



Medicina de Familia SEMERGEN

www.elsevier.es/semergen



DOCUMENTO DE CONSENSO

Documento de consenso internacional sobre la integridad de los ensayos clínicos



M. Núñez-Núñez^a y Grupo de Consenso de El Cairo sobre la Integridad de la Investigación[◇]

^a Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Clínico San Cecilio. CIBERESP. IBs, Granada, España

PALABRAS CLAVE

Ensayos clínicos;
Metodología;
Integridad de la
investigación

Resumen

Antecedentes: Las iniciativas sobre integridad científica requieren recomendaciones específicas para ensayos clínicos aleatorizados (ECA).

Objetivo: Elaborar un documento consenso internacional con recomendaciones específicas que fomenten la integridad de los ECA.

Métodos: El documento se desarrolló conforme la metodología específica en varios pasos: composición y activación de un grupo multidisciplinar e internacional de expertos; registro prospectivo de protocolo; síntesis de evidencia de 55 revisiones sistemáticas, encuestas Delphi modificada con reunión final de expertos para el desarrollo del consenso.

Resultados: Participaron 30 expertos en diversas áreas (ensayos clínicos, ética, metodología, estadística, revisiones sistemáticas, legislación, representantes de pacientes y de la industria, miembros de comités de financiación, autores, editores y revisores de revistas) que representaban a 15 países de los cinco continentes. La tasa de respuesta a la encuesta Delphi fue del 86,7% (26/30 expertos). A través de la metodología de consenso aplicada, se consolidaron 81 recomendaciones (49 proporcionadas por los expertos, 41 generadas por la revisión sistemática y nueve apoyadas por ambas) abarcando todo el ciclo de vida de los ECA: aspectos generales (n=6), diseño y la aprobación (n=11), realización y seguimiento (n=19), comunicación de protocolos y resultados (n=20), fase de pospublicación (n=12) y futuras líneas de investigación y desarrollo (n=13).

Conclusión: Se espera que la aplicación de este conjunto de recomendaciones mejore la integridad de los ECA.

© 2024 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN).

KEYWORDS

Clinical trials;
Methodology;
Research integrity

International Multi-stakeholder Consensus Statement on Clinical Trial Integrity

Abstract

Background: Science integrity initiatives require specific recommendations for randomised clinical trials (RCT).

Objective: To prepare a set of statements for RCT integrity through an international multi-stakeholder consensus.

Correo electrónico: mnunez.pharm@gmail.com

◇ Los datos de los autores pertenecientes al grupo se plasman en la [tabla 1](#).

<https://doi.org/10.1016/j.semerg.2024.102217>

1138-3593/© 2024 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN).

Methods: The consensus was developed via multi-country multidisciplinary stakeholder group composition and engagement; evidence synthesis of 55 systematic reviews concerning RCT integrity; anonymised two-round modified Delphi survey with consensus threshold based on the average percent of majority opinions; and, a final consensus development meeting.

Results: There were 30 stakeholders representing 15 countries from 5 continents including trialists, ethicists, methodologists, statisticians, consumer representative, industry representative, systematic reviewers, funding body panel members, regulatory experts, authors, journal editors, peer-reviewers and advisors for resolving integrity concerns. Delphi survey response rate was 86.7% (26/30 stakeholders). There were 111 statements (73 stakeholder-provided, 46 systematic review-generated, 8 supported by both) in the initial long list, with 8 additional statements provided during the consensus rounds. Through consensus the final set consolidated 81 statements (49 stakeholder-provided, 41 systematic review-generated, 9 supported by both). The entire RCT life cycle was covered by the set of statements including general aspects (n = 6), design and approval (n = 11), conduct and monitoring (n = 19), reporting of protocols and findings (n = 20), post-publication concerns (n = 12), and future research and development (n = 13).

Conclusion: Implementation of this multi-stakeholder consensus statement is expected to enhance RCT integrity.

© 2024 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN).

Introducción

La integridad en la investigación es un término que no dispone de una definición única a la fecha pero la esencia de los múltiples conceptos y términos relacionados con la misma puede resumirse en una conducta responsable que, mediante el cumplimiento de las normas éticas¹⁻⁵, garantice la transparencia en todas las etapas de la investigación, diseño, ejecución y comunicación de resultados³. Las iniciativas existentes hasta la fecha en relación con la integridad⁶⁻⁸ solo proporcionan recomendaciones generales sobre cómo promover conductas responsables.

En la investigación sobre la efectividad de las intervenciones sanitarias, los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y las revisiones sistemáticas que sintetizan sus resultados se sitúan en el nivel más alto de validez científica. Garantizar la integridad de los ECA es una prioridad⁹⁻¹¹. Las encuestas sobre este aspecto publicadas muestran unas elevadas tasas de prácticas cuestionables^{11,12} que, unidas al creciente número de acusaciones y retracciones relativas a la fabricación de datos¹³, provocan una crisis de confianza de los profesionales y del público en general en la validez de la investigación clínica. Sin embargo, no todos los casos se deben a una mala conducta deliberada¹⁴. Una mezcla de errores no intencionados, metodología defectuosa, falta de concienciación sobre la ética de la investigación, malas habilidades de redacción, presión para publicar, entre otras^{1,10,15-17}, comprometen la integridad de los ECA. Además, hasta donde sabemos, aparte del Consejo Internacional de armonización de los requisitos técnicos para el registro de medicamentos de uso humano (ICH)¹⁸, las iniciativas para preservar la integridad de la investigación⁶⁻⁸ no son específicas de los ECA. Esto dificulta que las instituciones académicas y sanitarias, así

como los organismos de financiación de la investigación y las organizaciones editoriales se centren en los ECA para mejorar sus requerimientos y desarrollar una normativa específica relativa a la integridad de los mismos. Existe una necesidad urgente de cohesión multidimensional en este ámbito¹⁹.

Para abordar la necesidad de un conjunto actualizado y específico de recomendaciones sobre la integridad relativa a la conducta responsable en el desarrollo y publicación de ECA, desarrollamos un documento de consenso internacional, multidisciplinar, centrado en la transparencia necesaria en cada una de las fases de un ensayo como son la planificación, ejecución y difusión de resultados.

Métodos

El documento de consenso internacional sobre la integridad de los ECA se desarrolló siguiendo la metodología específica para este tipo de trabajos²⁰⁻²⁴, en varios pasos: a) composición y activación de un grupo multidisciplinar de expertos de varios países (a partir de agosto de 2021); b) síntesis de evidencia de revisiones sistemáticas relacionadas con la integridad de los ECA;¹⁹ c) registro prospectivo (<https://osf.io/bhncy>, 3 de diciembre de 2021), la encuesta Delphi modificada anónima en dos rondas (primera ronda: distribuida entre los participantes el 29 de enero y analizada el 6 de febrero de 2022; segunda ronda: distribuida entre los participantes el 8 de febrero y analizada el 18 de febrero de 2022); y, d) una reunión final de desarrollo de consenso (22 de febrero de 2022). El conjunto de datos brutos se puso a disposición del público en una plataforma de acceso libre (<https://osf.io/92ahr>) el 27 de junio de 2022.

Composición de un grupo multidisciplinar internacional de expertos

En agosto de 2021, seis meses antes de la reunión de consenso propuesta, se compuso cuidadosamente un grupo internacional de expertos. Se seleccionó a los miembros en función de sus conocimientos y experiencia para abarcar todos los aspectos críticos del ciclo de vida de los ECA. Nuestro enfoque utilizó la técnica de «bola de nieve», que detuvo la búsqueda de nuevos participantes una vez cubiertos todos los aspectos relevantes de los ECA²⁵. Con esta técnica, a los expertos potenciales inicialmente contactados, se les pidió su aportación para identificar a otros miembros hasta cubrir todo el ciclo de vida de los ECA.

Un ensayo clínico se definió como un estudio en cuyo diseño se asigna aleatoriamente a participantes humanos a una o más intervenciones y donde existe un seguimiento de las variables de resultado para determinar el efecto de las intervenciones⁹.

Los expertos seleccionados incluían representantes de sociedades profesionales relevantes, de pacientes, público y consumidores, así como profesiones sanitarias relacionadas; investigadores, estadísticos y metodólogos; miembros y revisores de comités de ética, comités de monitorización y financiación; revisores y editores de revistas biomédicas. Se contactó con ellos directamente por correo electrónico (la lista de expertos y sus funciones se pueden consultar en la [tabla 1](#)). Nos aseguramos de que ninguno de los participantes tuviera publicaciones de ECA sometidas a una retracción o cuya validez estuviera siendo cuestionada mediante lo que en inglés se denomina como una «*expression of concern*» activa. Todos los expertos declararon explícitamente sus conflictos de intereses utilizando el formulario de declaración uniforme del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE) ([Apéndice 1](#)). Un miembro sin derecho a voto en las rondas Delphi (DM), sin experiencia en ECA, fue invitado al grupo para asesorar sobre la metodología de consenso y el lenguaje a utilizar.

Se seleccionó a dos miembros del grupo como coorganizadores (KSK e YK), encargados de supervisar el muestreo de «bola de nieve» y de garantizar que todos los expertos se identificaran con el alcance y el contenido del consenso, involucrándolos en discusiones, debates constructivos y resolución de desacuerdos. Tras aceptar la invitación, se celebraron entrevistas telemáticas o telefónicas con los expertos para informarles de los objetivos del proyecto y pedirles su aportación a las recomendaciones sobre integridad de los ECA.

Revisión sistemática paraguas de la literatura para la generación de recomendaciones basadas en evidencia

Para la creación de la lista inicial de recomendaciones, se llevó a cabo una revisión de las revisiones sistemáticas sobre la integridad de la investigación de los ECA. La revisión paraguas registrada prospectivamente (<https://osf.io/3ursn>) se llevó a cabo con una estrategia de búsqueda exhaustiva en las principales bases de datos electrónicas (PubMed, Scopus, Cochrane Library y Google Scholar) desde sus inicios hasta noviembre de 2021 para capturar la literatura gris y aquella

revisada por pares. La estrategia de búsqueda y selección de artículos incluidos en la revisión, así como la extracción de datos, los métodos para evaluar la calidad metodológica y la síntesis de los resultados fueron publicados en paralelo a este consenso¹⁹.

A partir de los resultados de la revisión, un grupo seleccionado de cuatro expertos (AB, PC, MF y KSK) redactó recomendaciones claras, precisas y ejecutables. Dicho proceso de redacción se pilotó inicialmente con siete revisiones sistemáticas. Las deliberaciones de esta fase ayudaron a aclarar la distinción entre las conclusiones de las revisiones y las recomendaciones resultantes. Cada miembro de este grupo las redactó primero de forma independiente, con el objetivo de realizar una acción por afirmación, y luego se finalizaron mediante un debate.

