

# Propuesta de acciones para incrementar el reclutamiento de pacientes en ensayos clínicos

## Proposal to increase the recruitment of patients in clinical trials

Liuba Alonso-Carbonell<sup>1</sup>, Ana Julia García-Milián<sup>2</sup>, Pedro López-Puig<sup>2</sup>

### RESUMEN

**Introducción.** El lento reclutamiento de pacientes en ensayos clínicos (EC) constituye un obstáculo y limita la ejecución de las investigaciones clínicas. Se utilizan diversas intervenciones con el propósito de incrementar el reclutamiento; sin embargo, no existe evidencia de la superioridad de ninguna.

**Objetivo.** Elaborar una propuesta de acciones para incrementar el reclutamiento de pacientes en ensayos clínicos en el contexto cubano.

**Materiales y método.** Se realizó una investigación de desarrollo en la que se utilizó la técnica de grupo nominal con expertos. Se empleó una matriz FODA para identificar fortalezas, oportunidades, debilidades y amenazas, para el reclutamiento de pacientes en el contexto cubano.

**Resultados.** Se identificaron diversas acciones a realizar, tales como: mejorar el diseño del consentimiento informado para aumentar su comprensión, continuar fortaleciendo la ejecución de EC en atención primaria de salud (APS), capacitar a los investigadores en comunicación y estimular su participación más proactiva en la gestión de reclutamiento y aumentar la información sobre EC dirigida a la población a través de los medios de difusión masiva.

**Conclusiones.** Las acciones recomendadas son factibles de ser implementadas en la práctica y de conjunto, pueden impactar positivamente en el reclutamiento de pacientes, dado que descansan en la percepción de los pacientes y aprovechan las fortalezas y oportunidades propias del contexto cubano.

**Palabras clave:** Ensayo Clínico; Selección de Paciente; Atención Primaria de Salud.

### ABSTRACT

**Introduction.** The slow recruitment of patients in clinical trials is an obstacle and limits the execution of clinical research. Various interventions are used for the purpose of increasing recruitment; however, there is no evidence of the superiority of either.

**Objective.** To develop a proposal for actions to increase patient recruitment in clinical trials in the Cuban context.

**Materials and method.** A development research was conducted using the nominal group technique with experts. A SWOT matrix was used to identify strengths, opportunities, weaknesses and threats for patient recruitment in the Cuban context.

**Results.** Several actions were identified, such as: improving the design of informed consent to increase understanding, further strengthening the execution of clinical trials (CT) in primary health care (PHC), training researchers in communication and encouraging their more proactive participation in recruitment management, and increasing information on CT targeting the population through the mass media.

**Conclusions.** The recommended actions are feasible to be implemented in practice and together, they can have a positive impact on patient recruitment, since they rest on the perception of patients and take advantage of the strengths and opportunities inherent in the Cuban context.

**Keywords:** Clinical Trial; Patient Selection; Primary Health Care.

<sup>1</sup> Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. Republica de Cuba.

<sup>2</sup> Escuela Nacional de Salud Pública. Republica de Cuba.

**Correspondencia:** Ana Julia García Milián.

**Correo electrónico:** purmed@infomed.sld.cu

**Recibido:** 18 DE SEPTIEMBRE DE 2017.

**Aceptado:** 20 DE SEPTIEMBRE DE 2017.

## INTRODUCCIÓN

Los avances terapéuticos disponibles actualmente, son resultado de la aplicación de nuevos conocimientos obtenidos a partir de los experimentos conducidos en los últimos 250 años. El ensayo clínico (EC) es un experimento diseñado para evaluar el valor potencial de las terapias en sujetos humanos. Dado que los ensayos clínicos aleatorizados definen, en gran parte, los estándares actuales del cuidado de muchas enfermedades, en especial del cáncer; los futuros avances en la terapéutica de esta enfermedad no sólo dependerán de la investigación básica y del desarrollo de agentes antitumorales más efectivos, sino de la evaluación rigurosa de estas estrategias en situaciones clínicas controladas <sup>(1)</sup>.

Es imposible la ejecución de un estudio clínico sin la participación del paciente. De ahí que se pueda afirmar que la participación de pacientes en EC en marcha, es crucial en el perfeccionamiento del tratamiento de las enfermedades en general y del cáncer en particular.

