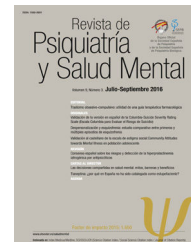




Revista de Psiquiatría y Salud Mental

www.elsevier.es/saludmental



EDITORIAL

Transparencia en los ensayos clínicos y el acceso a los datos individuales anonimizados de los participantes



Clinical trials transparency and access to anonymized individual participant data

Rafael Dal-Ré

Investigación Clínica, Programa BUC (Biociencias UAM + CSIC), Campus de Excelencia Internacional, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

Para el avance de la ciencia en general, y la medicina en particular, se tienen que publicar (o hacer públicos) los resultados de las investigaciones. Sin embargo, muchos investigadores no publican los resultados de los ensayos clínicos (sesgo de publicación), mientras que otros solo publican los resultados significativos (sesgo de comunicación de los resultados)¹. Estos dos tipos de sesgos impactan en la práctica clínica, pues los datos disponibles (es decir, los publicados) tienden a ser favorables a las intervenciones en estudio. Estos sesgos se combaten con la obligatoriedad de registrar los ensayos clínicos antes de su inicio en un registro público y gratuito, y de publicar los resultados obtenidos². Estos dos requerimientos han cambiado radicalmente el panorama de la investigación clínica en este siglo, especialmente para los ensayos clínicos con medicamentos (y productos sanitarios), los únicos sujetos a regulaciones por las administraciones públicas. La situación es mucho peor para los ensayos que estudian intervenciones no reguladas tales como la conducta, la fisioterapia y la cirugía³. Otras propuestas, como la de requerir que el autor principal de un manuscrito que informa de los resultados de una investigación firme una «declaración de transparencia»⁴, han tenido efectos muy limitados, como lo demuestran los datos de un muy reducido número de ensayos clínicos publicados en BMJ⁵, la única revista de las cinco «grandes» que la implantó. Se ha de concluir, por tanto, que el registro del ensayo y la

publicación de sus resultados son los dos mecanismos clave a disposición de la comunidad científica para conocer qué se pretende investigar, y qué se investiga realmente —o se «olvida» investigar o comunicar—.

Si bien queda mucho camino por recorrer en el correcto cumplimiento del registro y publicación de los resultados de los ensayos clínicos, el Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas (ICMJE), pionero en requerir el registro de los ensayos, ha lanzado una nueva propuesta a la comunidad científica: para la publicación de los resultados de cualquier ensayo clínico se exigirá que los investigadores estén dispuestos a ceder a otros investigadores los datos brutos individuales anonimizados de los participantes en el ensayo clínico que soportan los resultados presentados en el artículo⁶. El interés de esta propuesta fue enorme pues llovía sobre mojado: la cesión de datos brutos individuales anonimizados de los participantes en el ensayo clínico ya lo habían puesto en práctica muchos promotores (industria, fundaciones e instituciones públicas) y la Agencia Europea del Medicamento se ha comprometido a ello, aunque lleva dos años sin informar de avance alguno en este asunto. Así, cuando el ICMJE invitó a enviar comentarios a su propuesta, recibió 319 de personas interesadas en la realización de ensayos clínicos de todo el mundo, entre ellas también de pacientes⁷.

Como es bien conocido, el sesgo de comunicación de los resultados aparece tanto en ensayos promovidos por la industria como en los financiados por fondos públicos⁸. Algunos escándalos de ciertos resultados de ensayos clínicos promovidos por la industria que no fueron publicados y que

Correo electrónico: rafael.dalre@fuam.uam.es

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpsm.2016.11.001>

1888-9891/© 2016 SEP y SEPBB. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

luego, al ser conocidos, dieron lugar a cambios en las fichas técnicas de los medicamentos implicados, han influido decisivamente en que los agentes interesados en la investigación clínica sean, en su gran mayoría, favorables al máximo grado de transparencia. Y en este contexto, aparecen dos hechos llamativos que vienen a poner de manifiesto las dificultades que, en la práctica, puede tener la propuesta del ICMJE de acceso a los datos brutos individuales anonimizados de los participantes en los ensayos clínicos. El primero tiene por protagonista a un grupo académico que se niega reiteradamente a facilitar este tipo de datos a uno de los promotores, una compañía farmacéutica. Es importante subrayar que los resultados del ensayo fueron determinantes para que las agencias de regulación —que no tuvieron acceso a los datos brutos individuales anonimizados de los participantes en el ensayo clínico⁹— limitasen el uso terapéutico del medicamento en estudio. El segundo hecho llamativo es que la revista que publicó ese ensayo, *New England Journal of Medicine* (NEJM), tuvo un comportamiento un tanto arrogante y, además, publicó —una semana antes de publicar en sus páginas la propuesta del ICMJE— un editorial sobre los datos brutos individuales anonimizados de los participantes en los ensayos clínicos¹⁰ que ha levantado ampollas.