Encuesta Delphi modificada

Las recomendaciones proporcionadas por los expertos se añadieron a las generadas a partir de la revisión de la literatura para crear la lista inicial para la encuesta de consenso Delphi modificada. Dicha encuesta fue enviada a los 30 expertos con derecho a voto que utilizaron una herramienta electrónica online (www.surveymonkey.com) para completarla. Para evaluar el nivel de acuerdo con el contenido de cada recomendación se empleó una escala de siete puntos comprendida entre «totalmente de acuerdo» y «totalmente en desacuerdo», con «de acuerdo», «algo de acuerdo», «ni de acuerdo ni en desacuerdo», «algo en desacuerdo» y «en desacuerdo» incluidas como las opciones de escala para las respuestas. Se utilizó la misma escala en las dos rondas de encuestas realizadas el 30 de enero y el 9 de febrero de 2022. La suma de las respuestas «totalmente de acuerdo» y «de acuerdo» se usó para calcular un índice de acuerdo para la inclusión de cada recomendación individual. Las respuestas de los expertos se mantuvieron anónimas durante todo el proceso.

Para determinar el umbral o punto de corte para la inclusión de las recomendaciones, utilizamos un método objetivo, el porcentaje medio de opiniones mayoritarias (APMO)²⁴. Para este cómputo, se consideró que una recomendación estaba de acuerdo si la mayoría (> 50%) de los expertos respondía «totalmente de acuerdo» o «de acuerdo» en la escala de siete puntos. Una recomendación se consideró en desacuerdo si la mayoría (> 50%) de los participantes respondió «en desacuerdo» o «muy en desacuerdo» en la misma escala. El umbral de consenso de la APMO se calculó como: la suma de las recomendaciones mayoritariamente de acuerdo y mayoritariamente en desacuerdo/el número total de respuestas recibidas x 100%. Se consideró que las recomendaciones por encima del umbral APMO habían alcanzado el consenso para su inclusión. Para las recomendaciones individuales que lograron el consenso en cada ronda, calculamos la fuerza del acuerdo entre los participantes utilizando el rango intercuartílico (IQR)²³.

El IQR fue la diferencia entre el primer y el tercer cuartil de las respuestas de los expertos en la escala de siete puntos y se interpretó de la siguiente manera: IQR 0 (> 50% de los expertos dieron las mismas respuestas) indicaba muy buena fuerza de acuerdo; IQR 1 (el rango de respuestas de > 50% de los expertos era ≤ 2 puntos de la escala) indicaba buena

Tabla 1 Funciones y filiaciones de los participantes en el Documento de consenso internacional sobre la integridad de los ensayos clínicos

Nombre	Papel de los autores	Filiación	ORCID ID
Yacoub Khalaf	Conceptualización, co-organizador, supervisión, contribución científica, revisión, edición y participante	Guy's & St Thomas' Hospital Foundation Trust, Reino Unido	0000-0002-5642-7367
Khalid Saeed Khan	Conceptualización, co-organizador, supervisión, contribución científica, revisión, edición y participante	University of Granada; CIBERESP. España	0000-0001-5084-7312
Mohamed Fawzy	Conceptualización, metodología, administración del proyecto, contribución científica y participante	IbnSina, Banon Amshaj y Qena IVF Centres, Egipto	0000-0001-8756-3612
Patrick Chien	Contribución científica, validación, redacción, revisión y edición y participante	RUMC, Penang, Malasia	0000-0002-5998-9592
Aurora Bueno-Cavanillas	Contribución científica, metodología, validación y participante	Universidad de Granada; CIBERESP. España	0000-0002-0649-3016
Maria Núñez-Núñez	Redacción, curación de datos y participante	Hospital Universitario San Cecilio; Ibs Granada; CIBERESP. España	0000-0002-2633-4207
Marta Maes-Carballo	Redacción, curación de datos y participante	Complejo Hospitalario de Ourense; Hospital Público Verín. España.	0000-0002-4852-5100
Gamal Serour	Contribución científica, validación, representante de EFSS y participante	Al-Azhar University y Egiptoian IVF-ET Centre, Egipto	0000-0002-0067-7850
Mohamed Aboulghar	Contribución científica, validación, representante de MEFS y participante	Cairo University y Egiptoian IVF-ET Centre, Egipto	0000-0002-3935-6501
Gerben Ter Riet	Contribución científica, validación y participante	Amsterdam University, Países Bajos	0000-0002-2231-7637
Javier Zamora	Contribución científica, análisis de datos, redacción y participante	Hospital Ramón y Cajal, IRYCIS. Madrid, España y Birmingham University, Reino Unido	0000-0003-4901-588X
Jeffery Yrews	Contribución científica y participante	BD Integrated Diagnostic Solutions, Estados Unidos	0000-0003-2416-0490
Hassan Sallam	Contribución científica, y representante de ERC-RCOG y participante	Alexyria University, Egipto	0000-0003-1308-6280
Jack Wilkinson	Contribución científica y participante	Centre of Biostatistics, Manchester, Reino Unido	0000-0003-3513-4677
Hazem Abdelghaffar	Contribución científica y participante	Sohag University, Egipto	No disponible
Jacek Walczak	Contribución científica y participante	Centre of Excellence in Systematic Reviews, Central y Eastern Europe, CERTARA, Poly	0000-0003-4965-0461
Tayyiba Wasim	Contribución científica y participante	Services Institute of Medical Sciences, Services Hospital, Lahore, Pakistan	0000-0003-2444-9817
Ngawai Moss	Contribución científica y participante	University of London, Reino Unido	0000-0001-9369-5072

Tabla 1 (continuación)

Nombre	Papel de los autores	Filiación	ORCID ID
Hassan Maghraby	Contribución científica, representante de EFRE y participante	Alexyria University, Egipto	0000-0003-3661-1594
Jun Jim Zhang	Contribución científica y participante	Shangai Jiao Tong University School of Medicine, Shangai, China	No disponible
Ali Mahran	Contribución científica y participante	Assiut University, Egipto	0000-0001-7870-4110
Luciano Mignini	Contribución científica y participante	Hospital Escuela Eva Perón de Granadero Baigorria; Grupo Oroño. Argentina	0000-0002-7783-9088
Mahmoud Abdelaleem	Contribución científica y participante	Assiut University, Egipto	0000-0003-3942-9325
Mohamed Bedaiwy	Contribución científica y participante	University of British Columbia, Canada	0000-0002-3454-8555
Chris Hartgerink	Contribución científica y participante	Liberate Science GmbH, Alemania	0000-0003-1050-6809
Mohamed Sabry	Contribución científica y participante	Sohag University, Egipto	0000-0002-8206-2074
Mohamed Yahya AbdelRahman	Contribución científica y participante	Sohag University, Egipto	0000-0002-0136-512x
Gian Carlo Di Renzo	Contribución científica y participante	University of Perugia, Perugia, Italia	0000-0003-4467-240X
Zahida Qureshi	Contribución científica y participante	University of Nairobi, Kenia	0000-0003-4223-3227
Abdullah Alkhenizan	Contribución científica y participante	Al Faisal University, Arabia Saudí	0000-0002-0269-5200
David Mortimer	Asesor, metodología consenso y apoyo a la redacción	University of Dundee, Escocia, Reino Unido y Oozoa Biomedical Inc, Canada	0000-0002-0638-2893

CIBERESP: *Epidemiology and Public Health Networking Biomedical Research Centre*; EFRE: *Egyptian Foundation of Reproductive Medicine and Embryology*; EFSS: *Egyptian Fertility and Sterility Society*; ERC-RCOG: *Egyptian Representative Committee of Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*; IRYCIS: *Ramon y Cajal Institute for Biohealth Research*; MEFS: *Middle East Fertility Society*.

fuerza de acuerdo; $IQR \geq 2$ (el rango de respuestas de $> 50\%$ de los expertos era > 2 puntos de la escala), indicaba pobre fuerza de acuerdo. Como análisis de sensibilidad, se empleó un umbral de aprobación arbitrario del 70%. Los resultados se analizaron usando el software Stata v16 los días 6 y 18 de febrero de 2022 (StataCorp. 2019, College Station, TX: StataCorp LLC, EE. UU.).

Las recomendaciones que no alcanzaron el consenso en la primera ronda utilizando el umbral APMO se fusionaron con otras nuevas proporcionadas por los expertos y se sometieron a la segunda ronda de la encuesta Delphi modificada. Se mejoró la redacción de las afirmaciones que no alcanzaron el consenso por falta de claridad en el lenguaje. Las recomendaciones que contenían información similar se fusionaron para evitar duplicados. La tasa de acuerdo de la primera ronda se proporcionó en la segunda ronda de la encuesta junto con las referencias a las revisiones sistemáticas incluidas que apoyaban las recomendaciones generadas mediante la síntesis de la evidencia. La edición menor, la fusión de recomendaciones y el enfoque estadístico de la segunda ronda fueron los mismos que los utilizados en la primera. Las

recomendaciones que no alcanzaron el consenso se sometieron a votación en la reunión final de desarrollo del consenso.

Para consolidar el conjunto de recomendaciones provisionales, un grupo de expertos (AB, KSK, MNN, PC y MF) evaluó aquellas que habían alcanzado el consenso en cuanto a duplicidades exactas o inexactas y claridad de significado. En los casos en que la duplicidad era prácticamente exacta, se creó una recomendación única, introduciendo solo pequeños cambios de redacción para aclarar o mejorar el significado deseado. No se introdujeron modificaciones importantes de redacción en ninguna de las recomendaciones que habían alcanzado el umbral de consenso. Aquellas sin consenso se revisaron del mismo modo con vistas a mejorar la claridad de su significado y a ayudar en la votación posterior.

Así pues, las recomendaciones originales pueden haber sido objeto de pequeños cambios de redacción o de fusión con otras, varias veces a lo largo de las distintas rondas de consenso para mejorar su claridad. La lista de recomendaciones resultantes del proceso anterior, tanto las que habían alcanzado el consenso como las que no, se tabuló y se distribuyó a todos los participantes con las calificaciones de

acuerdo y las referencias de apoyo a las revisiones para la reunión de desarrollo del consenso.

Reunión de desarrollo del consenso

Todos los expertos fueron invitados a la reunión y asistieron durante todo el día 24 participantes en persona, seis de forma virtual y DM en persona como asesor. El conjunto provisional de recomendaciones tabuladas anteriormente se compartió con los expertos junto con un borrador inicial de este manuscrito. En la reunión, celebrada en El Cairo (Egipto) el 22 de febrero de 2022, se debatieron individualmente las recomendaciones clasificadas como no consensuadas en la encuesta Delphi de dos rondas. Los expertos decidieron la tasa de acuerdo que se utilizaría como umbral de exclusión y votaron de forma anónima mediante un sistema electrónico (<https://zoom.us/>) para seleccionar las recomendaciones del conjunto final.

