

Medición de la calidad de vida en ensayos clínicos de pacientes con cáncer. Un estudio bibliométrico

Measuring Quality of Life among Cancer Patients in Clinical Trials. A Bibliometric Study

Ricardo Sánchez¹, Mónica Ballesteros¹, Alejandro Gómez Aulí¹

¹ Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, Colombia.

Resumen

La calidad de vida relacionada con salud (CVRS) se refiere a la evaluación que hace el paciente de su estado actual de funcionamiento y satisfacción comparado con aquel que se percibe como ideal. La medición de la calidad de vida en ensayos clínicos provee una evaluación mas precisa de qué tan bien se sienten los individuos o grupos de pacientes y los beneficios y eventos adversos que puedan ser resultado de la intervención médica. En la investigación oncológica, la calidad de vida ha sido identificada como el segundo desenlace primario más importante luego de la supervivencia. Para determinar cómo se está evaluando la calidad de vida en ensayos clínicos en cáncer, se realizó una búsqueda en las bases de datos MedLine y LILACS. Luego de una selección basada en criterios de elegibilidad, se escogieron 192 artículos. El primer ensayo clínico que incluye una medición de calidad de vida se publicó en 1992; la neoplasia más frecuentemente estudiada fue el cáncer de mama, mientras que en el cáncer colo-rectal se observa una tendencia hacia la disminución de estudios que miden la calidad de vida. Se encontraron cinco trabajos en los que se utilizaron instrumentos no específicos para medir el constructo. Debido a la relevancia que tiene la calidad de vida, es necesario generar investigaciones similares, con el fin de evaluar estas mediciones en otros tipos de estudios epidemiológicos y en otras patologías.

Palabras clave: Calidad de vida, cáncer, ensayo clínico, evaluación de resultado (atención de salud).

Abstract

Health Related Quality of Life (HRQL) refers to the evaluation a patient makes of his/her current functional state and sense of well-being compared to the ideal. The measurement of quality of life in clinical trials (CT) provides a more accurate evaluation on how well individual patients or groups of patients feel, and what benefits and adverse events might occur as a result of medical intervention. In oncological research, quality of life has been identified as the second most important outcome, preceded only by survival. In order to establish how quality of life evaluation was being carried out on clinical trials for cancer, we conducted a data base search at MEDLINE and LILACS. Following selection based upon eligibility criteria, 192 articles were chosen. The first CT to measure quality of life were published in 1992; the most frequently studied neoplasia was breast cancer; in the case of colorectal cancer, the trend was towards fewer quality of life measurement studies. Five studies were found in which non-specific instruments were utilized to measure the construct. Due to the relevance of quality of life, it is necessary to carry out similar searches to evaluate these measurements in other kinds of epidemiological and pathological studies.

Key words: Quality of life, cancer, clinical trials, EORTC, outcome assessment.

Correspondencia

Ricardo Sánchez, Instituto Nacional de Cancerología, Grupo de Investigación Clínica. Avenida 1ª No. 9 -85, Bogotá, Colombia. Teléfono: 334 0093. Correo electrónico: rsanchezpe@unal.edu.co

Fecha de recepción: 17 de junio de 2008. Fecha de aprobación: 27 de enero de 2009.

Introducción

Desde 1948 la Organización Mundial de la Salud definió la salud no sólo como la ausencia de enfermedad y debilidad; además, integró a este concepto el sentirse bien física, mental y socialmente (1). Sin embargo, tradicionalmente las mediciones de morbilidad se han enfocado en las manifestaciones referidas por el paciente, que son evidenciadas a través del examen físico o mediante pruebas diagnósticas. Desde esta perspectiva se asume que una persona tiene problemas de salud si muestra signos o síntomas de alguna enfermedad, si experimenta sensaciones dolorosas o molestas o si percibe cambios en sus funciones vitales (2). Aunque el objetivo de estas mediciones es calcular la pérdida de la salud, poco revelan acerca de importantes aspectos individuales o comunitarios, incluyendo la disfunción o incapacidad asociadas con la enfermedad, el daño psicológico y otros problemas derivados (3).

Durante los años noventa Cella y Tulsky introducen el concepto Calidad de Vida Relacionada con Salud (CVRS) (4), que se refiere a la evaluación que hace el paciente de su estado actual del funcionamiento y satisfacción comparado con aquel que se percibe como ideal. La CVRS integra las experiencias, creencias, expectativas y percepciones del paciente a los dominios físico, psicológico y social de la salud; así, dos personas con el mismo estado de salud pueden percibir y tener una calidad de vida diferente (1).

