuertemente presente y se opone a los resultados observados cuando se interroga a la población general. Uno de los pacientes hizo uso de la opción de respuestas libres en la que consignó “mi idea es que si no sirve para mi salud que sirva para otras personas”, esta respuesta es elocuente y, tal vez, una expresión representativa del pensamiento altruista de los pacientes participantes en ensayos clínicos.

Se intentó explorar la presión que este grupo de pacientes sintió por participar. Con excepción de un paciente que refirió sentirse “más o menos presionado” por “algún miembro de la familia” (las otras opciones fueron “su médico de cabecera”, “su médico investigador”, “amigos cercanos”, “miembros de la clínica”, “otro paciente”, “ninguna persona en particular”) el resto de ellos, lo que corresponde al 97.7%,

refirió no sentir presiones “externas” por participar en el ensayo clínico. Sin embargo, al intentar evaluar la presión que podría ejercer su enfermedad los resultados fueron heterogéneos. Básicamente, la mayoría de las respuestas se repartieron en dos grupos: “mucho presión” (46.5%) y “no sentí presión” (39.5%). Similarmente, al solicitarles su opinión acerca de la presión que pudieran experimentar por la falta de tratamiento efectivo para su enfermedad, se diferenciaron dos grupos: “mucho presión” (34.9%) y “no sentí presión” (44.2%). Los resultados de este sector de la encuesta son contradictorios al menos en este grupo de pacientes y con esta patología en particular. Si bien la mayoría de ellos refirió su deseo de participar por estar estrechamente controlados por su enfermedad y ser tratados con un nuevo medicamento, estas razones no parecerían correlacionarse con la presión experimentada por participar.

La información suministrada al momento de ingresar al estudio es una de las piedras angulares de la autonomía del sujeto ⁵. El punto primero del Código de Nüremberg ⁴⁴ ya lo establecía en 1946 y es, sin dudas, un requisito ineludible cuando se establecen los atributos éticos que permiten conducir un ensayo clínico en seres humanos ^{1,2}. De allí que la opinión de los sujetos investigados respecto de la información suministrada cobra un extraordinario valor al momento de considerarse una encuesta para evaluar su perspectiva. Ferguson en un estudio sobre 104 pacientes participantes en 14 diferentes estudios ³⁸ halló que el 94% consideró que la cantidad de información suministrada era correcta. Los datos de los estudios revisados están en línea con estos resultados en los que los pacientes afirman, en altos porcentajes, haber recibido la cantidad de información que ellos consideraron adecuada ^{27,28, 34, 36}. En el presente estudio el 95.3% de los pacientes refirió que la información brindada era “altamente satisfactoria, responde a todas mis dudas”, enmarcándose en los mismos resultados obtenidos de trabajos publicados en la literatura

internacional. De hecho, el 90.7% refirió que no tenía dudas a la requisitoria de “¿tuvo alguna duda que le hubiera gustado preguntar y no lo hizo?”. Madsen halló un resultado similar (87.5%) en el estudio en el que utilizó una encuesta semejante a la empleada en la presente tesis.

La medicación que reciben los sujetos aquí encuestados obliga a su concurrencia mensual al sitio de investigación y su administración intravenosa por un lapso de 30 minutos. Antes, durante y después se realizan controles de signos vitales. Todo este proceso le insume al paciente aproximadamente tres horas desde que ingresa a la clínica. En virtud de ello se pretendió averiguar si la información suministrada respecto del tiempo del tratamiento era la que ellos esperaban. Casi la mitad de los pacientes refirió que el tiempo era diferente al comunicado previamente ya sea mucho mayor (9.3%), mayor (14%), menor (18.6%) o mucho menor a lo esperado (2.3%). El 53.5% consideró que la cantidad de tiempo necesario, según lo informado, era lo esperado. Si bien al explicar el tiempo que le insume su participación lleva una fuerte carga subjetiva de percepción del mismo, también estos datos podrían estar expresando cierto grado de incompreensión de la información suministrada, en particular cuando, siempre en opinión de los sujetos, el tiempo que les insume participar es adecuado (65.1%) o poseen más tiempo (30.2%). En cambio en la población de referencia el 81.3% refería que la cantidad de tiempo insumida estaba de acuerdo con lo previamente informado. La población europea con la que comparamos nuestro estudio parecería comprender mejor la información suministrada al menos en lo que a tiempo se refiere.