Se acordó con el grupo de expertos el desglose de las recomendaciones cubriendo las distintas etapas del ciclo de vida de los ECA. Se incluyeron los siguientes apartados: aspectos generales, diseño y aprobación, realización y seguimiento, comunicación de protocolos y resultados, fase de pospublicación, futuras líneas de investigación y desarrollo. Con el conjunto final de recomendaciones, se proporcionó la calidad de la evidencia evaluada mediante una A Measurement Tool to Assess systematic Reviews- 2 (AMSTAR-2) modificada²⁶ para las que estuvieron respaldadas por revisiones sistemáticas.

Participación de pacientes y ciudadanos

Un experto que acudió como representante de los pacientes (NM) fue incluido en el grupo de consenso para aportar información como participante en el ensayo. Tres expertos (NM, ABC y KSK) tenían experiencia previa en la participación en ECA de pacientes, público y consumidores^{27,28} (fig. 1). Además, tres revisiones sistemáticas incluidas en la síntesis de la evidencia abordaron cuestiones de integridad de los ECA relacionadas con la participación de pacientes, público y consumidores²⁹⁻³¹. Este manuscrito se ha elaborado de acuerdo con las directrices Guidance for Reporting Involvement of Patients and the Public-2 (GRIPP-2) (Apéndice 2)³².

Resultados

Participaron 30 expertos (tabla 1) con derecho a voto procedentes de 15 países de cinco continentes, entre los que se incluían especialistas en ensayos clínicos, ética, metodólogos, estadísticos, representantes de pacientes y de la industria, expertos en revisiones sistemáticas, miembros de comités de financiación, expertos en normativa, autores, editores de revistas, revisores y asesores de conflictos relacionados con la integridad de la investigación. El grupo de expertos reunía una amplia y adecuada experiencia, basada en la autoevaluación, que abarcaba de manera exhaustiva todos los aspectos del ciclo de vida de la investigación de ECA, desde el desarrollo del protocolo hasta la transferencia de conocimientos (fig. 1). En su selección se tuvo en cuenta

toda la experiencia profesional pertinente de los especialistas, no solo la filiación en el momento del desarrollo de este consenso, y se incluyó finalmente una cobertura geográfica de 22 países y seis continentes (fig. 2).

La lista inicial de 111 recomendaciones (73 aportadas por los expertos, 46 generadas mediante síntesis de la evidencia¹⁹ y ocho respaldadas por ambas) se sometió a consenso mediante la encuesta Delphi modificada (fig. 3). En la primera ronda de la encuesta respondieron 26 de 30 (86,7%) encuestados, y 64 recomendaciones fueron valoradas por encima del umbral del 76,5% de la APMO para el consenso. La fuerza del acuerdo entre los expertos fue buena o muy buena en todas ellas (tabla 2). Las 47 recomendaciones restantes, junto a siete nuevas aportadas por los participantes, se sometieron a revisión. Tras fusionar los duplicados exactos e inexactos, se sometieron 40 recomendaciones a la segunda ronda de encuestas, en la que respondieron 26 de 30 (86,7%) encuestados y 24 recomendaciones fueron calificadas por encima del umbral de consenso de la APMO del 68,4%. La fuerza del acuerdo entre los expertos fue buena en 18 (75%) de ellas (tabla 2). Las 64 recomendaciones acordadas en la primera ronda de la encuesta Delphi modificada se fusionaron, eliminando duplicados exactos e inexactos, quedando 54, que junto a las 24 acordadas en la segunda ronda se llevaron a la reunión de desarrollo del consenso, así como las 16 recomendaciones para las que no se alcanzó un consenso tras la segunda ronda. El análisis de sensibilidad para el umbral de consenso utilizando el límite arbitrario predefinido del 70% mostró que el umbral de la APMO era más conservador en la primera ronda, lo que permitió reexaminar más recomendaciones (tabla 2).

Se incluyó una nueva recomendación proporcionada por los expertos, lo que elevó a 95 el total presentado en esta fase final. Al principio del procedimiento, el grupo de expertos aceptó que se excluirían las recomendaciones por debajo del umbral de acuerdo del 50%. Tras el debate, la fusión y la votación en la reunión de desarrollo del consenso, la lista final de preseleccionados incluía 81 recomendaciones (49 aportadas por los participantes, 41 generadas por la revisión sistemática; nueve incluidas en cada grupo por un doble respaldo). Del total, 32 (39,5%) eran únicamente basadas en la evidencia.

De las 41 recomendaciones basadas en la síntesis de la evidencia¹⁹, dos se fundamentaron en al menos una revisión sistemática de calidad alta-moderada^{29,33}. Como se muestra en la tabla 3, se cubrió todo el ciclo de vida del ECA con recomendaciones relativas a aspectos generales (n=6), diseño y aprobación (n=11), realización y seguimiento (n=19), comunicación de protocolos y resultados (n=20), fase de pospublicación (n=12), futuras líneas de investigación y desarrollo (n=13).

Discusión

Resultados principales

Este consenso internacional de expertos proporciona la primera declaración de integridad específica para promover y proteger la integridad de los ECA. Se elaboró de forma sólida y exhaustiva, abarcando todo el ciclo de vida de los mismos. Las recomendaciones generales sobre la inte-

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	%
Desarrollo de Protocolos																															90
Miembro de Comités de ética																															53
Revisor de Comités de ética																															57
Miembro de panel de financiación																															37
Revisor panel de financiación																															43
Investigador (co)principal																															77
Gestor de ensayos																															20
Investigador principal local																															50
Investigadores clínicos de ensayos																															67
Participante en ensayos																															3
Representante de público y pacientes																															3
Participación de pacientes, público y																															10
Monitor de ensayos																															27
Miembro de grupo de gestión del ensayo																															43
Estadístico con experiencia en ensayos																															7
Miembro del Comité directivo del ensayo																															40
Miembro del Comité de monitorización																															33
Publicación y comunicación de ensayos																															70
Autor, co-autor																															100
Revisor de revista por pares																															93
Editor de revista																															50
Consultor de revista para quejas post-																															17
Editor de revista para quejas post-																															13
Autor de guías																															53
Autor de revisiones sistemáticas																															67
Experiencia en acceso a mercado																															7
Representante de industria																															7
Investigador de integridad																															37
Transferencia de conocimiento																															10

Figura 1 Conocimiento y experiencia de los miembros con derecho a voto del grupo de expertos del documento de consenso internacional sobre la integridad de los ensayos clínicos.

Tabla 2 Recomendaciones según los diferentes umbrales de acuerdo en el consenso internacional sobre la integridad de los ensayos clínicos

Análisis	Número de recomendaciones con acuerdo (%)	
	1ª ronda encuesta (Total = 111)	2ª ronda encuesta (Total = 40)
Análisis principal^a		
Superan umbral APMO	64 (57,7%)	24 (60,0%)
Grado de acuerdo entre participantes sobre las recomendaciones que superan el umbral APMO ^b	4/64 (6,2%)	0/24 (0%)
IQR 0 (muy bueno)	60/64 (93,8%)	18/24 (75,0%)
IQR 1 (bueno)		
IQR ≥2 (bajo)	0/64 (0%)	6/24 (25,0%)
Análisis de sensibilidad^c		
Superan el umbral de aprobación arbitrario predefinido	74 (67,6%)	17 (42,5%)

APMO: porcentaje medio de opiniones mayoritarias; IQR: rango intercuartílico.

^a En este cálculo, una recomendación se consideró con acuerdo, y por tanto se incluiría si la mayoría (> 50%) de los participantes respondió «totalmente de acuerdo» o «de acuerdo» en la escala de siete puntos. Por contrario, una recomendación se consideró en desacuerdo si la mayoría (> 50%) de los participantes respondió «en desacuerdo» o «muy en desacuerdo» en la escala de siete puntos. El umbral de aprobación de la APMO se calculó como: suma de recomendaciones mayoritariamente de acuerdo y mayoritariamente en desacuerdo/número total de respuestas recibidas × 100%. Los umbrales de aprobación APMO fueron del 76,4% en la primera ronda Delphi y del 68,4% en la segunda ronda Delphi.

^b Rango intercuartílico (IQR) de las respuestas en la escala de siete puntos. En este cómputo, IQR 0 (> 50% participantes dieron las mismas respuestas) indicó muy buen grado de acuerdo; IQR 1 (> 50% participantes rango de respuestas fue ≤ 2 puntos de la escala) indicó buen grado de acuerdo; IQR ≥ 2 (> 50% participantes dieron respuestas > 2 puntos de la escala) indicó bajo grado de acuerdo.

^c El umbral de aprobación arbitrario predefinido fue > 70%.

Tabla 3 Recomendaciones del documento de consenso internacional sobre la integridad de los ensayos clínicos (n = 81)

Recomendaciones finales consensuadas	Acuerdo (%) ^a			Fuente de información ^b
	Delphi 1ª ronda (umbral 76,5%)	Delphi 2ª ronda (umbral 68,4%)	Reunión de consenso	
Aspectos generales				
1. Las directrices y políticas sobre integridad de los ensayos clínicos deben ser explícitas y visibles, e ir acompañadas de un plan de implementación prospectivo.	82,7 ^c			RP
2. Los investigadores de los ensayos, miembros de los comités de ética, editores y revisores de revistas deben recibir formación adecuada en metodología e integridad de la investigación.	80,8 ^c			RP,1-7
3. Los comités de ética deben estar acreditados y tanto los criterios de evaluación ética como los procedimientos de revisión deben estar armonizados a nivel regional, nacional e internacional.	92,3 ^c			8,9
4. La documentación actualizada del estudio debe estar disponible durante todo el ciclo de vida de los ensayos.	61,5	61,5	80,0	RP
5. Las revistas deben apoyar la adopción de prácticas de investigación responsables en el diseño, la realización, el análisis, la notificación y el archivo de los ensayos.	88,5			RP
6. Las instituciones deben evitar una presión excesiva por publicar.	76,9			RP
Diseño y la aprobación				
7. Debe obtenerse la aprobación del comité de ética en todos los ensayos, incluidos los que utilicen datos no-identificables.	67,3 ^c	65,5 ^c	100	10,11,20,21
8. El consentimiento informado debe elaborarse con la participación de pacientes (o sus representantes) y público general.	80,8			12,13,14,15,16
9. El consentimiento informado debe ser examinado y aprobado por el comité de ética.	96,2			1,12,14
10. El consentimiento informado debe incluir explícitamente cómo se compartirán los datos no-identificables en el momento de la publicación y cómo se utilizarán para futuros análisis.	73,1	65,4	96,4	17
11. Los ensayos clínicos deben priorizarse y dotarse de recursos en función de las necesidades locales de salud, estratégicas y culturales, especialmente en ensayos multinacionales que incluyan entornos de bajos recursos.	69,2	69,2 ^d		1,12,18
12. Los ensayos deben aprobarse de acuerdo con el marco ético y normativo local, especialmente en ensayos multinacionales que incluyan entornos de bajos recursos.	76,9			1,12,18
13. En los ensayos multinacionales, las traducciones de los resultados comunicados por los pacientes deben tener en cuenta los aspectos culturales, incluidos los entornos de bajos recursos.	84,6			19