La transición desde la perspectiva tradicional a una integral que incluya la calidad de vida ha sido lenta, en parte, debido a que es un concepto multidimensional, abstracto y subjetivo, que varía a través de las culturas, entre pacientes y aun en el mismo paciente a través del tiempo; por lo tanto, requiere ser estudiado usando metodología científica (5), que en ocasiones no es bien conocida por el personal de salud (6-8), ya sea porque se ejerce la práctica clínica en ambientes no académicos o porque no existe acceso a expertos metodólogos que ayuden a comprender el significado de los datos relacionados con la calidad de vida (8).

A través del tiempo las mediciones de calidad de vida se han ido transformando: en un principio

este aspecto solo era evaluado mediante preguntas no estructuradas que eran consignadas en la historia clínica; posteriormente, de forma interdisciplinaria, se desarrollaron herramientas que incorporaron la evaluación de los síntomas a cada uno de los dominios, con el fin de determinar un constructo que integrara la experiencia del paciente frente a su enfermedad, a su tratamiento y la relación de esta con el medio ambiente y su entorno social.

En los últimos años se han construido y validado escalas específicas para ciertas patologías, lo que ha permitido incluir en ellas aspectos determinantes de la enfermedad o de su tratamiento, los cuales no es posible abordar con instrumentos generales. Es así como en el caso del cáncer de próstata, mediante escalas específicas, es posible evaluar cómo se afecta el desempeño sexual, así como el funcionamiento de los sistemas gastrointestinal y urinario (9).

Cada vez es más frecuente el uso de la calidad de vida como desenlace en estudios epidemiológicos y fármaco-económicos; en la investigación oncológica esta variable ha sido identificada como el segundo desenlace primario más importante luego de la supervivencia (10).

En muchas situaciones la interpretación de la CVRS es un punto crítico para la interpretación de los resultados de ensayos clínicos, los cuales, aunque tienen diferencias estadísticamente significativas limitadas entre los brazos, presentan grandes discrepancias en la calidad de vida. Por ejemplo, la eficacia de la prostatectomía radical comparada con la radioterapia para el manejo del cáncer de próstata localizado ha mostrado resultados similares en la supervivencia, pero marcadas diferencias en la calidad de vida de los pacientes, dado que aquellos intervenidos quirúrgicamente presentan de manera significativa más disfunción urinaria y sexual (en un 20% y 40% respectivamente) que aquellos que reciben radioterapia (10).

Algunos estudios han encontrado que la línea de base en la calidad de vida previa a la intervención es un factor pronóstico significativo para la supervivencia y el control local-regional (5,11).

Es así como pacientes con una calidad de vida global alta viven significativamente más que aquellos con una calidad de vida global menor (12). Por ejemplo, en pacientes con cáncer de esófago y de pulmón, se evidenció una asociación entre los puntajes de la calidad de vida y la supervivencia (13,14).

Aunque en la actualidad es común medir la CVRS en ensayos clínicos controlados aleatorizados (fase III), hay un interés creciente en la medición de esta en fases más tempranas (15). La medición de la calidad de vida en ensayos clínicos provee una evaluación más precisa de qué tan bien se sienten los individuos o grupos de pacientes, y los beneficios y eventos adversos que puedan ser resultado de la intervención médica.

La calidad de vida puede ser un desenlace primario o secundario con el fin de demostrar el beneficio o daño en los pacientes con las diferentes opciones de tratamiento (16) y proveer información invaluable relacionada con la capacidad funcional, así como con los eventos adversos desde la perspectiva de los pacientes (17).

Otra técnica que incorpora el estudio de la calidad de vida es el análisis de costo-utilidad, que permite comparar diferentes intervenciones sanitarias, en las cuales los efectos se expresan en unidades monetarias, y los efectos sobre la salud, en términos de años ajustados por calidad. El desenlace genérico es usualmente expresado como años de vida ajustada por calidad (QALY's, por su sigla en inglés).

El objetivo de este trabajo es determinar de qué manera se está evaluando la calidad de vida en ensayos clínicos que incluyan pacientes con cáncer.

Materiales y métodos

Estrategia de búsqueda

Para cumplir el objetivo de este trabajo se hizo un estudio bibliográfico. Para esto se realizó una búsqueda en las bases de datos MEDLINE y LILACS, limitando por tipo de estudio (ensayo clínico), pero no por año o idioma. Se usó una estrategia

con los términos MeSH manejando la siguiente sintaxis: Neoplasms AND Quality of Life AND Outcome Assessment AND randomized controlled trial(Publication Type) OR (randomized(Title/Abstract) AND controlled (Title/Abstract) AND trial(Title/Abstract)).

