En busca de la evidencia perdida. Propuestas para incrementar la transparencia de los ensayos clínicos

Gerard Urrutia[a,b], Xavier Bonfill[a] y Joan Martí[a]

[a]Centro Cochrane Español (Fundación Parc Taulí). [b]Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica. Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell. Barcelona.

La transparencia de los ensayos clínicos y sus problemas

Está ampliamente aceptado que los ensayos clínicos constituyen la mejor herramienta de la que disponemos (estándar de oro) para evaluar la eficacia de las intervenciones sanitarias (sobre todo, aunque no exclusivamente, terapéuticas), proporcionando el mayor grado posible de evidencia científica al respecto[1-5]. Esto es así ya que su diseño –comparación entre grupos, con asignación aleatoria y evaluación objetiva, como rasgos fundamentales– permite minimizar la posibilidad de sesgos o errores sistemáticos asegurando, de esta manera, la validez interna o fiabilidad de los resultados obtenidos. Los ensayos clínicos contribuyen, por tanto, a incrementar el acerbo de conocimiento científico sólido y válido que debe sustentar la práctica clínica de manera especialmente significativa.

No obstante, los resultados de los ensayos clínicos deben ser convenientemente difundidos proporcionándose, además, información lo suficientemente detallada sobre sus características (diseño y ejecución) y los resultados alcanzados, de manera que los lectores puedan formarse un juicio propio razonado y bien fundamentado sobre su validez. Por contra, si la existencia de dichos ensayos clínicos, o sus resultados, no es públicamente conocida, mediante su oportuna difusión (principalmente mediante artículos en revistas) o bien si los informes de sus resultados son de calidad deficiente, difícilmente podrán ser de alguna utilidad.

Uno de los principales problemas de la no publicación de los resultados de un ensayo clínico es el denominado *sesgo de publicación*. Varios estudios dirigidos de forma específica a valorar las posibles causas de este sesgo han puesto en evidencia cómo la magnitud y la dirección de los resultados hallados por los ensayos clínicos determinan en gran manera su probabilidad de ser publicados[6-19]. Así, los ensayos clínicos que concluyen con resultados "positivos" (es decir, que encuentran una diferencia estadísticamente significativa entre las diversas pautas comparadas) tienen una mayor probabilidad de ser comunicados y publicados frente a los ensayos clínicos que concluyen con resultados "negativos". Además, cada uno de estos estudios genera un mayor número de publicaciones, con menor grado de retraso y en revistas de mayor impacto. Esta tendencia se asocia con la importancia que el mismo investigador atribuye a los resultados obtenidos minusvalorando la relevancia de unos resultados "negativos", a la actitud restrictiva de editores y revisores de revistas que, ante las limitaciones de espacio, seleccionan sólo los ensayos clínicos que consideran de mayor impacto, generalmente los más prometedores[20-23] y al interés de la industria farmacéutica, promotora de la mayoría de ensayos clínicos, para no divulgar resultados no claramente favorables.

La calidad de los informes y publicaciones de los ensayos clínicos no es, en absoluto, una cuestión de importancia secundaria. De esta forma, resulta imprescindible que el lector pueda valorar si la calidad de la información que éstos contienen es razonable o, dicho de otro modo, que existe validez interna –definida como la garantía de que el diseño del estudio, su ejecución, análisis y presentación de los resultados minimizan o evitan los sesgos en las comparaciones entre las intervenciones que están siendo evaluadas–. Esta definición sobre la calidad de los informes se basa, pues, en la evaluación de diversos factores específicos que sabemos pueden influir en los resultados de una intervención. Se hace necesario, pues, consensuar por parte de los equipos editoriales de las revistas biomé-

Publicado en *Med Clin (Barc)* 1999; 112 (Supl 1): 21-27.

dicas, la administración sanitaria y los organismos científicos unos criterios mínimos que deberían cumplirse en todo caso para la publicación y la posterior evaluación crítica de los ensayos clínicos.

En resumen, el conocimiento que no ha sido divulgado no puede suponer ninguna contribución al dejar de repercutir sobre la información disponible para la comunidad científica y, por tanto, no contribuirá en modo alguno a una más apropiada toma de decisiones clínicas ni a la formulación de una política sanitaria más acertada. Sólo mediante la divulgación de los resultados de la investigación científica será posible que la ciencia logre alcanzar su objetivo principal, *la mejora del bienestar del ser humano*, ya que la comunicación de los ensayos clínicos de calidad, realizados de forma adecuada, constituye la base para una atención sanitaria más segura y efectiva. Bajo esta misma asunción, los autores proponen en este artículo una serie de medidas, algunas de ellas enunciadas o incluso puestas en práctica por otros autores u organismos, para incrementar la transparencia en la realización y publicación de los resultados de los ensayos clínicos.

