

Publicación de ensayos clínicos en revistas científicas: consideraciones editoriales

Fernando Alfonso^a, Javier Segovia^b, Magda Heras^c y Javier Bermejo^b

^aEditor Jefe.

^bEditor Asociado.

^cEditora de Suplementos REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA.

Desde la última actualización de las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (CIERM)¹, que asumimos en REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA²⁻⁵, una de las aportaciones más importantes producidas en este campo es la sugerencia de «registrar» todos los ensayos clínicos (EC) antes de su publicación definitiva en revistas biomédicas⁶⁻¹¹. El CIERM considera necesario que los EC sean registrados desde su concepción en bases de datos públicas fácilmente accesibles tanto para autores, investigadores y agencias reguladoras como para el público en general. El objetivo principal de esta iniciativa es mejorar la credibilidad de los trabajos finalmente publicados y garantizar que la metodología empleada, los resultados y la información científica generada por estos estudios puedan estar libremente disponibles para ser analizados por la comunidad científica internacional⁶⁻¹¹.

La propia definición de EC ha suscitado controversia. El EC podría definirse de forma amplia como «un estudio de investigación en voluntarios humanos para responder a problemas específicos de salud»⁷. Esta definición inicial incluiría los estudios observacionales y también los estudios de intervención sin grupo control. Sin embargo, desde el punto de vista editorial, y teniendo en cuenta las implicaciones que luego veremos, la definición propuesta por el CIERM es más pragmática y también más aceptada¹¹. Así, el EC se define como un proyecto de investigación que, de forma prospectiva, asigna a los sujetos a una determinada intervención o a un grupo de comparación, con el objeto de estudiar las relaciones causa-efecto entre dicha intervención médica y sus efectos sobre la salud¹¹. Las intervenciones incluyen fármacos, procedimientos quirúrgicos y dispositivos, pero también tratamientos de conducta o cambios en los procesos asistenciales¹¹.

En este artículo revisaremos: *a)* los principales sesgos en la investigación médica que afectan a los EC; *b)* las recomendaciones para mejorar la descripción de los EC en revistas biomédicas; *c)* las implicaciones generales derivadas de la iniciativa de registrar los EC, y *d)* las adaptaciones de nuestra política editorial.

ENSAYOS CLÍNICOS Y SESGOS EN LA INVESTIGACIÓN Y LA PUBLICACIÓN

Muchas publicaciones con resultados «falsos positivos» han sido consecuencia de la presión que experimentan los diferentes grupos de investigación que compiten en un mismo campo por publicar resultados que confirmen las hipótesis fisiopatológicas más atractivas. Ioannidis¹² analizó los resultados de los trabajos que, tras ser publicados en las revistas médicas con mayor factor de impacto, fueron posteriormente más citados. Un tercio de estos artículos fue cuestionado por estudios posteriores, mejor diseñados o con mayor número de pacientes, que descartaban o reducían significativamente los efectos de la intervención analizada. Los estudios de mayor tamaño y los que tenían un diseño aleatorizado fueron los que mejor resistieron el paso del tiempo¹².

Sin embargo, el hecho de que gran parte del peso de la investigación se haya visto desplazada desde los centros académicos y universitarios hacia contratos directos entre patrocinadores y organizaciones privadas para investigación por contrato^{13,14} resalta la gradual pérdida de influencia del estamento científico-académico en el control de la «agenda investigadora». En un estudio reciente¹⁵ se ha demostrado que, aunque los artículos más citados siguen teniendo mayoritariamente autores con filiaciones académicas, el número de estudios financiados de manera exclusiva por la industria se ha incrementado de forma espectacular. El peligro potencial de este cambio es doble. Por una parte, cuestiones científicamente relevantes quedan «huérfanas» y cada vez es más difícil que sean investigadas. Por otro lado, múltiples autores¹⁶⁻¹⁹ han constatado que, en relación con los estudios no patrocina-

Correspondencia: Revista Española de Cardiología.
Nuestra Señora de Guadalupe, 5-7. 28028 Madrid. España
Correo electrónico: rec@revescardiologia.org

dos, los estudios patrocinados se publican con menos frecuencia y, además, tienen una probabilidad 3 veces mayor de obtener resultados favorables que los no patrocinados¹⁶⁻¹⁹. Curiosamente, estas diferencias no parecen deberse a una peor calidad metodológica de los estudios financiados por la industria. Este problema también ha sido analizado específicamente en el ámbito de la cardiología. En un provocador trabajo en el que se incluyeron 324 EC cardiovasculares publicadas entre los años 2000 y 2005 en las 3 revistas médicas con mayor factor de impacto, Ridker et al²⁰ analizaron la probabilidad de que los resultados fueran positivos según la fuente de financiación. Los estudios financiados por la industria presentaron con más frecuencia resultados favorables al fármaco o dispositivo analizado que los estudios financiados por organizaciones sin ánimo de lucro. Además, los resultados fueron más favorables en los EC con objetivos de valoración subrogados que los que tenían objetivos de valoración clínicos²⁰.

