Identificación y descripción de los ensayos clínicos publicados en revistas españolas de medicina general e interna durante el período 1971-1995

Joan Martí[a], Xavier Bonfill[a], Gerard Urrutia[a], Juan Ramón Lacalle[b] y Rafael Bravo[c]

[a]Centro Cochrane Español. Fundació Parc Taulí. Sabadell. Barcelona. [b]Departamento de Ciencias Socio-Sanitarias. Universidad de Sevilla. [c]Centro de Salud El Greco. Getafe. Madrid.

Una búsqueda global y no sesgada de la bibliografía biomédica es una de las diferencias claves entre una revisión sistemática y una revisión tradicional[1]. Disponer de las mejores evidencias con las que tomar decisiones terapéuticas, es decir, buenos ensayos clínicos controlados (ECC), es excesivamente dificultoso. En primer lugar, los autores de una revisión convencional no describen sus métodos de búsqueda con suficiente claridad como para permitir una valoración precisa de este proceso. En segundo lugar, el término ECC no fue incorporado a las bases de datos bibliográficas hasta 1990 y, por lo tanto, los ECC anteriores a esta fecha tuvieron que ser clasificados bajo categorías muy amplias, mezclados con otro tipo de estudios[2]. Finalmente, existen datos que sugieren que los descriptores disponibles en aquellas bases de datos no han sido utilizados siempre de manera consistente por las personas encargadas de su codificación[1,2]. Por lo tanto, la búsqueda realizada exclusivamente por medios electrónicos es insuficiente y se ha demostrado que ni siquiera el mejor documentalista con una estrategia de búsqueda óptima puede encontrar más de la mitad de los ensayos que contiene Medline[3]. No obstante, el problema de la indización confusa de los trabajos en las bases de datos electrónicas no es el único: éstas son de gran ayuda para superar muchas dificultades de acceso a la bibliografía, pero pueden haber creado la falsa impresión de que contienen toda la evidencia existente cuando en realidad no es así[4]. Las dos principales bases de datos electrónicas en ciencias de la salud, Medline y Embase, sólo abarcan unas 6.000 de las aproximadamente 30.000 revistas que se publican en todo el mundo. Además, incluyen preferentemente revistas en inglés mientras que los trabajos publicados en revistas no anglófonas están mal representados, lo que es una fuente potencial de sesgos de publicación[5-8].

Para asegurar la máxima fiabilidad posible, es necesario usar múltiples sistemas de identificación, que incluyan una estrategia de búsqueda manual rigurosa y exhaustiva, con el fin de identificar el máximo número posible de ECC[1,9]. Por búsqueda manual se entiende el examen de cada uno de los números de una determinada revista con lectura progresiva de todas sus secciones hasta que sea posible clasificar cada estudio como ECC o descartarlo como tal. De esta forma también puede revisarse la que en inglés se denomina "bibliografía gris" *(grey literature)* por ser de laborioso acceso a ella, como son las tesis doctorales y las comunicaciones a congresos. Esta tarea representa un trabajo imprescindible, sólo posible gracias a la colaboración de multitud de voluntarios, aunque no sean expertos en el área de la salud, y consigue unos resultados muy satisfactorios: identificación del 90 % de ECC relevantes y sólo un 20 % de falsos positivos[10]. Por tanto, en estos momentos la búsqueda manual representa un complemento indispensable a la búsqueda electrónica para identificar exhaustivamente todos los ensayos clínicos realizados.

Para hacer esta tarea de la manera más eficiente posible, la Colaboración Cochrane ha organizado una estrategia de búsqueda manual mundial, que incluye la creación de un registro internacional de ensayos clínicos con los resultados obtenidos en las búsquedas manuales de miles de revistas de todo el mundo, además de las búsquedas electrónicas en las principales bases de datos bibliográficas. Aquellos ECC pueden ser consultados en el Cochrane Controlled Trials Register, una de las bases de datos de la *Cochrane Library*[11]. En consonancia con este gran esfuerzo

Publicado en *Med Clin (Barc)* 1999; 112 (Supl 1): 28-34. Este estudio ha sido posible en parte gracias al proyecto FIS (Nº: 96/1802E) y a una ayuda del II Pla de Recerca de Catalunya 1997-2000, en el marco de la *Xarxa temàtica: "Medicina basada en l'evidència: la Col·laboració Cochrane"*. Además, Joan Martí es becario del Instituto de Salud Carlos III (1997).

internacional de cooperación, el Centro Cochrane Español (CCE) coordina la búsqueda de los ECC realizados en España[12]. Aparte de la revisión manual de todas las revistas en ciencias de la salud españolas, se pretende consultar Medline, Embase, la Base de Datos Española de Ensayos Clínicos del Registro de la Dirección General de Farmacia del Ministerio de Sanidad, los ensayos aprobados por los diferentes Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC) españoles y los promovidos desde laboratorios farmacéuticos e industrias similares establecidas en España.

Como primera parte de este ambicioso proyecto, se presentan en este artículo los resultados de la búsqueda manual de los ECC publicados en revistas españolas de medicina general e interna, desde 1971 hasta 1995 (25 años). También se compara el rendimiento de la búsqueda manual y de la electrónica cuando se utiliza Medline.

Métodos

Búsqueda manual

Identificación de las publicaciones. Para la identificación de los ECC publicados en las revistas españolas de medicina general e interna fue necesario conocer en primer lugar el total de revistas que debían ser sometidas al proceso de revisión manual. Se han considerado susceptibles de revisión las que han publicado estudios originales en el ámbito de la medicina general e interna (elegidas según el mejor criterio de los autores, tabla I) durante el período 1971-1995.

1. Índice Médico Español (IME). El Índice Médico Español (IME), iniciado en 1964 en Valencia, y actualmente bajo la dependencia del Instituto de Estudios Documentales e Históricos de Valencia y del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, es la principal base de datos bibliográfica específicamente española en ciencias de la salud. Además, desde 1971 sus datos están informatizados en Knosys, la base de datos electrónica del IME, y su consulta es mucho más fácil, motivo por el cual el inicio del período de revisión para este proyecto se sitúa en aquel año. El IME permite, por lo tanto, la posibilidad de identificar las principales publicaciones en medicina editadas en el país, aunque no todas.