Las siguientes cuatro preguntas fueron dirigidas a conocer la satisfacción del sujeto investigado. La primera de ellas intenta reflejar la impresión general de participar en un estudio clínico. Con

excepción de un paciente que no respondió el resto consideró su participación muy positiva (69.8%) o positiva (27.9%). Al igual que el grupo de Madsen un hubo opiniones negativas y las positivas se hallaron en un rango alto. Al interrogar acerca de si su opinión cambió respecto de la que tenía al iniciar el estudio casi tres cuartos afirmaron que cambió en una dirección positiva y en un cuarto de ellos no había cambiado. Estos datos son exactamente opuestos a los recogidos por Madsen, en el que la mayoría de ellos (75%) no había cambiado su opinión respecto de la que tenía antes de iniciarlo. Una primera explicación del tema podría vincularse al número de pacientes que habían participado previamente en una investigación. En el grupo de Madsen el 43.8% tenía experiencia previa en investigación, en tanto que el aquí encuestado no alcanzaba al 10%, por lo que cabría esperar cierto grado de sorpresa (en este caso positiva) al enfrentarse por primera vez a un ensayo clínico. El otro de los factores, más difícil de establecer, es la experiencia previa que cada paciente experimentó con el sistema de salud al que tiene acceso y de la información previa con la que concurrían. El contraste con el sistema tradicional de salud podría estar contribuyendo a formarse una opinión, mayormente positiva, del tipo de asistencia médica que conllevan los ensayos clínicos. Esta opinión positiva es coherente con el siguiente cuestionario en el que se intentaba conocer si volvería a participar. La mayoría (90.7%) contestó afirmativamente, nadie se decidió por la respuesta negativa. Se aprecia diferencia con el grupo de referencia al considerar la opción "tal vez volvería a participar" (una opción que intentaba pesquisar dudas de participar nuevamente). En nuestro grupo fue del 7% en tanto que en el de Madsen fue del 43.8%, además de 3.1% de respuestas negativas. Se infiere entonces que nuestra población está más dispuesta a volver a participar mostrando mayor coherencia que los resultados de la pregunta anterior reafirmando su satisfacción de participar en un ensayo clínico.

De igual manera se vio reflejada la satisfacción de los sujetos al solicitarles que opinen respecto de la posibilidad de recomendar el ingreso a un estudio clínico a un familiar o amigo cercano: un abrumador 97.7% contestó que sí. Este sector de las encuestas es el que despertó más opiniones en el área reservada para la libre expresión. Cinco de ellos ampliaron sus respuesta con argumentaciones positivas del tipo “antes de iniciarlo era una enferma con carencias, hoy soy otra persona con un cambio total a mis posibilidades físicas y laborales, las posibilidades de mejora son muchas”, o bien “lo haría nuevamente si lo necesitara como me pasó con la artritis porque me siento muy bien”. En el grupo de referencia no se observaron respuestas tan contundentes en el que la mitad opinó que no, probablemente no o tal vez, resultados no registrados en nuestra población.

En definitiva la satisfacción de los sujetos investigados es francamente alta en el grupo en el que se realizó esta exploración. Como se expresó previamente, la opinión positiva podría estar vinculada al padecimiento de una enfermedad crónica como el caso que nos ocupa (Artritis Reumatoidea) con un promedio de evolución de su enfermedad de 10 años al ingresar al estudio, al tiempo de exposición al estudio que en nuestros pacientes se ubicó en un promedio de 30 meses y, fundamentalmente, a la respuesta clínica al medicamento: al ingresar al estudio el número de articulaciones doloridas era de 19.33, en tanto que al encuestarlos este número se redujo a 2.09. Lo mismo ocurrió con las articulaciones inflamadas constatadas por el médico investigador: descendió de 13.21 a 1.47 en promedio. No es difícil, entonces, interpretar la satisfacción de estos sujetos. Sin embargo, cuando se preguntó respecto del tiempo que insumía participar, como vimos, casi la mitad de ellos los consideró mucho mayor, mayor, mucho menor o menor a lo que se le había explicado. Si bien no es objeto del presente estudio intentar pesquisar

diferencias entre la comprensión y la satisfacción podríamos estar enfrentados a una discrepancia en este sentido. El tema de comprensión versus satisfacción está siendo revisado y se duda de si el sujeto realmente comprende el texto del consentimiento informado y de los alcances del mismo explicado por el médico investigador ³⁹. Recientemente, Bertoli y col ³⁴ hallaron un índice de satisfacción alto (99%) y refirieron haber recibido suficiente información (84%) pero los pacientes fallaron al contestar correctamente temas críticos tales como: placebo, randomización o ceguera, concluyendo que satisfacción y comprensión no se correlacionan. Similares hallazgos y conclusiones fueron publicados por Ferguson P R ³⁸, Criscione L y col ³³, Fatherstone K et al ⁴⁰ y Pope J et al ³⁶.