Según la Declaración de Helsinki²¹, los EC sólo pueden hacerse con sujetos voluntarios y, por tanto, los progresos médicos se basan en la generosidad de personas que libremente aceptan participar en los ensayos. Aunque estos sujetos asumen riesgos, su participación en un EC les permite optar a un mayor beneficio clínico o, al menos, permite que los resultados obtenidos mejoren el tratamiento de otros pacientes²². Como el objetivo primordial de la investigación es aumentar el conocimiento, parece éticamente reprochable no hacer público el conocimiento generado por los EC²². Sin embargo, en la investigación corporativa pueden producirse sesgos cuando sobre el interés científico priman las razones de imagen o, sobre todo, las motivaciones económicas. Estas últimas con frecuencia subyacen en el problema de la publicación selectiva de resultados y en la ocultación de datos. Una reciente revisión demostró que el 91% de los protocolos especificaba limitaciones en el derecho de publicación de los investigadores^{23,24}. En más de la mitad de los casos se mencionaba que los datos eran propiedad del patrocinador, el cual, además, debía aprobar el manuscrito antes de ser enviado para su publicación^{23,24}. Muchos contratos realizados entre los patrocinadores y los investigadores prohíben a éstos difundir o comentar los resultados que les han sido presentados en el ámbito privado⁸. Ni siquiera la poderosa Food and Drug Administration (FDA) americana puede hacer públicos todos los datos que examina⁸. Estos sesgos limitan la información disponible, condicionan nuestro conocimiento –lo que afecta de manera particular a la medicina basada en la evidencia– y, lo que es más importante, pueden perjudicar la atención que reciben los pacientes. Por desgracia, sólo la demostración de algunos escándalos suscitados por la ocultación de acontecimientos adversos graves ha permitido remover los cimientos

que sustentan la regulación de la financiación y publicación de los EC^{25,26}.

Aunque la crítica se ha centrado fundamentalmente en los estudios patrocinados por empresas farmacéuticas, también se han detectado problemas importantes en muchos estudios financiados por agencias gubernamentales. Chan et al²⁷ demostraron que en los estudios realizados en la década de los años noventa en Canadá hubo importantes diferencias entre los protocolos iniciales y las publicaciones finales. Así, se encontraron datos incompletos en el objetivo de valoración de eficacia y en los objetivos de valoración de riesgo en el 31 y el 59% de los estudios, respectivamente. Más preocupante fue la demostración de diferencias en la descripción del objetivo primario entre los protocolos enviados a los comités éticos y las publicaciones definitivas. Este mismo grupo realizó otro estudio similar con los datos de los comités éticos de Dinamarca²⁸. Más de la mitad de los objetivos de valoración sobre efectividad o riesgos fueron comunicados de forma incompleta, de manera que favorecían los resultados de la intervención y ocultaban efectos adversos.

Todo lo expuesto resalta la problemática de los sesgos de publicación. Algunos análisis sobre la efectividad de fármacos han encontrado resultados positivos cuando solamente se evalúan los estudios publicados, mientras que la inclusión de todos los estudios realizados (publicados y no publicados) muchas veces ha demostrado que los efectos perjudiciales incluso pueden superar los beneficios^{29,30}. Los metaanálisis sufren de forma especial las consecuencias de los sesgos de publicación³⁰.

Los editores de revistas médicas deben favorecer la publicación de los trabajos correctamente diseñados y realizados sobre temas clínicamente relevantes para sus lectores, tanto si los resultados del estudio son negativos como si son positivos¹¹. Las últimas recomendaciones del CIERM insisten en resaltar aspectos de autoría, conflicto de interés y control de los datos, que deben poder ser analizados e interpretados directamente por los investigadores de los EC¹¹. Además, nos recuerdan que la falta de envío para publicación –por parte de los autores– o la falta de aceptación –por parte de los editores– de estudios, simplemente por presentar resultados negativos, constituyen sesgos de publicación¹¹. Sin embargo, muchos estudios negativos son simplemente trabajos no concluyentes, por lo que es lógico que obtengan una baja prioridad para la publicación¹¹. Algunas instituciones (Cochrane Library³¹) se han mostrado especialmente interesadas en acoger los datos de todos estos estudios¹¹. La política de registrar todos los EC está encaminada a facilitar el acceso público a toda la información científicamente relevante que, por diferentes motivos, pueda tener dificultades en ver la luz en publicaciones convencionales.

RECOMENDACIONES PARA LA PUBLICACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS (RECOMENDACIONES CONSORT)

Los estudios aleatorizados –a pesar de sus limitaciones– representan el patrón de referencia para conocer la «eficacia» de un determinado tratamiento. De hecho, en la era de la medicina basada en la evidencia, los EC han sido entronizados en lo más alto de la escala jerárquica de lo probado¹⁹. Sin embargo, se ha demostrado que con frecuencia la «calidad» de la información en los estudios controlados es deficiente^{30,32}. Durante su análisis, los lectores pueden experimentar frustración al apreciar que falta información sobre aspectos relevantes del estudio. Moher et al³⁰ y Schulz et al³² demostraron que una inadecuada descripción de los estudios aleatorizados se asociaba con un sesgo en la estimación de los efectos de las intervenciones evaluadas que tendía a sobrestimar los efectos del tratamiento.

La declaración CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) fue desarrollada por un grupo de investigadores, epidemiólogos, estadísticos y editores de revistas biomédicas para mejorar la presentación de los estudios clínicos aleatorizados. La propuesta incluía el seguimiento de una lista de variables basadas en la evidencia (tabla 1) y un diagrama de flujo (fig. 1) durante el proceso de escritura, revisión y análisis de los EC³³. El diagrama de flujo detalla de forma pormenorizada el paso de los participantes por 4 momentos clave del estudio: inclusión, asignación a la intervención, seguimiento y análisis. El objetivo fue proporcionar una herramienta de trabajo, flexible y permanentemente actualizada, que permitiera presentar de forma sistematizada y con total transparencia los resultados

de los EC para que su validez pudiera ser juzgada de manera adecuada por los lectores³³. La declaración inicial de 1996 fue actualizada en 2001, año en el que además se elaboró un documento adicional con ejemplos, explicaciones y un glosario de términos para garantizar su correcta aplicación³⁴. Se explicaron los fundamentos científicos para la elección de las variables y se resaltó la coherencia de la lista finalmente seleccionada. La versión más actualizada de las recomendaciones CONSORT puede encontrarse en su página web³⁵.