2. Catálogo Nacional de Publicaciones Periódicas en Bibliotecas de Ciencias de la Salud Españolas C-17. Editado por el Centro de Información y Documentación Científica (CINDOC) en CD-ROM en el año 1996. Permite consultar electrónicamente los títulos de las revistas que contiene cada una de las 420 bibliotecas de ciencias de salud española.

3. Catálogos colectivos de publicaciones periódicas en ciencias de la salud. Editados en papel por algunas Comunidades Autónomas, representan la posibilidad de conocer los títulos de las revistas de sus respectivas bibliotecas. Se han revisado los catálogos de Cataluña, Comunidad Valenciana, Baleares, Andalucía y Madrid.

4. Otros: notificaciones personales espontáneas, que han servido para completar la lista de revistas.

Criterios de inclusión de los ensayos clínicos controlados. Para ser considerado un ECC, un estudio debía cumplir los siguientes criterios: *a)* comparar tratamientos en seres humanos; *b)* ser prospectivo (las intervenciones debían haber sido planificadas antes de que tuviera lugar el estudio y la asignación de los sujetos a cada intervención tenía que ser realizada por los investigadores; *c)* compararse entre sí dos o más tratamientos o intervenciones (uno podía ser un grupo control sin tratamiento o un placebo). Las intervenciones podían ser de cualquier tipo: farmacológicas, quirúrgicas, diagnósticas, educativas, rehabilitadoras, organizativas u otras, y *d)* tener un método aleatorio de asignación a los tratamientos. Las unidades de aleatorización podían ser individuos, grupos (hospitales, comunidades), órganos (p. ej., ojos) o partes del cuerpo humano (p. ej., dientes)[13]. Los estudios que cumplían estos criterios eran clasificados posteriormente en:

1. Ensayos controlados con distribución aleatoria (ECDA). Cuando el estudio cumplía los cuatro criterios de elegibilidad y el/los autor/es explicitaban (habitualmente usando alguna variante del término “aleatorio”, “azar”, “randomizado”, para describir el método de asignación usado) que los grupos comparados se crearon mediante asignación aleatoria.

2. Ensayos clínicos controlados (ECC). Cuando un ensayo elegible no había sido descrito explícitamente como “aleatorio” o similar. Este término es utilizado para distinguir los posibles ECDA y los casi ECDA de los “verdaderos” ECDA. Procedimientos “casi al azar” son la utilización de monedas (cara o cruz), los números de historia clínica, los días de la semana, la secuencia de visitas y otros.

Identificación de los ensayos clínicos. El proceso de búsqueda manual ha sido sistemático

TABLA I
REVISTAS ESPAÑOLAS DE MEDICINA GENERAL E INTERNA IDENTIFICADAS

Número	*Nombre de la revista*	*Período revisado*	*Posibles ECC*	*ECC*	*Revisor*
1	*Acta Médica de Tenerife*	1971-1978	1	0	JM
2	*Acta Médica del Distrito Universitario de Salamanca*	1972-1975	2	1	AM, JM
3	*Actas Clínicas Delfos*	1984-1985	0	0	JM
4	*Actualidad Médica*	1971-1995	1	0	AM, JR, JM
5	*Anales de la Facultad de Medicina. Universidad de Salamanca*	1971-1977	0	0	JM
6	*Anales de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Cádiz*	1971-1994	0	0	AM
7	*Anales de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid*	1971-1995	0	0	AM
8	*Anales de la Real Academia Nacional de Medicina*	1971-1995	1	0	AM, JM
9	*Anales de la Universidad Hispalense*	1971	0	0	JR
10	*Anales de la Universidad de Murcia, Medicina*	1977-1978	0	0	AM
11	*Anales de Medicina (Barcelona, 1973)*	1973-1975	1	1	JM
12	*Anales de Medicina de Sevilla*	1971-1995	0	0	JR
13	*Anales de Medicina Interna*	1983-1995	40	25	AM, JM
14	*Anales de Medicina y Cirugía*	1971-1982	1	0	JM
15	*Anales de Medicina, Medicina*	1971-1972	2	0	JM
16	*Anales del Hospital de la Sta. Cruz y S. Pablo*	1971-1975	1	0	JM
17	*Annals de Medicina*	1983-1995	96	94	JM, SL, CE
18	*Archivos de Estudios Médicos Aragoneses*	1971-1984	0	0	EB
19	*Archivos de la Facultad de Medicina de Madrid*	1971-1981	3	1	JM, RB, CB
20	*Archivos de la Facultad de Medicina de Oviedo*	1976-1995	0	0	AM, JM, RB, CB
21	*Archivos de la Facultad de Medicina de Zaragoza*	1971-1995	15	9	JM, AM
22	*Archivos del Hospital Provincial de San Juan de Dios de Málaga*	1980-1983	0	0	VA
23	*Atención Médica*	1989-1995	0	0	JM
24	*Atención Primaria*	1984-1995	41	30	IF
25	*Boletín de la Fundación Jiménez Díaz*	1971-1984	7	3	AM, RB, CB, JM
26	*Boletín de Patología Médica*	1971-1975	0	0	AM, JM
27	*British Medical Journal* (ed. esp.)	1986-1995	0	0	AM
28	*Cuadernos de Atención Primaria*	1993-1995	2	1	MV
29	*Canarias Médica*	1985-1992	0	0	JM, JR
30	*Centro de Salud*	1993-1995	3	1	JM
31	*Centro Médico*	1979-1985	0	0	JM
32	*Ciencia Médica*	1984-1995	9	5	AM, JM
33	*Clínic (Barcelona)*	1980-1989	0	0	JM
34	*Clínica Rural*	1971-1995	2	0	AM, JM
35	*Cuadernos de Salud*	1989-1991	0	0	JM