Medidas propuestas para incrementar la transparencia en la realización y publicación de los resultados de los ensayos clínicos

Registro prospectivo y accesible de los ensayos clínicos autorizados por la autoridad sanitaria

Varios autores han propuesto el establecimiento de registros prospectivos de ensayos clínicos como prerrequisito para su autorización y aprobación por parte de la autoridad sanitaria y por los comités éticos locales o regionales[24-26]. España ha sido uno de los países pioneros en el establecimiento de esta medida por parte de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, de manera que todo ensayo clínico con medicamentos que se realiza en España, además de seguir el procedimiento administrativo establecido por la ley[27], es registrado en dicha base de datos. No obstante, para que esta medida contribuya a soslayar el potencial impacto del sesgo de publicación, la base de datos debería mantenerse actualizada, completada con información relevante (lo que implica, a su vez, un seguimiento de los ensayos clínicos autorizados) de forma suficientemente exhaustiva y explotada adecuadamente.

Informes estructurados de los ensayos clínicos (recomendaciones del grupo de trabajo Consolidated Standards of Reparting Trial [CONSORT])

Es importante distinguir entre la calidad de un ensayo clínico y la de su informe o publicación. Es posible que un ensayo clínico deficiente con numerosos sesgos sea publicado de forma impecable. Por contra, un ensayo clínico correctamente diseñado y realizado puede ser publicado de forma muy deficiente. No obstante, los estudios desarrollados sugieren que la calidad de los informes de los ensayos clínicos y la de su diseño y ejecución están muy correlacionadas, por lo que es posible establecer unas guías que faciliten no sólo la correcta publicación de los ensayos clínicos por sus autores, sino también su valoración por parte de los lectores u observadores externos.

Son varias las guías o directrices publicadas hasta la fecha a tal efecto, algunas de ellas en forma de prácticos listados *(checklists)*, pero su impacto en la mejora de los informes de los ensayos clínicos ha sido limitada. De entre todas las diversas iniciativas[28-46], cabe destacar la conocida como CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials)[47-52], inicialmente adoptada por la revista *JAMA* en 1996 y posteriormente por muchas otras revistas de prestigio *(British Medical Journal, The Lancet, Canadian Medical Association Journal*, entre otras). Ésta establece una lista de 21 ítems relacionados tanto con los aspectos metodológicos como de los resultados y su discusión e identifica los puntos claves de la información necesarios para evaluar tanto la validez interna como externa de un informe (anexo I). Un aspecto relevante en relación a los ítems propuestos es que se basan en datos empíricos acerca de su potencial impacto sobre la estimación del efecto de las intervenciones, de manera que su omisión podría resultar en una estimación sesgada de aquél. Así mismo, se propone un diagrama de flujo para proporcionar información detallada acerca del progreso de los pacientes a lo largo del estudio, en los distintos grupos de intervención que configuran el ensayo clínico (fig. 1). Finalmente, se propone un formato estándar para la publicación de los ensayos clínicos que incluye la combinación de cinco nuevos apartados en el texto del informe (protocolo, asignación del tratamiento, enmascaramiento, curso y seguimiento de los pacientes y análisis), así como el uso de listados durante el proceso de revisión editorial, como requisito previo necesario para su publicación.

ANEXO I
PROPUESTA CONSORT: LISTADO *(CHECK-LIST)* DE 21 ASPECTOS ESENCIALES PARA LA EVALUACIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Título	*Apartado*	*Descripción*
Título		Identificar el estudio como un ensayo aleatorizado
Resumen		Utilizar un formato estructurado
Introducción		Especificar las hipótesis, los objetivos clínicos así como los análisis de subgrupos o de covariancia definidos previamente
Métodos	Protocolo	Describir: La población de estudio así como los criterios de inclusión y exclusión Las intervenciones previstas y su calendario de ejecución Las variables de resultado principal y secundaria/s, el valor de la mínima diferencia que se considerará clínicamente relevante e indicar cómo se calculó el tamaño de la muestra Justificación y explicitación del análisis estadístico propuesto, detallando los principales análisis comparativos y si éstos se efectuaron sobre las bases de intención de tratar Criterios establecidos *a priori* para la interrupción del estudio
	Asignación	Describir: Unidad de aleatorización (p. ej., sujeto, grupo, geográfico, etc.) Procedimiento utilizado para la asignación aleatoria Métodos para encubrir la asignación y fases de su ejecución Método para garantizar la separación entre el generador y el ejecutor de las asignaciones
	Enmascaramiento	Describir el mecanismo (p. ej., cápsulas, tabletas); similitud de las características del tratamiento (p. ej., aspecto, sabor); control de las asignaciones resultantes (ubicación de los códigos durante el ensayo y condiciones para su violación), y evidencia de que el enmascaramiento entre los participantes, los investigadores, los evaluadores y los responsables del análisis de los datos fue efectivo
Resultados	Flujo y seguimiento de los participantes	Incluir un diagrama que resuma el flujo de los participantes a lo largo del estudio, su número y el cronograma de la asignación aleatoria y de las intervenciones y medidas efectuadas en cada grupo de estudio
	Análisis	Especificar la medida estimada del efecto de la intervención para cada variable de resultado principal y secundaria, incluyendo su estimación puntual y una medida de precisión (intervalo de confianza) Presentar los resultados en números absolutos, siempre que sea posible (p. ej., 10/20 en lugar de 50 %) Presentar el resumen de los datos así como los estadísticos descriptivos e inferenciales con el suficiente detalle para permitir análisis alternativos y/o su reproducción Describir la distribución de las variables de pronóstico en cada uno de los grupos de estudio y especificar si se ha efectuado algún tipo de ajuste Describir cualquier desviación del protocolo de estudio y su justificación
Comentarios		Interpretación de los hallazgos del estudio, teniendo en cuenta las posibles fuentes de sesgo y de imprecisión (validez interna), y discusión de la validez externa, incluyendo medidas cuantitativas apropiadas cuando sea posible Interpretación general de los datos a la luz de la evidencia científica disponible

Traducido y adaptado de *JAMA* 1996; 276: 637-639.