Algunos aspectos importantes, que finalmente no pudieron ser incorporados, suscitaron debate. Así, algunas variables interesantes (aprobación del comité ético, fuentes de financiación y número de registro) no fueron incluidas en la lista³³. Como veremos más adelante, los registros de EC ya permiten obtener esta información. Algunos investigadores echaron de menos una variable en la que se hiciera explícito el papel del patrocinador en el diseño, la realización, el análisis, la interpretación y la escritura del estudio³⁶. Otros sugirieron que se detallara mejor el proceso que garantiza una revisión sistemática y estructurada de la información disponible, ya que sólo una minoría de los EC analizaban sistemáticamente la información previa^{37,38}. La presentación de una revisión sistemática que justifique el estudio garantiza a los participantes que su diseño es óptimo^{37,38}. En algunos foros se llegó a sugerir que todas las revisiones sistemáticas fueran de libre acceso^{37,39}. También se propuso que se definiera explícitamente la utilización de los datos que faltan (*missing values*) y el cumplimiento del tratamiento de los pacientes⁴⁰. Finalmente, se sugirió que en la lista de variables se incluyera la descripción del análisis económico para saber si será posible realizar estudios sobre la eficiencia de las intervenciones evaluadas⁴¹.

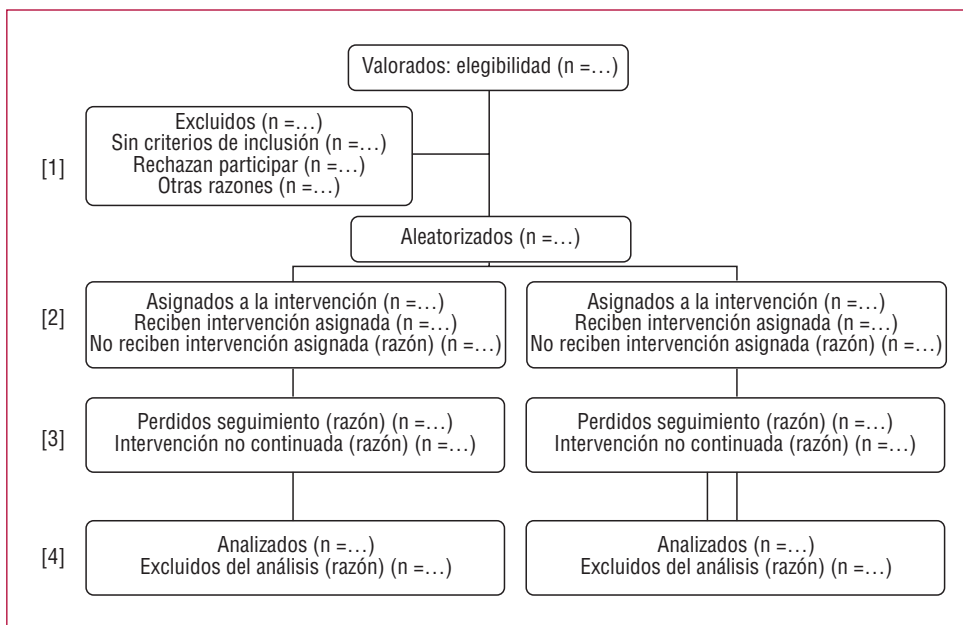


Fig. 1. Diagrama de flujo de los sujetos participantes en las diferentes fases de un estudio aleatorizado. [1] Período de inclusión; [2] asignación a la intervención; [3] seguimiento; [4] análisis.

TABLA 1. Lista de variables CONSORT

Variable (número)	Descripción
Título y resumen (1)	Cómo se asignó a los pacientes a la intervención («asignación aleatorizada», «aleatorizados» o «asignados aleatoriamente»)
Introducción	
Antecedentes (2)	Antecedentes científicos y explicación de la hipótesis
Métodos	
Participantes (3)	Criterios de elegibilidad de los participantes y situación y lugar donde los datos fueron obtenidos
Intervenciones (4)	Detalles precisos de las intervenciones planeadas en cada grupo y cómo y cuándo fueron finalmente realizadas
Objetivos (5)	Objetivos e hipótesis específicos
Resultados (6)	Definición clara de los objetivos de valoración de resultados primarios y secundarios y, en su caso, de los métodos utilizados para mejorar la calidad de las mediciones (p. ej., observaciones múltiples, entrenamiento de los valoradores)
Tamaño de muestra (7)	Cómo se determinó el tamaño muestral y, en su caso, explicación de cualquier análisis interino y de las reglas para la finalización del estudio
Aleatorización	
– Generación de la secuencia (8)	Método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria, incluyendo los detalles de cualquier restricción (p. ej., bloques, estratificación)
– Ocultación de la asignación (9)	Método utilizado para implementar la secuencia de asignación aleatoria (sistemas cerrados numerados, central telefónica) especificando si la secuencia permaneció oculta hasta el momento de la asignación a la intervención
– Implementación (10)	Quién generó la secuencia de asignación, quién incluyó a los participantes y quién asignó a los participantes a sus grupos respectivos
Cegamiento (enmascaramiento) (11)	Especificar si los participantes, las personas que realizaron o asignaron la intervención y las que valoraron los resultados conocían a qué grupo estaban asignados los pacientes. En caso contrario, cómo se valoró el éxito del enmascaramiento
Métodos estadísticos (12)	Métodos estadísticos utilizados para comparar la variable de valoración de resultado primaria entre los grupos. Métodos empleados en los análisis adicionales, como los análisis de subgrupos y ajustes
Resultados	
Flujo de participantes (13)	Flujo de participantes en cada fase del estudio (se recomienda encarecidamente usar un diagrama). De forma específica se debe detallar en cada grupo el número de pacientes asignados a cada tratamiento, los que recibieron el tratamiento previsto, los que completaron el protocolo de estudio y los que fueron analizados para la variable principal de resultado. Describir las desviaciones del protocolo inicial y sus razones
Selección (14)	Fechas que definen los períodos de selección y seguimiento
Datos basales (15)	Características demográficas y clínicas basales de cada grupo
Números analizados (16)	Número de participantes (denominador) de cada grupo incluido en cada análisis especificando si el análisis se realizó por intención de tratar. Si es posible, indicar los resultados con números absolutos (p. ej., 10/20, no 50%)
Resultados y estimaciones (17)	Para cada variable de valoración de resultado primaria y secundaria, indicar resumidamente los resultados en cada grupo y la estimación de la importancia del efecto y de su precisión (p. ej., IC del 95%)
Análisis secundarios (18)	Valorar la presencia de multiplicidad presentando cualquier otro análisis realizado, incluyendo análisis de subgrupos y ajustes, indicando los que fueron preespecificados y los de carácter exploratorio
Acontecimientos adversos (19)	Indicar todos los acontecimientos adversos importantes o los efectos secundarios en cada grupo de intervención
Discusión	
Interpretación (20)	Interpretación de resultados en la que se tenga en cuenta la hipótesis del estudio, las posibles fuentes de sesgos o imprecisiones y los peligros asociados con la multiplicidad de análisis y de resultados
Generabilidad (21)	Generabilidad (validez externa) de los resultados del estudio
Evidencia global (22)	Interpretación general de los resultados en el contexto de la evidencia actualmente disponible