(Continúa)

TABLA I
REVISTAS ESPAÑOLAS DE MEDICINA GENERAL E INTERNA IDENTIFICADAS *(Continuación)*

Número	*Nombre de la revista*	*Período revisado*	*Posibles ECC*	*ECC*	*Revisor*
36	*Die Medizinische Welt* (ed. esp.)	1975-1979	4	4	JM, AM
37	*Europa Médica*	1972-1975	0	0	JM
38	*Gaceta Médica de Bilbao*	1971-1995	6	3	JM, AM
39	*Galicia Clínica*	1971-1995	8	1	JM, AM, ES
40	*Hispalis Médica*	1980-1992	0	0	JR
41	*JAMA* (ed. esp.)	1975-1981/1992-1995	0	0	AM
42	*L'Internista*	1978-1983	0	0	JM
43	*Lancet* (ed. esp.)	1982-1995	14	14	AM
44	*Mapfre Medicina*	1990-1995	0	0	MV
45	*Medicina Asturiana*	1971-1973	0	0	JM, MV
46	*Medicina Balear*	1986-1994	0	0	AM, EG
47	*Medicina Clínica*	1971-1995	196	93	JM, AM
48	*Medicina de Madrid*	1974-1976	8	7	RB, CB
49	*Medicina Española*	1971-1985	25	7	JM
50	*Medicina Galaica*	1978-1990	0	0	MV, AM
51	*Medicina Integral*	1980-1995	0	0	AM, JM
52	*Medicina Militar*	1983-1995	11	8	JM, FG
53	*Medicine (Madrid)*	1976-1986	0	0	AM
54	*MEDIFAM*	1991-1995	2	1	JV
55	*Medizinische Klinik* (ed. esp.)	1971-1983	39	24	JM
56	*MTA Medicina Interna*	1983-1995	0	0	AM
57	*New England Journal of Medicine* (ed. esp.)	1971-1977	3	1	AM
58	*Nuevos Archivos de la Facultad de Medicina*	1982-1985	4	2	RB, AM, CB, JM
59	*Práctica Internista*	1971	0	0	JM
60	*Revista Clínica Española*	1971-1995	174	67	AM, JM
61	*Revista de la Reial Acadèmia de Catalunya*	1992-1995	0	0	CE, SL
62	*Revista de la Facultad de Medicina de Sevilla*	1971-1974	4	0	JR, JM
63	*Revista de la Reial Acadèmia de Barcelona*	1986-1991	0	0	CE, JM
64	*Revista de Medicina de la Universidad de Navarra*	1971-1995	16	10	JM, AM
65	*Revista Iberoamericana de Investigación Clínica*	1982-1984	10	4	JM
66	*Salud Rural*	1983-1995	2	0	AM, JM
67	*Sant Pau*	1980-1989	0	0	JM
68	*SEMER*	1977-1995	13	7	AM, JM

para cada uno de los números de las publicaciones identificadas. En esta tarea han participado 15 revisores (que se especificarán posteriormente en el anexo 1; tabla I). Los revisores manuales han sido personas que han ofrecido desinteresadamente su colaboración al Centro Cochrane español (CCE), además de poder contar con una persona contratada durante algunos períodos. Para formar a los futuros revisores se realizó una prueba piloto, consistente en la revisión manual del período de una revista ya revisada desde el CCE. Para llevar a cabo esta tarea homogéneamente se editó una *Guía de búsqueda manual* (disponible en nuestra página web: http://www.altaveu.chpt.es/cochrane/), adaptación de la utilizada por la Colaboración Cochrane en todo el mundo. En ésta se establece que cada revista debe ser revisada detenidamente, de principio a fin, no sólo los artículos originales sino también las cartas al director y las referencias bibliográficas. Las etapas recomendadas son: *a)* lectura del índice de materias; *b)* localización de palabras clave en el título (p. ej., aleatorizado, ciego, azar, etc.); *c)* lectura del resumen, y *d)* lectura del apartado de material y métodos. Cada revisor manual se comprometía a realizar la revisión de una/s revista/s concretas (de un número determinado de volúmenes o de su totalidad), para cuya actividad disponía del asesoramiento de uno de los autores (JM).

Búsqueda en Medline de ensayos clínicos controlados publicados en revistas españolas de medicina general e interna

Para comprobar la recuperabilidad mediante Medline de los ECC publicados en revistas españolas de medicina general e interna se realizó una comparación de la búsqueda manual con la búsqueda electrónica (validada también por la Colaboración Cochrane y disponible en nuestra página web) en 4 revistas indizadas en dicha base de datos: Medicina Clínica, *Revista Clínica Española, Atención Primaria* y *Anales de Medicina Interna*. Previamente, para desarrollar dicha tarea, se confirmó en la base de datos Serline la presencia de revistas españolas de medicina general e interna incluidas en Medline. Sólo se han indizado 45 revistas españolas en esta base de datos durante nuestro período de estudio; de ellas únicamente seis fueron de medicina general: Medicina Clínica, *Revista Clínica Española, Atención Primaria, Anales de Medicina Interna, Revista de Medicina de la Universidad de Navarra* y *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina* (tabla II).

Extracción de la información

Para realizar la recogida de información de una manera coordinada y completa se editaron dos tipos de cuestionarios. El primero de ellos sirvió para registrar las citas bibliográficas de los artículos identificados como posibles ECC, utilizándose un cuestionario para cada cita. El segundo estaba destinado a realizar el seguimiento de la revisión de la revista, para saber en todo momento los números que habían sido revisados y los que quedaban pendientes. Los diferentes revisores, a medida que finalizaban su tarea, enviaban al CCE los cuestionarios mencionados, desde donde se acudía a las diversas bibliotecas para fotocopiar los artículos. Una vez reproducidos, eran revisados (JM) acerca del cumplimiento de los criterios de inclusión y, una vez aceptados, eran clasificados entre RCT y CCT. Este proceso de recogida de la información permitía así a los revisores dedicarse íntegramente a las tareas de revisión manual. En la tabla III se detallan las variables recogidas de cada ECC.