Queda claro que la justificación de los ensayos clínicos se sustenta en la necesidad de producir conocimiento generalizable. Sin embargo, la creencia de que el objetivo primario es el tratamiento del paciente en forma individual suele ser una forma frecuente de confusión entre investigadores y pacientes, Applebaum y col lo denominaron “therapeutic misconception” ⁴¹. Desde entonces ha habido mucha discusión acerca de por que algunos pacientes confunden investigación con el estándar de tratamiento y si los investigadores comparten o contribuyen a esta visión ^{42, 35}. Las razones por las que participan han sido clasificadas en tres potenciales tipos de beneficios de acuerdo a King ⁴³: beneficio por recibir el medicamento de estudio (beneficio directo), por participar en un ensayo clínico (beneficio indirecto) y aspiracionales o altruistas. La esperanza por el beneficio directo ha sido la razón por la que participan muchos pacientes ^{27, 28, 29} ³⁴ coincidentemente en nuestra población, que además de padecer una afección crónica y prolongada permanencia en un ensayo clínico, la mejoría observada contribuiría fuertemente a esta percepción de los sujetos investigados.

Se buscaron las motivaciones que llevan a los investigadores a responsabilizarse en la conducción de un ensayo clínico. Se exploraron razones altruistas (deseos de hallar nuevos medicamentos y de ayudar a los pacientes) y de auto interés (deseos de promover sus propias carreras y de aumentar sus conocimientos). Alrededor del 95% afirmó como muy importante o importante que a los investigadores los motiva el deseo de hallar nuevos medicamentos. Similarmente, Madsen en un grupo de pacientes oncológicos halló una alta adhesión a esta afirmación. Lo mismo ocurrió cuando se enfrentaron a la afirmación “deseos de ayudar a los pacientes”. No obstante, el número de respondedores que consideró muy importante ayudar a los pacientes (87.7%) fue sensiblemente mayor que el de hallar nuevos medicamentos (11.6%). En este aspecto en las respuestas del grupo de Madsen no pareció prevalecer una opinión determinada.

Examinadas las respuestas relacionadas al “auto-interés” del médico, el deseo de promover sus propias carreras fue visto como muy importante o importante por casi la totalidad de los encuestados a diferencia de los resultados de Madsen en la que un contrastante 50% lo consideró menos importante, no importante o no supo que responder. Sin embargo, al enfrentarlos a la afirmación “deseos de aumentar sus conocimientos” ambos grupos respondieron de manera similar considerándolo muy importante o importante. Estas respuestas aparentarían ser inconsistentes y contradictorias toda vez que tanto para preguntas sobre altruismo médico como las de auto-interés tuvieron una altísima adherencia. Dado que las respuestas no eran excluyentes los pacientes considerarían que los investigadores se hallan motivados tanto por razones de altruismo como por auto interés. No es posible descartar que los pacientes consideren el deseo de promover las propias carreras o el de aumentar los conocimientos de los investigadores como valores culturalmente aceptables y relevantes. Es interesante observar la respuesta de

población no participante en ensayos clínicos, es decir, la percepción que la población posee de los médicos que intervienen en investigación clínica. En el 2005 se encuestaron 2261 adultos en los Estados Unidos ³¹ a los que se los interrogó acerca de las motivaciones de los investigadores, las razones de altruismo no fueron tan consideradas como en nuestros resultados y en los observados en otras publicaciones: hallar nuevos tratamientos lo consideró muy importante el 72% de los encuestados y ayudar a los pacientes el 59% (el trabajo no aclara cuales fueron las otras alternativas de votación). Interesantemente, no se observó la contradicción evidenciada en nuestro y otros estudios en los que se involucra a individuos participantes ya que las preguntas vinculadas a auto-interés médico, tales como perseguir fama y reconocimiento, publicar trabajos científicos o recibir paga de las compañías farmacéuticas fueron elegidas como muy importantes solo entre el 16 y 27% de los respondedores. Sin embargo, es difícil concluir comparando ambos grupos debido a que el planteo de las preguntas fue diferente.

Deliberadamente no se intentó obtener la presencia de diferencia estadística con los trabajos de Madsen y Col, de quienes se adoptó el modelo de encuesta, por considerar que la presencia de sesgos lo transforma en obstáculos insalvables como para obtener conclusiones científicamente válidas. Tales sesgos incluyen: patologías e intervenciones francamente diferentes, tiempo de exposición distinto y desigual momento histórico en la toma de muestra.

CONCLUSIONES

La perspectiva de los sujetos investigados ha sido indagada en el mundo desarrollado observándose una ausencia de exploraciones en este sentido en países emergentes. Considerando la tremenda implicancia bioética que significa conocer la “visión” de quien se halla involucrado en un estudio de investigación farmacoclínica es que se diseñó el presente estudio con el objeto de explorar la perspectiva local del sujeto investigado enfrentando los resultados con los de una evaluación en sujetos de un país central.