Tabla 3 (continuación)

Recomendaciones finales consensuadas	Acuerdo (%) ^a			Fuente de información ^b
	Delphi 1ª ronda (umbral 76,5%)	Delphi 2ª ronda (umbral 68,4%)	Reunión de consenso	
14. La igualdad, la diversidad y la inclusión deben considerarse en el diseño de los ensayos para maximizar la extrapolación de los resultados.	76,9			RP
15. La información sobre la estimación del tamaño de la muestra debe ser lo suficientemente detallada como para permitir su reproducción.	92,3			24
16. Las variables resultado primarias y secundarias deben ser las internacionalmente aceptadas como «core outcomes» (desenlaces fundamentales) siempre que estén disponibles.	80,8			RP
17. El protocolo del ensayo, incluida la aprobación ética, debe registrarse prospectivamente en un registro de ensayos de acceso abierto antes del reclutamiento de los participantes. Esta política debe incluirse en los reglamentos de las instituciones de investigación, los patrocinadores, las agencias de financiación y en las condiciones de los contratos de trabajo de los investigadores.	78,9 ^{c,d,e}			RP, 30,32,35
Realización y seguimiento				
18. El centro en el que se realiza el ensayo debe establecer medidas de evaluación que permitan mitigar los incumplimientos de la integridad, con el apoyo de los servicios locales de gobernanza de la investigación.	88,5 ^c			RP
19. Durante la ejecución de un ensayo, debe promoverse la admisión de errores honestos o involuntarios sin temor a ser culpado. Una parte de esta política debe ser la formación.	94,2 ^c			RP
20. Las estrategias innovadoras de reclutamiento deben estar impulsadas por los participantes y deben cumplir los principios éticos.	88,5			15,25,26 ^f
21. Los datos recogidos de forma rutinaria deben validarse antes de su análisis y notificación.	69,2	84,6		RP, 20,27
22. La supervisión del consentimiento informado debe formar parte de la auditoría del ensayo.	92,3			10,13
23. Los miembros de los comités directivos de los ensayos y de los de monitorización de datos deben declarar cualquier posible conflicto de intereses.	100			RP
24. Entre los miembros de los comités directivos de los ensayos deben figurar representantes de pacientes y público.	69,2	65,4	79,3	RP
25. Las actas de las reuniones de los comités directivos del ensayo y de las de los de monitorización de datos deben estar disponibles cuando se soliciten.	69,2	61,5	83,0	RP

Tabla 3 (continuación)

Recomendaciones finales consensuadas	Acuerdo (%) ^a			Fuente de información ^b
	Delphi 1ª ronda (umbral 76,5%)	Delphi 2ª ronda (umbral 68,4%)	Reunión de consenso	
26. Los estatutos del comité de monitorización de datos deben incluir la responsabilidad de la integridad de los datos.	92,3			RP,28
27. Para garantizar la integridad de los datos, debe implantarse una supervisión centralizada y una verificación selectiva de los datos de origen.	80,8			29
28. Debe haber transparencia en el método o métodos de obtención de los datos faltantes en todas las fases del seguimiento y la elaboración de informes.	96,2			RP
29. La finalización anticipada de un ensayo debe realizarse con la participación independiente de los comités directivo y de monitorización de datos.	96,0			RP
30. Cualquier modificación del protocolo del estudio debe notificarse al registro del ensayo (incluyendo fechas). Los cambios importantes también requieren aprobación por el comité de ética.	100			RP
31. El plan de análisis estadístico debe desarrollarse y publicarse al inicio o durante las primeras fases del ensayo, antes de que los investigadores dispongan de los datos.	88,5			RP
32. Todos los análisis deben ser preespecificados desde el principio (el análisis de la variable resultado primaria y las variables secundarias, los análisis de subgrupos y los análisis de sensibilidad).	84,6			RP
33. Debe haber un único resultado primario preespecificado; cuando hay múltiples resultados clave, deben considerarse estrategias de testeo válidas para mantener el error de tipo 1 dentro del límite aceptable del 5%.	65,4	69,2 ^d		RP
34. Los patrocinadores de ensayos clínicos deben estipular en los contratos con los investigadores la obligación de analizar y comunicar los resultados de acuerdo con el protocolo previamente registrado.	42,3	57,7	88,0	RP
35. Las bases de datos para los ensayos clínicos deben incluir registros de acceso auditables y sistemas de gestión de permisos que impidan su edición o el acceso ilícito a los datos.	n/a ^g	n/a ^g	100	RP
36. La integridad de los ensayos, como la calidad de la síntesis de evidencia, requiere evitar o minimizar los sesgos en la realización de los ensayos.	n/a ^g	84,6		RP

Tabla 3 (continuación)

Recomendaciones finales consensuadas	Acuerdo (%) ^a			Fuente de información ^b
	Delphi 1ª ronda (umbral 76,5%)	Delphi 2ª ronda (umbral 68,4%)	Reunión de consenso	
Comunicación de protocolos y resultados				
37. Se recomienda encarecidamente a los autores de ensayos que no presenten resultados a revistas depredadoras, y eviten las revistas poco transparentes o con integridad cuestionable.	69,2	65,4 ^c	83,3	30
38. Las instrucciones de las revistas para los autores deben incluir de forma explícita y exhaustiva los requisitos de apertura y transparencia.	84,6 ^c			RP, 31,32,33,34
39. El sistema de presentación electrónica de las revistas debe facilitar el cumplimiento de las instrucciones para los autores relacionadas con la integridad.	73,1	92,3		RP
40. La redacción médica profesional podría facilitar el desarrollo de publicaciones más claras y concisas, que cumplan adecuadamente los requisitos de integridad. La utilización de este recurso debe quedar explícita en la publicación.	61,5	69,2 ^d		36
41. La rapidez de la revisión por pares y de la toma de decisiones editoriales debe estar equilibrada con la posibilidad de futuras quejas y retractaciones.	65,4	65,4	83,3	37
42. La notificación de la aprobación del comité de ética y los detalles del consentimiento informado deben ser parte obligatoria de las directrices para describir un estudio y de las instrucciones para los autores.	84,6 ^c			10,13, 14,17,38
43. El comité de ética que evaluó el ensayo o un comité independiente de monitorización de datos deben confirmar que el ensayo se ha realizado según lo previsto.	61,6 ^c	69,5 ^c		RP
44. La contribución de la autoría debe especificarse en el manuscrito de acuerdo con las directrices internacionales (taxonomía de roles de autoría).	94,3 ^c			RP,22,23
45. El protocolo del ensayo y el plan de análisis estadístico deben presentarse sin editar, junto con el conjunto de datos, la sintaxis estadística y los resultados analíticos.	69,2	88,5		RP,7,33
46. La notificación de conflictos de intereses, fuentes de financiación y pagos recibidos por todos los autores debe hacerse de forma estandarizada.	78,9 ^c			RP,23,34,39,40,41
47. La declaración de conflictos de intereses, fuentes de financiación y pagos recibidos debe ser obligatoria para los revisores y editores de revistas científicas.	88,5			RP
48. La información sobre la participación de pacientes y público en el ensayo debe ser obligatoria.	76,9			RP

Tabla 3 (continuación)

Recomendaciones finales consensuadas	Acuerdo (%) ^a			Fuente de información ^b
	Delphi 1ª ronda (umbral 76,5%)	Delphi 2ª ronda (umbral 68,4%)	Reunión de consenso	
49. Los manuscritos deben prepararse de acuerdo con las directrices para la redacción de informes (p. ej., SPIRIT, CONSORT, GRIPP-2, etc.) y sus extensiones específicas para tipos de ensayos concretos (p. ej., ensayos de provocación en humanos, ensayos de intervenciones sociales y psicológicas, etc.).	76,9 ^{c,d,h}			RP,42,43, 47
50. Se deben realizar controles de plagio en el texto principal del artículo de forma sistemática.	84,6			44
51. Los errores, las desviaciones del protocolo, las pérdidas durante el seguimiento, la información sobre datos faltantes y las soluciones aplicadas deben comunicarse de forma transparente.	92,3			45,46,54
52. Debe ser obligatorio informar sobre los comités de monitorización de datos, su composición y sus responsabilidades.	73,1	96,2		28
53. Entre los ensayos realizados en varios idiomas, el uso de traducciones en los resultados reportados por los pacientes debe ser explícito.	53,8	53,8	91,6	19
54. Los desenlaces primarios y secundarios deben vincularse obligatoriamente a los registrados prospectivamente.	76,9			35
55. Debe eliminarse la posibilidad de tergiversar, exagerar o distorsionar por escrito los métodos, hallazgos, resultados y conclusiones.	82,7 ^c			RP
56. Los puntos fuertes y las limitaciones de las cuestiones relacionadas con la integridad, así como cualquier desviación en el desarrollo de la metodología respecto a lo ideal, aunque haya sido inevitable, deben incluirse en el apartado de discusión del manuscrito.	73,1	96,2		RP
Fase de pospublicación				
57. La detección de infracciones de la integridad tras la publicación implica que el proceso científico ha fallado. La atención debe centrarse en la identificación de las causas y su corrección, facilitando un aprendizaje abierto y colectivo.	76,9			RP
58. Las revistas tienen la responsabilidad de evaluar y conducir la revisión por pares previa a la publicación de manera que se minimice el riesgo de acusaciones de deshonestidad posteriores a la publicación.	92,3			RP

Tabla 3 (continuación)