Métodos de calificación

Las referencias ubicadas con la estrategia de búsqueda fueron evaluadas de forma pareada e independiente por dos de los autores, con base en los siguientes criterios:

- Que el artículo evaluara calidad de vida en un ensayo clínico en oncología
- Que se utilizara un método de medición sistematizado del constructo de calidad de vida.

Se trató de resolver las diferencias en los resultados de la calificación inicial por consenso entre los evaluadores; en caso de no lograrse este, un tercer evaluador intervenía como juez definitivo. Los resultados del anterior proceso fueron consignados en un formato diseñado para tal fin.

Análisis de los datos

Los tipos de artículos fueron evaluados teniendo en cuenta el tipo de cáncer y el año en que fue publicado. Para el análisis de los datos se usaron medidas de frecuencia (porcentajes) y gráficos de dos vías para evaluar tendencias en el tiempo.

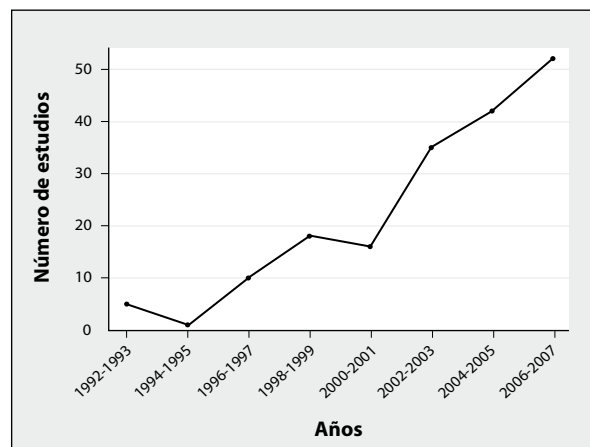
Resultados

Se obtuvieron 433 referencias. Se descartaron 241 referencias, por las siguientes razones: 131 no cumplían con los criterios de inclusión, 11 no tenían resumen y 99 no reportaban el instrumento empleado para medir la calidad de vida. Del total de los 192 trabajos seleccionados, la neoplasia más frecuentemente estudiada fue el cáncer de mama, seguida por estudios que evaluaban varios tumores y el cáncer de pulmón. En la Tabla 1 se encuentra la lista de las 10 neoplasias más comúnmente estudiadas en ensayos clínicos que evalúan calidad de vida.

Tabla 1. Lista de las neoplasias más comúnmente estudiadas en ensayos clínicos que evalúan calidad de vida

Tipo de cáncer	Estudios	Frecuencia*
Mama	40	22,3%
Varios	29	16,2%
Pulmón	27	15,1%
Próstata	17	9,5%
Colo-rectal	14	7,8%
Hematológicos	7	3,9%
Cabeza y cuello	5	2,8%
Ovario	4	2,2%
Hígado	4	2,2%
Gastrointestinal	4	2,2%

* El porcentaje solo representa la fracción de los cánceres más frecuentemente estudiados

**Figura 1.** Referencias que evalúan la calidad de vida con un instrumento en ensayos clínicos a través del tiempo.

Aunque la búsqueda incluyó potenciales artículos desde 1966, el primer estudio ubicado es del año 1992. A partir de este año se observa una tendencia creciente a incorporar dentro de los desenlaces evaluados en ensayos clínicos en cáncer el constructo de calidad de vida (Fig. 1).