El presente estudio fue realizado a partir de una población de 43 pacientes con Artritis Reumatoidea, con la particularidad de ser contemporáneos, de vivir en el sudeste del conurbano bonaerense y de hallarse involucrados en un ensayo clínico durante un tiempo excepcionalmente prolongado (mediana 30 meses) lo que lo constituye el primer trabajo que considera una población largamente expuesta a un ensayo clínico. Se empleó como modelo el utilizado por Madsen y Col. cuyos resultados fueron enfrentados a los nuestros a fin de detectar diferencias y/o coincidencias con una población expuesta a ensayos clínicos de un país central (Dinamarca) y culturalmente diferente.

La población del grupo comparador poseía una notoria mayor experiencia previa (casi la mitad de ellos ya había participado con anterioridad) a ensayos clínicos, aunque el tiempo de exposición al fármacos en desarrollo y a las características del protocolo fue menor.

La opinión favorable acerca de la importancia de investigar con fármacos fue elevada (95%). Mayor aún a la recogida en la población de referencia. No se observaron respuestas negativas, sin embargo, un tercio de los encuestados por Madsen escogieron la respuesta “positiva con reservas” como la que mejor representaba su opinión acerca de la importancia de investigar fármacos. Los resultados de las encuestas de poblaciones en ensayos clínicos marcan mayor tendencia a considerar importante o muy importante la investigación farmacológica a diferencia de los sujetos sanos no expuestos. Ello evidenciaría cierta influencia de los medios de difusión sobre la población no participante.

Coherentemente tanto nuestra población como la de Madsen los resultados mostraron adhesión al método científico para demostrar la seguridad y eficacia de un nuevo fármacos.

La sensación general positiva de participar en un ensayo clínico fue máxima en nuestro grupo, no se observaron respuestas negativas, algo similar se observó en el grupo de control aunque un cuarto de ellos optó por una opinión dudosa.

La satisfacción por el empleo de elementos del diseño científico ajenos a la población general tal como randomización fue alta, pero un sugestivo 20% no pareció comprender la pregunta tanto en nuestro grupo como en el de referencia. Esto estaría en línea con diversos trabajos internacionales y aún uno nacional que demostrarían que los pacientes no comprenden algunos temas técnicos de la investigación clínica. Hubo una sugestiva diferencia cuando el tema a enfrentar era la “ceguera”. En nuestro grupo la mayoría refirió que influía positivamente, en tanto un cuarto lo consideró sin influencia, influencia negativa o no comprendieron la pregunta. Los resultados de referencia fueron casi inversos, en los que la opinión positiva se limitó a poco menos del tercio de los encuestados. Tal diferencia se explicaría por el prolongado tiempo de exposición de nuestros pacientes a un ensayo clínico en fase abierta, mientras que los de Madsen aún se hallaban en etapa de ceguera.

Las principales razones que argumentaron por participar de un ensayo clínico fueron: buena relación con el equipo médico (97.7%), estar estrechamente controlado (88.4%), ayudar a otros pacientes (81.4%) y estar tratados con un nuevo medicamento (65.1%), en este orden. Como en la mayoría de la encuestas el tema del altruismo se halla presente, sin embargo, llamativamente aparece en primer lugar la relación con el equipo médico, no observado en otras encuestas lo que podría estar relacionado a factores culturales, sanitarios o afectivos. En el grupo europeo de referencia el porcentaje de

pacientes que consideró optar por el ensayo clínico para tener una buena relación con el equipo médico fue claramente inferior (9.4%).

No se halló respuestas que indiquen la presencia de presión externa por participar, pero alrededor de la mitad percibió mucha presión por su enfermedad y un tercio por no contar con medicamentos efectivos.

En el presente estudio el 95.3% de los pacientes refirió que la información brindada era “altamente satisfactoria, responde a todas mis dudas”, enmarcándose en los mismos resultados obtenidos de trabajos publicados en la literatura internacional. De hecho, el 90.7% refirió que no tenía dudas a la requisitoria de “¿tuvo alguna duda que le hubiera gustado preguntar y no lo hizo?”. Madsen halló un resultado similar (87.5%).

Sin embargo, el grado de satisfacción no asegura que el sujeto comprenda perfectamente los alcances del estudio. De hecho, la mitad de los pacientes tuvieron alguna dificultad con la información suministrada relacionada al tiempo que les insume su participación. Estos hallazgos serían coherentes con reportes recientes en los que se afirma que satisfacción no implica comprensión.

Con respecto a la opinión que poseían de participar en un ensayo clínico (nivel de satisfacción) fue francamente elevada y, al igual que el grupo de Madsen, no se observaron opiniones negativas.