Recomendaciones finales consensuadas	Acuerdo (%) ^a			Fuente de información ^b
	Delphi 1ª ronda (umbral 76,5%)	Delphi 2ª ronda (umbral 68,4%)	Reunión de consenso	
59. Toda orientación relativa a los problemas de integridad posteriores a la publicación (p. ej., COPE https://publicationethics.org , https://doi.org/10.24318/o1VgCAih , https://doi.org/10.24318/cope.2019.2.4) debe insistir explícitamente en la responsabilidad de los investigadores de evaluar la integridad de la denuncia y apoyar a los autores de los ensayos.	73,1	88,5		RP
60. Las instituciones y las revistas deberían apoyar por igual al denunciante o denunciantes y al autor o autores en la tramitación de dichas denuncias, asumiendo la responsabilidad de proteger a los autores honestos contra el acoso.	84,6 ^c			RP
61. Los autores de los ensayos deben responder a cualquier solicitud de explicación de una aparente discrepancia en los datos, si así lo requiere la revista, tanto durante las fases de revisión por pares como tras la publicación. Igualmente deben responder a las solicitudes de aclaraciones de los revisores sistemáticos durante la síntesis de la evidencia.	92,3			RP
62. Los autores de los ensayos tienen la responsabilidad de conservar registros detallados de su estudio, incluido el protocolo original (con cualquier modificación posterior), la aprobación del comité de ética, los detalles del registro del ensayo, el conjunto de datos brutos anonimizados, la secuencia de randomización empleada, el plan estadístico, la sintaxis y los resultados de todos los análisis estadísticos y facilitarlos en caso de que se requieran para aclarar cualquier reclamación posterior a la publicación.	80,8			RP
63. La declaración de conflictos de interés, fuentes de financiación y pagos recibidos debe ser obligatoria también para los denunciantes.	84,6			RP
64. Las revistas deben actuar de forma imparcial y transparente en la gestión de los conflictos de interés de sus propios editores y asesores ante reclamaciones.	80,8 ^c			RP
65. Debe permitirse que los autores de los ensayos, con la participación de su institución, proporcionen informes periciales independientes a la revista que investiga una reclamación.	76,9			RP
66. Cuando se detectan errores honestos después de la publicación, debe publicarse una fe de errata.	96,2			RP

Tabla 3 (continuación)

Recomendaciones finales consensuadas	Acuerdo (%) ^a			Fuente de información ^b
	Delphi 1ª ronda (umbral 76,5%)	Delphi 2ª ronda (umbral 68,4%)	Reunión de consenso	
67. Los comunicados de retractación deben ser claros e interpretables.	88,5			48
68. La gestión posterior a la retractación de los ensayos con mala conducta demostrada debe basarse en un sistema que evite la citación continua y el uso indebido de los datos.	96,2			48
Futuras líneas de investigación y desarrollo				
69. Debe evaluarse la eficacia educativa de la formación en materia de integridad.	69,2	84,6		53 ^f
70. Deben evaluarse los factores que influyen en la disposición de los participantes a dar su consentimiento para compartir datos.	61,5	76,9		51,52
71. Deben establecerse los requisitos mínimos para obtener un consentimiento informado adecuado.	61,5	69,2		49
72. Deben definirse los criterios y el nivel de auditoría de datos requerido durante la realización del ensayo.	61,5	65,4	100	10,49
73. Deben aclararse las funciones de los comités de control de la integridad de los datos.	69,2	80,8		28
74. Debe determinarse el método o métodos más adecuados para establecer la autoría (contribución de los autores).	65,4	88,5		50
75. Deben desarrollarse modelos eficaces de revisión por pares para la evaluación de los ensayos.	84,6			55
76. Deben desarrollarse controles automatizados del cumplimiento de las directrices de redacción de informes (p. ej., CONSORT, SPIRIT, GRIPP-2).	80,8			RP
77. Para compartir los datos brutos, las revistas deben aclarar los requisitos, por ejemplo, secuencia de randomización, conjunto de datos originales anonimizados, códigos estadísticos, etc.	69,3 ^c	92,3		RP
78. Debe evaluarse la validez de los <i>test</i> de integridad aplicados tras el envío y/o publicación de los ensayos.	65,4	84,6		44
79. Debe desarrollarse una terminología de investigación común que permita evitar la publicación de información selectiva.	57,7	53,8	86,9	54
80. Los procedimientos para la síntesis de la evidencia aportada por ensayos con datos publicados a nivel de estudio (no brutos) deben desarrollar métodos (p. ej., metaanálisis de subgrupos o meta-regresión) para evaluar las cuestiones de integridad de los ensayos.	n/a ^g	69,2 ^d		RP

Tabla 3 (continuación)

Recomendaciones finales consensuadas	Acuerdo (%) ^a			Fuente de información ^b
	Delphi 1ª ronda (umbral 76,5%)	Delphi 2ª ronda (umbral 68,4%)	Reunión de consenso	
81. Los procedimientos para la síntesis de la evidencia deben desarrollar métodos para acceder a los datos (brutos) a nivel de paciente a fin de maximizar la transparencia.	n/a ^g	76,9		RP

Nota: Para más detalles, véase la [figura 3](#) y el archivo de intercambio de datos (<https://osf.io/92ahr>).

^a El acuerdo (%) para las rondas Delphi es el porcentaje de la suma de las respuestas «totalmente de acuerdo» y «de acuerdo» proporcionadas en la escala de siete puntos para la inclusión de cada recomendación individual por parte de los participantes. El acuerdo (%) durante la reunión de consenso es el porcentaje de votos emitidos a favor sobre el total de votos.

^b La lista de referencias figura en el [Apéndice 3](#); RP: Recomendación por Participantes.

^c Se muestra la mediana de acuerdo (%) para varias recomendaciones fusionadas.

^d Grado de acuerdo entre participantes pobre (véanse los detalles en Métodos y [tabla 2](#)).

^e El porcentaje de acuerdo (78,9%, la mediana de 88,5%, 84,6%, 73,08% y 61,54%) representa los datos de una recomendación fusionada que contiene cuatro recomendaciones, dos aprobadas en la primera ronda (relacionadas con el registro prospectivo, 88,5% y 84,6%) y las otras dos aprobadas en la segunda ronda (relacionadas con la política, 73,08% y 61,54% en la primera ronda y superaron el umbral de aprobación en la segunda ronda con 80,77% y 69,23%). El grado de acuerdo entre los participantes para las recomendaciones incluidas en la segunda vuelta fue bajo en la primera vuelta y bueno/bajo en la segunda vuelta (véanse los detalles en Métodos y [tabla 2](#)).

^f Revisión sistemática clasificada como de calidad «alta» a «moderada» según AMSTAR-2 modificado¹⁹.

^g n/a: no aplicable, la recomendación fue proporcionada por un participante después de la primera o la segunda ronda Delphi.

^h El porcentaje de acuerdo (76,9%, la mediana de 84,6% y 69,2%) representa los datos de una recomendación fusionada que contiene dos recomendaciones, una incluida en la primera ronda (relacionada con las guías de notificación, 84,6%) y la otra aprobada en la segunda ronda (relacionada con las extensiones específicas, 69,2% en la primera ronda y superó el umbral de recomendación en la segunda ronda con un 69,2%). El grado de acuerdo entre los participantes sobre la recomendación relativa a las prórrogas específicas fue bueno en la primera vuelta y pobre en la segunda (véanse los Métodos y la [tabla 2](#) para más detalles).

gridad de los ECA recalcan la necesidad de armonización y acción conjunta a escala mundial, aquellas relativas al diseño, la aprobación, la realización y el seguimiento de los ECA dejan claro que la integridad debe incluirse en todo el ciclo de vida de la investigación. Mientras que las responsabilidades de la comunidad editorial se abordan en las recomendaciones concernientes a la presentación de manuscritos, revisión por pares, presentación de informes y reclamaciones. Otras recomendaciones subrayan la necesidad de continuar la investigación y el desarrollo para avanzar en la conducta responsable de la investigación en los ECA. Redactado en un lenguaje sencillo y claro, el conjunto de recomendaciones debe ser aplicado por los investigadores de ensayos clínicos y las instituciones relacionadas para fomentar la integridad de la investigación sanitaria.

Limitaciones y fortalezas

Hay varias cuestiones para tener en cuenta en los puntos débiles y fuertes de este estudio de desarrollo de consenso. Definir la integridad de la investigación para determinar el alcance del documento no fue sencillo dado que no existe una definición consensuada^{3,4}, sin embargo, es importante reconocer que no hay controversia en cuanto a su significado. Para utilizar con confianza los resultados de la investigación, se espera que se apliquen las normas éticas y profesionales óptimas para llevar a cabo la investigación e informar sobre sus resultados¹. Establecer la integridad de forma restrictiva, centrándose en la falta de honradez

una vez publicados los resultados, no permite reconocer que es necesario abordar todo el proceso de investigación desde la propia concepción del estudio³⁴. Nuestro trabajo está sujeto a otras limitaciones, como la posibilidad de que el grupo de consenso pueda considerarse derivado de un muestreo de conveniencia y se arriesgue a un sesgo de selección que podría conducir a resultados particulares, o que no haya incluido todas las perspectivas a pesar de un gran esfuerzo por captar el abanico más amplio posible gracias a la técnica ([fig. 1](#)); el tamaño de la muestra de nuestro grupo de expertos fue mayor que la mediana de 22 especialistas incluidos en grupos anteriores para la elaboración de guías³⁵. El método de «bola de nieve» es una técnica de muestreo no probabilístico en la que los miembros actuales del panel seleccionan a los futuros miembros, a diferencia de los métodos de muestreo aleatorio que los seleccionan a partir de listas confeccionadas. Además, todos aquellos expertos que puedan considerarse no incluidos podrán enriquecer nuestro trabajo con sus comentarios tras su publicación³⁶. Las encuestas y votaciones se basaron, por la naturaleza del consenso, en opiniones. No todos los expertos respaldaron todas las recomendaciones (los porcentajes de acuerdo se pueden consultar en la [tabla 3](#)). Por ejemplo, a pesar del alto nivel de apoyo general (92,3% de aprobación con un buen nivel de acuerdo entre los expertos en la primera ronda), hubo una fuerte objeción individual al papel de los comités de monitorización en la supervisión de la integridad de los datos ([tabla 3](#), recomendación 26). En otro ejemplo, en el que dos especialistas en estadística discreparon sobre la interpretación de la evidencia subyacente^{37,38} utilizada para formular la recomendación relativa a la significación esta-

dística (tabla 3, recomendación 33), el nivel global de apoyo apenas superó el umbral de consenso (69,2% de aprobación en la segunda ronda). Para poner en práctica esta recomendación, pueden ser útiles los ejemplos de estrategias analíticas válidas en presencia de múltiples resultados notificados en la literatura publicada³⁹⁻⁴¹. El uso de la revisión paraguas¹⁹ añadió amplitud y objetividad⁴². Por ejemplo, la recomendación relativa a la aportación de los redactores de textos médicos profesionales surgió de una revisión sistemática (tabla 3, recomendación 40)¹⁹, no de la aportación de ningún experto.

En relación con el potencial conflicto de intereses de los expertos incluidos, se adjuntaron todas sus declaraciones como material suplementario (Apéndice 1). Otra crítica podría ser que estos hayan sido demasiado indulgentes, inclinandose por promover la integridad de forma suave, en lugar de crear retos para los investigadores, comités, editores, etc. mediante recomendaciones difíciles de aplicar. Al informar explícitamente de los niveles de acuerdo y compartir abiertamente los datos del consenso, pretendíamos maximizar la transparencia para los lectores. No cabe duda de que este documento de consenso deberá actualizarse y revisarse en el futuro.

