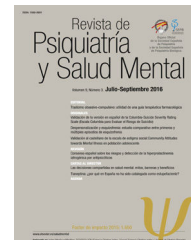




Revista de Psiquiatría y Salud Mental

www.elsevier.es/saludmental



EDITORIAL

Cómo mejorar la integridad de los artículos de los ensayos clínicos



How to improve the integrity of clinical trial articles

Rafael Dal-Ré

Unidad de Epidemiología, Instituto de Investigación Sanitaria-Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

En ocasiones se publican noticias escandalosas relacionadas con la integridad de cómo se realizan las investigaciones médicas. Así, en 2017, *The New England Journal of Medicine* publicó una carta que informaba que en un ensayo clínico promovido por los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) estadounidenses, realizado en 6 países y publicado en esa revista en 2014, se demostraba que el 30% de los pacientes reclutados en Rusia no habían recibido el medicamento objeto de la investigación¹. Este hecho hizo preguntarse a algunos si las muestras de ese medicamento se habrían vendido en el mercado negro de ese país, pues algo tuvieron que hacer con ellas². Si bien este tipo de noticias son muy llamativas, el problema mejor conocido sobre la (falta de) integridad en los ensayos clínicos es cómo se comunican los resultados, más que las particularidades de cómo se llevan a cabo los ensayos, algo esto último que, habitualmente, es conocido solo por los promotores e investigadores principales. El problema al que se acaba de hacer referencia es el «sesgo de publicación» o la «comunicación selectiva» de los resultados de los ensayos clínicos³: comunicar los resultados más interesantes (generalmente los resultados «positivos», los que alcanzan significación estadística), y no publicar algunos de los que, al inicio del ensayo, se mencionaban en el protocolo como relevantes pero que no han alcanzado tal

significación. Esto tiene especial importancia en los ensayos de salud mental, que, como es bien sabido, presentan ciertas peculiaridades, como la del uso de escalas psicométricas —y, por tanto, sujetas a cierto grado de subjetividad— como variables principales de eficacia⁴.

Para publicar los resultados en las más de 400 revistas⁵ que pertenecen o que se han adherido a las normas del Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas, los ensayos clínicos se tienen que registrar en una base de datos (o registro) de acceso libre antes de reclutar el primer participante. El registro que contiene un mayor número de ensayos clínicos es clinicaltrials.gov, de los NIH, con más de 210.000 registrados en enero de 2018. Registrar los ensayos prospectivamente es la medida más valiosa para asegurar que los resultados se publican de forma no sesgada⁶. Al comparar las variables y análisis que se publican en los artículos con lo que los investigadores incluyeron en el registro se puede saber si hay discrepancias (omisión, adicción, modificación) entre lo que informaron que iban a evaluar y lo que finalmente comunican que han evaluado. Se puede saber, por tanto, si el artículo presenta sesgo de publicación de los resultados. Algunos estudios recientemente publicados muestran un panorama desalentador. Así, solo el 14% de ensayos publicados por las cinco revistas de psiquiatría más importantes fueron prospectivamente registrados y no presentaban comunicación selectiva⁷. El 85% de ensayos clínicos que evaluaron medicamentos

Correo electrónico: Rafael.dalre@quironasalud.es

<https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2018.02.002>

1888-9891/© 2018 SEP y SEP. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

antipsicóticos presentaban discrepancias entre lo publicado y lo registrado⁸. En psicoterapia la situación es incluso peor, pues el 95% de ensayos publicados en las cinco revistas de psicología clínica con más altos factores de impacto presentaban sesgo de publicación⁹. Por último, el 63% de los artículos no hacen mención alguna sobre los efectos secundarios graves¹⁰ y, cuando la hacen, el 49% presentan discrepancias entre los artículos y los registros¹¹. En relación con la tasa de fallecimientos en ensayos clínicos de antidepresivos y antipsicóticos, solo se comunicaron en los artículos una minoría de casos de muerte (38%) y suicidio (47%) de los incluidos en los registros¹¹.

Pero desde el punto de vista asistencial, ¿tienen estas discrepancias trascendencia clínica? Esto es lo que observaron Becker et al.¹² en el 6% de 96 artículos publicados en revistas con un factor de impacto de, al menos, 10 (de hecho, el 55% de los artículos estaban publicados en *The New England Journal of Medicine*, *The Lancet* o *JAMA*), donde las discrepancias en la variable principal de eficacia eran de tal magnitud que alteraban la interpretación de los resultados. Siendo este porcentaje llamativo, hay que esperar que sea más alto en artículos publicados en revistas con un proceso editorial menos estricto.

Los lectores de las revistas de medicina tienen derecho a esperar que la información publicada sea veraz, exacta y completa. Para ello, las revistas tienen que poner en práctica controles de calidad para evitar (o minimizar) la comunicación selectiva de los resultados. Medidas fundamentadas en la responsabilidad de los autores no son suficientes¹³. El control de calidad debería consistir en que personas ajenas a los autores, como los revisores o el equipo editorial, comprobasen las variables y los análisis del manuscrito con los que aparecen en el registro de cada ensayo —o en el protocolo del ensayo, algo que usualmente no está disponible¹⁴. El problema es doble, pues la mayoría de los revisores entiende que esta no es una actividad que deban realizar¹⁵ y, además, es una labor que la mayoría de las revistas ni siquiera se la solicitan¹⁶. Se puede concluir, por tanto, que las revistas de medicina no consideran la comunicación selectiva de los resultados de los ensayos clínicos como un problema grave que deban corregir¹⁷.