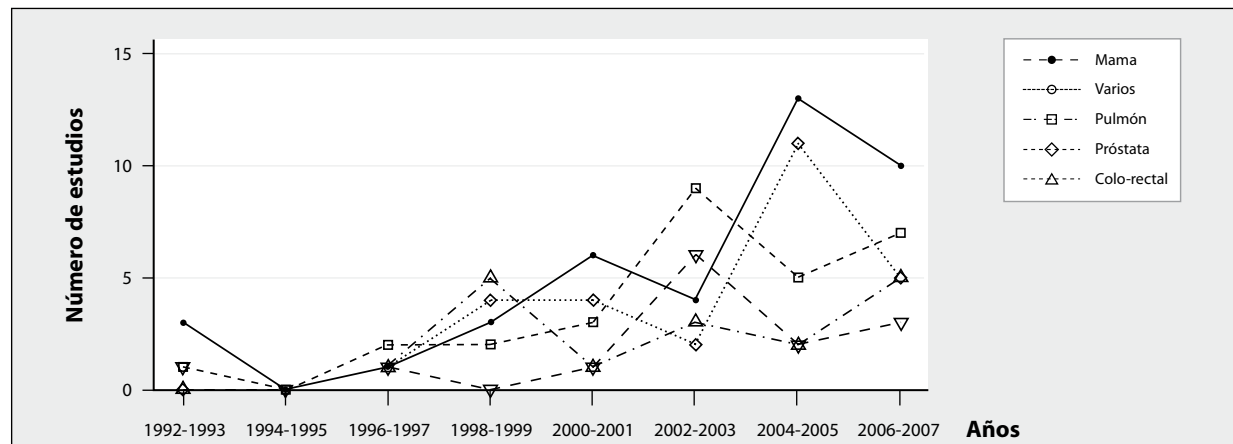
Al hacer un análisis descriptivo según los tipos de cáncer más frecuentes se encontró, en general, una tendencia creciente a incluir como desenlace calidad de vida, a excepción del cáncer colo-rectal, en el que se insinúa una tendencia a la disminución (Fig. 2).

De las referencias evaluadas, cinco utilizaron para medir calidad de vida un instrumento que no es específico para dimensionar este constructo (índice de Karnofsky).

Discusión

La integración de la calidad de vida dentro de la práctica clínica ha sido limitada; es así como los síntomas y las mediciones de calidad de vida en cáncer han mostrado estar estrechamente relacionados con los eventos físicos adversos, la progresión de la enfermedad y la respuesta del tumor (10).

Por lo anterior, los instrumentos que evalúan la calidad de vida no solo miden la presencia y severidad de los síntomas de la enfermedad, sino también muestran cómo las manifestaciones de la enfermedad o el tratamiento son experimentadas por el individuo, ya sea describiendo o escogiendo entre determinados estatus de salud.

**Figura 2.** Referencias que evalúan la calidad de vida con un instrumento en ensayos clínicos a través del tiempo. Tumores más frecuentemente estudiados.

Aunque, según nuestros hallazgos, solo a partir de 1992 se involucra la medición de calidad de vida en los ensayos clínicos, se evidencia una tendencia creciente a incorporarla como un desenlace principal en este tipo de estudios, debido a que los desenlaces denominados primarios, tales como supervivencia global o tiempo de recaída, en muchas ocasiones no muestran diferencias entre los grupos intervenidos.

De acuerdo con algunos autores como Pocock (15), es necesario incorporar la calidad de vida como desenlace incluso a partir de ensayos clínicos fase II.

Debido a que los estudios en esta fase cuentan con un número reducido de pacientes, se recomienda realizar una exploración en detalle mediante entrevistas abiertas o parcialmente estructuradas, mientras que en los ensayos clínicos fase III los cuestionarios de autorreporte son el método de elección (15).

Naito y cols. realizaron una búsqueda de ensayos clínicos entre 1970 y 2003, realizados en diferentes áreas del conocimiento, y encontraron que de 32 estudios, el 28% utilizó escalas de desempeño y síntomas (18). En contraste, en nuestra búsqueda el 2,6% de los ensayos que cumplieron los criterios de elegibilidad utilizaron escalas de funcionalidad como la escala de desempeño Karnofsky, que no es un instrumento adecuado para medir el constructo de calidad de vida. La diferencia entre los hallazgos de Naito y los de nuestro estudio pueden estar reflejando una limitación relacionada con la revisión de resúmenes, en lugar del documento completo (metodología que usamos en esta investigación), o estar mostrando una tendencia real de mayor utilización de instrumentos específicos para medir calidad de vida.

En nuestros hallazgos se evidenció que si bien en algunos títulos se menciona la calidad de vida como uno de los desenlaces medidos, en el contenido del resumen no se hace mención del instrumento o de la estrategia utilizada para medir el constructo. De manera similar, Lee y Chi (19) encontraron que de 20 artículos relacionados con calidad de vida solo 15 incorporaban este término en el resumen. Aunque los resultados de nuestro estudio muestran el mismo fenómeno, reconocemos que este hallazgo puede tener una validez cuestionable, dado que una de las

limitaciones de este trabajo fue, como se mencionó previamente, el no haber revisado el texto completo de los estudios.

Muchos estudios no usan una herramienta adecuada para medir el constructo de calidad de vida, por lo que pueden generarse errores que subestimen o sobreestimen el fenómeno. Así, una medición parcializada o sesgada produce resultados inadecuados para la toma de decisiones o el cambio de políticas. El rigor científico que tienen los estudios epidemiológicos debe mantenerse en toda investigación que incluya como desenlace la calidad de vida, debido al impacto que los resultados pueden tener sobre el bienestar de los pacientes.