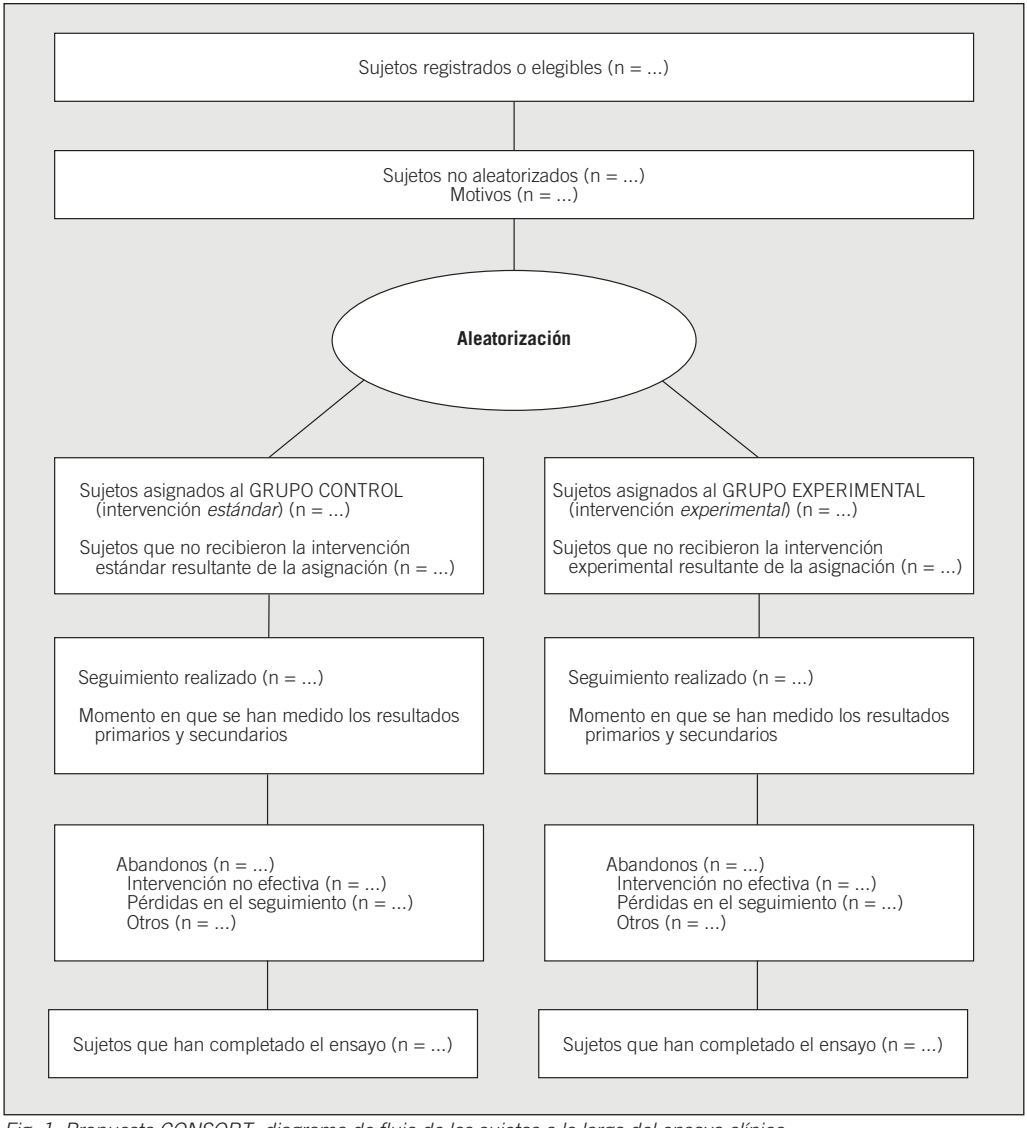

Fig. 1. Propuesta CONSORT: diagrama de flujo de los sujetos a lo largo del ensayo clínico.

Esta propuesta podría ser adoptada fácilmente por parte de las revistas biomédicas españolas, así como recomendada por las autoridades sanitarias y los comités éticos de investigación clínica, lo que redundaría en una mejoría sustancial de la calidad tanto en el diseño y realización como en la comunicación y evaluación de los resultados de los ensayos clínicos llevados a cabo en España.