En términos muy generales, la participación de pacientes en los EC empieza por el reclutamiento, que es la consecuencia de la divulgación por medios autorizados de la necesidad de incorporar participantes en el estudio. El reclutamiento de pacientes en EC constituye el paso limitante dentro de las investigaciones de este tipo. En el ámbito internacional, las estadísticas muestran que entre el 70 y el 90% de los ensayos clínicos extiende su período de aleatorización o falla en obtener el número suficiente de sujetos <sup>(2)</sup>.

Uno de los aspectos más valiosos en la ejecución de un EC es un ritmo de reclutamiento alto, ya que permite importantes ahorros en los costes de un estudio y un menor tiempo de espera hasta el análisis. Por tanto, una estrategia de inclusión efectiva juega un papel fundamental en el éxito de cualquier ensayo <sup>(3)</sup>.

De manera errónea, a lo largo de la historia las acciones para mejorar el reclutamiento se han limitado a instar a los médicos a diseñar y proponer estudios de investigación para sus pacientes y remitir a los pacientes a los estudios en ejecución. Sin embargo, sólo los pacientes, y los participantes, pueden decirnos lo que les atrae o les repele de la participación en la investigación. Esto sugiere que el primer paso para alcanzar el objetivo de incrementar el reclutamiento, es pedir al paciente o participante su valoración acerca de la experiencia de investigación.

El lento reclutamiento de pacientes en EC es una realidad de la que no escapa Cuba, y en su práctica diaria, los investigadores del Centro Coordinador Nacional de Ensayos Clínicos (CENCEC) se enfrentan a este obstáculo que limita la exitosa ejecución de las investigaciones clínicas<sup>(4)</sup>. Se decidió entonces realizar un estudio con la intención de explorar la perspectiva de los sujetos participantes respecto a los EC, para tomarla como base para elaborar una propuesta de acciones dirigidas a estimular la participación de los pacientes en este tipo de estudios. Los resultados de dicho estudio, muestran que a pesar de que los sujetos poseen un conocimiento básico sobre EC, insisten en la necesidad de educación y comunicación a la población general. Le confieren

importancia social a estos estudios y muestran disposición a participar, aunque reconocen cierto temor y que con esto asumen una responsabilidad extra<sup>(4)</sup>.

Por lo general, los pacientes que participan en EC lo consideran ventajoso, dada la posibilidad de recibir un tratamiento que puede mejorar su salud, a la vez que tienen prioridad para realizarse pruebas diagnósticas de difícil acceso. No obstante, no entender lo que se le propone y la dificultad para acceder al sitio de investigación, son señalados como posibles barreras. Así mismo, los pacientes muestran un marcado interés en conocer el resultado de la investigación.

Son varios los intentos de aumentar de diversas maneras el reclutamiento para EC. Algunos han probado mejorar la información sobre la naturaleza del EC concreto que está siendo considerado<sup>(5,6)</sup>, otros han comparado distintas técnicas para presentar esta información <sup>(5)</sup>, mientras que otros han evaluado intervenciones para perfeccionar la comprensión de los pacientes sobre la importancia de los EC y disipar malentendidos acerca de la participación en estos estudios <sup>(7)</sup>.

Según varias revisiones sistemáticas <sup>(8,9,10)</sup>, no hay una fuerte evidencia de base para las intervenciones que aumentan la participación del paciente en los estudios para el tratamiento del cáncer. A pesar del gran volumen de investigación que existe sobre las barreras a la participación en los ensayos de cáncer, solo se encontró un pequeño cuerpo de investigación sobre las intervenciones para superar estas barreras. En estas revisiones, no hubo pruebas de que ninguna de las intervenciones investigadas diera lugar a un aumento significativo de la participación de pacientes de cáncer en EC. Sin embargo, las pruebas no fueron de calidad suficiente para poder concluir que estas intervenciones no son eficaces. Los revisores consideraron que en general, los estudios tenían una serie de deficiencias metodológicas y en la mayoría de ellos se corre el riesgo de que los efectos de la intervención estén subestimados <sup>(7)</sup>.

A partir de lo comentado anteriormente, se decidió realizar una investigación en la que se pretende que un grupo de expertos con experiencia en EC elabore una propuesta de acciones para incrementar el reclutamiento de pacientes en EC en el contexto cubano.

## MATERIALES Y MÉTODO

Se realizó una investigación de desarrollo en el mes de enero del 2016. Para ello se formó un grupo nominal en el que participaron profesionales vinculados a la investigación clínica y social. La selección de los expertos se hizo tomando en consideración tener experiencia de trabajo de más de 5 años y tener grado científico de máster o Doctor en Ciencias. Se formó un solo grupo nominal en el que participaron 7 expertos.