Nuestro punto fuerte es que capturamos las cuestiones de integridad a lo largo de todo el ciclo de vida de los ECA, avanzando sobre recomendaciones generales anteriores^{2,3}. Utilizando técnicas de consenso establecidas y con base científica²⁰⁻²⁴, desarrollamos un conjunto de recomendaciones específico que es exhaustivo, metodológicamente reproducible e informado de forma transparente (pueden consultarse los apéndices relativos a las contribuciones de los autores, las declaraciones de conflicto de intereses y el apartado de transparencia e intercambio de datos). La revisión paraguas¹⁹ aportó una elevada proporción de recomendaciones a aquellas proporcionadas por los expertos, que contaban con una amplia y adecuada gama de conocimientos y experiencia, incluida la representación de los pacientes y público general⁴³.

Es importante señalar que los propios expertos no eran autores de ECA con retracciones ni la validez de sus trabajos estaba siendo cuestionada mediante las llamadas «*expression of concern*» relacionadas con la integridad. Además, somos conscientes de que la ubicación de la reunión final de consenso, El Cairo, puede poner la investigación egipcia en el punto de mira. En este sentido, es importante examinar objetivamente el panorama de las retractaciones. La distribución actual del número de estudios clínicos retratados en la base de datos Retraction Watch⁴⁴ muestra que EE. UU., Japón y China ocupan los primeros puestos, no Egipto (fig. 4).

Este documento de consenso puede ser utilizado por cualquier experto, ya que ofrece orientaciones generales aplicables a la disciplina de investigación de los ECA. A modo de ejemplo explicativo, el hecho de que British Journal of Obstetrics and Gynaecology (BJOG) lleve la palabra *British* en su nombre y que la revista tenga una base histórica y física dentro del territorio británico no significa que sus artículos publicados solo pertenezcan o tengan implicaciones para las mujeres británicas o la práctica obstétrica-ginecológica británica. De la misma manera, su republicación en la revista de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN) no significa que solo sea aplicable a la medi-

cina de familia. Por lo tanto, no prevemos que esto afecte a la aplicabilidad general de nuestro consenso.

Un miembro del grupo de expertos (NM) tenía experiencia en la representación de pacientes y público en la investigación²⁷, tanto ayudando a los autores de los ECA en el diseño y la realización, como actuando como miembro de comités de supervisión y de evaluación de solicitudes de subvención de ECA para su financiación.

Las respuestas fueron anónimas y los umbrales de aprobación de las recomendaciones se determinaron de forma objetiva y se sometieron a análisis de sensibilidad. En la bibliografía existen varios métodos estadísticos para establecer el grado de consenso entre los encuestados dentro de un panel, como el número estipulado de rondas, el análisis subjetivo, el APMO, la moda, la valoración de media/mediana y otros²³. Los parámetros elegidos, el APMO y el umbral arbitrario predefinido se encuentran entre los más utilizados²³. Además, se empleó el IQR como medida de dispersión de las respuestas, para cuantificar la fuerza del acuerdo entre los expertos.

El umbral de aprobación se determinó arbitrariamente durante la ronda final de votaciones, algo que debería mejorarse en futuros consensos. A través de varios ciclos de consenso y retroalimentación, cada recomendación se redactó para lograr la máxima claridad de significado y evitar ambigüedades. Con una orientación práctica, el conjunto de afirmaciones ofrece recomendaciones para integrar y mejorar las normas de integridad de los ECA. Todas aquellas incluidas en el conjunto final estuvieron respaldadas por un alto nivel de consenso por parte del grupo multidisciplinar de expertos.

Interpretación de los resultados

Nuestro documento de consenso proporciona un conjunto de recomendaciones y principios relativos a la integridad de los ECA para que cada organización pueda elaborar manuales con especificaciones a la hora de participar en ECA y llevarlos a cabo⁴⁵. Es por ello, que este consenso servirá de base para crear planes de aplicación, manuales, normas y políticas en las instituciones y organizaciones de los diferentes agentes implicados en los ECA que ayuden a promover la integridad de los mismos.

Los investigadores, las instituciones, los organismos y los editores desempeñan funciones complementarias e interconectadas en el mantenimiento de la integridad de los ECA. La colaboración y la armonización son esenciales para hacer frente a las complejidades y obstáculos en el desarrollo de los ECA y existe una iniciativa que ha tratado de desarrollar un documento de procedimiento operativo estándar⁴⁶ que deberá actualizarse a la luz de nuestras recomendaciones de consenso.

Proteger y promover la integridad de los ECA requiere un enfoque multifactorial, por ejemplo, combinar la formación continua en las mejores prácticas de investigación en ensayos clínicos dirigida a diferentes agentes implicados con mejoras de la gobernanza y la auditoría, la automatización de los controles de integridad en los manuscritos de ECA, o la formación de editores y revisores en metodología. Para todo ello es necesario invertir en la puesta en marcha y man-

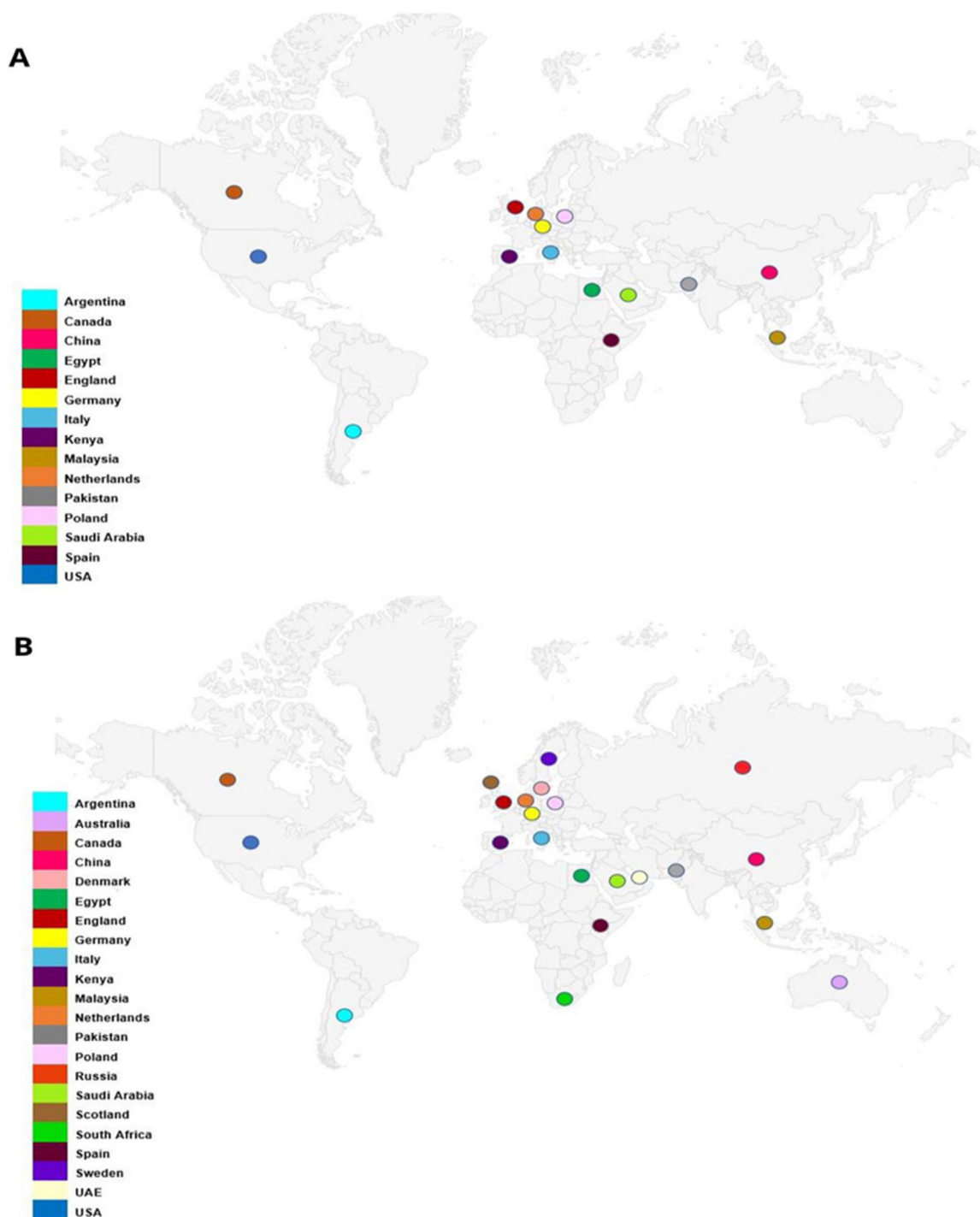


Figura 2 Distribución geográfica del grupo de expertos del documento de consenso internacional sobre la integridad de los ensayos clínicos: (A) según el lugar de filiación en el momento del consenso; y (B) según la experiencia profesional relevante (solo se han comunicado los datos de los miembros con derecho a voto).

tenimiento de infraestructuras de investigación clínica que respalden la realización de ECA fiables.

Los errores (no) intencionados pueden reducirse, pero no eliminarse por completo. Un aspecto clave de la mejora continua es poder admitir equivocaciones sin riesgo de sentirse señalados⁴⁷. Para mejorar la credibilidad de los ECA en la investigación sanitaria, se necesitan urgentemente estrate-

gias que reduzcan la probabilidad de errores⁴⁸, algo en lo que hace hincapié nuestro documento.