Análisis

Se creó una base de datos con el programa MicroSoft-Access®, a partir de la cual se calcularon las frecuencias de las diferentes variables de interés de cada uno de los ECC identificados. Para estudiar la evolución en el número de ECC publicados se establecieron intervalos de 5 años. Para analizar las frecuencias del número de participantes en los ECC se crearon 3 categorías: ≤ 50 participantes, entre 51 y 200 participantes y más de 200 participantes. Para observar la distribución en la realización de los ECC en toda España se agruparon por Comunidades Autónomas. La base de datos mencionada puede consultarse en nuestra página web y va a permitir múltiples explotaciones en el futuro.

Resultados

Identificación de las publicaciones

Se identificaron un total de 68 revistas de medicina general e interna, mediante las siguientes fuentes de información utilizadas secuencialmente: *a)* IME: 29 revistas de medicina general indizadas y 12 más no indizadas en esta base de datos (sólo se identificaba el título de la publicación), en total 41 (60,3 %); *b)* C-17: 9 revistas (13,2 %); *c)* catálogos colectivos de publicaciones periódicas en ciencias de la salud: 14 revis-

TABLA II
REVISTAS ESPAÑOLAS INCLUIDAS EN MEDLINE DURANTE EL PERÍODO DE ESTUDIO (1971-1995)

Número	*Nombre de la revista*	*Abreviación de la indización en Medline*	*Período de indización*
1	Acta-Obstétrica-y-Ginecológica-Hispano-Lusitana	Acta-Obstet-Ginecol-Hisp-Lusit	1971-1980
2	Acta-Otorrinolaringológica-Española	Acta-Otorrinolaringol-Esp	1988-1995
3	Actas-Dermosifiliográficas	Actas-Dermosifiliogr	1971-1981
4	Actas-Luso-Españolas-de-Neurología-y-Psiquiatría	Actas-Luso-Esp-Neurol-Psiquiatr	1971
5	Actas-Luso-Españolas-de-Neurología-Psiquiatría-y-Ciencias-Afines	Actas-Luso-Esp-Neurol-Psiquiatr-Cienc-Afines	1973-1995
6	Actas-Urológicas-Españolas	Actas-Urol-Esp	1977-1995
7	Allergologia-et-Immunopathologia	Allergol-Immunopathol-Madr	1973-1995
8	Anales-Españoles-de-Odontoestomatología	An-Esp-Odontoestomatol	1971-1976
9	Anales-Españoles-de-Pediatría	An-Esp-Pediatr	1974-1995
10	Anales-de-Medicina-Interna	An-Med-Interna	1988-1995
11	Anales-Otorrinolaringológicos-Iberoamericanos	An-Otorrinolaringol-Ibero-Am	1974-1995
12	Anales-de-la-Real-Academia-Nacional-de-Medicina	An-R-Acad-Nac-Med-Madr	1971-1995
13	Archivos-de-Bronconeumología	Arch-Bronconeumol	1994-1995
14	Archivos-de-Odontoestomatología	Arch-Odonto-Estomatol	1985-1988
15	Archivos-Españoles-de-Urología	Arch-Esp-Urol	1977-1995
16	Atención-Primaria	Aten-Primaria	1989-1995
17	Avances-en-Odontoestomatología	Av-Odontoestomatol	1985-1991
18	Avances-Periodoncia	Av-Periodoncia	1989
19	Cirugía-Pediátrica	Cir-Pediatr	1988-1995
20	Divulgación-Cultural-Odontológica	Divulg-Cult-Odontol	1971-1972
21	Enfermedades-Infecciosas-y-Microbiología-Clínica	Enferm-Infecc-Microbiol-Clin	1989-1995
22	Gaceta-Sanitaria	Gac-Sanit	1987-1995
23	Gastroenterología-y-hepatología	Gastroenterol-Hepatol	1995
24	Histology-and-histopathology	Histol-Histopathol	1986-1995
25	International-Journal-of-Developmental-Biology	Int-J-Dev-Biol	1989-1995
26	Journal-of-Investigational-Allergology-and-Clinical-Immunology	J-Investig-Allergol-Clin-Immunol	1990-1995
27	Medicina-Clínica	Med-Clin-Barc	1978-1995
28	Methods-and-Findings-in-Experimental-and-Clinical-Pharmacology	Methods-Find-Exp-Clin-Pharmacol	1979-1995
29	Microbiología	Microbiologia	1985-1995
30	Neurología	Neurologia	1986-1995
31	Nutrición-Hospitalaria	Nutr-Hosp	1989-1995
32	Revista-Clínica-Española	Rev-Clin-Esp	1971-1995
33	Revista-Española-de-Anestesiología-y-Reanimación	Rev-Esp-Anestesiol-Reanim	1971-1995
34	Revista-Española-de-Cardiología	Rev-Esp-Cardiol	1971-1995
35	Revista-Española-de-Enfermedades-Digestivas	Rev-Esp-Enferm-Dig	1990-1995
36	Revista-Española-de-Fisiología	Rev-Esp-Fisiol	1971-1995
37	Revista-Española-de-Obstetricia-y-Ginecología	Rev-Esp-Obstet-Ginecol	1971-1979
38	Revista-Española-de-Salud-Pública	Rev-Esp-Salud-Publica	1995
39	Revista-Ibero-Americana-de-Ortodoncia	Rev-Iberoam-Ortod	1981-1989
40	Revista-de-Enfermería	Rev-Enferm	1980-1995
41	Revista-de-Medicina-de-la-Universidad-de-Navarra	Rev-Med-Univ-Navarra	1971-1995
42	Revista-de-Neurología	Rev-Neurol	1995
43	Revista-de-Sanidad-e-Higiene-Pública	Rev-Sanid-Hig-Publica-Madr	1971-1995
44	Sangre	Sangre-Barc	1971-1995
45	Toko-Ginecología-Práctica	Tokoginecol-Pract	1971-1977