La técnica de grupo nominal permite alcanzar un consenso con relación a cuestiones, problemas, soluciones o proyectos, haciendo posible generar y priorizar un amplio número de elementos. Para

esta investigación, se empleó una matriz FODA<sup>(11)</sup> para a partir de la misma, delinear las posibles acciones a desarrollar.

Para la elaboración de la propuesta de acciones se siguieron los siguientes procedimientos:

1. Se realizó una presentación de los resultados de la investigación en la que se exploraba la perspectiva de los pacientes sobre la participación en ensayos clínicos.
2. Se confeccionó en el pizarrón el diagrama de la matriz FODA.
3. Se asignó un tiempo de 20 minutos a cada experto para que listara en un papel, en su criterio, las debilidades, amenazas, fortalezas y oportunidades.
4. Se procedió a completar la matriz por los expertos. Para ello cada experto, de forma ordenada, leyó sus ideas que fueron ubicadas en el lugar correspondiente dentro de la matriz. En los casos en que alguna de las ideas de dos o más expertos coincidían, se transcribieron a la matriz solo una vez.
5. Con posterioridad se solicitó a los expertos que, a partir de lo descrito en la matriz FODA, generaran ideas de posibles acciones en silencio y las escribieran de forma individual.
6. Se listaron en el pizarrón las posibles acciones a desarrollar. En los casos en que alguna de las propuestas de dos o más expertos coincidían se transcribieron solo una vez.
7. Cada experto le asignó de forma privada, un orden de prioridad a las acciones listadas en el pizarrón.
8. Se estableció prioridad a las acciones propuestas por los expertos mediante votación abierta y la decisión grupal se tomó según estas calificaciones.
9. Al finalizar se procedió a la lectura de las acciones propuestas según su prioridad y se hicieron los ajustes necesarios a criterio del grupo. El resultado de la discusión es una idea sólida o un grupo de ideas elegidas por el grupo.

La investigación realizada se sustentó en los principios de la ética, resguardando el derecho de los sujetos a proteger su integridad, registrados en la declaración de Helsinki de 1964, y enmendados por las Asambleas Mundiales de Hong Kong en 1983; Edimburgo 2000; Tokio 2004; Seúl 2008 y Fortaleza, Brasil, 2013; los cuales se tuvieron presentes durante todo desarrollo de la misma<sup>(12)</sup>. El estudio tuvo una finalidad puramente científica, sin afectaciones del medio ambiente, ni riesgos predecibles. La información obtenida no se empleó para otros fines fuera del marco de la investigación.

## RESULTADOS

Se presentaron al grupo de siete expertos los resultados de la exploración de la percepción de los pacientes sobre la participación en EC, se definieron de conjunto cuales eran los puntos sobre los que era factible realizar acciones correctivas efectivas con el objetivo de incrementar el reclutamiento. Previo al diseño de las acciones los expertos identificaron y discutieron sobre las fortalezas,

debilidades, amenazas y oportunidades que están presentes en el contexto actual, las cuales se muestran en los cuadros 1 al 4.

Este razonamiento permitió determinar las relaciones causales o de influencia entre ellos: fortalezas que se contraponen a debilidades, oportunidades que se ven en peligro como consecuencia de la aparición de una amenaza, amenazas que se ven potenciadas como consecuencia de la presencia de una debilidad [vulnerabilidad].

De este análisis colectivo emergieron diversas acciones posibles a realizar con el fin de sacar el máximo provecho de las oportunidades y minimizar las amenazas que se presentan en el entorno de esta

**CUADRO 1.** Respuesta de los expertos sobre las debilidades identificadas para el reclutamiento de pacientes en EC

---

Mal diseño del consentimiento informado.

Pocas habilidades de comunicación en profesionales.

Poca reactividad en la gestión reclutamiento.

Ejecución de muchos EC en un mismo sitio de investigación.

Falta de motivación de los profesionales en la investigación clínica.

---

**CUADRO 2.** Respuesta de los expertos sobre las fortalezas identificadas para el reclutamiento de pacientes en EC.

---

Existencia del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos como institución rectora de los EC en Cuba durante más de 20 años.

Personal capacitado en EC.

Ejecución de EC en atención primaria de salud, lo que facilita el acceso del paciente al sitio de investigación.

Sitios clínicos con experiencia en la ejecución de EC.

Presencia en algunos sitios clínicos de departamentos y personal dedicados en exclusivo a los EC.