Doshi⁹ publicó en marzo de 2016 la (post)historia de CHEST. Este fue un ensayo en el que se compararon el hidroxietil almidón y el suero salino para el tratamiento de la pérdida de volumen sanguíneo en 7.000 pacientes críticos. Fue dirigido por Myburgh del George Institute de Australia y publicado en 2012 por NEJM¹¹. CHEST fue financiado, en parte, por Fresenius Kabi, empresa fabricante del hidroxietil almidón, que puso en duda los resultados publicados en NEJM. El contrato firmado con el George Institute impide a Fresenius Kabi tener acceso a los datos del ensayo. Como quiera que el George Institute no tenía voluntad de entregárselos, Fresenius Kabi se dirigió a BMJ para que se llevase a cabo un reanálisis de los datos por un equipo independiente. BMJ propuso que este se hiciese a través de YODA, el modelo de acceso a los datos de los ensayos clínicos de la Universidad de Yale (New Haven, Connecticut, EE. UU.)⁹. Esta vía ha resultado inútil pues Myburgh se niega a entregar los datos a YODA y reclama que haya restricciones sobre quiénes puedan tener acceso a los datos de CHEST. Entiende que Fresenius Kabi podría sesgar a los investigadores independientes que, a través de YODA, llevarían a cabo el reanálisis de los datos. Mientras esto ocurría durante 2012-2013, Fresenius Kabi se dirigió a NEJM exponiendo sus dudas de cómo se habían adjudicado los acontecimientos adversos a ambos grupos de tratamiento. NEJM respondió que no había necesidad de publicar corrección alguna al artículo original que describía los resultados⁹. Curiosamente, solo seis días después de la publicación del artículo de Doshi⁹, NEJM publicó una corrección online de los resultados de acontecimientos adversos de CHEST¹².

Pero es que mientras la propuesta del ICMJE sobre cesión de los datos brutos individuales anonimizados de los participantes de un ensayo clínico estaba imprimiéndose en la rotativa de NEJM, su director publicó un editorial¹⁰ que, como se mencionó antes, ha encendido a (parte de) la comunidad científica. NEJM entiende que cuando de ceder los datos brutos individuales anonimizados de los participantes de un ensayo clínico se trata, hay que distinguir entre los investigadores que realizarán el reanálisis con la

colaboración del equipo investigador que llevó a cabo el ensayo clínico y obtuvo los datos, de los que meramente realizarán el análisis secundario al margen del equipo investigador del ensayo. A estos últimos los denomina «parásitos de la investigación», mientras que los primeros trabajan «simbióticamente» con quienes realizaron el ensayo: NEJM entiende que la cesión de los datos brutos anonimizados debe ser simbiótica, y no parasitaria¹⁰. Esta postura fue inmediatamente contestada por la comunidad científica, no solo desde editoriales de revistas^{13,14} y blogs^{15,16}, sino también desde Twitter con una etiqueta (#IAmAResearch-Parasite: #YoSoyUnParásitoDeLaInvestigación) que no deja lugar a dudas acerca de la (irónica) intención de sus promotores y seguidores. Llama la atención que NEJM exprese una opinión que no coincide en absoluto con la propuesta del ICMJE, que no limita el acceso a los datos brutos individuales anonimizados de los participantes en los ensayos —a pesar de que NEJM es miembro fundador del ICMJE—. Ante el aluvión de protestas, el director de NEJM se vio obligado a publicar online otro editorial cuatro días más tarde del primero, en el que expresaba que la revista está comprometida con la cesión de los datos brutos individuales anonimizados de los participantes en los ensayos clínicos, que el reanálisis de datos por terceros «puede mejorar la salud del ser humano de forma sustancial», aunque insistía en que el mayor beneficio se obtendrá de la colaboración «simbiótica», es decir, la que acontece entre los que obtuvieron los datos con los investigadores que realizarán los análisis secundarios¹⁷. Este editorial fue publicado varios meses después en la versión en papel de NEJM, acompañado de cuatro artículos de opinión en los que se planteaban las dificultades del acceso a los datos en la práctica¹⁸, la creación de un portal global para todos los ensayos clínicos —sea quien sea el promotor¹⁹— y, ¡oh, sorpresa!, dos ejemplos de colaboraciones «simbióticas»^{20,21}.