TABLA III
VARIABLES VALORADAS EN LOS DIFERENTES ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS

1. Tipo de publicación
Artículo
Comunicación a congreso
Carta
Otros (comunicación previa, etc.)
2. Año de realización y publicación
3. Problema de salud investigado
4. Intervenciones estudiadas
5. Fase del estudio (I, II, III o IV)
6. Número de participantes
7. Método de asignación aleatoria
EEC
ECDA
8. Tipo de enmascaramiento
Doble ciego
Simple ciego
9. Tiempo de seguimiento (en meses)
10. Resultados (outcomes)
11. Nacional (por Comunidad Autónoma) o internacional
12. Multicéntrico
13. Ámbito de realización
Atención primaria
Atención hospitalaria
Ambas
Otros
14. Tipo de promoción
Industria farmacéutica
Agencias de Financiación de Investigación
Otros

ECDA: ensayos controlados con distribución aleatoria; EEC: ensayos clínicos controlados.

tas (20,6 %), y *d)* otras vías informales de consulta: 4 revistas (5,9 %) (tabla I).

Búsqueda de ensayos clínicos controlados españoles en Medline

La estrategia de búsqueda exclusiva electrónica con las 4 revistas citadas españolas de medicina general indizadas en Medline demostró la pérdida de un 32 % de ensayos clínicos (tabla IV). Mediante búsqueda manual se identificaron un total de 215 ECC correspondientes al período 1971-1995, mientras que a través de la búsqueda electrónica se han podido identificar sólo 146. La sensibilidad de la búsqueda en Medline (proporción del número total de ensayos clínicos identificados en la búsqueda manual que son recuperados en Medline) fue del 68 % y la precisión

TABLA IV
COMPARACIÓN DE LA BÚSQUEDA MANUAL CON LA BÚSQUEDA EN MEDLINE DE ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS (ECC) EN 4 REVISTAS ESPAÑOLAS DE MEDICINA GENERAL INDIZADAS

	Medline		
	Sí	*No*	*Total*
Búsqueda manual			
Sí	146	69	215
No	0	0	0
Total	146	69	215

Sensibilidad = 68 % (146 ECC identificados a través de Medline/215 total de ECC)
Precisión = 4,1 % (146/3.570 posibles ECC identificados)
ECC no recuperables vía Medline = 32,1 %

MEDICINA CLÍNICA: 93 ECC; Revista Clínica Española: 67 ECC; Atención Primaria: 30 ECC; Anales de Medicina Interna: 25 ECC.

(proporción de artículos encontrados en Medline que corresponden a ensayos clínicos) fue del 4,1 % (se recuperaron como posibles ECC 1.465 documentos publicados en MEDICINA CLÍNICA, 1.045 en *Revista Clínica Española*, 805 en *Atención Primaria* y 255 en *Anales de Medicina Interna*).

Características de los ensayos clínicos controlados

Se identificaron un total de 767 posibles ECC, entre 1971 y 1995, que una vez validados se convirtieron en 417 ECC publicados en las revistas mencionadas (tabla V). El primer EEC de este período apareció a finales de 1971 en la revista MEDICINA CLÍNICA (Gibert J, Rodés J. Acción terapéutica de la asociación de nucleopéptidos hepáticos y coenzima A en la hepatitis. *Med Clin (Barc)* 1971; 57: 1.007-1.012) y el primer ECDA apareció en esta misma revista en 1972 (Padrós W. Estudio doble ciego de la acción clínica del dobesilato de calcio sobre los síndromes de insuficiencia venosa. *Med Clin (Barc)* 1972; 58: 515-519). A partir de entonces se fue incrementando progresivamente el número de ensayos publicados (fig. 1), aunque en la mayoría de ellos, 364 (87 %), no se informaba de la fecha de realización. El número de revistas que publicaron algún ECC durante el período de estudio fue de 26 (38,2 %), seis de ellas indizadas en Medline y 14 en Knosys

TABLA V
REVISTAS QUE HAN PUBLICADO ALGÚN ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO DURANTE EL PERÍODO 1971-1995

Número	*Revista*	*Número de ECC publicados*	*ECC*	*ECDA*
1	*Annals de Medicina*	94	92	2
2	*Medicina Clínica*	93	78	15
3	*Revista Clínica Española*	67	65	2
4	*Atención Primaria*	30	28	2
5	*Anales de Medicina Interna*	25	21	4
6	*Medizinische Klinik* (ed. esp.)	24	21	3
7	*Lancet* (ed. esp.)	14	11	3
8	*Revista de Medicina de la Universidad de Navarra*	10	8	2
9	*Archivos de la Facultad de Medicina de Zaragoza*	9	9	0
10	*Medicina Militar*	8	8	0
11	*Medicina Española*	7	7	0
12	*SEMER*	7	6	1
13	*Ciencia Médica*	5	5	0
14	*Die Medizinische Welt* (ed. esp.)	4	4	0
15	*Revista Iberoamericana de Investigación Clínica*	4	4	0
16	*Boletín de la Fundación Jiménez Díaz*	3	2	1
17	*Gaceta Médica de Bilbao*	3	3	0
18	*Nuevos Archivos de la Facultad de Medicina*	2	2	0
19	*Acta Médica de Distrito Universitario de Salamanca*	1	1	0
20	*Anales de Medicina (Barcelona, 1973)*	1	1	0
21	*Archivos de la Facultad de Medicina de Madrid*	1	1	0
22	*Cuadernos de Atención Primaria*	1	0	1
23	*Centro de Salud*	1	0	1
24	*Galicia Clínica*	1	1	0
25	*MEDIFAM*	1	1	0
26	*New England Journal of Medicine* (ed. esp.)	1	1	0
Total		417	380	37

ECC: ensayos clínicos controlados; ECDA: ensayos controlados con distribución aleatoria.