En lo que respecta a la supervisión de los ensayos, este trabajo sugiere que los comités de ética, además de su función tradicional de evaluación y aprobación de protocolos antes de que un ensayo pueda comenzar, deberían desempeñar un papel activo en el seguimiento de la rea-

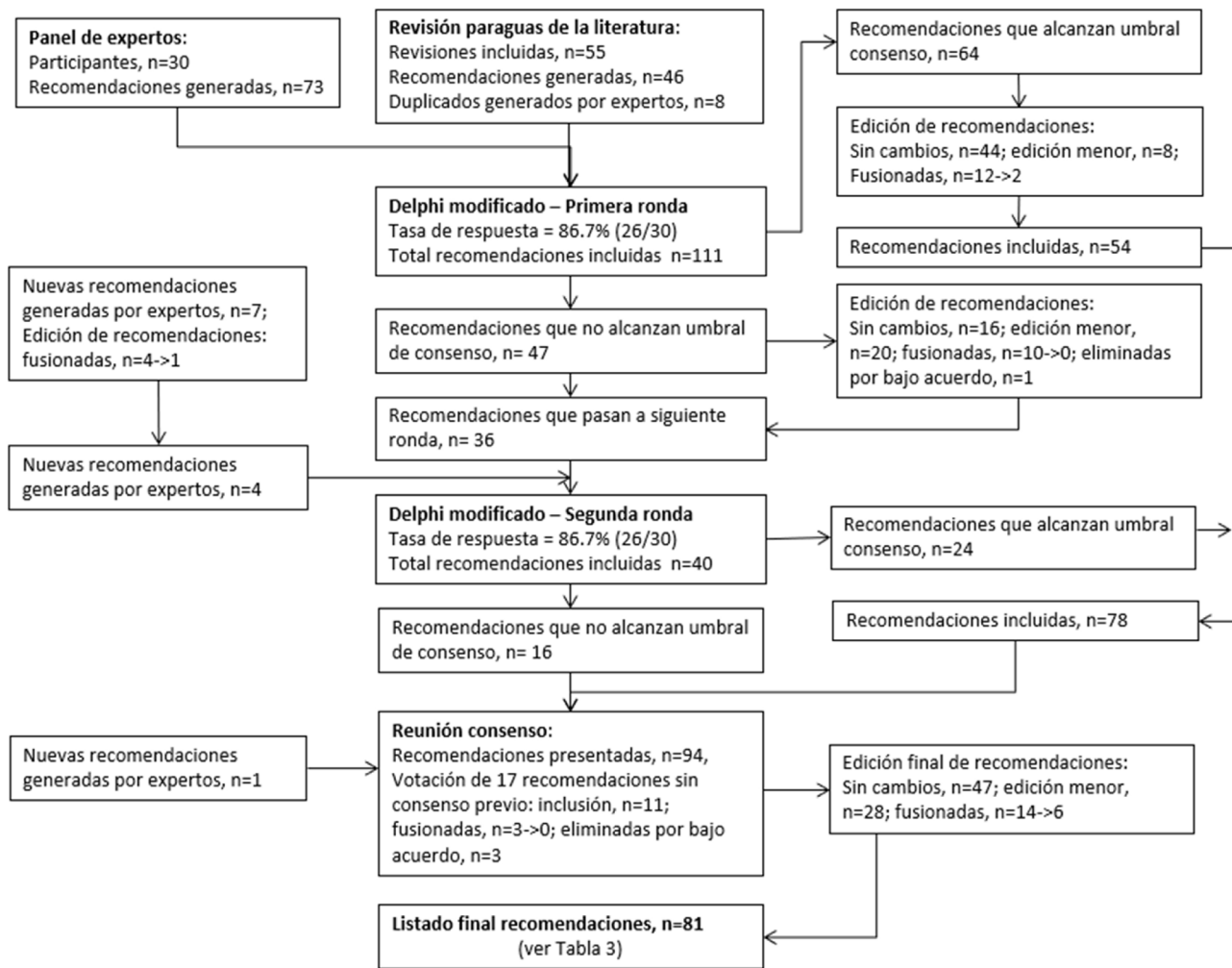


Figura 3 Diagrama de flujo del proceso de desarrollo del documento de consenso internacional sobre la integridad de los ensayos clínicos.

lización del mismo. Las deliberaciones de los comités de supervisión del ensayo deberían documentarse formalmente y, en el futuro, es posible que deban hacerse públicas durante el transcurso de este para responder a las crecientes exigencias de transparencia. Una vez finalizado el ensayo, los presidentes de los comités de ética y de supervisión podrían entregar certificados de autenticidad a los autores para que los presenten junto con los manuscritos de sus ECA.

Este documento de consenso reconoce a las revistas biomédicas como agentes clave en la integridad de los ECA, como es obvio por la proporción de editores y revisores representados en nuestro grupo de consenso. Se observó que la mayoría de las instrucciones de las revistas a los autores carecían de detalles suficientes para guiarlos sobre cómo reportar los hallazgos de sus ensayos con integridad⁴⁹. Se destacó específicamente que este era el caso de la información relacionada con la notificación de la aprobación ética, las fuentes de información, los posibles conflictos de intereses, el registro de los ensayos y los planes de análisis estadístico⁴⁹⁻⁵³. En este sentido, también es previsible que las revistas desarrollen e implementen en el futuro controles automatizados de la integridad de los ECA, al igual que han hecho para la detección del plagio^{54,55}.

Cuando se presenta una alegación de posible mala conducta científica, las revistas tienen la obligación de investigar de manera imparcial sobre la gestión de los conflictos de intereses de sus editores, revisores y asesores con una política explícita. Nuestro documento aconseja a los autores que participen activamente en el proceso de investigación que presenten sus datos brutos no identificables para que sean examinados si es necesario. Como cuestión de buena práctica con respecto a la promoción de la transparencia, los autores pueden enviar voluntariamente y de forma electrónica los datos en un repositorio al mismo tiempo que entregan el manuscrito. No hay ninguna razón lógica para no ser proactivos, a la espera de que esto se convierta en un requisito obligatorio, que sin duda es el siguiente paso natural en el desarrollo de la declaración de intercambio de datos del ICMJE⁵⁶. Esperemos que estas recomendaciones ayuden a reducir el riesgo de reclamaciones.

La prevalencia notificada de mala conducta científica oscila de 2-14%⁵⁷. Durante una investigación, la mala conducta puede parecer obvia o levantar sospechas cuando, por ejemplo, existen observaciones repetidas (copiar y pegar filas y columnas) o una fórmula para generar datos falsos en una hoja de cálculo. Sin embargo, en todos los casos,

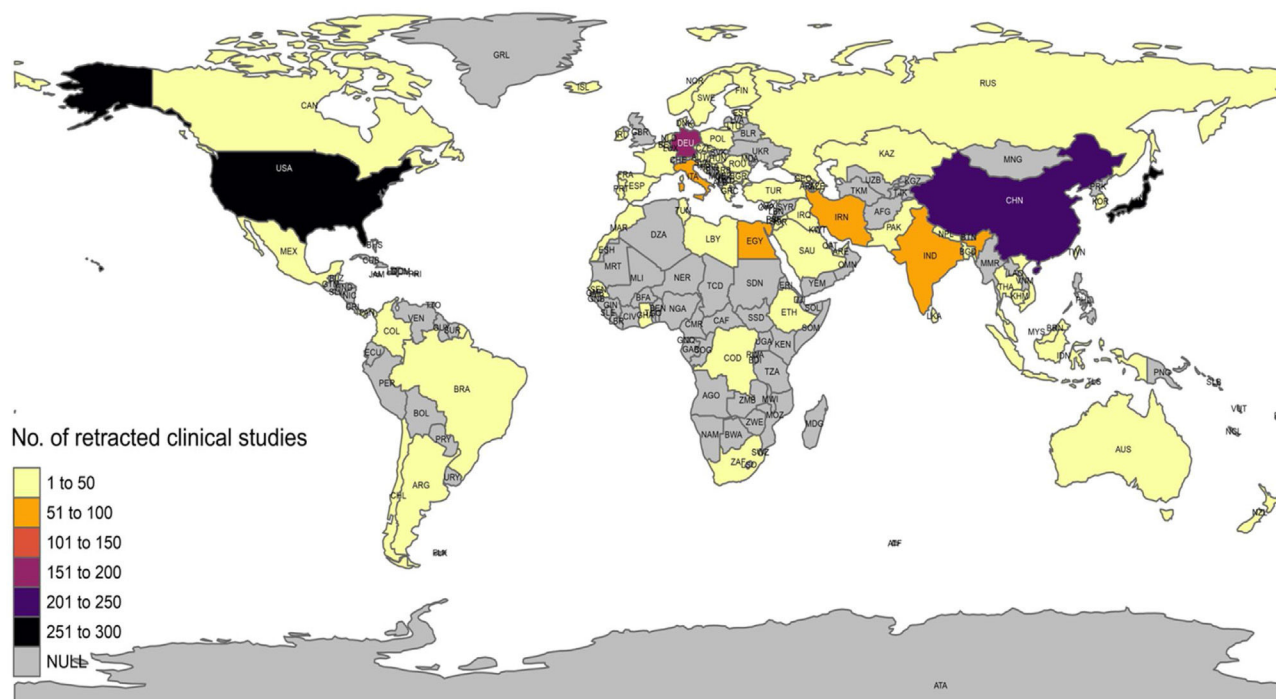


Figura 4 Número de estudios clínicos retractados por país según *Retraction Watch Database*. Tomado de: <http://retractiondatabase.org> ⁴⁴.

antes de tomar una decisión sobre si un ECA es fraudulento, es necesario investigar detenidamente los datos brutos. Las acusaciones erróneas perjudican a la ciencia y a la asistencia sanitaria^{47,58,59}. Por lo tanto, la detección precisa de conductas indebidas debe ser uno de los objetivos de la investigación futura para apoyar la revisión por pares y la evaluación en fases posteriores a la publicación. En la actualidad, la educación en materia de ética, gobernanza y supervisión de la investigación puede ser más eficaz para generar evidencia científica fiable^{60,61}.

Conclusiones

La aplicación de este consenso internacional multidisciplinar contribuirá a mejorar la integridad de los ensayos clínicos.

Financiación

Esta investigación no recibió financiación externa. Los gastos de viaje, alojamiento y facilitación logística del consenso corrieron a cargo de Upper Egypt Assisted Reproduction Conference (UEARS) 2022.

Aprobación ética

No se aplica a este tipo de estudios

Colaboradores

Las funciones de los autores se enumeran en la [tabla 1](#) de acuerdo con la Taxonomía de Funciones de los Colaboradores (CRediT)⁶².

Conflicto de intereses

Los posibles conflictos de intereses de todos los autores figuran en el [Apéndice 1](#).

Intercambio de datos

El 27 de junio de 2022 se publicó una descripción detallada de los resultados de cada encuesta en Open Science Forum en <https://osf.io/92ahr>.

Republicación del original «*International multi-stakeholder consensus statement on clinical trial integrity*» del Professor Khalid Khan y el Cairo Consensus Group on Research Integrity (DOI: 10.1111/1471-0528.17451) con el permiso explícito de «John Wiley & Sons Ltd»).

Agradecimientos

Khalid S Khan es investigador distinguido de la Universidad de Granada financiado por el programa Beatriz Galindo (modalidad senior) del Ministerio de Educación español; M. Núñez-Núñez tiene un contrato de investigación del Instituto de Investigación Carlos III (Juan Rodés JR23/00025).

El grupo de consenso de El Cairo agradece a UEARS su apoyo a esta iniciativa de integridad en la investigación, así como al Comité de Cooperación Científica y Tecnológica (COMSTECH) de un consorcio de 57 países.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2024.102217>.