Casi tres cuartos afirmaron que la opinión que tenían antes de ingresar cambió en una dirección positiva y en un cuarto de ellos no había cambiado. Estos datos son exactamente opuestos a los recogidos por Madsen, en el que la mayoría de ellos (75%) no había cambiado su opinión respecto de la que tenía antes de iniciarlo. Una primera aproximación al tema lo vincularía al número de pacientes

que poseían experiencia previa en investigación. Mientras que en el grupo de Madsen fue del 43.8% el aquí encuestado no alcanzaba al 10%, cabría esperar cierto grado de sorpresa (en este caso positiva) al enfrentarse por primera vez a un ensayo clínico. Más difícil de establecer es la experiencia previa que cada paciente experimentó con el sistema de salud y de información al que tiene acceso. Este contraste podría estar contribuyendo a formarse una opinión, mayormente positiva, del tipo de asistencia médica que conllevan los ensayos clínicos.

Tampoco puede separarse la satisfacción general de la participación de los sujetos en estos protocolos para Artritis Reumatoidea con los resultados en términos de eficacia terapéutica. Nueve de cada 10 encuestado refirieron poseer mal estado de salud al ingresar al estudio. Al momento de realizar el cuestionario los resultados de la molécula ensayada en término de articulaciones doloridas e inflamadas fue dramático lo que podría explicar el alto índice de satisfacción observado. Asimismo, la prolongada permanencia en el estudio y el estrecho control de un equipo de investigación experimentado podría contribuir a los resultados obtenidos en términos de percepción.

La imagen que los pacientes poseen de la participación de los médicos investigadores estuvo fuertemente relacionada tanto a razones altruistas como de auto-interés.

Los resultados obtenidos en el presente estudio están, en general, en línea con los observados en la literatura médica. La necesidad de conservar estándares internacionales en poblaciones culturalmente diferentes, en un entorno fuertemente afectado por la influencia mediática, obliga a la exploración sistemática de la perspectiva del sujeto investigado.

ANEXO I (CONSENTIMIENTO INFORMADO)

CONSENTIMIENTO INFORMADO

TITULO: Actitud Frente A Los Ensayos Clínicos: Perspectiva De Los Sujetos Investigados En Una Comunidad Con Recursos Limitados.

INVESTIGADOR: Dr. Jorge Velasco

INSTITUCIÓN: Instituto Médico CER. Servicio de Reumatología

INTRODUCCIÓN

Usted está siendo invitado/a a participar en un estudio de investigación. Las normas éticas internacionales requieren que Ud. esté informado/a tan completamente como sea posible acerca de la naturaleza, el propósito y los riesgos y beneficios de esta participación. La decisión de participar en el mismo es suya y voluntaria.

Este estudio es un proyecto independiente promovido por el Servicio de Reumatología del Instituto Médico CER

Le solicitamos que lea íntegramente este consentimiento y pregunte todo lo que necesita saber antes de decidir contestar.

PROPÓSITO

El propósito de este estudio es evaluar en alrededor de 45 personas, como Ud. que están participando en estudios con nuevos medicamentos, la comprensión de la información que el médico da sobre la investigación, la motivación de participar en ensayos clínicos y el nivel de satisfacción de los pacientes incluidos en ensayos clínicos.

PROCEDIMIENTOS

Si decide responder las preguntas, deberá contestar una encuesta de alrededor de media hora de duración en este mismo lugar.

En la entrevista responderá a cuestiones relacionadas con algunas características sociales, de su enfermedad, su experiencia previa en la investigación en que está participando, su comprensión de ciertos contenidos de la información incluida en los papeles que recibió antes y que nosotros llamamos documentos y formulario de Consentimiento Informado, su nivel de satisfacción por la participación en el estudio y sus motivos para participar.

Si por alguna razón Ud decide no continuar con la entrevista, o no contestar cualesquiera de las preguntas de la encuesta, puede hacerlo sin ningún problema y no recibirá ninguna penalidad por ello.

RIESGOS Y BENEFICIOS

RIESGOS: no existen riesgos directos que deriven de este estudio. Como ya hemos expresado antes, si Ud. se siente molesto o fastidioso con alguna/s de las preguntas que se le realicen durante la entrevista puede no responderla/s o solicitar que no se prosiga con la entrevista comunicándose al entrevistador.

BENEFICIOS: el beneficio de tomar parte en esta encuesta es indirecto para Ud., y directo a la sociedad; ya que al participar en el mismo está contribuyendo a mejorar los procesos de información y de consentimiento informado para futuras investigaciones, ayudando a otras personas que como Ud. pueden ser sujetos de una investigación clínica.

CONFIDENCIALIDAD

Usted tiene derecho a la privacidad, por lo que toda información brindada en la encuesta será anónima, Su nombre no será revelado en ningún informe o publicación que surja de este estudio.

