

# COMENTARIO EDITORIAL:

## Registro de estudios controlados aleatorizados: ¿por qué es tan necesario?

### Resumen

El presente comentario editorial describe la relevancia ética y científica de promover el registro de estudios controlados aleatorizados. Destaca el problema del sesgo de publicación y como éste podría conducir a conclusiones erróneas, especialmente en el caso de los efectos adversos de las drogas, cuyos resultados demoran, peligrosamente, en darse a conocer. Resalta que la transparencia y colaboración entre los patrocinadores, investigadores y las revistas científicas, son fundamentales para mejorar el avance científico y, en definitiva, brindar una mejor salud a los pacientes.

Lewin G, Moher D. Registro de estudios controlados aleatorizados: ¿por qué es tan necesario? Editorial. Evidencia en la practica ambulatoria, vol 8:4, 98-99

### A modo de introducción

*Usted es un médico de atención primaria que esta atendiendo un paciente con diabetes tipo 2 en su consultorio. Salió un nuevo tipo de insulina al mercado y ud. quiere saber si su paciente es un buen candidato para recibir esta droga.*

*Como todo médico tan ocupado, Usted busca la mayor evidencia disponible y encuentra una revisión sistemática que incluyó diez estudios controlados aleatorizados (ECA) cuyo resultado demostró que la nueva insulina era efectiva en pacientes iguales al suyo.*

*Por otra parte, un colega suyo encontró otra revisión sistemática acerca de la misma droga, pero que incluyó 15 ECA, cinco de los cuáles nunca habían sido publicados, y que muestra que la nueva insulina no tiene mayores ventajas terapéuticas con respecto a las insulinas de uso común. El ejemplo descrito es real y se refiere a la insulina glargina y la insulina NPH o ultralenta.*

El dilema es: ¿en cuál revisión sistemática confío más para tomar una decisión? ¿Cómo puede ser que la primera revisión no encontró cinco ECA no publicados? ¿Y por qué los resultados de ambas revisiones tienen resultados tan diversos?

Aquí es cuando introducimos el concepto de "sesgo de publicación". Simes (1986) investigó la importancia del uso de ECA que ya estaban registrados en la reducción del sesgo de publicación durante la generación de una revisión sistemática<sup>1</sup>.

Los ensayos clínicos publicados son una importante fuente de información para que los médicos con práctica clínica puedan evaluar la eficacia de los diferentes tratamientos. Sin embargo, un problema mayor que encuentra el lector es que la bibliografía publicada puede estar sesgada por estudios con resultados "positivos", vale decir los que han demostrado la eficacia de una intervención<sup>1,2</sup>.

Los estudios clínicos que no demuestran diferencia alguna entre diferentes intervenciones tienen menos probabilidades de ser publicados. Por lo tanto, las conclusiones sobre efectividad terapéutica basadas en una revisión que sólo incluye estudios publicados pueden resultar erróneas, ya que deberían ser incluidos tanto los resultados positivos como los resultados negativos de los estudios bien diseñados, que contribuyen al campo del conocimiento<sup>3</sup>.

Otra consecuencia es que los efectos dañinos encontrados en estudios que no fueron publicados desaparecen sin dejar ningún rastro, ya que, por ejemplo, la Administración de Drogas y Medicamentos de Estados Unidos (FDA de la sigla en inglés: Food and Drug Administration) no tiene como mandato hacerlos públicos. Por lo tanto, comparadas a las buenas noticias, las malas noticias acerca de las nuevas drogas se diseminan tardíamente, o tal vez nunca salen a la luz, lo que resulta en un gran sesgo de publicación y de los resultados; lo que puede conducir a que los pacientes resulten dañados<sup>4</sup>. Un ejemplo de este escenario es el reciente retiro del mercado del rofecoxib y el valdecoxib debido al descubrimiento de efectos adversos severos de origen cardiovascular. Una forma de resolver este problema y así reducir el sesgo de pu-

blicación, es consultar un registro internacional de estudios clínicos e incluir en la revisión sólo a aquellos que están registrados. Sin embargo, la única manera de asegurar la disponibilidad de toda la evidencia de ECA es el registro de cada estudio ni bien comienza. El primer registro de ECA fue desarrollado hace aproximadamente dos décadas<sup>5</sup>, habiéndose incrementado el número durante los últimos diez<sup>3</sup>. Ahora, existen más de 30 registros que cubren varias áreas de la medicina, incluyendo SIDA, cáncer, medicina perinatal, accidentes cerebrovasculares y oftalmología. Citamos como ejemplo: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) o al Banco de Datos Internacional de Investigación Sobre el Cáncer.