Bibliografía

1. Steneck NH. Fostering integrity in research: Definitions, current knowledge, and future directions. *Sci Eng Ethics*. 2006;12:53–74.
2. Resnik DB, Shamoo AE. The Singapore statement on research integrity. *Account Res*. 2011;18:71–5.
3. Moher D, Bouter L, Kleinert S, Glasziou P, Sham MH, Barbour V, et al. The Hong Kong principles for assessing researchers: Fostering research integrity. *PLoS Biol*. 2020;18:e3000737.
4. Kretser A, Murphy D, Bertuzzi S, Abraham T, Allison DB, Boor KJ, et al. Scientific Integrity Principles and Best Practices: Recommendations from a Scientific Integrity Consortium. *Sci Eng Ethics*. 2019;25:327–55.
5. Di Renzo GC, Tosto V. T. V. The island of research (one rule): do not block the path of enquiry. En: Di Renzo GC, editor. *Essential Writing, Communication and Narrative Skills for Medical Scientists Before and After the COVID Era*. 1 ed. Basel: Springer Nature; 2022. p. 1–17.
6. European Network of Research Integrity Offices (ENRIO) [Internet]. [consultado 17 Ene 2022]. Disponible en: <http://www.enrio.eu/>
7. World Conferences on Research Integrity Foundation (WCRIF) [Internet]. [consultado 17 Ene 2022]. Disponible en: <https://wcrif.org/>
8. COPE (Committee on Publication Ethics). Promoting integrity in scholarly research and its publication [Internet]. [consultado 17 Ene 2022]. Disponible en: <https://publicationethics.org/>
9. Bauchner H, Golub RM, Fontanarosa PB. Reporting and Interpretation of Randomized Clinical Trials. *JAMA*. 2019;322:732–5.
10. Hariton E, Locascio JJ. Randomised controlled trials – the gold standard for effectiveness research: Study design: randomised controlled trials. *BJOG*. 2018;125:1716.
11. De Vrieze J. Large survey finds questionable research practices are common. *Science*. 2021;373:265.
12. Gopalakrishna G, Riet GT, Vink G, Stoop I, Wicherts JM, Bouter LM. Prevalence of questionable research practices, research misconduct and their potential explanatory factors: A survey among academic researchers in the Netherlands. *PLoS One*. 2022;17:e0263023.
13. Steen RG, Casadevall A, Fang FC. Why Has the Number of Scientific Retractions Increased? *PLoS One*. 2013;8:e68397.
14. Resnik DB, Stewart CN. Misconduct versus honest error and scientific disagreement. *Account Res*. 2012;19:56–63.
15. Bolland MJ, Avenell A, Gamble GD, Grey A. Systematic review and statistical analysis of the integrity of 33 randomized controlled trials. *Neurology*. 2016;87:2391–402.
16. Guraya SY, Norman RI, Khoshhal KI, Guraya SS, Forgione A. Publish or perish mantra in the medical field: A systematic review of the reasons, consequences and remedies. *Pak J Med Sci*. 2016;32:1562–7.
17. Djuricic S, Rath A, Gaber S, Garattini S, Bertele V, Ngwabyt SN, et al. Barriers to the conduct of randomised clinical trials within all disease areas. *Trials*. 2017;18:360.
18. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH): Official web site [Internet]. [consultado 17 Ene 2022]. Disponible en: <https://www.ich.org/>
19. Núñez-Núñez M, Maes-Carballo M, Mignini LE, Chien PF, Khalaf Y, Fawzy M, et al. Research integrity in clinical trials: an umbrella review. *Int J Gynaecol Obstet*. 2022;162:860–76.
20. Jandhyala R. Delphi, non-RAND modified Delphi, RAND/UCLA appropriateness method and a novel group awareness and consensus methodology for consensus measurement: a systematic literature review. *Curr Med Res Opin*. 2020;36:1873–87.
21. Hasson F, Keeney S, McKenna H. Research guidelines for the Delphi survey technique. *J Adv Nurs*. 2000;32:1008–15.
22. Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MD, Burnand B, LaCalle JR, Lázaro P, et al. The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual Approved for Public Release. California: RAND; 2001. p. 109.
23. Von der Gracht HA. Technological Forecasting & Social Change Consensus measurement in Delphi studies Review and implications for future quality assurance. *Technol Forecast Soc Change*. 2012;79:1525–36.
24. Cottam HR, Roe M, Challacombe J, Roe M. Outsourcing of trucking activities by relief organisations. *J. Humanit. Assist*. 2004;1–26.
25. Browne K. Snowball sampling: using social networks to research non-heterosexual women. *Int J Soc Res Methodol*. 2005;8:47–60.
26. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2 A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.
27. Moss N, Daru J, Lanz D, Thangaratnam S, Khan KS. Involving pregnant women, mothers and members of the public to improve the quality of women's health research. *BJOG*. 2017;124:362–5.
28. Moss N, Bueno-Cavanillas A, Cano-Ibáñez N, Khan KS. Evidence-based medicine needs patient and public involvement to remain relevant: A proposal for a new curriculum. *Semergen*. 2022;49:101877.
29. Houghton C, Dowling M, Meskell P, Hunter A, Gardner H, Conway A, et al. Factors that impact on recruitment to randomised trials in health care: a qualitative evidence synthesis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;10:MR000045.
30. Natale P, Saglimbene V, Ruospo M, Gonzalez AM, Strippoli GF, Scholes-Robertson N, et al. Transparency, trust and minimizing burden to increase recruitment and recruitment in trials: A systematic review. *J Clin Epidemiol*. 2021;134:35–51.
31. Paramasivan S, Davies P, Richards A, Wade J, Rooshenas L, Mills N, et al. What empirical research has been undertaken on the ethics of clinical research in India? A systematic scoping review and narrative synthesis. *BMJ Glob Health*. 2021;6:e004729.
32. Staniszewska S, Brett J, Simera I, Seers K, Mockford C, Goodlad S, et al. GRIPP2 reporting checklists: Tools to improve reporting of patient and public involvement in research. *Res Involv Engagem*. 2017;3:1–11.
33. Marusic A, Wager E, Utrobicic A, Rothstein HR, Sambunjak D. Interventions to prevent misconduct and promote integrity in research and publication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:MR000038.
34. Khan KS. Integrity culture is underpinned by education, not post-submission dishonesty assessments. *Reprod Biomed Online*. 2022;45:181.
35. Moher D, Schulz KF, Simera I, Altman DG. Guidance for developers of health research reporting guidelines. *PLoS Med*. 2010;7:e1000217.
36. Kalla G. The role of letters in reviewing research. *BMJ*. 1994;309:539.
37. FDA guidance. Multiple Endpoints in Clinical Trials. Guidance for Industry. Jan 2017. FDA-2016-D-4460. Issued by the Center for Drug Evaluation and Research. [consultado 20 Mar 2024]. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/multiple-endpoints-clinical-trials-guidance-industry>
38. EMA guidance. Points to Consider on Multiplicity Issues in Clinical Trials, Sep 2002, CPMP/EWP/908/99. Issued by the Committee for proprietary medicinal products (CPMP). [consultado 20 Mar 2024]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-multiplicity-issues-clinical-trials.en.pdf>
39. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al., ELMIT Investigators. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel

- in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379:2108–21.
40. Smith MR, Hussain M, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford ED, et al. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386:1132–42.
41. Fizazi K, Foulon S, Carles J, Roubaud G, McDermott R, Fléchon A, et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design. *Lancet*. 2022;399(10336):1695–707.
42. Qaseem A, Forland F, Macbeth F, Ollenschläger G, Phillips S, van der WP. Guidelines International Network: toward international standards for clinical practice guidelines. *Ann Intern Med*. 2012;156:525–31.
43. García-Martin M, Amezcua-Prieto C, Al Wattar H, Jørgensen B, Bueno-Cavanillas JS, Khan AKS. Patient and public involvement in sexual and reproductive health: Time to properly integrate citizen's input into science. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17:1–12.
44. Retraction Watch Database [Internet]. [consultado 5 Feb 2023]. Disponible en: <http://retractiondatabase.org/>
45. Núñez-Núñez M, Andrews JC, Fawzy M, Bueno-Cavanillas A, Khan KS. Research integrity in clinical trials: innocent errors and spin versus scientific misconduct. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2022;34:332–9.
46. Collaborative Working Group from the conference «Keeping the Pool Clean: Prevention, Management of Misconduct Related, Retractions». RePAIR consensus guidelines: Responsibilities of Publishers, Agencies, Institutions, Researchers in protecting the integrity of the research record. *Res Integr Peer Rev*. 2018;3.
47. Macleod M. Want research integrity? Stop the blame game. *Nature*. 2021;599:533.
48. Nolan TW. System changes to improve patient safety. *Br Med J*. 2000;320(7237):771–3.
49. Malički M, Jerončić A, Aalbersberg IJ, Bouter L, Riet GT. Systematic review and meta-analyses of studies analysing instructions to authors from 1987 to 2017. *Nat Commun*. 2021;12:1–14.
50. Goldstein CE, Weijer C, Brehaut JC, Fergusson DA, Grimshaw JM, Horn AR, et al. *BMC Med Ethics*. 2018;19:1–10.
51. Schellings R, Kessels AG, Riet GT, Knottnerus JA, Sturmans F. Randomized consent designs in randomized controlled trials: Systematic literature search. *Contemp Clin Trials*. 2006;27:320–32.
52. Darmon M, Helms J, De Jong A, Hjortrup PB, Weiss E, Granholm A, et al. Time trends in the reporting of conflicts of interest, funding and affiliation with industry in intensive care research: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2018;44:1669–78.
53. Bekelman JE, Gross CP. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: A systematic review. *JAMA*. 2003;289:454–65.
54. Weissgerber T, Riedel N, Kilicoglu H, Labbé C, Eckmann P, Riet GT, et al. Automated screening of COVID-19 preprints: can we help authors to improve transparency and reproducibility? *Nat Med*. 2021;27:6–7.
55. Schulz R, Barnett A, Bernard R, Brown NJL, Byrne JA, Eckmann P, et al. Is the future of peer review automated? *BMC Res Notes*. 2022;15:203.
56. International Committee of Medical Journal Editors' (ICMJE) [Internet]. [consultado 20 Mar 2023]. Disponible en: <http://www.icmje.org/disclosure-of-interest/>
57. Fanelli D. Why Growing Retractions Are (Mostly) a Good Sign. *PLoS Med*. 2013;10:e1001563.
58. Hartgerink C, Voelkel JWJ. Detection of data fabrication using statistical tools. *PsyArXiv*. 2019:1–50.
59. Lewandowsky S, Bishop D. Research integrity: Don't let transparency damage science. *Nature*. 2016;529:459–61.
60. Khan KS. Flawed use of post publication data fabrication tests. Research misconduct tests: putting patients' interests first. *J Clin Epidemiol*. 2021;138:227.
61. Khan KS. Assessing Research Misconduct in Randomized. *Obstet Gynecol*. 2021;138:944.
62. Allen L, O'Connell A, Kiermer V. How can we ensure visibility and diversity in research contributions? How the Contributor Role Taxonomy (CRediT) is helping the shift from authorship to contributorship. *Learned Publishing*. 2019;32:71–4.