En una columna adicional (derecha) debe especificarse en qué página se encuentra descrita cada variable. Adaptada de Moher et al³³.

Nuevas propuestas

Probablemente, el avance más interesante producido en este campo es el de optimizar la descripción de da-

ños, riesgos y efectos adversos en los EC. El grupo CONSORT ha desarrollado una lista con 10 variables para mejorar la descripción de los riesgos y las complicaciones, que se superpone perfectamente sobre los

22 puntos iniciales⁴². Se pretende concienciar acerca de la importancia de difundir los problemas de seguridad detectados en los EC.

También se han producido adaptaciones de las recomendaciones iniciales para estudios con diseños específicos. Así, el grupo CONSORT ha elaborado recientemente un documento^{43,44} para los estudios que aleatorizan «grupos» de pacientes (*cluster trials*), ya que se había demostrado que estos estudios presentaban problemas específicos (diseño, tamaño de muestra efectivo, coeficiente correlación intragrupo y selección tras la aleatorización)⁴³⁻⁴⁵. Otras adaptaciones se dirigen a los estudios con diseños de equivalencia o de no inferioridad, con cruce de tratamientos o con múltiples grupos de intervención. Previamente, se había detectado deficiencias en la publicación de estudios con diseño de no inferioridad o de equivalencia⁴⁶. En estos estudios es preciso predefinir los márgenes de no inferioridad o de equivalencia y su justificación clínica, mencionar los intervalos de confianza y analizar los resultados, tanto por intención de tratar como por protocolo⁴⁷.

Resultados y retos en su implementación

Se ha demostrado que la implementación de los criterios CONSORT mejora la calidad de la información publicada en los estudios aleatorizados. Moher et al⁴⁸ demostraron que la calidad de la presentación de los EC mejoró sensiblemente al seguir estos criterios. En particular, la incorporación de los diagramas de flujo ayudó a mejorar la calidad de las publicaciones⁴⁹. Devereaux et al⁵⁰ demostraron que las revistas que se adherían a las recomendaciones CONSORT mejoraban sus criterios de calidad y aumentaban el número de aspectos metodológicos descritos. Yank et al⁵¹ compararon los criterios de calidad de 300 EC publicados antes de 1997 en 5 prestigiosas revistas médicas con 300 EC publicados tras 1997. La descripción del consentimiento informado y aprobación por el comité ético mejoraron significativamente durante el período de estudio. Sin embargo, aunque hay una correlación entre la descripción de los estudios aleatorizados y su calidad metodológica, se sigue observando importantes diferencias de calidad en los estudios bien presentados⁵². Hewitt et al⁵³ demostraron que la descripción del ocultamiento al grupo al que los pacientes eran asignados era habitual en las revistas adheridas al CONSORT, pero infrecuente en otras revistas. Este aspecto afecta a la credibilidad de los resultados, ya que los EC que no mencionan la ocultación de la asignación presentan con más frecuencia resultados positivos en su criterio de valoración principal⁵³.

Recientemente se ha descrito que hasta un 70% de los estudios aleatorizados sobre enfermedades cardiovasculares utiliza análisis de subgrupos y que éstos no siempre están bien realizados⁵⁴. A pesar de que la lista

CONSORT aborda específicamente este tema, en la mayoría de los trabajos no se define adecuadamente si los subgrupos son preespecificados, si el análisis estadístico considera la multiplicidad de comparaciones ni si se han valorado las interacciones⁵⁴. Finalmente, Nuovo et al⁵⁵ han insistido en que, a pesar de todas las recomendaciones, tan sólo un reducido número de EC especifica el número de pacientes que es necesario tratar y la reducción absoluta del riesgo.

Estos datos confirman que debemos seguir realizando esfuerzos para mejorar la presentación de los estudios aleatorizados en las revistas biomédicas. Altman⁵⁶ revisó las instrucciones para los autores en 167 revistas con alto impacto publicadas en 2003. Sólo el 23% de las revistas mencionaba las recomendaciones CONSORT y el 43% citaba las recomendaciones del CIERM, muchas veces con citas no actualizadas. Las revistas de medicina general eran más rigurosas que las de especialidades, y las que adoptaban las propuestas CONSORT también seguían las del CIERM.