---

**CUADRO 3.** Respuesta de los expertos sobre las amenazas identificadas para el reclutamiento de pacientes en EC

---

No hay cultura del empleo de los medios de comunicación masivos para divulgar información relacionada con los EC.

No existencia de asociación de pacientes.

Tendencia de la familia de esconder el diagnóstico al paciente con cáncer.

Dificultades con el acceso a los sitios de investigación por dificultades de transporte y lejanía.

---

**CUADRO 4. Respuesta de los expertos sobre oportunidades identificadas para el reclutamiento de pacientes en EC**

Disponibilidad de nuevas terapias que requieren probar su eficacia en el tratamiento del cáncer.

Prioridad para pruebas diagnósticas que se les brinda a los pacientes que participan en EC.

Posibilidad de que el paciente juegue un papel más activo en su autocuidado.

Disponibilidad de un estudio que aporta información sobre la percepción de los pacientes en relación a la participación en EC.

Existencia de un Centro Nacional de Educación y Promoción en Salud con el que se pueden establecer alianzas estratégicas de forma que brinden asesoría en el diseño de información dirigida al paciente.

Disponibilidad de una red telemática de salud que puede utilizarse como medio de divulgación de información sobre ensayos clínicos.

investigación. Dichas acciones se priorizaron según el criterio de los expertos y se listan a continuación:

- Aprovechar el liderazgo del CENCEC y el personal capacitado de que dispone para el diseño y la planificación del EC enfocado en el paciente, haciendo énfasis en un diseño adecuado del consentimiento informado que sea comprensible para el paciente. A criterio de los expertos, para el desarrollo de esta acción, sería factible crear un grupo de trabajo con experiencia, e incluso solicitar asesoría externa en caso de ser necesario, que evalúen desde el punto de vista comunicativo el diseño del consentimiento informado para garantizar que éste aporte la información necesaria para el paciente ajustada a los patrones culturales de nuestra sociedad.
- Continuar fortaleciendo la ejecución de EC en APS para facilitar el acceso de los pacientes a los sitios de investigación, lo que se traduzca en una mejor disposición para aceptar participar en el estudio y garantizar una mayor permanencia en el mismo.
- Capacitar en estrategias comunicativas a los profesionales vinculados al EC especialmente a los coordinadores de sitio e investigadores responsables. Esta capacitación podría incluirse en los cursos básicos en EC que se desarrollan actualmente. Resulta importante capacitar sobre este tema de manera preferencial y expedita a aquellos profesionales que ya están participando, especialmente en los sitios donde se dispone de un departamento de EC y donde se ejecutan el mayor número de ensayos.
- Estimular a los profesionales que participan en EC, de forma que se logre una mayor proactividad en la gestión de reclutamiento. Para esto debiera considerarse el número de pacientes incluidos y la retención, un aspecto a considerar dentro del estímulo.

- Dar a conocer a la población la gestión del CENCEC y su liderazgo como único centro de investigación por contrato (CRO) en el país, utilizando para ello medios de difusión masiva y las tecnologías de información y comunicación disponibles. Esto podría ser además una vía para informar a la población de los EC que están en ejecución y los resultados obtenidos en los precedentes, a la vez que podría agradecerse por esta vía a los pacientes su participación y su aporte en el resultado obtenido. A su vez este espacio podría servir para transmitir la experiencia de los pacientes que ya han participado en EC.
- Elaborar, de conjunto con el Centro Nacional de Educación y Promoción para la Salud de Cuba, mensajes sobre el tema de los ensayos clínicos; que a su vez mantengan informados a la población sobre los estudios en ejecución y los sitios donde pueden acceder a la información. Dichos mensajes pueden ser televisivos, web, carteles, trípticos, etc.

## DISCUSIÓN

De cualquier manera que se informen los resultados, se requiere que este proceso se haga de forma adecuada, por lo que resulta necesario capacitar a los proveedores en técnicas de comunicación.

Hay quienes creen que la comunicación eficaz entre médico y paciente es una habilidad clínica fundamental que se debe enseñar tan rigurosamente como se enseñan otras ciencias médicas<sup>(13)</sup>. Por su parte, los médicos clínicos que se especializan en oncología, reconocen que una capacitación insuficiente para una buena comunicación y tratamiento es un factor importante que contribuye a su estrés, falta de satisfacción en el trabajo y desgaste emocional. Lamentablemente, pocos oncólogos o enfermeros han recibido educación formal adecuada en comunicación mediante el uso de métodos que probablemente promueven el cambio, la confianza y la capacitación<sup>(14)</sup>.