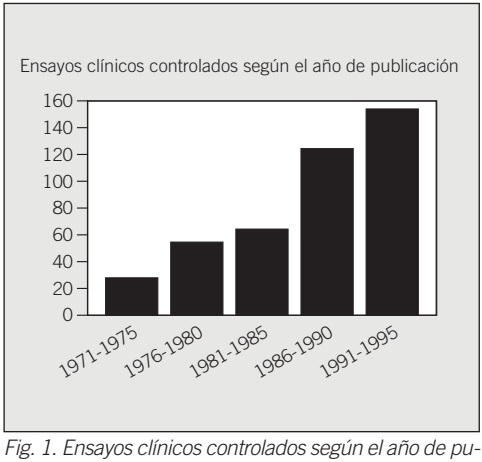

Fig. 1. Ensayos clínicos controlados según el año de publicación.

(la base de datos electrónica del IME). El número de revistas que publicaron ECC y no estaban indizadas en ninguna base de datos electrónica fue de siete: (*Acta Médica del Distrito Universitario de Salamanca, Anales de Medicina* (Barcelona, 1973), *Cuadernos de Atención Primaria, Die Medizinische Welt* (ed. esp.), *Medizinische Klinik* (ed. esp.), *The Lancet* (ed. esp.) y *New England Journal of Medicine* (ed. esp.).

Del total de ECC publicados 286 (68,6 %) lo fueron en forma de artículo original, mientras que 113 (27 %) fueron identificados como presentaciones a congresos, 16 (3,8 %) como cartas al director y el resto, dos (0,47 %), como comunicaciones previas. La mayoría de los ECC fueron realizados en España, 405 (97,1 %), mientras que 12 (3 %) fueron realizados en otros países, como Italia o Argentina. Por Comunidades Autónomas destacaron Cataluña con 163 (39 %), Madrid con

71 (17 %) y Andalucía con 31 (7,4 %), seguidas de la Comunidad Valenciana y de Euskadi con 17 (4,1 %) y 16 (3,8 %) ECC, respectivamente, y cabe destacar que en 22 (5,3 %) de los casos los ECC se han realizado en varias Comunidades Autónomas de forma simultánea. La información sobre el lugar de realización del ECC no puede identificarse en 36 (8,6 %) de los ECC publicados.

La mayoría de los ECC, 333 (79,7 %), se han desarrollado en hospitales mientras que sólo 42 (10 %) en centros de atención primaria y 21 (5 %) en universidades o laboratorios. De éstos, se clasificaron como estudios unicéntricos 350 (83,7 %), mientras que 45 (10,8 %) eran multicéntricos y 22 (5,5 %) no publicaron esta información. Los datos sobre los promotores del estudio aparecieron únicamente en 73 ECC (17,5 %), destacando la industria farmacéutica con 49 (67,1 %), y las agencias de financiación de la investigación y las fundaciones para la investigación con 17 (23,3 %).

Los principales temas investigados en los ECC identificados fueron: hipertensión arterial (40 ECC, 9,6 %), asma (22 ECC, 5,3 %), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (20 ECC, 4,8 %), úlcera gástrica y duodenal (16 ECC, 3,8 %), deshabituación tabáquica (13 ECC, 3,1 %), diabetes mellitus (12 ECC, 2,9 %), seguidos por cardiopatía isquémica (11 ECC, 2,6 %) y obesidad (10 ECC, 2,4 %).

La fase del ensayo clínico sólo se explicitó en la publicación en 12 ECC (2,9 %), seis en fase I, cinco en fase III y uno en fase IV. El número de individuos que participaron en los ECC fue el siguiente: 240 ECC (57,4 %) realizados con menos de 50 participantes; 130 ECC (31,1 %) tuvieron entre 51 y 200 participantes, y 30 ECC (7,2 %) más de 200 participantes.

Según los autores, la asignación a una de las intervenciones del ECC se realizó mediante aleatorización en 345 ECC (82,7 %), mientras que en los 72 restantes (17,2 %) no se citó si la asignación al tratamiento fue aleatoria, pero en estos casos se mencionaba el método doble ciego para enmascarar el tratamiento asignado. Sólo 37 estudios (8,9 %) fueron clasificados como ECDA (estudios que cumplían los cuatro criterios de elegibilidad y el/los autor/es usaban un método explícito y válido de asignación aleatoria), mientras que los restantes 380 (91,1 %) fueron clasificados como EEC (estudios con métodos de asignación no descritos explícitamente o con procedimientos “casi al azar”).

El enmascaramiento se utilizó en 176 ECC (42,2 %): 154 (36,9 %) fueron doble ciego y 22 (5,2 %) simple ciego. Un total de 19 ECC (4,5 %) eran descritos explícitamente como abiertos, mientras que en los 222 ECC restantes (53,2 %) no se mencionó ningún mecanismo para enmascarar el estudio. En 383 ECC (91,8 %) se utilizó un diseño de grupos paralelos, es decir, los participantes fueron asignados a una de las intervenciones durante la totalidad del ensayo. En cambio, el diseño cruzado *(crossover)*, intercambiando intervenciones, se utilizó en 34 ECC (8,2 %).

La intervención fue de tipo farmacológico (p. ej., cromoglicato disódico frente a placebo) en 329 ECC (78,9 %) y no farmacológica (p. ej., técnicas de educación grupal, diferentes tipos de jeringuillas, dietas o ejercicio físico) en 68 (16,3 %). Se comparó una intervención farmacológica con una no farmacológica (p. ej., consejo antitabáquico frente a chicle de nicotina o técnicas de relajación frente a amitriptilina) en 20 ECC (4,8 %). El placebo fue utilizado en 96 (29,2 %) de los ensayos en los que se utilizó intervención farmacológica. Se comparó una sola intervención frente a grupo control en 296 ECC (71 %), mientras que en el resto, 121 (29 %), participaron tres o más grupos.