REGISTRO DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

La idea de registrar los EC surgió hace más de 30 años como un intento de evitar los sesgos de publicación⁸. Se ha calculado que tan sólo la mitad del millón de EC realizados en los últimos 50 años ha sido publicado y, de ellos, un número considerable no está disponible en MEDLINE⁸. El resultado neto es un claro sesgo hacia la publicación de resultados positivos que, sistemáticamente, favorecen los tratamientos más novedosos y más caros. Además, los efectos adversos son habitualmente silenciados o comunicados con retraso. Este problema afecta a las recomendaciones de la guías de práctica clínica⁵⁷ y, por último, a la salud de los pacientes⁵⁷. La cuestión es fundamentalmente ética: ¿son los resultados de los EC propiedad exclusiva de sus patrocinadores o son también propiedad de la comunidad científica internacional al repercutir de manera directa en la salud de los ciudadanos? Desde el punto de vista editorial la respuesta es clara⁶⁻¹¹. De hecho, la propuesta del CIERM ha significado el impulso más efectivo para implementar los registros de EC⁶⁻¹¹. La Declaración de Helsinki²¹ requiere que el diseño de los estudios esté a disposición pública. A la larga, nadie gana con la liberación selectiva de información de los EC⁶⁻¹¹. Por ello, los investigadores y los patrocinadores tienen la importante responsabilidad de presentar los hallazgos –y los posibles efectos adversos– en un plazo de tiempo razonable⁶⁻¹¹. Finalmente, los comités éticos deben colaborar exigiendo el registro de los EC antes de su aceptación definitiva⁷.

Entre las ventajas de registrar los EC^{6-11,58} destacan: a) aspectos éticos; b) evitar daños a los pacientes al permitir acceder a información no publicada sobre riesgos y efectos adversos; c) evitar duplicar las investigaciones, lo cual optimiza la eficiencia de la investi-

TABLA 2. Datos mínimos que deben registrarse en los ensayos clínicos

Variable	Comentario
1. Número de estudio único	Establecido por el propio registro
2. Fecha de registro	Establecido por el propio registro
3. Identificaciones secundarias	Asignadas por el patrocinador u otras entidades interesadas
4. Financiación	Nombre de la organización que financia el estudio
5. Patrocinador principal	Entidad principal responsable de la investigación
6. Patrocinador secundario	Entidades secundarias responsables de la investigación
7. Persona responsable de contacto	Persona para contacto público del estudio y con los pacientes
8. Persona de contacto de la investigación	Persona de contacto sobre las dudas científicas del estudio
9. Título del estudio	Título breve elegido por el grupo investigador
10. Título científico oficial del estudio	Debe incluir el tipo de intervención, la enfermedad estudiada y el resultado analizado
11. Revisión comité ético de investigación	Especificar sí/no. Se asume que todos los estudios deben ser aprobados antes de comenzar
12. Enfermedad estudiada	Patología médica analizada
13. Intervención	Descripción de la intervención estudiada y de la utilizada en la comparación o grupo control. Nombre genérico en caso de medicación registrada. Debe especificarse la duración de la intervención
14. Principales criterios de inclusión/exclusión	Principales características de los pacientes que condicionan su elegibilidad para el estudio
15. Tipo de estudio	La base de datos debe proporcionar listas de especificaciones seleccionables: aleatorizado o no, tipo de enmascaramiento (doble ciego, etc.), tipo de control (activo o placebo), asignación de los grupos (paralelo, cruce, factorial)
16. Fecha anticipada de comienzo	Fecha estimada de inclusión del primer paciente
17. Cálculo del tamaño de muestra	Número total de pacientes que los investigadores planean incluir en el estudio
18. Estado del reclutamiento	Especificar si está disponible y, en su caso, proporcionar la información
19. Objetivo primario	Criterio de valoración de resultado primario. Debe especificarse exactamente cuándo se analiza
20. Objetivos secundarios	Criterios de valoración de resultado secundarios definidos en el protocolo. Debe describirse el momento en el que se analizan

Propuesta de la Organización Mundial de la Salud adoptada por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (CIERM).
Adaptada de De Angelis et al⁹.

gación y ayuda a diseñar mejor los nuevos estudios; *d*) evitar los sesgos de publicación; *e*) mejorar la transparencia, para impedir cambios en el diseño de los EC y favorece una mejor interpretación de sus resultados, y *f*) elevar la calidad global de la investigación⁵⁸. A su vez, entre sus posibles limitaciones se han mencionado las siguientes: *a*) falta de registros que cumplan con todos los criterios exigidos; *b*) incremento de los trámites burocráticos –ya de por sí complejos– para la investigación; *c*) presentación de resultados antes de ser analizados y criticados en el proceso de revisión por pares; *d*) interpretación incorrecta de resultados –no suficientemente explicados– por el público general; *e*) pérdida de las ventajas (y de los beneficios económicos resultantes) de las compañías que invierten en investigación e innovación, en beneficio de sus competidores, y *f*) falta de medidas efectivas que penalicen la falta de registro de los EC⁵⁸.

Desde 2004 las principales compañías farmacéuticas mundiales han colaborado decididamente para favorecer los registros de EC. De hecho, muchas de ellas han desarrollado medidas proactivas dirigidas a restaurar el clima de confianza en la investigación financiada por la industria⁸. Algunas iniciativas se han centrado en desarrollar registros particulares, pero fácilmente accesibles, de todos los EC auspiciados por cada com-

pañía farmacéutica. Sin embargo, los intentos de algunas asociaciones de la industria para intentar unificar sus registros todavía no han dado los resultados esperados⁸. Además, debido a los inherentes conflictos de interés, estas iniciativas no parecen ser la mejor solución al problema y difícilmente podremos aspirar a una unificación de estos registros.

Las últimas recomendaciones del CIERM especifican la «obligación» de registrar los EC^{6-11,59}. De esta forma, los editores respondían en 2004 a un creciente clamor que demandaba un aumento en la transparencia de los EC. El registro debe ser universal, público, fácilmente accesible (de forma electrónica) y gratuito. Debe permanecer abierto de forma prospectiva para permitir actualizar los datos y debe estar gestionado por una organización sin ánimo de lucro. Cada EC tiene un número de registro único que debe figurar al final del resumen del estudio. Finalmente, es importante poder garantizar la validez de los datos incluidos. En la tabla 2 se presentan las recomendaciones del CIERM, adaptadas de la propuesta de la Organización Mundial de la Salud (OMS), con los datos mínimos que deben incluirse en cada registro⁹.