Para cubrir esta necesidad, sociedades como la American Society of Clinical Oncology (ASCO) establecieron y adoptaron programas de estudio especializados para la comunicación con pacientes de cáncer de edad más avanzada<sup>(15)</sup>. Varios autores publicaron resultados positivos de ensayos aleatorizados u otras evaluaciones de desenlaces de las destrezas para la comunicación en oncología<sup>(12,16,17,18)</sup>.

Las investigaciones sugieren que las habilidades comunicativas no mejoran necesariamente con la experiencia, por lo tanto, un considerable esfuerzo se dedica a cursos que pueden mejorar las habilidades de comunicación de los profesionales sanitarios implicados en la atención del cáncer y otras afecciones<sup>(19,20,21)</sup>. En este sentido, se justifica la propuesta realizada por los expertos para incluir en la capacitación básica en EC la temática relacionada con habilidades de comunicación.

El modelo de atención centrada en el paciente, recalca la importancia de la relación del médico clínico con el paciente y su familia como herramienta terapéutica; respalda el que se comparta la toma de decisiones como componente clave del tratamiento, y pone de relieve la importancia de la comprensión y el abordaje de las inquietudes de pacientes y sus necesidades de información para promover su bienestar y su calidad de vida. Las aptitudes

interpersonales y de comunicación son esenciales para alcanzar esos objetivos y también está relacionada con otros resultados clínicos importantes para el paciente, su familia y el equipo médico. Estas aptitudes son especialmente importantes en situaciones de tanta carga emocional como es el caso de un cáncer.

Los autores consideran que dado que la no comprensión de lo que se le explica al paciente en relación al estudio es uno de los motivos que puede ocasionar rechazo a incluirse en un ensayo, corresponde revisar la información escrita que se le da al paciente al proponerle formar parte de los sujetos de investigación mediante el consentimiento informado. Esto armoniza con una de las acciones sugeridas por los expertos en la que se enfatiza en el diseño adecuado de dicho documento.

Hay que recordar que el objetivo del consentimiento informado está en la propia información dirigida de forma concreta y específica a la persona atendida y no al cumplimiento y firma de un papel. La información debe contener, de forma adaptada a las características de la persona: la descripción de la actuación de que se trata, los beneficios que se esperan, las posibles alternativas incluyendo la de no hacer nada, los criterios en que se basa el profesional para recomendar una u otra alternativa, los riesgos, molestias y efectos secundarios previsible, la disposición a ampliar la información ofrecida, así como la libertad de considerar en cualquier momento la decisión que tome <sup>(22)</sup>.

Las críticas a la información por escrito son fundamentalmente de dos tipos. Por un lado, ésta tiende a ser cada vez más un requisito legal para evitar problemas posteriores, en vez de un ejercicio real de comunicación. La segunda crítica se refiere a su estructura y contenido. Con frecuencia los formularios emplean un lenguaje cuya comprensión es difícil, presentan una información incompleta o demasiado extensa y por tanto no se entiende <sup>(23,24)</sup>.

Contrario a lo que sucede en la investigación que se empleó como soporte para el diseño de estas acciones, un estudio español evaluó la calidad de los consentimientos informados para participar en EC y encontró que los resultados obtenidos en el análisis de legibilidad coinciden con los mostrados en otros estudios. Se demuestra que un número importante de las hojas informativas al paciente y los consentimientos informados presentaban una legibilidad adecuada al nivel sociocultural de la mayoría de los pacientes <sup>(25)</sup>.

Otra de las acciones propuestas es continuar la extensión de los EC en la atención primaria, los cuales tienen entre sus ventajas acercar la investigación al paciente, hacer más fácil su acceso al sitio clínico lo que secundariamente redundará en un mayor reclutamiento y una mejor retención de los sujetos.

La literatura científica ha vuelto a poner de manifiesto la necesidad de promover la investigación en atención primaria de salud (APS). La importancia creciente de la APS en el esquema asistencial del Sistema Nacional de Salud (SNS) de Cuba, conlleva una lógica relevancia de los EC que se realizan en este nivel, los cuales deben estar enfocados hacia la atención de problemas de salud que se diagnostican con mayor frecuencia en este ámbito. La APS presupone una organización diferente a la que se requiere para realizar EC, que por lo general se ejecutan en otros niveles de atención. Esto conlleva un cambio importante para la asistencia médica en ese entorno y requiere un esfuerzo adicional de los

investigadores clínicos que participan en estas investigaciones en cuanto a motivación, planificación de la actividad asistencial, docente y necesidad de formación. La iniciativa de realizar EC en APS supone numerosas ventajas para desarrollar estudios multicéntricos, pues el proceso de reclutamiento de pacientes es mucho más rápido y eficiente <sup>(26)</sup>.