Así pues, compartir los datos brutos individuales anonimizados de los participantes en los ensayos clínicos es el último requerimiento que, en un futuro no muy lejano, pretende imponer el ICMJE a las revistas que pertenecen a este comité. Su éxito dependerá de la velocidad con que se adopte y del número de revistas que, no perteneciendo al ICMJE, realmente lo cumplan. Para la sociedad no hay otro camino que el que conduce a la máxima transparencia en los ensayos clínicos. Esta se logrará cuando todos los ensayos se registren adecuadamente, todos sus resultados se publiquen (o se hagan públicos) y sus datos brutos individuales anonimizados de los participantes estén disponibles para terceros. Sin embargo, es irónico que el ICMJE promueva la cesión de este tipo de datos individuales de los participantes cuando todavía no requiere a sus miembros la implementación de controles de calidad que impidan (o, al menos, minimicen) la publicación de artículos con sesgo de comunicación de los resultados²². Esto sí que es urgente para que clínicos y pacientes tengan acceso a información fiable de los ensayos clínicos; pero esto no parece que esté en la agenda del ICMJE.

Bibliografía

1. Dal-Ré R. Acceso público a los resultados de los ensayos clínicos con medicamentos: ¿es esto suficiente para clínicos y pacientes? *Med Clin (Barc)*. 2014;143:180-4.

2. Pérez-Mañá C, Llonch C, Farré M. Transparencia en la investigación clínica: registro de los ensayos clínicos y publicación de resultados. *Med Clin (Barc)*. 2012;139:593–7.
3. Dal-Ré R, Bracken MB, Ioannidis JP. Call to improve transparency of trials of non-regulated interventions. *BMJ*. 2015;350:h1323.
4. Catalá-López F, Hutton B, Page MJ, Vieta E, Tabarés-Seisdedos R, Moher D. Declaración de transparencia: un paso hacia la presentación completa de artículos de investigación. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.)*. 2016;9:63–4.
5. Goldacre B, Drysdale H, Powell-Smith A, Dale A, Milosevic I, Slade E, et al. The COMPare Trials Project. Tracking switched outcomes in clinical trials [consultado 13 Jun 2016]. Disponible en: <http://compare-trials.org/>
6. Taichman DB, Backus J, Baethge C, Bauchner H, Leeuw PW, Drazen JM, et al. Sharing clinical trial data. *BMJ*. 2016; 532:i255.
7. ICMJE. Comments on the ICMJE's proposals for sharing clinical trial data [consultado 13 Jun 2016]. Disponible en: http://icmje.org/news-and-editorials/sharing_clinical_trial_data_comments.feed.html
8. Chan AW. Bias, spin, and misreporting: Time for full access to trial protocols and results. *PLoS Med*. 2008;5:e230.
9. Doshi P. Data too important to share: Do those who control the data control the message? *BMJ*. 2016;352:i1027.
10. Longo DL, Drazen JM. Data sharing. *N Engl J Med*. 2016;374:276–7.
11. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med*. 2012;367:1901–11.
12. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med*. 2016;374:1298. Correction.
13. McNutt M. #IAmAResearchParasite. *Science*. 2016;351:1005.
14. Berger B, Gaasterland T, Lengauer T, Orenge C, Gaeta B, Markel S, et al. ISCB's initial reaction to The New England Journal of Medicine editorial on data sharing. *PLoS Comput Biol*. 2016;12:e1004816.
15. Markowetz F. I am a research parasite. Got a problem with that? Scientific B sides. 22 January 2016 [consultado 13 Jun 2016]. Disponible en: <https://scientificbsides.wordpress.com/2016/01/22/research-parasite/>
16. Lowe D. Attack of the research parasites. In the pipeline. *Sci Translat Med*. 22 January 2016 [consultado 13 Jun 2016]. Disponible en: <http://blogs.sciencemag.org/pipeline/archives/2016/01/22/attack-of-the-research-parasites>
17. Drazen JM. Data sharing and the journal. *N Engl J Med*. 2016;374:e24.
18. Haug CJ. From patient to patient — sharing the data from clinical trials. *N Engl J Med*. 2016;374:2409–11.
19. Bierer BE, Li R, Barnes M, Sim IA. Global neutral platform for sharing trial data. *N Engl J Med*. 2016;374:2411–3.
20. Merson L, Gaye O, Guerin PJ. Avoiding data dumpsters — toward equitable and useful data sharing. *N Engl J Med*. 2016;374:2414–5.
21. Jumbe NL, Murray JC, Kern S. Data sharing and inductive learning — toward healthy birth, growth, and development. *N Engl J Med*. 2016;374:2415–7.
22. Dal-Ré R, Caplan AL. Journal editors impasse with outcome reporting bias. *Eur J Clin Invest*. 2015;45:895–8.