Según el tipo de cáncer se evidenciaron diferentes tendencias: por ejemplo, el cáncer de mama es una de las patologías que tienen el mayor número de ensayos clínicos donde se ha evaluado la calidad de vida; en contraste, solo un 9% de los estudios de cáncer de próstata y un 7,8% de colon y recto evalúan este constructo, lo cual es llamativo, ya que estas patologías por sí mismas, así como su tratamiento, tienen un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes. Además, resulta interesante el hecho de que desde el año 2002 en el caso de cáncer colorrectal se observa una tendencia descendente en el número de estudios que miden la calidad de vida.

Debido a la relevancia que tiene la calidad de vida, es necesario generar pesquisas similares a esta, con el fin de evaluar tal tipo de mediciones en otros tipos de estudios epidemiológicos y con otros tipos de patología. Además, es necesario tener en cuenta la calidad de vida como un desenlace trazador en ensayos clínicos, por lo que debe ser incluido en cada una de las partes del protocolo de investigación.

Referencias

1. Testa M, Simonson D. Assessment of quality-of-life outcomes. *N Engl J Med*. 1996;334(13):835-40.
2. Ardila E, Sánchez R, Echeverry J. Estrategias de investigación en medicina clínica. 1a ed. Bogotá: El Manual Moderno; 2003.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Measuring Healthy Days. Atlanta, Georgia: CDC; 2000.
4. Guyatt G, Feeny D, Patrick D. Measuring health-related quality of life. *Ann Intern Med*. 1993;118(8):622-9.

5. Siddiqui F, Kachnic L, Movsas B. Quality-of-life outcomes in oncology. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2006;20(1):165-85.
6. Waldron D, O'Boyle C, Kearney M, Moriarty M, Carney D. Quality-of-life measurement in advanced cancer: assessing the individual. *J Clin Oncol*. 1999;17(11):3603-11.
7. Shimoizuma K, Imai H, Kuroi K, Ohsumi S, Ono M. Recent topics of health outcomes research in oncology. *Breast Cancer*. 2007;14(1):60-5.
8. Sloan J, Frost M, Berzon R, Dueck A, Guyatt G, Moinpour C, et al. The clinical significance of quality of life assessments in oncology: a summary for clinicians. *Support Care Cancer*. 2006;14(10):988-98.
9. Penson D, Litwin M, Aaronson N. Health related quality of life in men with prostate cancer. *J Urol*. 2003;169(5):1653-61.
10. Frost M, Sloan J. Quality of life measurements: a soft outcome—or is it?. *Am J Manag Care*. 2002;8(18 Suppl):S574-9.
11. Movsas B. Quality of life in oncology trials: a clinical guide. *Semin Radiat Oncol*. 2003;13(3):235-47.
12. Dancey J, Zee B, Osoba D, Whitehead M, Lu F, Kaizer L, et al. Quality of life scores: an independent prognostic variable in a general population of cancer patients receiving chemotherapy. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Qual Life Res*. 1997;6(2):151-8.
13. Blazeby J, Brookes S, Alderson D. The prognostic value of quality of life scores during treatment for oesophageal cancer. *Gut*. 2001;49(2):227-30.
14. Montazeri A, Milroy R, Hole D, McEwen J, Gillis C. Quality of life in lung cancer patients: as an important prognostic factor. *Lung Cancer*. 2001;31(2-3):233-40.
15. Staquet M, Hays R, Fayers P, (editors). *Quality of life assessment in clinical trials: methods and practice*. 1st ed. Oxford: Oxford University Press; 1998.
16. Wedding U, Pientka L, Höffken K. Quality-of-life in elderly patients with cancer: a short review. *Eur J Cancer*. 2007;43(15):2203-10.
17. Efficace F, Osoba D, Gotay C, Sprangers M, Coens C, Bottomley A. Has the quality of health-related quality of life reporting in cancer clinical trials improved over time? Towards bridging the gap with clinical decision making. *Ann Oncol*. 2007;18(4):775-81.
18. Naito M, Nakayama T, Fukuhara S. Quality of life assessment and reporting in randomized controlled trials: a study of literature published from Japan. *Health Qual Life Outcomes*. 2004;2:31.
19. Lee C, Chi K. The standard of reporting of health-related quality of life in clinical cancer trials. *J Clin Epidemiol*. 2000;53(5):451-8.