Estas recomendaciones son menos exigentes que las propuestas en la Declaración de Ottawa, mucho más ambiciosa, y en la que participaron múltiples organiza-

ciones, incluida la Cochrane Collaboration^{60,61}. En ella se sugiere que se registren todos los estudios prospectivos, incluidos también los estudios en fase I, con o sin grupo control. Además, deben detallarse las enmiendas realizadas y presentarse los resultados finales, si bien se acepta un tiempo de retraso para permitir su publicación^{60,61}.

Registros disponibles

1. El repositorio norteamericano ClinicalTrial.gov cumple todos los requisitos del CIERM. Esta base de datos desarrollada por la National Library of Medicine se encuentra disponible en internet⁶² y, aunque depende de la FDA y del National Institute of Health, permite incluir estudios internacionales. Este registro ha sido criticado por algunos investigadores europeos por estar demasiado centrado en los EC americanos y por no incorporar información sobre los resultados finales⁶⁻¹¹.

2. Una compañía privada británica (Current Controlled Trials⁶³) desarrolló la idea del número estándar internacional de registro. A finales de 2005 la propiedad de esta base de datos fue transferida a una organización sin ánimo de lucro cumpliendo los requerimientos del CIERM. Ahora, también este registro (International Standard Randomised Controlled Trial Number⁶⁴) es válido desde el punto de vista editorial¹⁰.

3. La Comunidad Europea, mediante una directiva específica de armonización (2001/20/EC) introdujo la legislación que obligaba a registrar los «estudios clínicos sobre productos médicos para uso humano» y desarrolló la base de datos EudraCT⁶⁵ controlada por la Agencia Europea del Medicamento. Aunque esta base de datos podría ser muy útil para los investigadores europeos, de momento no cumple con algunos requisitos del CIERM al ser un registro confidencial, sólo accesible a las agencias reguladoras y organizaciones financiadoras¹⁰.

4. Muchos países, incluido España, han recogido la información de todos los EC aunque, de nuevo, estos datos no son accesibles públicamente¹⁰.

5. Algunas especialidades médicas, como la pediatría, han sido especialmente sensibles a los problemas éticos en la investigación. En 2004 se estableció un registro de evaluación de fármacos en niños (DEC-net⁶⁶) patrocinado directamente por la Unión Europea y que cumple a la perfección los requisitos de CIERM⁶⁷.

6. Finalmente, la OMS ha desarrollado una «plataforma» internacional para organizar los registros de los EC y asumir el liderazgo de esta iniciativa⁶⁸⁻⁷¹. La OMS colabora con otras organizaciones en proyectos destinados a garantizar que se consensúe el número mínimo de datos del registro, la fiabilidad de la información registrada y la implementación de un sistema único de numeración internacional⁶⁸⁻⁷¹.

Problemas y consecuencias de su aplicación

Algunos temas han generado una considerable discusión. Según el CIERM, el registro debe ser de propiedad pública y no debe tener ánimo de lucro¹¹. Sin embargo, los editores del *British Medical Journal* consideraron que la propiedad pública del registro, aunque deseable, podría ser un criterio innecesariamente restrictivo y, de hecho, esta diferencia aparentemente menor les llevó a no firmar la última declaración del CIERM⁷². Además, aunque el CIERM no lo exige, algunos investigadores insisten en la utilidad de extender los registros a los estudios en fase I y, sobre todo, en la necesidad de presentar los resultados finales⁵⁸. También es importante ver cómo evolucionan la iniciativa de la OMS⁶⁸⁻⁷¹ y la Declaración de Ottawa^{60,61}. Finalmente, es preciso evaluar de forma periódica los resultados y las implicaciones de esta nueva política editorial.

El estudio de Zarin et al⁷³ constató la importante influencia de la iniciativa del CIERM para el registro de los EC. En septiembre de 2005 se produjo un evidente «efecto pico» en el número de EC registrados. Se confirmó una progresiva mejoría de la calidad de los datos registrados, incluidos el nombre de la intervención analizada y el criterio de valoración principal. Sin embargo, se apreciaron diferentes sensibilidades a la hora de desvelar la información y muchos estudios fueron registrados simplemente como «fármaco en fase de investigación» en vez de especificar el nombre concreto de la intervención⁷³. Mientras que la correcta cumplimentación de estos campos en los EC financiados por instituciones académicas era prácticamente universal, los EC patrocinados por la industria utilizaban con frecuencia términos vagos al describir estas importantes variables²².

CONSIDERACIONES DE POLÍTICA EDITORIAL

Desde REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA hemos realizado una revisión editorial sobre este tema. A diferencia de algunas importantes revistas americanas, ninguna publicación europea dedicada a las enfermedades cardiovasculares exige todavía el registro de los EC. Sin embargo, este aspecto ya ha sido suscitado en la última reunión de editores nacionales de la Sociedad Europea de Cardiología. Además, el grupo HEART (Heart Editors Action Round Table) está trabajando activamente para estimular acuerdos entre los editores de las revistas cardiovasculares que faciliten una política global de registro de los EC.

El número de estudios aleatorizados recibidos en nuestra Revista durante los últimos años ha sido de tan sólo 2-3 al año. Sin embargo, durante este intervalo hemos publicado un importante número de subestudios, análisis de subgrupos y seguimientos de diferentes EC. A partir de ahora los estudios aleatorizados

que se publiquen en nuestra Revista deberán adaptarse a las recomendaciones CONSORT. Además, estaremos atentos para adaptar nuestras instrucciones para autores a los avances que se vayan produciendo sobre el registro de EC, tanto desde la perspectiva de requerimientos editoriales como adecuándose a la legislación vigente. Esperamos que las consideraciones aquí expuestas ayuden a presentar los EC con la mayor claridad metodológica posible. De esta forma mejoraremos la calidad de la publicación final de estos estudios tan trascendentes para el avance del conocimiento científico. Confiamos en que estas iniciativas editoriales, unidas a las adoptadas previamente⁷⁴⁻⁷⁶, contribuyan a mejorar la calidad y credibilidad de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA.