DERECHO DE LOS PARTICIPANTES DE ESTE ESTUDIO

Antes de aceptar participar de la encuesta le pedimos que lea íntegramente estas hojas y que se le hayan contestado todas las preguntas que desee realizar en relación con el estudio ahora o en cualquier momento durante el transcurso del mismo preguntándole al encuestador o comunicándose con el Dr. Jorge Velasco al TE 4254-0800 de lunes a viernes de 9 a 18.

Si desea hacer alguna pregunta acerca de sus derechos al responder a esta entrevista o tiene quejas en relación a este estudio deberá llamar al Comité Institucional de ética al TE. 4254-0800 – int. 106

CONSENTIMIENTO

He leído este formulario de consentimiento. He sido informado en un lenguaje claro y comprensible, han respondido a las dudas que me surgieron respecto de esta investigación. Firmo este formulario voluntariamente indicando mi conformidad en participar en esta encuesta

NOMBRE Y APELLIDO DEL PACIENTE:

FIRMA Y FECHA:

ANEXO II - CUESTIONARIO:

ADEMÁS DE ESTA ¿participó alguna vez en una investigación clínica?

- No
 Si

En caso afirmativo: ¿Su participación le hizo cambiar la opinión que tenía antes de comenzar?

- Si, mi opinión cambió favorablemente
 Si, mi opinión cambió desfavorablemente
 No, mi opinión no cambió

Si lo desea amplíe su respuesta:

¿CUÁL FUE EL NIVEL DE EDUCACIÓN QUE UD. RECIBIÓ?

No recibió educación formal

No terminó la primaria
 Terminó la primaria

No terminó la secundaria
 Terminó la secundaria

No terminó la Universidad
 Terminó la Universidad

¿Está actualmente trabajando?

- Si
 No

¿Qué edad tiene?

años

Sexo: Femenino
Masculino

En términos generales ¿cómo calificaría su salud antes de ingresar al ensayo clínico?

- Excelente
 Muy buena
 Buena
 Regular
 Mala

¿Cuál es su opinión frente a la investigación con medicamentos?

- Muy positiva

- Positiva
- Positiva con reservas
- Negativa
- Sin opinión

¿Considera necesario evaluar los nuevos medicamentos, utilizando métodos científicos, antes de estar a disposición de todas las personas?

- Siempre
- La mayoría de las veces
- Solo en ocasiones
- Nunca

¿Cuál es su sensación general respecto de su participación en una investigación clínica?

- Positiva
- Dudosa
- Negativa

¿Cuál sería su actitud frente a un familiar o un amigo cercano que desee participar de una investigación clínica?

- Positiva
- Dudosa
- Negativa

Si lo desea amplíe su respuesta:

¿Cuál es su opinión de la asignación al azar de los tratamientos en investigación?

- Positivo
- Dudoso
- Negativo
- No entiendo la pregunta

¿Cómo influencia en su opinión de la investigación que ni usted ni su médico conocían la medicación que recibía?

- Influencia positiva
- Sin influencia
- Influencia negativa
- No entiendo la pregunta

Si lo desea amplíe su respuesta:

¿CUÁLES SON SUS RAZONES PARA PARTICIPAR?

Deseo mejorar mi salud:

- Muy importante
- Importante
- Poco importante
- Sin importancia

Deseo estar tratado con un nuevo medicamento:

- Muy importante
- Importante
- Poco importante
- Sin importancia

Deseo estar estrechamente controlado por mi enfermedad:

- Muy importante
- Importante
- Poco importante
- Sin importancia

Deseo tener una buena relación con el equipo médico:

- Muy importante
- Importante
- Poco importante
- Sin importancia

Deseo ayudar a futuros pacientes a través de ensayar nuevos medicamentos:

- Muy importante
- Importante
- Poco importante
- Sin importancia

Si lo desea amplíe su respuesta:

¿SE SINTIO PRESIONADO POR PARTICIPAR?

- No me sentí presionado
 - Me sentí poco presionado
 - Me sentí más o menos presionado

Me sentí presionado

¿Por quién se sintió presionado?

- Su médico de cabecera
- Su médico investigador
- Algún miembro de la familia
- Amigos cercanos
- Miembros de la clínica
- Ninguna persona en particular
- Otro paciente

¿QUE TANTA PRESION SINTIO POR SU ENFERMEDAD?

- No sentí presión
- Una pequeña cantidad de presión
- Una cantidad moderada de presión
- Mucha presión

¿QUÉ TANTA PRESION SINTIO POR LA FALTA DE TRATAMIENTOS PARA SU ENFERMEDAD?