Papel de los comités éticos de investigación clínica: salvaguarda de la libertad de los investigadores e instituciones e incentivación para la publicación de los resultados de los ensayos clínicos por parte de los investigadores

La no publicación de los resultados tiene una más amplia implicación que las regulaciones le-

gales debieran tener en cuenta. Son varias las razones esgrimidas por muchos autores en el sentido de que la publicación de los resultados de investigación constituye un imperativo ético ineludible[53] cuya omisión constituye una mala práctica científica por omisión de un deber, ya que los sujetos deciden dar su consentimiento para participar en un ensayo clínico (aceptando voluntariamente sus riesgos potenciales y molestias inherentes) en la comprensión de que de éste se derivará algún tipo de beneficio social. En la tabla I se presenta un extracto del redactado de una hoja de información al paciente que bien podría ser considerada como representativa de la mayoría de estos documentos que son presentados a los comités éticos españoles. Por esta razón, si queremos ser honestos con estos pacientes, deberíamos poder asegurarles que los datos serán analizados sin sesgos y que los hallazgos serán del dominio público y, por tanto, estarán disponibles para posibles interesados, lectores o revisores. Tanto los propios investigadores como los comités éticos tienen el deber y el poder para hacer posible este compromiso[54]. Como algunos autores han afirmado, la garantía de publicación de los resultados de los ensayos clínicos debería ser considerada como un paso importante e ineludible para prevenir la violación de la dignidad humana de los sujetos participantes en investigación biomédica[55].

Así mismo, la publicación de los resultados de los ensayos clínicos constituye tanto una prueba de la conducta ética del investigador como una medida indirecta del rigor de los comités éticos que los han aprobado y de las instituciones que éstos representan. Los comités éticos deberían insistir, pues, en la necesidad de que exista una intención manifiesta y explícita de publicar los resultados de todos los estudios experimentales con seres humanos, sea cual sea la dirección que tomen sus resultados[56].

TABLA I
EXTRACTO DE UNA HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE: UN EJEMPLO ESTÁNDAR

Riesgos y beneficios del estudio
Al tomar parte en el estudio usted también beneficiará a otros pacientes que en el futuro desarrollen "la enfermedad de interés", ya que podrán beneficiarse de los datos generados en este estudio. Por tanto, al ayudar a establecer si el "fármaco en estudio" es activo contra la "enfermedad de interés", además de ayudarse a sí mismo, ayudará a otras personas con "la enfermedad de interés"

Acuerdos con la industria (contratos de investigación entre el centro y el promotor)

Un modo evidente e inmediato en el que pueden hacer efectivo este objetivo tanto los comités éticos de investigación clínica locales como los centros respectivos a los que éstos representan es mediante los acuerdos que, tras la aprobación del protocolo de ensayo clínico, se establecen entre la dirección del centro y el promotor, referenciados por el oportuno contrato. Puesto que no existe un único modelo de contrato aceptable para todos los centros, y puesto que la ley no incide directamente en sus contenidos, debería tenerse sumo cuidado a la hora de redactar y aprobar determinadas cláusulas, específicamente las relacionadas con los compromisos que adquieren las partes implicadas en la realización del ensayo clínico, la propiedad de los datos y su confidencialidad y las condiciones para la publicación, entre otras (tabla II).

De esta forma, los contratos deberían salvaguardar la libertad de los investigadores, así como de las instituciones a las que éstos representan para la publicación de los resultados respetando, obviamente, los derechos que asisten también al promotor. Entre éstos se encuentran la necesidad de obtener el consentimiento previo y por escrito del promotor antes de la divulgación y/o publicación de los resultados, la remisión de un borrador al promotor para sus comentarios oportunos antes de la entrega de la versión final para su edición, la publicación de los resultados globales (en los estudios multicéntricos) antes que la referida a alguno de los centros participantes, entre otros. Además, dichas cláusulas deberían garantizar que las diversas opiniones, en caso de existir discrepancia entre las partes, quedaran debidamente reflejadas en el documento. Estas cláusulas deberían ser aplicadas también a la información obtenida en los ensayos clínicos no finalizados o suspendidos antes de su finalización.

Por otra parte, resulta claro que los contratos deberían tener en cuenta debidamente las particularidades de determinados ensayos clínicos (en especial aquéllos con nuevas moléculas) en los que deben extremarse las garantías de confidencialidad en el manejo de la información proporcionada y generada para preservar el legítimo interés del promotor. La industria, a menudo, ha llevado a cabo inversiones millonarias en investigación que podrían verse seriamente perjudica-

