

Pautas en la publicación de ensayos clínicos: un incentivo para la ética, la justicia y la racionalidad

Guidelines for publication of clinical trials: an incentive for ethics, justice and rationality

MSc. Ania Torres Pombert

Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC). La Habana, Cuba.

“Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público”.¹ Esta sentencia es parte explícita del principio 36 de la actual Declaración de *Helsinki* (DoH) relacionado con la inscripción y publicación de la investigación y difusión de resultados.

No obstante, la literatura internacional reporta múltiples ejemplos que describen el sesgo de publicación como la característica fundamental en la divulgación de estos estudios; entiéndase este fenómeno como la publicación mayoritaria de ensayos con resultados favorables al producto en estudio, mientras se ocultan los desfavorables.² Tradicionalmente esta situación se le imputa, en mayor medida, a la industria farmacéutica, pero no quedan exentas la academia y otras organizaciones no comerciales, que en cualquier caso, causan la distorsión de la base de las evidencias que soportan las decisiones clínicas.³ Esta información sesgada e incompleta deja abierto el camino a nuevas investigaciones sobre medidas diagnósticas y terapéuticas de probada ineffectividad y perjuicio, que provocan un despilfarro de recursos y generan implicaciones financieras importantes.⁴

Más alarmante que la ausencia de publicaciones es el hecho de que las existentes no siempre cumplan con los requisitos científicos, éticos y metodológicos que requiere la publicación primaria de una investigación.^{1,5} Esta situación podría suponer la ausencia de basamentos que argumenten la importancia de estas publicaciones o de estándares que permitan encauzar el proceso, pero nada más alejado de la realidad.

Un ejemplo clásico de la importancia de estos estudios para la práctica médica es la introducción a finales de la década de los 80 del pasado siglo del uso de los trombolíticos para el infarto agudo del miocardio, cuando los ensayos clínicos, desde mediados de los años 70, respaldaban la prolongación de la supervivencia con su utilización; otro ejemplo lo constituye el uso de la lidocaína para la misma condición donde los ensayos, durante 20 años, demostraban la disminución de la supervivencia, sin embargo, hasta los años 90 se continúa utilizando.⁶ Múltiples iniciativas se desarrollaron enfocadas básicamente para conducir este proceso al registro previo de los ensayos antes de iniciarse y a la publicación posterior de sus resultados.⁷

Sin la intención de realizar un recorrido cronológico valdría la pena analizar cómo han surgido y evolucionado dichas propuestas ante la ausencia del compromiso ético, moral y social con la divulgación científica, de quienes constituyen partes integrantes del proceso de investigación clínica.

Los Requisitos Uniformes o Normas de *Vancouver*, editados por primera vez en 1978 por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (*ICMJE* por sus siglas en inglés) constituyen un gran intento por ordenar la publicación de ensayos clínicos. Inicialmente enmarcados en estandarizar el formato y la preparación de manuscritos, evolucionaron hasta convertirse en el 2013 en las Recomendaciones para la conducción, reporte, edición y publicación de trabajos académicos en revistas médicas (*Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals*).⁸

Durante su proceso evolutivo, las actuales recomendaciones refuerzan la necesidad de ceder libertad a los investigadores para el acceso a los datos, su interpretación y publicación, y también la responsabilidad de los editores de involucrarse no solo con la revisión del manuscrito sino también con la investigación original, desde el diseño hasta la propia conducción del ensayo clínico. Su espectro se amplía hasta abordar aspectos bioéticos y políticas editoriales y constituyen una ayuda para autores, editores y otros involucrados, para crear y distribuir artículos claros, precisos, reproducibles y libres de sesgo.⁸

La declaración *CONSORT* (*Consolidated Standards of Reporting Trials* / Normas consolidadas para las publicaciones de ensayos clínicos) concebida por un grupo internacional de investigadores clínicos, estadísticos, epidemiólogos y editores biomédicos en 1996, es otro ejemplo valioso.⁹ Constituye una lista de chequeo que refleja los elementos del ensayo que deben comunicarse por lo que se considera una herramienta para estandarizar el reporte y comprender cómo el ensayo fue conducido, analizado e interpretado. Su eficacia se basa en el monitoreo de la literatura publicada que permite modificar, mantener o suprimir elementos en función de su valor. Modificaciones significativas a la declaración original se efectuaron en el 1999, más tarde en 2001 y 2010 se corrobora la flexibilidad del instrumento y su continua la evolución a favor de la calidad de la publicación de un ensayo clínico.¹⁰