BIBLIOGRAFÍA

- Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas. Requisitos de uniformidad para los manuscritos enviados a revistas biomédicas: escritura y proceso editorial para la publicación de trabajos biomédicos. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:539-58.
- Alfonso F, Bermejo J, Segovia J. Nuevas recomendaciones del comité internacional de editores médicos. Cambiando el énfasis: de la uniformidad de los requisitos técnicos a los aspectos bioéticos. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:592-3.
- Alfonso F, Bermejo J. Revista Española de Cardiología: en camino. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:1-3.
- Bosch X, Villacastán JP, Alfonso F. Medicina basada en la credibilidad. *Rev Esp Cardiol*. 2001;54:1343-4.
- Alfonso F, Bermejo J, Segovia J. Revista Española de Cardiología. Actividad, difusión internacional e impacto científico. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:1245-9.
- De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, et al. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med*. 2004;351:1250-1.
- Steinbrook R. Public Registration of clinical trials. *N Engl J Med*. 2004;351:315-7.
- Rennie D. Trial registration. A great idea switches from ignored to irresistible. *JAMA*. 2004;292:1359-62.
- De Angelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, et al. Is this clinical trial fully registered? -A statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med*. 2005;352:2436-8.
- Haug C, Gotzsche PC, Schroeder TV. Registries and registration of clinical trials. *N Engl J Med*. 2005;353:2811-2.
- International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Update posted on October 2005. Disponible en: www.ICMJE.org
- Ioannidis JP. Contradicted and initially stronger effects in highly cited clinical research. *JAMA*. 2005;294:218-28.
- Davidoff F, De Angelis CD, Drazen JM, Hoey J, HJgaard L, Horton R, et al. Sponsorship, authorship and accountability. *Lancet*. 2001;358:854-6.
- Johns MM, Barners M, Florencio PS. Restoring balance to industry-academia relationships in an era of institutional financial conflicts of interest: promoting research while maintaining trust. *JAMA*. 2003;289:741-6.
- Patsopoulos NA, Analatos AA, Ioannidis JP. Origin and funding of the most frequently cited papers in medicine: database analysis. *BMJ*. 2006;332:1061-4.
- Bekelman JE, Li Y, Gross CP. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. *JAMA*. 2003;298:454-465.
- Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: a systematic review. *BMJ*. 2003;326:1167-70.
- Finucane TE, Boulton CE. Association of funding and findings of pharmaceutical research at a meeting of a medical professional society. *Am J Med*. 2004;117:842-5.
- Peiró S. ¿Se puede confiar en los resultados de la investigación clínica? *Humanitas. Humanidades Médicas*. 2006;5:1-16
- Ridker PM, Torres J. Reported outcomes in major cardiovascular clinical trials funded by for profit and not-for-profit organizations: 2000-2005. *JAMA*. 2006;295:2270-4.
- World Medical Association. Declaration of Helsinki. Oct 9. 2004 [accedido 15 May 2006]. Disponible en: <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>
- Drazen JM, Wood AJJ. Trial registration report card. *N Engl J Med*. 2005;353:2809-11.
- Gotzsche PC, Hrobjartsson A, Johansen HK, Haahr MT, Altman DG, Chan AW, et al. Constrains on publication rights in industry-initiated clinical trials. *JAMA*. 2006;295:1645-6.
- Steinbrook R. Gag clauses in clinical-trial agreements. *N Engl J Med*. 2005;352:2160-2162.
- Topol EJ. Failing the public health: rofecoxib, Merck and the FDA. *N Engl J Med*. 2004;351:1707-9.
- Kondro W. Drug company experts advised staff to withhold data about SSRI use in children. *CMAJ*. 2004;170:783.
- Chan AW, Krleza-Jerik K, Schmid I, Altman DG. Outcome reporting bias in randomized trials funded by the Canadian Institute of Health Research. *CMAJ*. 2004;171:735-40.
- Chan AW, Hrobjartsson A, Haahr MT, Gotzsche PC, Altman DG. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA*. 2004;291:2457-65.
- Whittington CJ, Kendall T, Fonagly P, Cottrell D, Cotgrove A, Boddington E. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet*. 2004;363:1341-5.
- Moher D, Pham B, Jones A, Cook DJ, Jadad AR, Moher M, et al. Does the quality of reports of randomised trials affects estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *Lancet*. 1998;352:609-13.
- Cochrane Library. Disponible en: www.cochrane.org
- Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias: dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA*. 1995;273:408-12.
- Moher D, Schulz K, Altman DG, for the CONSORT group. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet*. 2001;357:1191-4.
- Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, et al. for the CONSORT Group. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2001;134:663-94.
- Disponible en: www.consort-statement.org
- Counsell C. Reporting of randomized controlled trials (letter). *Lancet*. 2001;358:585..
- Clarke M, Chalmers I. Discussion sections in reports of controlled trials published in five general medical journals. Islands in search of continents? *JAMA*. 1998;280:280-2.
- Clarke M. Doing new research? Don't forget the old. *PLoS Medicine*. 2004;1:e35:100-102.
- Clarke M, Alderson P, Chambers I. Discussion sections in reports of controlled trials published in general medical journals. *JAMA*. 2002;287:2799-801.
- Shapiro S. The revised CONSORT statement: honing the cutting edge of the randomized controlled trial. *CMAJ*. 2001;164:1157-8.