TABLA II
DIVERSOS REDACTADOS REFERIDOS AL APARTADO DE PUBLICACIONES, EXTRAÍDOS DE CONTRATOS REALES DE ENSAYOS CLÍNICOS

"El investigador es libre de utilizar los resultados derivados de este estudio con fines científicos, aunque deberá comentar con el *(Promotor)* cualquier publicación antes de su edición. El *(Promotor)* reconoce el derecho de los investigadores a publicar los resultados del estudio tras la finalización del mismo. Los investigadores se comprometen a remitir al *(Promotor)* un borrador del manuscrito para publicar o un resumen para su aprobación antes de la entrega de la versión final para su edición. Estos documentos se revisarán con celeridad y no se negará la aprobación de forma injustificada"	así, el investigador principal podrá presentarlos en una reunión científica apropiada y/o publicarlos en una revista de reconocido prestigio, comprometiéndose a suministrar al Promotor una copia del manuscrito u original, con la suficiente antelación, a efectos de que éste tenga oportunidad de conocer dicha información o material informativo para la realización de sus comentarios sobre el contenido de tales comunicaciones"
"En caso de que existan diferencias entre las opiniones del investigador y las de promotor, en la discusión de los datos se expondrá la interpretación de ambas partes. En caso de que el investigador no desee publicar los resultados del estudio, el promotor es libre de utilizar los datos del estudio para su publicación. En este caso, el promotor remitirá el manuscrito al investigador quien tendrá derecho a insistir en que su interpretación de los resultados quede adecuadamente reflejada"	"En circunstancias excepcionales, si el Promotor así lo solicita, con el fin de asegurar apropiadamente la protección de invenciones o desarrollos derivados del ensayo, el investigador principal acepta retrasar la presentación de la publicación propuesta, durante un plazo no superior a 6 meses"
"Los resultados del ensayo clínico serán de la exclusiva propiedad del Promotor. Aun	"El *(laboratorio promotor)* está en contra de la publicación de los datos de un centro individual en caso de ensayos multicéntricos ya que el esfuerzo fue diseñado para analizarlo utilizando los datos de todos los centros. De todas maneras, no se podrá realizar ninguna publicación hasta que todos los centros hayan completado el ensayo"

das por otras cuestiones ajenas a la obtención de unos resultados eventualmente negativos en la investigación.

Modificaciones legislativas favorables a la publicación de los resultados de los ensayos clínicos

Las legislaciones actuales no contemplan la obligación por parte del investigador o promotor de un ensayo clínico para que éste publique los resultados, incluso cuando éstos no apoyan sus propios intereses comerciales, profesionales o económicos. Esto concierne de forma particular, aunque no exclusiva, a los ensayos clínicos promovidos por la industria farmacéutica, que constituyen más del 80 % en España. Sin desmerecer en absoluto el importante esfuerzo que la industria ha venido realizando en este campo y su valiosa contribución a la generación de conocimiento relevante, a nadie escapa los posibles intereses que pueden conducir a una deliberada ocultación de la información generada.

En España, la legislación[27] establece los requisitos y condiciones que deben cumplirse para que el diseño, ejecución y comunicación de los resultados de los ensayos clínicos –de producirse– permitan asegurar que los datos son fiables y que se ha preservado el respeto a los postulados éticos. No obstante, dichas referencias son genéricas apelando a las normas de buena práctica clínica, sin establecerse una obligación para la comunicación de los resultados. Sí queda establecida claramente la obligatoriedad de la elaboración de un informe final que debe ser remitido a la autoridad sanitaria y a los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC) a la finalización del mismo, así como informes anuales sobre la marcha del estudio en caso de que su duración sea superior a un año (artículo 32).

Una posible medida normativa al respecto sería la catalogación de información no confidencial

de los informes de seguimiento y, en especial, del informe final de un ensayo clínico. Tratándose así de un documento público de cumplimiento obligatorio, se garantizaría el acceso libre y la difusión de los resultados generados por los ensayos clínicos realizados en España, siempre y cuando, claro está, los informes se realicen, pero ésta sí es una obligación inexcusable del investigador (y del CEIC de exigirlo) contemplada en la legislación actual.

Otro aspecto relevante establecido por la legislación y que debiera ser objeto de especial atención es la necesidad de justificar convenientemente las propuestas de investigación que son sometidas para valoración, lo que implica un escrutinio adecuado del conocimiento existente al respecto para minimizar los riesgos de los sujetos participantes (tabla III). Podríamos entender como riesgos inaceptables los que son injustificables en función del beneficio esperado del estudio o también los innecesarios derivados de la investigación redundante. Este requerimiento sólo podrá ser garantizado en la medida que se conozcan los resultados de los ensayos clínicos.

Es de prever que en un futuro inmediato se producirán importantes cambios legislativos que afectarán a los países miembros de la Unión Europea. Dichos cambios vendrán determinados por la aprobación de una futura Directiva del Parlamento Europeo que pretende armonizar las legislaciones locales referentes a la realización de ensayos clínicos con medicamentos. Esta directiva, o sus sucesivas modificaciones, supone una oportunidad única para introducir a nivel europeo cambios en el sentido hasta aquí señalado.

TABLA III
REFERENCIAS A LA JUSTIFICACIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN EL REAL DECRETO 561/1993

"Sólo se podrán realizar ensayos clínicos cuando se cumplan todos los principios siguientes:...*b)* el estudio se base en los conocimientos actuales disponibles, la información buscada suponga, presumiblemente, un avance en el conocimiento científico del ser humano o para mejorar su estado de salud y su diseño minimice los riesgos para los sujetos participantes en el mismo" (artículo 10.3)
"El CEIC... evaluará la idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio, su eficiencia científica (la posibilidad de alcanzar conclusiones válidas, con la menor exposición posible de sujetos) y la justificación de los riesgos y molestias previsibles, ponderadas en función de los beneficios esperados para los sujetos y la sociedad" (artículo 42.1)

CEIC: Comité Ético de Investigación Clínica.

Modificaciones en los documentos o guías de referencia en la investigación

Ni las normas de buena práctica clínica ni la Declaración de Helsinki u otros documentos afines (como documentos de referencia sobre la conducta éticamente aceptable en la investigación biomédica), a pesar de fundamentarse en los principios básicos de la bioética, hacen referencia alguna a la obligación ética de publicar los resultados de la investigación. No obstante, hoy día resultaría difícilmente justificable la no modificación de dichos documentos de referencia abogando por la necesidad ética de la libre comunicación de los resultados de la investigación en seres humanos.