El período de seguimiento de 244 (58,5 %) de los ECC analizados fue inferior a los 6 meses desde que se realizó la asignación aleatoria hasta que se acabó el período de seguimiento y en 76 (18,2 %) superó los 6 meses. No se informó sobre el tiempo de seguimiento en los restantes 97 ECC (23,3 %).

Discusión

Las revisiones sistemáticas se elaboran a partir de los estudios individuales y, por esta razón, su identificación es un paso ineludible. Para evitar duplicaciones y redundancias innecesarias, es preciso que esta actividad se realice de manera coordinada. Para identificar todos los ECC y facilitar el trabajo a los que van a realizar revisiones sistemáticas o simplemente quieren consultar toda la evidencia experimental existente sobre un determinado tratamiento, en los últimos años se coordina en el seno de la Colaboración Cochrane un registro mundial de ensayos clínicos *(The Cochrane Controlled Trial Register)*, cuyo fin es evitar duplicaciones y esfuerzos innecesarios[11,13,14].

El Centro Cochrane español está intentando contribuir a este registro aportando los ensayos clínicos realizados en nuestro país. Con este objetivo, se ha priorizado la identificación de los ECC publicados en las revistas españolas, y entre éstas, las de medicina general e interna. Para desarrollar este trabajo, conviene destacar, en primer lugar, la enorme dificultad para disponer del denominador de publicaciones españolas. Sólo combinando la información del IME, del CINDOC

(C-17), los catálogos de publicaciones de diversas Comunidades Autónomas y las comunicaciones orales de diversas personas se ha podido disponer de una lista de publicaciones biomédicas españolas lo suficientemente exhaustiva. Que el número de éstas, 732 en total y 68 de medicina general e interna, sea tan elevado, obliga a plantear, a nuestro entender, la conveniencia de una reducción en el número de publicaciones mediante la fusión de algunas con objetivos parecidos o la eliminación de las de menor calidad. La dispersión de publicaciones implica la dispersión de los trabajos y la de los lectores potenciales y contribuye a favorecer siempre la publicación de los manuscritos de menor calidad. Probablemente sería preferible disponer de menos revistas pero mejor editadas, lo que redundaría en menos trabajos pero de mayor calidad[15]. Se trata de que las publicaciones biomédicas no sean en ningún caso un mero receptáculo pasivo de trabajos y ejerzan el papel de crítica científica y validación social que les corresponde[16,17].

Otra consecuencia del elevado número de revistas, pero no exclusivamente determinada por este factor, es la dificultad para poder acceder a las bibliotecas y a las revistas de manera suficientemente ágil. La existencia del IME, CINDOC y de los catálogos autonómicos supone sin duda una ayuda valiosa, pero nuestro país está aún lejos de disponer de redes de información y servicios documentales suficientemente completas y eficientes. Sólo gracias al espíritu de cooperación que ha animado a nuestros colaboradores, o a los documentalistas de las bibliotecas consultadas, entre otros, se pueden salvar estos obstáculos.

Nuestro trabajo ha constatado, una vez más[18], las limitaciones de la búsqueda documental realizada exclusivamente a través de Medline, ya que esto comporta la pérdida de, al menos, una tercera parte de los ensayos clínicos españoles en lo concerniente a las revistas de medicina general e interna, con una proporción de falsos negativos del 32 % y de falsos positivos del 96 %. Nuestra proporción de pérdidas de ensayos es ligeramente menor que la encontrada en otros estudios[19,20] y se podría explicar, al menos en parte, por el escaso número de revistas españolas que están indizadas en Medline y que, por lo tanto, han podido ser incluidas en la comparación entre la búsqueda manual y la electrónica. Únicamente 6 de las 68 revistas españolas de medicina general e interna están o han estado indizadas en Medline, entre las 45 españolas de cualquier especialidad. Aunque la inclusión de una revista en Medline no es condición suficiente de excelencia, sin duda se trata de un referente necesario que debe tenerse en cuenta. Que sólo el 6 % del total de revistas españolas y también del ámbito de la medicina general e interna estén indizadas en Medline refuerza la hipótesis apuntada de que en nuestro país existen excesivas publicaciones biomédicas.

En el período de 25 años analizado (1971-1995) se publicaron 417 ECC, es decir, a razón de unos 16 por año, aunque la tendencia de los últimos años ha sido mayor (fig. 1). Sólo una tercera parte (37 %), aproximadamente, de las revistas españolas han publicado al menos un ECC, siete de ellas sin estar indizadas en alguna base de datos y sólo seis lo han estado en Medline. Medicina Clínica ha sido la publicación que más ECC ha incluido, con 93 (22 %) en todo el período, lo que supone menos de 4 ECC al año. Teniendo en cuenta que prácticamente todas las revistas dedican una buena parte de su atención a temas terapéuticos, el bajo número de ensayos clínicos publicados refleja, a nuestro entender, el insuficiente desarrollo de esta importante línea de investigación clínica en España, aspecto muy preocupante por todo lo que supone.

En cuanto a las características de los ECC identificados, sin duda el denominador común de la gran mayoría es la ausencia de datos y detalles básicos como son el período de realización del estudio, las fuentes de patrocinio o de financiación, la fase clínica del ECC, la explicitación de los mecanismos de aleatorización y enmascaramiento utilizados. El análisis de otras variables mejor informadas permite conocer que la hipertensión ha sido, con 40 ECC (10 %), el tema más investigado en España mediante este tipo de diseño; que, mayoritariamente, más de la mitad de estos estudios incluyeron menos de 50 individuos y una tercera parte, aproximadamente, entre 51 y 200 participantes; que en la gran mayoría, el diseño predominante fue el de grupos paralelos, utilizados para comparar un tratamiento farmacológico con un grupo control sin placebo; que el período de seguimiento ha sido inferior a los 6 meses; que la mayor parte de los ECC se realiza en Cataluña y en Madrid, y que, en conjunto, en muy pocos interviene la atención primaria.