La alfabetización en lo referente a EC es otra de las propuestas de los expertos. Esta sugerencia se apoya en la necesidad de educar a la población al respecto como una vía de intentar incrementar el reclutamiento y garantizar una decisión más consciente al momento de participar.

En este sentido, los medios sociales se utilizan para estimular a los pacientes y sus médicos a aprender acerca de los EC. Esto pudiera ser la clave de un trabajo en colaboración de ambos paciente-profesional <sup>(27)</sup>. Una vez que los resultados del EC son presentados de forma personalizada al participante; sus resultados pueden compartirse con el público en general, en este momento resulta de utilidad que los propios pacientes participantes cuenten sus experiencias y compartan información del producto con la comunidad de pacientes <sup>(28)</sup>.

La transparencia y la educación son pasos críticos para empoderar a los pacientes y las nuevas tecnologías disponibles (correo electrónico, telefonía móvil y web) pueden ayudar en este propósito, toda vez que permiten a la comunidad científica compartir información e intercambiar con pacientes y el público en general.

Un uso apropiado de la tecnología tiene una gran promesa en mejorar el reclutamiento de pacientes. Las compañías farmacéuticas están cada vez mejor preparadas para incluir actividades de contratación de pacientes en la planificación y presupuesto de su estudio. Dentro de ella es precisamente el uso de tecnologías en las formas anteriormente mencionadas las que constituyen componentes valiosos de la caja de herramientas para el reclutamiento de pacientes <sup>(29)</sup>.

Por otra parte el diseño de materiales educativos puede mejorar la comprensión de los ensayos por los pacientes y por lo tanto mejorar la contratación. Un estudio del 2011 muestra la utilidad de incrementar el conocimiento de los pacientes para favorecer el reclutamiento en EC <sup>(30)</sup>.

En este proceso interactivo, el profesional sanitario aporta sus conocimientos técnicos sobre la condición de salud y el balance riesgo-beneficio de las intervenciones diagnósticas y terapéuticas disponibles, y el paciente aporta sus valores, preferencias y preocupaciones respecto a su experiencia con la condición de salud, así como las características que más le importan (beneficios, riesgos y demás implicaciones) de las intervenciones.

## CONCLUSIONES

Las acciones recomendadas son factibles de ser implementadas en la práctica y estarían encaminadas a aumentar el conocimiento sobre EC en la población general, desarrollar habilidades comunicativas en los profesionales de salud, trabajar en mejorar la comprensión de la información brindada en el consentimiento informado y continuar desarrollando los EC en la atención primaria de salud.