Algunos autores han propuesto introducir modificaciones en las normas de buena práctica clínica que afectan también a la monitorización de los ensayos clínicos, como la creación de comités de monitorización de los datos independientes, así como un análisis de los datos por parte de instituciones independientes del promotor del ensayo clínico[57]. Se destaca también la obligación moral de llevar a cabo un análisis intermedio de los datos. Por otra parte, se propone una mayor accesibilidad por parte de los investigadores participantes, así como por instituciones científicas independientes a los datos de los ensayos clínicos.

"Amnistía" de ensayos clínicos no publicados

Dadas las importantes consecuencias de los ensayos clínicos no publicados, los editores de aproximadamente 100 revistas médicas internacionales se han puesto de acuerdo para anunciar lo que se ha denominado "amnistía de ensayos clínicos no publicados"[58]. Mediante esta iniciativa se daba una oportunidad a los investigadores para hacer públicos los resultados de ensayos clínicos previamente no publicados o bien sólo comunicados en forma de resumen, lo que permite que contribuyan a la fundamentación científica de la atención sanitaria. Así, a través de todas estas revistas se proporciona una ficha *(unreported-trial registration form)* que puede ser cumplimentada y enviada a la oficina editorial por cual-

quier persona capaz de proporcionar la información solicitada, aunque no dispusiera de los datos del estudio. La información enviada es hecha pública mediante una lista de ensayos clínicos a través de Internet. De este modo, los potenciales revisores interesados en obtener una información detallada de estos estudios pueden dirigirse directamente a los investigadores para solicitarla.

Desarrollo de estrategias nacionales e internacionales por parte de los organismos públicos responsables de la política científica

Se está concretando una importante iniciativa por parte de dos Estados europeos y que bien podría generalizarse pronto a muchos otros países, cuando menos de la Unión Europea, en el marco del proceso actual de armonización y convergencia de las legislaciones locales. Así, tanto el Danish Research Ethics Committee System como el United Kingdom Medical Research Council, conscientes de la importancia de la revisión exhaustiva de la bibliografía científica y la influencia que deben tener los conocimientos científicos ya existentes en el proceso de evaluación ética de los estudios experimentales con seres humanos, han hecho públicas una serie de recomendaciones al respecto entre las que destaca la necesidad de llevar a cabo, por parte del equipo investigador, una revisión exhaustiva de toda la bibliografía relevante sobre la cuestión en estudio a través de las principales bases de datos bibliográficas disponibles como requisito previo a su valoración por un comité ético. Esto es especialmente relevante cuando el comité debe juzgar una propuesta de investigación original o bien cuando debe decidir sobre la oportunidad de utilizar placebo en lugar de otras alternativas terapéuticas conocidas en el grupo control. Así mismo, en caso de que aparezcan nuevos resultados en la bibliografía nacional o internacional mientras se está llevando a cabo el estudio y que alteran las bases éticas o la justificación de la propuesta de investigación original (p. ej., un estudio que contesta suficientemente la pregunta que el estudio en marcha trata de contestar, o que al demostrar claramente la eficacia de un nuevo tratamiento pone en cuestión la legitimidad de la utilización de un grupo placebo), dicho proyecto debe ser nuevamente evaluado por el comité ético a la luz de la nueva evidencia. Otro aspecto de especial importancia es el derecho por parte de los sujetos participantes en la investigación a ser informados de los cambios que se vayan produciendo *a posteriori*. Así, si los resultados apuntan, por ejemplo, hacia la necesidad de un cambio en la dosificación o en la duración del tratamiento en la cohorte de intervención, los investigadores deben evaluar juntamente con el comité ético la necesidad de informar de dichos cambios a los pacientes que hayan terminado el estudio, así como proponer el cambio de régimen terapéutico correspondiente a los pacientes todavía en estudio. Finalmente, se establece la obligación moral por parte del equipo investigador de informar a los sujetos participantes en la investigación de todas las cuestiones relevantes que pudieran surgir a lo largo del desarrollo del estudio. Esta información incluye, para los ensayos clínicos finalizados, la comunicación por carta a todos los participantes de los resultados finales del estudio, del tratamiento asignado a cada paciente en concreto y de las posibles consecuencias prácticas de los resultados para los mismos sujetos. En el caso de los ensayos clínicos interrumpidos prematuramente antes de la obtención de resultados, implica la comunicación a todos los sujetos previamente participantes de dicha circunstancia.

Así mismo, la propuesta británica destaca la obligación por parte del investigador de asegurar que los resultados del estudio son analizados, comunicados y diseminados a través de revistas de prestigio (aquellas con un sistema de *peer-review*), independientemente de cuáles sean sus resultados.