Aunque la perspectiva de lo que es la investigación experimental clínica que se ha desarrollado en España no se completará hasta disponer de la información sobre los ECC españoles publicados en revistas de ámbito internacional y, sobre todo, de los realizados pero no publicados (estudio que permitirá estimar la magnitud del sesgo de publicación), ya se puede afirmar que, puesto que muy previsiblemente los ECC publicados tienen una mayor calidad que los no publicados y dado el gran número de insuficiencias

detectadas en aquéllos, el panorama general no es demasiado halagüeño[21]. Si bien nunca hay que confundir la mala información sobre los ECC que contienen los artículos que los refieren con la mala calidad intrínseca de los estudios, ambas están indisolublemente ligadas, ya que un estudio, por excelente que sea, pero que no se publica o se difunde de manera inadecuada, se convierte en un mal estudio al no cerrar el ciclo de la investigación científica[22] y, además, impide o dificulta enormemente la utilización de sus datos en cualquier revisión sistemática. De ahí la importancia de estrategias preventivas como es en la práctica la iniciativa CONSORT[23]: se trata de conseguir que las revistas se conviertan en un filtro de primer orden para evitar la publicación de ensayos si no se facilitan todos los detalles necesarios para su oportuna valoración. Sería muy deseable que las revistas españolas adoptaran de manera explícita, como han hecho otras publicaciones muy destacadas de otros países, el compromiso de publicar sólo aquellos ECC que se atengan a los requerimientos de la iniciativa CONSORT[8]. Además de los lectores, los propios autores se beneficiarían de recibir una retroalimentación *(feedback)* que les obligara a generar y proporcionar los detalles necesarios para la publicación de su ensayo clínico. Todavía mejor: mejorarían el diseño del estudio antes de su inicio, sin duda el mejor momento para prevenir posteriores limitaciones, problemas y críticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dickersin K, Scherer R, Lefebvre C. Identifying relevant studies for systematic reviews. Br Med J 1994; 309: 1.286-1.291.
2. Lefebvre C. The Cochrane Collaboration: the role of the UK Cochrane Centre in identifying the evidence. Health Libraries Review 1994; 2: 235-242.
3. Mulrow CD, Oxman AD, editores. Cochrane Collaboration Handbook [updated September 1997]. En: The Cochrane Library [database on disk and CDROM]. The Cochrane Collaboration. Oxford: Update Software, 1994, issue 4.
4. Bonfill X. La medicina basada en la evidencia. En: Del Llano J, Ortún V, Martín JM, Millán J, Gené J, editores. Gestión Sanitaria. Innovaciones y desafíos. Barcelona: Masson, 1998; 487-512.
5. Begg CB, Berlin JA. Publication bias: a problem in interpreting medical data. J R Statist Soc A 1988; 151: 445-463.
6. Dickersin K, Chan S, Chalmers TC, Sacks HS, Smith H. Publication bias and clinical trials. Control Clin Trials 1987; 8: 343-353.
7. Moher D, Fortin P, Jadad AR et al. Completeness of reporting of trials published in languages other than English: implications for conduct and reporting of systematic reviews. Lancet 1996; 347: 363-366.
8. Urrutia G, Bonfill X, Martí J. En busca de la evidencia perdida. Algunas propuestas para incrementar la transparencia de los ensayos clínicos. Med Clin (Barc) 1999; 112 (Supl 1): 21-27
9. Jadad AR, McQuay HJ. A high-yield strategy to identify randomized controlled trials for systematic reviews. Online J Curr Clin Trials 1993; 2: 39 paragraphs.
10. Jadad AR, Jamal S, Caroll D, McQuay HJ. Can volunteers with no research experience hand search medical journal effectively to find randomized controlled trials? Control Clin Trials 1994; 15: 62-73.
11. The Cochrane Database of Systematic Reviews. [Update 1998]. Available in the Cochrane Library [Database on disk and CDROM]. The Cochrane Collaboration: Issue 2. Oxford: Update Software: 1998 [Update quarterly].
12. Bonfill X, Lacalle JR, Avendaño C, Aleixandre R, García-López F, García-Alonso F. Identificación y descripción de los ensayos clínicos realizados en España (1971-1995). Fis Nº: 96/1802E.
13. Bonfill X, Etcheverry C, Martí J, Glutting JP, Urrutia G, Pladevall M. El desarrollo de la Colaboración Cochrane española. Med Clin (Barc) 1999; 112 (Supl 1): 17-20.
14. Dickersin K, Larson K. Establishing and maintaining an international register of RCTs. En: The Cochrane Collaboration Handbook. Oxford: The Cochrane Collaboration, 1995 [updated 14 July 1995]. Available in: The Cochrane Library [database on disk and CDROM]. Oxford: Update Software, 1996 [updated quarterly].
15. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. N Engl J Med 1997; 336: 309-315.
16. Munro AJ. Publishing the findings of clinical research. Br Med J 1993; 307: 1.340-1.341.
17. Pearn J. Publication: an ethical imperative. Br Med J 1995; 310: 1.313-1.315.
18. McDonald SJ, Lefebvre C, Clarke MJ. Identifying reports of controlled trials in the BMJ and the Lancet. Br Med J 313: 1.116-1.117.
19. Jadad AR, Carroll D, Moore A, McQuay H. Developing a database of published reports of randomised clinical trials in pain research. Pain 1996; 66: 239-246.
20. Adams CE, Power A, Frederick K, Lefebvre C. An investigation of the adequacy of MEDLINE searches for randomized controlled trials (RCTs) of the effects of mental health care. Psychol Med 1994; 24: 741-748.
21. Soto J, Galende I, Sacristán JA. Calidad de los ensayos clínicos publicados en España: valoración a través del análisis de 3 revistas durante el período 1985-1991. Med Clin (Barc) 1994; 102: 241-245.
22. Chalmers I. Underreporting research is scientific misconduct. JAMA 1990; 263: 1.405-1.408.
23. Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. JAMA 1996; 276: 637-639.