## REFERENCIAS

1. Sawka CA, Pritchard KI. Can improved communication increase patient participation in randomised clinical trials? *European Journal of Cancer* 2001; 37:297-299
2. Getz KA. The gift of participation. A guide to making informed decisions about volunteering for a clinical trial. ME: Jerian publishing; 2007
3. Fletcher B, Gheorge A, Moore D, Wilson S, Damery S. Improving the recruitment activity of clinicians in randomised controlled trials: a systematic review. *BMJ Open* [revista en la Internet]. 2012 [citado 2017 Feb 26];2:e000496. Disponible en: <http://bmjopen.bmj.com/content/2/1/e000496.short>
4. Alonso Carbonell L, García Milian AJ, López Puig P, Palomino Machado L, Marrero Miragaya MA, Álvarez Crespo AR. Dificultades percibidas por expertos relacionadas con la ejecución de ensayos clínicos en Cuba. *Revista Cubana de salud Pública* 2015 [citado 2017 Enr 13]; 41:(2). Disponible en: <http://www.revsaludpublica.sld.cu/index.php/spu/article/view/370>
5. González González D, Rodríguez Almada H, Berro Rovira G. Consentimiento informado: Análisis crítico de su aplicación en un servicio quirúrgico. *Rev. Méd. Urug.* [revista en la Internet]. 2014 Dic [citado 2015 Nov 13]; 21(4): 291-297. Disponible en: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S168803902014000400005&lng=es](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S168803902014000400005&lng=es).
6. Aaronson NK, Visser-Pol, E, Leenhouts GHMW, et al. Telephone based nursing intervention improves the effectiveness of the informed consent process in cancer clinical trials. *J Clin Oncol* 1996, 14, 984- 996.
7. Amarilla Guirland A. Percepción y comprensión del consentimiento informado en pacientes que acudieron a la Facultad de Odontología en el año 2010. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud* [revista en la Internet]. 2011 [citado 2015 Nov 13]; 9(2): 43-49. Disponible en: <http://scielo.iics.una.py/pdf/iics/v9n2/v9n2a06.pdf>
8. Mc Daid C, Hodges Z, Fayter D, Stirk L, Eastwood A. Increasing participation of cancer patients in randomised controlled trials: a systematic review. *Trials*. 2006; 7: 16.
9. Trewick Shaun, Lockhart Pauline, Pitkethly Marie, Cook Jonathan A, Kjeldström Monica, Johansen Marit, et al. Methods to improve recruitment to randomised controlled trials: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* [revista en la Internet]. 2013 [citado 2017 Feb 26]; 3:e002360. Disponible en: <http://bmjopen.bmj.com/content/3/2/e002360.full.pdf+html>
10. Nishimura A, Carey J, Erwin PJ, Tilburt JC, Hassan Murad M, McCormick JB. Improving understanding in the research informed consent process: a systematic review of 54 interventions tested in randomized control trials. *BMC Medical Ethics* [revista en la Internet]. 2013 [citado 2016 oct 26]; 14:28. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1472-6939/14/28>
11. Díaz O, Matamoro H. El análisis DAFO y los objetivos estratégicos, en *Contribuciones a la Economía* [revista en la Internet]. 2011 [citado 2016 oct 26]; Disponible en: <http://www.eumed.net/ce/2011a>
12. Asociación médica mundial. Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013. [citado 2016 oct 26]; Disponible en: <http://www.wma.net/es/30publications/10policias/b3/>
13. Kissane DW, Bylund CL, Banerjee SCL. Communication skills training for oncology professionals. *J Clin Oncol* [revista en la Internet]. 2012 [citado 2016 Nov 06]; 30:1242-1247. Disponible en: [http://jco.ascopubs.org/content/30/11/1242.abstract?ijkey=09844d75d891d6a74ed358d1dd69a71bd6f838f9&keytype=tf\\_ipsecsha](http://jco.ascopubs.org/content/30/11/1242.abstract?ijkey=09844d75d891d6a74ed358d1dd69a71bd6f838f9&keytype=tf_ipsecsha)
14. Fujimori Maiko, Shirai Yuki, Asai Mariko, Kubota Kaoru, Katsumata Noriyuki, Uchitomi Yosuke. Effect of Communication Skills Training Program for Oncologists Based on Patient Preferences for Communication When Receiving Bad News: A Randomized Controlled Trial. *JCO* [revista en la Internet]. 2014 Jul [citado 2015 Nov 06];32(20):2166-2172. Disponible en: <http://jco.ascopubs.org/content/32/20/2166.full>
15. Beckman HB, Frankel RM: Training practitioners to communicate effectively in cancer care: it is the relationship that counts. *Patient Educ Couns* 2003;50(1): 85-9.
16. Delvaux N, Razavi D, Marchal S. Effects of a 105 hours psychological training program on attitudes, communication skills and occupational stress in oncology: a randomised study. *Br J Cancer* 2004; 90 (1):106-14.
17. Back AL, Arnold RM. Discussing prognosis: "how much do you want to know?" talking to patients who are prepared for explicit information. *J Clin Oncol* 2006; 24 (25): 4209-13.