Conclusiones

Los ensayos clínicos constituyen una fuente esencial de conocimiento científico relevante que contribuye, de forma muy significativa, al progreso de la medicina y de los sistemas sanitarios, especialmente en cuanto a la oferta de tratamientos disponibles. Así, los ensayos clínicos permiten establecer la eficacia y la seguridad de nuevos fármacos hasta el momento no disponibles, o bien explorar nuevas indicaciones o condiciones de uso de los ya existentes, todo lo cual redunda en un incremento del arsenal terapéutico disponible, así como en su mejor utilización. El único requisito imprescindible para ello es su oportuna difusión mediante la publicación de los resultados alcanzados, lo que no siempre ocurre. Son varias las razones identificadas por las que numerosos ensayos clínicos no son publicados, especialmente los mal denominados “ensayos clínicos” (la utilización habitual de dicho adjetivo parece inducir erróneamente a enjuiciar la relevancia de los resultados y no sólo la dirección de éstos), dando lugar al fenómeno conocido como sesgo de publicación.

Por otra parte, son varios los actores que intervienen en su realización (promotor, investigadores, pacientes, comités éticos, centros sanitarios y autoridad sanitaria), todos necesarios y con intereses legítimos, aunque no siempre necesariamente coincidentes. No obstante, dado el vacío legal existente, así como la falta de mecanismos y propuestas al respecto, la prerrogativa para la publicación de sus resultados recae de forma exclusiva en la figura del promotor ("quien paga manda"). Sin embargo, se detecta un interés creciente en la salvaguarda de los intereses de las demás partes, lo que está llevando a la formulación de propuestas que, desde los diferentes frentes y a distintos niveles, contribuyan a soslayar dicho déficit. Algunas de ellas ya se están materializando mediante la adopción de disposiciones legales o de normativas de consenso, mientras que otras todavía se encuentran en una fase incipiente de discusión y sólo pretenden contribuir a generar un debate sobre algunos aspectos no cuestionados hasta fechas recientes.

En resumen, mucho se mueve en el panorama de la investigación clínica en todo el mundo y en el de las publicaciones de mayor prestigio. Sin duda alguna, estos esfuerzos pretenden devolver todo el sentido social que tiene, o que debería tener, la investigación experimental en humanos. En España no andamos sobrados de criterios y sobre todo, de acciones, que nos permitan permanecer al margen de estas iniciativas. ¿Por qué no nos sumamos a las mismas, mejorándolas si es posible?

BIBLIOGRAFÍA

1. Office of Technology Assessment. The impact of randomized clinical trials on health policy and medical practice. Background paper. Washington D.C.: US Congress, 1983.
2. Porta M, Ibáñez I, Carné X, Laporte JR. Principios del ensayo clínico. Med Clin (Barc) 1983; 80: 768-770.
3. Hulley SB, Cummings SR. Diseño de la investigación clínica. Un enfoque epidemiológico. Barcelona: Doyma, 1993.
4. Bakke OM, Carné X, García Alonso F. Ensayos clínicos con medicamentos. Fundamentos básicos, metodología y práctica. Barcelona: Doyma, 1994.
5. Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Medicina basada en la evidencia. Cómo ejercer y enseñar la MBE. Madrid: Churchill Livingstone, 1997.
6. Dickersin K. The existence of publication bias and risk factors for its occurrence. JAMA 1990; 263: 1.885-1.889.
7. Ioannidis JP, Cappelleri JC, Sacks HS, Lau J. The relationship between study design, results, and reporting of randomized clinical trials HIV infection. Control Clin Trials 1997; 18: 431-444.
8. Stern JM, Simes RJ. Publication bias: evidence of delayed publication in a cohort study of clinical research projects. Br Med J 1997; 315: 640-645.
9. Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR. Publication bias in clinical research. Lancet 1991; 337: 867-872.
10. Moscati R, Jehle D, Ellis D, Fiorello A, Landi M. Positive-outcome bias: comparison of emergency medicine and general medicine literatures. Acad Emerg Med 1994; 1: 267-271.
11. Dickersin K, Min YI. NIH clinical trials and publication bias. Online J Curr Clin Trials 1993; Apr 28; Doc N.º 50.
12. Dickersin K, Chan S, Chalmers TC, Sacks HS, Smith H Jr. Publication bias and clinical trials. Control Clin Trials 1987; 8: 33-53.
13. Chalmers I, Adams M, Dickersin K, Hetherington J, Tarnow-Mordi W, Meiner C et al. A cohort study of summary reports of controlled trials. JAMA 1990; 263: 1.401-1.405.
14. Chalmers TC, Frack CS, Reitman D. Minimizing the three stages of publications bias. JAMA 1990; 263: 1.392-1.395.
15. Begg CB, Berlin JA. Publication bias: a problem in interpreting medical data. J Roy Stat Soc A 1988; 151: 419-463.
16. Begg CB, Berlin JA. Publication bias and dissemination of clinical research. J Natl Cancer Inst 1989; 81: 107-115.
17. Berlin JA, Begg CB, Louis TA. An assessment of publication bias using a sample of published clinical trials. J Am Stat Assoc 1989; 84: 381-392.
18. Simes RJ. Confronting publication bias: a cohort design for meta-analysis. Stat Med 1987; 6: 11-29.
19. Simes RJ. Publication bias: the case for an international registry of clinical trials. J Clin Oncol 1986; 4: 1.529-1.541.
20. Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR. Publication bias in clinical research. Lancet 1991; 337: 867-872.
21. Dickersin K, Min YI, Meinert CL. Factors influencing publication of research results. JAMA 1992; 267: 374-378.
22. Dickersin K, Min YI. NIH clinical trials and publication bias. Online J Curr Clin Trials 1993 Apr 28; Doc N.º 50.
23. National Institute of Health inventory of clinical trials: fiscal year 1979.
24. Meinert CL. Toward prospective registration of clinical trials. Control Clin Trials 1988; 9: 1-5.
25. Dickersin K. Report from the panel on the case for registers of clinical trials at the eighth Annual Meeting of the Society for Clinical Trials. Control Clin Trials 1988; 9: 76-81.
26. Dickersin K. Why register clinical trials? Control Clin Trials 1992; 13: 170-177.
27. Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos.