Un valor agregado de este recurso son las extensiones que se desarrollan para casos específicos como el *Consort Harms* para el reporte de daños, el *Consort Noninferiority* para ensayos de no inferioridad, el *Consort Herbal* para estudios con productos herbarios, entre otros. El *CONSORT* y sus extensiones, entre otros estándares de publicación para diferentes tipos de estudios, actualmente se encuentran integrados a la red *Equator* (*Enhancing the Quality and Transparency of health Research*) disponible en Internet,¹¹ cuya misión es mejorar la calidad y la claridad de la investigación sanitaria.

La elaboración de las Guías de Buena Práctica de Publicación para la industria farmacéutica, conocidas como GPP por sus siglas en inglés, y editadas por primera vez en el 2003, gracias al trabajo mancomunado de varias organizaciones, constituyó otro paso importante en el proceso de armonización de la publicación. Surgieron precisamente porque los representantes de la industria consideraron que los documentos como los Requisitos Uniformes del *ICMJE* y el *CONSORT* resultaban útiles, pero insuficientes para solventar sus problemáticas en la diversidad de los ensayos que conducían.¹²

Las guías, actualizadas en noviembre 2009 (GPP2) y en agosto 2015 (GPP3), pretenden que los ensayos clínicos patrocinados por la industria sean publicados de un modo ético, responsable, completo y oportuno. A tales fines contienen cuatro grandes acápites relacionados con la planificación de la publicación, los roles y responsabilidades conciliados en un acuerdo escrito, las recomendaciones para diferentes tipos de presentaciones, ya sean primarias, secundarias, revisiones o actas de congresos y por último, el uso de estándares de publicación como el *CONSORT*, entre otros.¹³

Otra iniciativa surgió en el 2005, promovida por el *ICMJE*, esta se refiere al registro de un ensayo clínico en una base de datos pública antes de reclutar al primer paciente como un prerrequisito para la publicación. Este proyecto, apoyado inmediatamente por la Organización Mundial de la Salud, establece que se registre un mínimo de datos del ensayo de manera que el diseño y objetivos de la investigación sean transparentes y se eviten desviaciones posteriores. La clara intención del proceso de registro es minimizar el reporte selectivo y ocultamiento de resultados y contribuir a reducir el sesgo de publicación.¹⁴ Aún cuando este requisito aparece posterior a los ejemplos antes expuestos, actualmente está incluido en cada uno de ellos.

Aunque no constituyen normativas, es válido destacar el papel de dos iniciativas que también promueven el registro y la publicación de ensayos clínicos, como son la campaña internacional *AllTrials* y la iniciativa regional *OPEN (To Overcome failure to Publish nEgative fiNDings)* en Europa,¹⁵ esta última muy enfocada a promover la publicación de los resultados "negativos" o desfavorables al producto en estudio.

Los ejemplos anteriores, concebidos con objetivos diferentes, pero intencionalmente articulados hacia un mismo fin, no son suficientes. Un número importante de revistas no se adhieren a las recomendaciones del *ICMJE*, pues no son obligatorias, y otras que dicen regirse por ellas no las cumplen estrictamente; se estima que la proporción de ensayos publicados con relación a los que se aprueban es muy baja.¹⁶ Existen estudios que demuestran que la mayoría de los *ítems* exigidos por el *CONSORT* se reportan en menos del 50 % de los casos¹⁷ y otros exponen que el registro de ensayos no es exitoso,⁷ bien porque apenas el 50 % de los ensayos que se registran llegan a publicarse, o porque sólo el 30 % de los editores exige el número de registro.¹⁶

Sin dudas, la adherencia a los principios éticos, normativas, guías y cuanta iniciativa promueva la publicación ética y transparente de los resultados de ensayos clínicos requiere no solo el conocimiento de estos, sino de la acción firme de las diferentes instancias de aprobación, desde los comités de ética, las agencias reguladoras de medicamentos, los organismos financiadores, los editores y directores de revistas médicas y los gobiernos.

Más allá de la responsabilidad de editores y directores de revistas médicas que sienten cierta inclinación por la publicación de los llamados resultados favorables, sigue teniendo un peso importante la responsabilidad de los autores, investigadores clínicos y promotores que no conciben acuerdos contractuales para la publicación de resultados desde la planificación del estudio y por consiguiente no realizan los reportes oportunos de estos.