- No sentí presión
- Una pequeña cantidad de presión
- Una cantidad moderada de presión
- Mucha presión

Si lo desea amplíe su respuesta

EVALUACION DE SU PARTICIPACION EN ENSAYOS CLINICOS

¿Cómo califica la información que le dan sus médicos en respuesta a sus dudas?

- Altamente satisfactoria, responde a todas mis dudas
- Imperfecta, pero aceptable
- Inadecuada
- Totalmente inadecuada

¿Tuvo alguna duda que le hubiera gustado preguntar pero no lo hizo?

- Si, muchas dudas
- Si, una duda
- No, ninguna duda

¿Cómo considera la cantidad de tiempo que le lleva participar en el estudio?

- Demasiado tiempo

- Adecuado
- Tengo más tiempo disponible

Según lo que le habían informado, la cantidad de tiempo que usted necesita para participar en el estudio es:

- Mucho mayor a lo esperado
- Mayor a lo esperado
- Como lo esperaba
- Menor a lo esperado
- Mucho menor a lo esperado

¿Cómo es su impresión general de participar en un estudio?

- Muy positiva
- Positiva
- Positiva y negativa
- Negativa
- Muy negativa

¿Su experiencia durante el estudio cambió la opinión que tenía antes de iniciarlo?

- Si, en una dirección positiva
- Si, en una dirección negativa
- No cambió

Si lo desea amplíe su respuesta:

Si en el futuro fuera nuevamente invitado a participar en un estudio ¿lo haría?

- Si
- Tal vez
- No

Si un familiar o amigo cercano fuera invitado a participar en un estudio ¿usted lo recomendaría?

- No, de ninguna manera
- Probablemente no
- Tal vez, pero depende de muchas cosas
- Si, probablemente

Si lo desea amplíe su respuesta:

¿QUÉ CREE USTED QUE MOTIVA A SU MÉDICO A CONDUCIR UNA INVESTIGACIÓN?:

Deseos de hallar nuevos tratamientos

- Muy importante
- Importante
- Menos importante
- No importante

Deseos de ayudar a los pacientes

- Muy importante
- Importante
- Menos importante
- No importante

Deseos de promover sus propias carreras

- Muy importante
- Importante
- Menos importante
- No importante

Deseos de aumentar sus conocimientos

- Muy importante
- Importante
- Menos importante
- No importante

Si lo desea amplíe su respuesta:

BIBLIOGRAFÍA

1. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research involving Human Subjects, Edinburgh, Scotland, 2000.
<http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>

2. **Ezekiel E.** Wendler D, Grady C. What Make Clinical Research Ethical? JAMA 24/31, 2000 – vol 283, N° 20 2701 – 2711
3. Disposición 5330/97 de la Administración Nacional de Medicamentos y Tecnología Médica. ANMAT. Bs.As. Argentina. www.anmat.gov.ar
4. Miller FG, Rosenstein DL. The therapeutic orientation to clinical trials. N Engl J Med 2003; 348:1383-86
5. The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. April 18, 1979. The Belmont Report: Ethical principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research.
6. **Beauchamp T.**, Childress J. Principios de Ética Biomédica. Ed. Masson D. Evans, M.Smith, L. Willen. Big Pharma'S Shameful Secret. Bloomberg News. Dec 2005
7. **Robert Steinbrook.** Wall Street And Clinical Trials. N Engl J Med sep 15 2005. 1091-1093.
8. **D. Evans**, M.Smith, L. Willen. Big Pharma'S Shameful Secret. Bloomberg News. Dec 2005
9. **John Le Carre** The Constant Gardener.
10. **Abarca Alfredo.** El Código de Nuremberg. Editorial EMECE
11. www.clinicaltrials.gov
12. HarrisInteractive. Views an Attitudes of Clinical Research Studies HealthCare News, 4 (15) (May 2004). [www. Harrisinteractive.com](http://www.Harrisinteractive.com)
13. **D. Borfitz.** Will Physicians refer their Patient into Clinical Trials? CenterWatch Monthly Newsletter 11 (3) (March 2004)
14. **Korieth K.** Taking Patients Recruitment In-House CenterWatch Monthly newsletter, 11 (2) 5 (Feb 2004)