28. Moher D, Jadad AR, Tugwell P. Assessing the quality of randomized controlled trials: current issues and future directions. Int J Technol Assess Health Care 1996; 12: 195-208.
29. Liberati A, Himel HN, Chalmers TC. A quality assessment of randomized control trials of primary treatment of breast cancer. J Clin Oncol 1986; 4: 942-951.
30. Simon R, Wittes RE. Methodologic guidelines for reports of clinical trials. Cancer Treatment Reports 1985; 69: 1-3.
31. Grant A. Reporting controlled trials. Br J Obstet Gynaecol 1989; 96: 397-400.
32. Zelen M. Guidelines for publishing papers on cancer clinical trials: responsabilities of editors and authors. J Clin Oncol 1983; 1: 164-169.
33. Mosteller F, Gilbert JP, McPeek B. Reporting standards and research strategies for controlled trials. Control Clin Trials 1980; 1: 37-58.
34. Gardner MJ, Machin D, Campdell MJ. Use of checklists in assessing the statistical content of medical studies. Br Med J 1986; 292: 810-812.
35. Gore SM, Jones G, Thompson SG. The Lancet's statistical review process: areas for improvement by authors. Lancet 1992; 340: 100-102.
36. Schulz KF, Chalmers I, Grimes DA, Altman DG. Assessing the quality of randomization from reports of controlled trials published in obstetrics and gynecology journals. JAMA 1994; 272: 125-128.
37. Mahon WA, Daniel EE. A method for the assessment of reports of drug trials. Can Med Assoc J 1964; 90: 565-569.
38. Pocock SJ, Hughes MD, Lee RJ. Statistical problems in the reporting of clinical trials. N Engl J Med 1987; 317: 426-432.
39. Altman DG, Doré CJ. Randomization and baseline comparisons in clinical trials. Lancet 1990; 335: 149-153.
40. Gotzsche PC. Methodology and overt and hidden bias in reports of 196 double-blind trials of nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. Control Clin Trials 1989; 10: 31-56.
41. Solomon MJ, McLeod RS. Clinical studies in surgical journals: have we improved? Dis Colon Rectum 1993; 36: 43-48.
42. 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: 408-412.
43. Ad Hoc Working Group for Critical Appraisal of the Medical Literature. A proposal for more informative abstracts of clinical articles. Ann Intern Med 1987; 106: 598-604.
44. Haynes RB, Mulrow CD, Huth EJ, Altman DG, Gardner MJ. More informative abstracts revisited. Ann Intern Med 1990; 113: 69-76.
45. Taddio A, Pain T, Fassos FF, Boon H, Ilersich AL, Einarson TR. Quality of nonstructured and structured abstracts of original research articles in the British Medical Journal, the Canadian Medical Association Journal and the Journal of the American Medical Association. Can Med Assoc J 1994; 150: 1.611-1.615.
46. Rennie D. Reporting randomized controlled trials: an experiment and a call for responses from readers. JAMA 1995; 273: 1.054-1.055.
47. Begg C, Cho M, Eastwood S et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials: the CONSORT statement. JAMA 1996; 276: 637-639.
48. Fletcher RH, Fletcher SW. Clinical research in general medical journals: a 30-year perspective. N Engl J Med 1979; 301: 180-183.
49. Rennie D. How to report randomized controlled trials: the CONSORT statement. JAMA 1996; 276: 649.
50. Altman DJ. Better reporting of randomised controlled trials: the CONSORT statement. Br Med J 1996; 313: 570-571.
51. McNamee D, Horton R. Lies, damn lies, and reports of randomised controlled trials. Lancet 1996; 348: 562.
52. Huston P, Hoey J. CMAJ endorses the CONSORT statement. Can Med Assoc J 1996; 155: 1.277-1.279.
53. Chalmers I. Underreporting research is scientific misconduct. JAMA 1990; 263: 1.405-1.408.
54. Munro AJ. Publishing the findings of clinical research. Br Med J 1993; 307: 1.340-1.341.
55. Pearn J. Publication: an ethical imperative. Br Med J 1995; 310: 1.313-1.315.
56. Whitaker VB, Whitaker R Jr. Ethics: issues of concern. Insight 1991; 16: 30-31.
57. Jongen PJ. Data handling in clinical trials: an ongoing debate. Mult Scler 1995; 1 (Supl 1): 60-63.
58. Horton R. Medical editors trial amnesty. Lancet 1997; 350: 756.