41. Freemantle N, Mason JM, Haines A, Eccles MP. An important step toward evidence-based health care. *Ann Intern Med.* 1997; 127:81-3.
42. Ioannidis JPA, Evans SJW, Gotzsche PC, O'Neill RT, Altman DG, Schulz K, et al, for the CONSORT group. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *Ann Intern Med.* 2004;141:781-8.
43. Campbell MK, Elbourne DR, Altman DG, for the CONSORT Group. CONSORT statement: extension to cluster randomized trials. *BMJ.* 2004;328:702-8.
44. Campbell MJ. Extending CONSORT to include cluster trials. *BMJ.* 2004;328:654-5.
45. Puffer S, Torgerson D, Watson J. Evidence for risk of bias in cluster randomized trials: review of recent trials published in three general medical journals. *BMJ.* 2003;327:785-9.
46. Le Henanff A, Giraudeau B, Baron G, Ravaud P. Quality of reporting of noninferiority or equivalence trials. *JAMA.* 2006;295: 1147-51.
47. Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG, Pocock SJ, Evans SJW, for the CONSORT group. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials. An extension of the CONSORT statement. *JAMA.* 2006;295:1152-60.
48. Moher D, Jones A, Lepage L, for the CONSORT group. Use of the CONSORT statement and quality of reports of randomized trials: a comparative before and after evaluation. *JAMA.* 2001; 285:1992-5.
49. Egger M, Jüni P, Bartlett C, for the CONSORT group. Value of flow diagrams in reports of randomised controlled trials. *JAMA.* 2001;285:1996-9.
50. Devereaux PJ, Manns BJ, Ghali WA, Quan H, Guyatt GH. The reporting of methodological factors in randomized controlled trials and the association with a journal policy to promote adherence to the consolidated standards of reporting trials (CONSORT) checklist. *Controlled Clinical Trials.* 2002;23:380-8.
51. Yank V, Rennie D. Reporting of informed consent and ethics committee approval in clinical trials. *JAMA.* 2002;287:2835-8.
52. Huwiler-Müntener K, Jüni P, Junker C, Egger M. Quality of reporting of randomized trials as a measure of methodologic quality. *JAMA.* 2002;287:2801-4.
53. Hewitt C, Hahn S, Torgerson DJ, Watson J, Bland JM. Adequacy of reporting of allocation concealment: review of recent trials published in four general medical journals. *BMJ.* 2005; 330:1057-8.
54. Hernández AV, Boersma E, Murray GD, Habbema JD. Subgroup analyses in the therapeutic cardiovascular clinical trials. Are most of them misleading? *Am Heart J.* 2006;151:257-64.
55. Nuovo J, Melnikow J, Chang D. Reporting number needed to treat and absolute risk reduction in randomized controlled trials. *JAMA.* 2002;287:2813-4.
56. Altman DG. Endorsement of the CONSORT statement by high impact medical journals: survey of instructions to authors. *BMJ.* 2005;330:1056-7.
57. Alfonso F, Bermejo J, Segovia J. Guías Europeas de Práctica Clínica en Revista Española de Cardiología. ¿Hacia una completa «globalización» de la asistencia cardiovascular? *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:1000-2.
58. Stone JH, Lockshin MD, Katz PP, Yelin EH. New journal policy regarding registration of clinical trials. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2243-7.
59. Steinbrook R. Registration of clinical trials: voluntary or mandatory? *N Engl J Med.* 2004;351:1820-2.
60. Krleza-Jeric K, Chan AW, Dickersin K, Sim I, Grimshaw J, Gluud C, for the Ottawa Group. Principles for international registration of protocol information and results from human trials of health-related interventions: Ottawa statement (part I). *BMJ.* 2005;330:956-58. Fe de erratas en: *BMJ* 2005;330:1258.
61. Krleza-Jeric K. Clinical trials registration: The differing views of industry, the WHO and the Ottawa group. *PloS Medicine.* 2005;2:e378(1093-1097).
62. National Library of Medicine. Disponible en: <http://prsinfo.ClinicalTrials.gov>
63. Current Controlled Trials. Disponible en: www.controlled-trials.com
64. International Standard Randomised Controlled Trial Number. Disponible en: www.isrctn.org
65. EudraCT. Disponible en: <http://eudract.emea.eu.int>
66. DEC-net. Disponible en: www.dec-net.org
67. Bonati M, Pandolfini C. Trial registration, the international committee of medical journals editors statement and pediatric journals. *Pediatric Anesthesia.* 2006;16:92-9.
68. Evans T, Gulmezoglu AM, Pang T. Registering clinical trials: an essential role for WHO. *Lancet.* 2004;363:1413.
69. Gulmezoglu AN, Pang T, Horton R, Dickersin K. WHO facilitates international collaboration in setting the standards for clinical trials registration. *Lancet.* 2005;365:1829-31.
70. Sim I, Chan AW, Gulmezoglu AM, Evans T, Pang T. Clinical trials registration: transparency is the watchword. *Lancet.* 2006; 367:1631-3.
71. Horton R. Trial registers: protecting patients, advancing trust. *Lancet.* 2006;367:1633-5.
72. Abbasi K, Godlee F. Next steps in trial registration. Minimum criteria have been agreed, and intentions restated. *BMJ.* 2005;330:1222-3.
73. Zarin DA, Tse T, Ide N. Trial registration at ClinicalTrials.gov between May and October 2005. *N Engl J Med.* 2005;353: 2779-87.
74. Alfonso F, Bermejo J, Segovia J. Publicación duplicada o redundante: ¿podemos permitirnoslo? *Rev Esp Cardiol.* 2005;58: 601-4.
75. Alfonso F, Segovia J, Bermejo J. Revista Española de Cardiología 2005: Actividad y Reconocimiento Científico. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:601-4.
76. Alfonso F, Bermejo J, Segovia J. Impactología, impactitis, impactoterapia. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:1239-45.