La publicación ética y oportuna de los resultados de un ensayo clínico daría cumplimiento a otro principio de la DoH que dicta en su número 26, relacionado con el consentimiento informado, que todos los participantes en la investigación médica deben ser informados sobre los resultados generales del estudio.¹

Se nota aún la ausencia de conductas éticas que se comprometan con el verdadero desarrollo de la ciencia, de acciones justas ante el altruismo con que los pacientes se someten a las investigaciones y de sentido común para hacer público un resultado que evite nuevas inversiones de tiempo y dinero en un estudio inútil y deriven el uso de esos recursos hacia investigaciones realmente necesarias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMM. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos; 2012 [citado 3 Mar 2015]. Disponible en: <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/>
2. Lexchin J, Bero L, Djubegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ*. 2003;326:1167-70.
3. Chalmers I, Glasziou P, Godlee F. All trials must be registered and the results published. *BMJ*. 2013;346:1105-6.
4. Meerpohl JJ, Schell LK, Bassler D. Evidence-informed recommendations to reduce dissemination bias in clinical research: conclusions from the OPEN (Overcome failure to Publish nEgative fiNdings) project based on an international consensus meeting. *BMJ Open*. 2015;5:e006666.
5. Smyth RM, Kirkham JJ, Jacoby A, Altman DG, Gamble C, Williamson PR. Frequency and reasons for outcome reporting bias in clinical trials: interviews with trialists. *BMJ*. 2011 Jan 6;342:c7153.
6. Guerra L. La medicina basada en la evidencia: un intento de acercar la ciencia al arte de la práctica clínica. En: *Investigación médica en Medicina Clínica: Aspectos metodológicos*. Barcelona, Ediciones Doyma; 1998: 253-8.
7. Pérez-Mañá C, Llonch C, Farre M. Transparencia en la investigación clínica: registro de los ensayos clínicos y publicación de resultados. *Med Clin (Barc)*... 2012 [citado 16 nov 2015];139(13). Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-transparencia-investigacion-clinica-registro-los-90161785>
8. International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals [citado 17 nov 2015]. Disponible en: <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>
9. Consort Group. History. How CONSORT Began. [citado 17 nov 2015]. Disponible en: <http://www.consort-statement.org/about-consort/history>
10. Moher D, Schulz, Altman D. La Declaración CONSORT: Recomendaciones revisadas para mejorar la calidad de los informes de ensayos aleatorizados de grupos paralelos. *Rev Sanid Milit Mex*. 2002;56(1):23-8.

11. Equator Network. Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research. Essential resources for writing and publishing health research. [citado 17 nov 2015]. Disponible en: <http://www.equator-network.org/>
12. Wager E, Field E, Grossman L. Good publication practice for pharmaceutical companies. *Curr Med Res Opin.* 2003; 19(3).
13. Battisti W, Wager E, Baltzer L, Bridges D, Cairns A, Carswell C, et al. Good Publication Practice for Communicating Company-Sponsored Medical Research: GPP3. *Ann Intern Med.* 2015; 163: 461-4.
14. Cuervo LG, Valdés A, Clark ML. El registro internacional de ensayos clínicos [editorial]. *Rev Panam Salud Pública.* 2006; 19(6): 365-70.
15. OPEN. To Overcome failure to Publish nEgative fiNdings. [citado 17 nov 2015]. Disponible en: <http://www.open-project.eu/>
16. Ioannidis JA. Clinical trials: what a waste. Trials that are unregistered, unfinished, unpublished, unreachable, or simply irrelevant. *BMJ.* 2014; 349:g7089.
17. Hopewell S, Ravaud P, Baron G, Boutron I. Effect of editors' implementation of CONSORT guidelines on the reporting of abstracts in high impact medical journals: interrupted time series analysis. *BMJ.* 2012; 344:e4178.

Recibido: 4 de diciembre de 2015.

Aprobado: 5 de diciembre de 2015.

Ania Torres Pombert. Departamento de Gestión de Información Científica e Informática Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC) Calle 5ta A e/ 60 y 62 Miramar, Playa. CP 11 300. La Habana, Cuba. Teléfono: (537) 216 4108. correo electrónico: ania@cencec.sld.cu