15. **Beth D.** Projecting Realistic Enrollment Rates The Monitor, Vol 18, N°4 (winter 2004)
16. **Getz K,** Kremidas J. Informing The Public And Clinical Study Volunteers Through Broad-Based Out Reach And Advocacy Applied Clinical Trials. Mar 1, 2005
17. **Brescia B.** Survey Results Point To A Correlation Between Clinical Trial Awareness And Willingness To Enroll. Applied Clinical Trials. Oct 1 2005 97-103
18. Getz K. et al shifts in the foundation of drug development. CenterWatch Monthly Newsletter, 11 (1) 8 (January 2004)
19. **Antunez E.** Why Sponsors are Setting Their Sites on Latin America. JCPj, March 2003, 10-12
20. **Glanczspigel D.** Clinical Trials in Latin America: Meeting the Challenges can reduce time-to-market. May 2003, 38-41. Applied Clinical Trials
21. **Shapiro H,** Meslin E. Ethical Issues In Tehe Design And Conduct Of Clinical Trials In Developing Countries. N Engl J Med, Vol 345, N°2, 139 - 142 – July 12, 2001
22. **Koski G,** Nightingale S. Research Involving Human Subjects in Developing Countries. Engl J Med, Vol 345, N°2 , 136 – 138 – July 12, 2001
23. <http://www.ncbi.nih.gov/entrez/query.fcgi> (búsqueda realizada en mayo 2005)
24. <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/>
25. **Felson D.** Preliminary Definition of Improvement in Rheumatoid Arthritis. Arth Rheum 1995; 38:727 - 35
26. www.quilmesvirtual.gov.ar
27. **Madsen S.,** Holm S, Riis P. Ethical Aspects Of Clinical Trials: The Attitudes Of The Public And Out-Patients. J Int Med 1999; 243: 571 – 579

28. **Madsen S.**, Holm S, Davidsen B, Munkholm P., Schlichting P, Riis P Ethical Aspects Of Clinical Trials: The Attitudes Of Participants In Two Non-Cancer Trials. . J Int Med 2000; 248: 463 – 474.
29. **Madsen S.** Mirza M, Holm K, Hilsted K, Kampmann K, Riis P Attitudes Towards Clinical Research Amongst Participants And Non participants. J Int Med 2002; 251: 156 – 168
30. HarrisInteractive. Healthcare News. Public Awareness of Clinical Trials Increases: New Survey Suggests Those Conducting Trials Are Doing A Better Job of Informing Potential Participants of Opportunities Vol 4, Issue 10, Jun 11 2004
31. www.harrisinteractive.com
32. HarrisInteractive. Healthcare News. Vol 5, Issue 7, Jun 27 2005
www.harrisinteractive.com
33. Harrisinteractive. Healthcare News. There Are Many Reasons Why People Are Reluctant to Participate in Clinical Trials. Vol 2, Issue 7, Mar 26, 2002.
www.harrisinteractive.com
34. **Criscione L.**, Sugarman J, Sanders L, Pisetsky D, St Clair W. Informed Consent in Clinical Trial of Novel Treatment for Rheumatoid Arthritis. Art Rheum Vol 49. N° 3, 2003 361 – 367
35. **Bertoli A**, Strusberg, I, Fierro G, Ramos M, Pizzolato R, Exeni I, Estudiez E. Strusberg A. et Al Participation in Clinical Trials: Patients' Understanding Versus Satisfaction. EULAR 2004
36. **Sabik L.** Informed Consent: Practices and View of investigators in a Multinational Clinical Trial. IRB Ethics and Human Research 27 N° 5 2005: 13 – 18
37. **Pope J**, Tingey D, Arnold M, Ouimet J, Krizova A. Are Subjects Satisfied with the Informed Consent Process? A Survey of Research Participants. J Rheumatol 2003; 30:815 – 824

38. **Lee S**, Lenert L, Weisman S, Kavanaugh A.. Factor Affecting Rheumatoid Arthritis Patients' Decision to participate in Clinical Trials. *J Rheumatol* 2005; 32:2317 – 25
39. **Ferguson P R**. Patients' Perceptions of Information Provided in Clinical Trials. *J Med Ethics* 2002; 28: 45 – 48
40. **Hochhauser M**. Informed Consent: Reading and Understanding Are Not the Same. *Applied Clinical Trials* Apr 1, 2004
41. **Featherstone K**, Donovan J, Random Allocation or Allocation at Random? Patient' Perspective of Participation in a Randomised Controlled Trial. *BMJ* vol 317 31 Oct 1998: 1177 – 1180
42. **Applebaum P**, Roth L, Lidz C. The Therapeutic Misconception: Informed Consent in Psychiatric research. *Int J of Law and Psy* 1982; 5: 319 – 329
43. King N et al. Consent Forms and therapeutic misconception. *IRB Ethics and human Research* Jan Feb 2005 vol 27 N° 1: 6 – 7
44. **King N M**. Defining and Describing Benefit appropriately in clinical trials. *J Law Med Ethics* 2000; 28: 332 – 343
45. **Codigo de Nuremberg** <http://ohsr.od.nih.gov/guidelines/nuremberg.html>
Reprinted from *Trials of War Criminals before the Nuremberg Military Tribunals under Control Council Law No. 10, Vol. 2, pp. 181-182..*
Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office, 1949.