18. Cofreces Pedro, Ofman Silvia, Stefani Dorina. La comunicación en la relación médico-paciente. Análisis de la literatura científica entre 1990 y 2010. *Revista de Comunicación y Salud*. 2014; 4:19-34.
19. Moore P, Rivera Mercado S, Grez Artigues M, Lawrie T. Entrenamiento en habilidades comunicativas para los profesionales de la salud que trabaja con personas que tienen cáncer. *Revisión Sistemática. Revista Cochrane Database of Systematic Reviews* [revista en la Internet]. 2013 [citado 2016 Nov 06]. Disponible en: <http://www.epistemonikos.org/es/documents/3589723f80cdd5d591381bf6c77aa02c44223b3a>
20. Muggenburg Rodríguez Vigil MC, Riveros-Rosas A. Interacción enfermera-paciente y su repercusión en el cuidado hospitalario: Parte II. *Enferm. univ* [revista en la Internet]. 2012 Jun [citado 2016 Nov 06]; 9( 2 ) : 6-13. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S166570632012000200002&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S166570632012000200002&lng=es).
21. Méndez Blanco MC, Ortiz López E, Venegas López A. Estrategias de comunicación para el personal de Enfermería que atiende a personas sordas. *Enfermería Actual en Costa Rica* 2011;21:1-20.
22. Synnot A, Ryan R, Prictor M, Fetherstonhaugh D, Parker B. Presentación audiovisual de información del consentimiento informado para la participación en ensayos clínicos. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014 Issue 5. Art. No.: CD003717. Disponible en: DOI: 10.1002/14651858.CD003717
23. Sánchez Santiesteban AM. El Consentimiento Informado y La Relación Médico-Paciente. *BIOÉTICA* [revista en la Internet]. 2009 [citado 2016 Nov 06]. Disponible en: <http://www.cbioetica.org/revista/93/930407.pdf>
24. Castro Maldonado Betty, Callirgos Lozada Claudia Carolina, Failoc Rojas Virgilio Efraín, Leguía Cerna Juan Alberto, Díaz-Vélez Cristian. Evaluación de la calidad de estructura y contenido de los formatos de consentimiento médico informado de los hospitales de la Región Lambayeque. *Acta Med Per* [revista en la Internet]. 2010 [citado 2015 Nov 06]; 27(4). Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v27n4/a06v27n4.pdf>
25. Marrero-Álvarez P, Ruiz-Ramos J, Megías-Vericat JE, Tordera-Baviera M, Poveda-Andrés JL. Evaluación de la hoja de información al paciente y del consentimiento informado en ensayos clínicos. *Rev Calid Asist.* [revista en la Internet]. 2013 [citado 2016 Nov 06]; 28(3):139-144. Disponible en: [http://apps.elsevier.es/watermark/ctl\\_servlet?\\_f=10&pidet\\_articulo=90206873&pidet\\_usuario=0&contactid=&pidet\\_revista=256&fy=98&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=256v28n03a90206873pdf001.pdf](http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pidet_articulo=90206873&pidet_usuario=0&contactid=&pidet_revista=256&fy=98&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=256v28n03a90206873pdf001.pdf)
26. Del Cristo Ilsa Sofía, Fors Martha M, Viada Carmen, Guerra Pedro P, Hernández Alberto, Hernández Maurenis. Experiencias de un ensayo clínico en la atención primaria de salud. *Revista Bionatura.* [revista en la Internet]. 2015 [citado 2016 Nov 06]; 1(1):20-30. Disponible en: [http://www.researchgate.net/publication/281294922\\_Experiencias\\_de\\_un\\_ensayo\\_clinico\\_en\\_la\\_atencion\\_primaria\\_de\\_salud](http://www.researchgate.net/publication/281294922_Experiencias_de_un_ensayo_clinico_en_la_atencion_primaria_de_salud)
27. Simon J, Porterfield P, Raffin Bouchal S, Heyland D. Not yet' and 'Just ask': barriers and facilitators to advance care planning—a qualitative descriptive study of the perspectives of seriously ill, older patients and their families. *BMJ Support Palliat Care* [revista en la Internet]. 2013 [citado 2016 Nov 06]; 11(9). Disponible en: <http://spcare.bmj.com/content/early/2013/11/19/bmjspcare-2013-000487>
28. Quinn G, Bell B, Bell M, Caraway V, Conforte D, Graci L. The Guinea Pig Syndrome: Improving Clinical Trial Participation Among Thoracic Patients. *Journal of Thoracic Oncology* 2007; 2(3):191-6.
29. Fasciano Karen M., Souza Phoebe M., Braun Ilana, and Trevino Kelly. An Innovative Website in the United States for Meeting the Emotional and Supportive Care Needs of Young Adults with Cancer. *Journal of Adolescent and Young Adult Oncology.* [revista en la Internet]. 2015 [citado 2016 Nov 06]; 4(1): 44-49. Disponible en: <http://online.liebertpub.com/doi/pdfplus/10.1089/jayao.2014.0035?src=recsys>
30. Stiles CR, Johnson L, Whyte D, Nergaard TH, Gardner J, Wu J. Does increased patient awareness improve accrual into cancer-related clinical trials? *Cancer Nurs.* [revista en la Internet]. 2011 [citado 2015 Nov 06]; 34:E13-19. Disponible en: doi: 10.1097/NCC.0b013e31820254db