El problema es fundamentalmente ético. Las compañías farmacéuticas que financian a los ECA no los registran necesariamente a su inicio o no los registran del todo, y suelen quedarse con información vital, especialmente la relacionada a efectos adversos. Como dijimos, las revistas científicas tienden a publicar solo estudios cuyos resultados son positivos; lo que conduce a la siguiente pregunta: ¿los resultados de los estudios clínicos pertenecen a las compañías farmacéuticas que los financian o estos resultados son una información esencial para los médicos y pacientes, vale decir los consumidores y las víctimas potenciales de la falta de transparencia?

### Nuevos desarrollos para resolver estos problemas

El Instituto Canadiense de Investigación de la Salud organizó en Octubre de 2004 un encuentro abierto en Ottawa (Canadá) con el objetivo de promover el Consenso Internacional del Registro de ECA. Este grupo está compuesto por 80 individuos, y lo integran organizaciones de los cinco continentes ([www.ottawagroup.ohri.ca](http://www.ottawagroup.ohri.ca)) La declaración de Ottawa (ver cuadro 1) está destinada a establecer reglas o principios aceptados internacionalmente para el registro de los estudios clínicos<sup>6</sup>. Una segunda parte está todavía en desarrollo.

**Cuadro 1:** principios para el registro de estudios clínicos. La declaración de Ottawa (parte 1).

### Éticos

- Respetar el convenio entre el investigador y el participante para contribuir al conocimiento biomédico a través de la publicación de los métodos y los resultados del estudio
- Proveer un acceso abierto y global a la información
- Reducir la duplicación innecesaria de recursos para investigación, si es que ya fueron invertidos y resultaron en conocimientos comunicados en estudios ya existentes
- Asegurar la responsabilidad respecto de los estándares globales de ética de la investigación
- Posibilitar el monitoreo de la adherencia de los principios éticos y de proceso



#### Científicos

- Incrementar la confiabilidad y la disponibilidad de la evidencia a través de la cual se toman las decisiones del cuidado de la salud
- Mejorar la participación en los ECA
- Aumentar las oportunidades para la colaboración
- Asegurar la transparencia en el diseño y en los métodos del estudio clínico
- Proveer una revisión abierta de los protocolos para mejorar la calidad de los estudios y para refinar los métodos
- Proveer la forma de identificación y de prevención de la falta o exceso de divulgación sesgada de estudios de investigación
- Acelerar la generación de conocimiento

El registro obligatorio de todos los estudios clínicos tiene tres componentes:

- 1- Número de identificación único internacional
- 2- Registro del protocolo original junto con las enmiendas
- 3- Registro de los resultados del estudio

Argentina debería estimular esta opción, así como también la adopción de la declaración CONSORT de las revistas científicas nacionales para mejorar la calidad de la divulgación y del reporte de los ECA, incluyendo los efectos dañinos de la intervención<sup>7,8</sup>.

#### Conclusión

La transparencia y la colaboración entre los patrocinadores, investigadores y revistas científicas, no sólo son muy necesarias, sino obligatorias. Si fallamos en promover el registro de estudios clínicos estaremos minimizando la importancia de la medicina basada en la evidencia para brindar una mejor salud a nuestros pacientes.

**Gabriela Lewin** [ Médica de Familia. Research associate in systematic reviews. Chalmers Research Group. Children's Hospital of Eastern Ontario (CHEO). Ottawa, Canada ]

**David Moher** [ Director of Chalmers Research Group. Evidence-based Practice Center-University of Ottawa ]

#### Referencias

1. Simes RJ. Publication Bias: the case for an international registry of clinical trials. *J Clin Oncol* 1986;4:1529-1541
2. Dickersin K, Rennie D. Registering clinical trials. *JAMA* 2003;290:516-523
3. Moher D. Clinical trial registration: a call for its implementation in Canada. *CMAJ* 1993;149(11):1657-58
4. Rennie D. Trial registration: a great idea switches from ignored to irresistible. *JAMA* 2004;292 (11):1359-62
5. Verstraete M. Registry of prospective clinical trials: first report. *Thromb Diath Hemorrh* 1975;33:655-663
6. Krienza-Jeric K, Chan AW, Dickserin K et al. Principles for international registration of protocol information and results from human trials of health related interventions: Ottawa statement (part 1). *BMJ* 2005;330:956-958
7. Moher D, Schulz KF, Altman DG for the CONSORT Group. The CONSORT Statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *Ann Intern Med* 2001;134:657-62.
8. Ioannidis JPA, Evans SJ, Gotzsche PC et al. Better reporting of harms in randomized controlled trials: an extension of the CONSORT statement. *Ann Intern Med* 2004;141:781-788



Gentileza Secretaría de Turismo de La Nación