La solución al sesgo de comunicación selectiva debería fundamentarse en el compromiso de todos los actores: promotores y financiadores, centros en donde se realizan los ensayos, investigadores/autores y revistas. A largo plazo, sin duda, la mejor solución es la formación de todos los profesionales sanitarios involucrados en los ensayos clínicos en los valores de la integridad científica¹⁸. Pero para que esto dé sus frutos se necesita mucho tiempo. A corto-medio plazo, la mejor manera de evitar la proliferación de artículos con sesgo de publicación sería implantar una medida preventiva: comprobar, durante el proceso editorial, que lo que los autores refieren en el manuscrito se corresponde con lo que aparece en el registro. Téngase en cuenta que las discrepancias que puedan ocurrir pueden ser científicamente necesarias; lo que los autores deben hacer es comunicarlas y aportar las razones en los manuscritos¹⁹. Ya que los equipos editoriales no tienen capacidad para realizar esta labor, se ha propuesto que lo hagan equipos mixtos de expertos en investigación clínica y estudiantes, similares al equipo que realizó el proyecto COMPare²⁰ en el Reino Unido sobre el tema que nos ocupa. Se ha calculado que para hacer esta

labor de comprobación se necesitarían entre 150 y 200 equipos, especializados por áreas terapéuticas, pertenecientes a universidades, centros de investigación y sociedades científicas de todo el mundo¹⁹. Estos equipos harían su trabajo como actualmente lo hacen los revisores externos, interactuando directamente con los equipos editoriales de las revistas. Los resultados de la comprobación entre el manuscrito y el registro se publicarían como un suplemento del artículo, por lo que los lectores sabrían si hubo discrepancias y, si las hubo, las razones que las sustentan¹⁹, que, en ocasiones, han sido requeridas durante el proceso editorial²¹.

Es posible que muchos lectores entiendan que esta propuesta complica la revisión editorial, pues añade otro agente al proceso. Pero es que es difícil imaginar otra solución a corto-medio plazo cuando están en juego la credibilidad de los ensayos clínicos y la correcta interpretación que de los resultados publicados acaben dando clínicos y pacientes. Por otra parte, hay otras áreas de conocimiento que ante situaciones parecidas han tomado medidas similares. Así, se sabe que el 4% de los artículos científicos presentan imágenes duplicadas²². Pues bien, *The Journal of Biological Chemistry*, perteneciente a la más que centenaria *American Society for Biochemistry and Molecular Biology* —siguiendo los pasos de *The Journal of Cell Biology*—, decidió en 2017 implantar como control de calidad una medida preventiva: contratar a tres personas para su equipo editorial que, entre otras funciones, examinen las imágenes de los manuscritos para detectar cualquier alteración o manipulación²³. De hecho, ya se ha propuesto una herramienta que facilite esta labor²⁴. Si hay revistas que toman este tipo de medidas para evitar que se publiquen imágenes duplicadas —problema que alcanza al 4% de las imágenes y cuya trascendencia en la salud pública es cuestionable y, en todo caso, menor—, ¿qué se debe esperar que hagan las revistas de medicina para evitar que se publiquen resultados de ensayos clínicos que, en al menos el 6% de los casos, pueden alterar la interpretación de los resultados y, por tanto, influir en la toma de decisiones clínicas?

Conflicto de intereses

El autor declara carecer de conflicto de intereses alguno.

Bibliografía

1. De Denus S, O'Meara E, Desai AS, Claggett B, Lewis EF, Leclair G, et al. Spironolactone metabolites in TOPCAT — New insights into regional variation. *N Engl J Med*. 2017;376:1690–2.
2. Lowe D. A clinical trial torpedoed by fraud and incompetence. In the pipeline. *Science Transl Med* blog. 27 April 2017 [consultado 31 Ene 2018] Disponible en: <http://blogs.sciencemag.org/pipeline/archives/2017/04/27/a-clinical-trial-torpedoed-by-fraud-and-incompetence>
3. Dal-Ré R, Marušić A. Prevention of selective outcome reporting: Let us start from the beginning. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72:1283–8.
4. Dal-Ré R, Bobes J, Cuijpers P. Why prudence is needed when interpreting articles reporting clinical trial results in mental health. *Trials*. 2017;18:143.
5. Hooft L, Korevaar DA, Molenaar N, Bossuyt PM, Scholten RJ. Endorsement of ICMJE's clinical trial registration policy: A survey among journal editors. *Neth J Med*. 2014;72:349–55.

6. Weber WE, Merino JG, Loder E. Trial registration 10 years on. *BMJ*. 2015;351, h3572.
7. Scott A, Rucklidge JJ, Mulder RT. Is mandatory prospective trial registration working to prevent publication of unregistered trials and selective outcome reporting? An observational study of five psychiatry journals that mandate prospective clinical trial registration. *PLoS ONE*. 2015;10, e0133718.
8. Lancee M, Lemmens CMC, Kahn RS, Vinkers CH, Luyck JJ. Outcome reporting bias in randomized-controlled trials investigating antipsychotic drugs. *Transl Psychiatry*. 2017;7, e1232.
9. Bradley HA, Rucklidge JJ, Mulder RT. A systematic review of trial registration and selective outcome reporting in psychotherapy randomized controlled trials. *Acta Psychiatr Scand*. 2017;135:66–75.
10. De Vries YA, Roest AM, Beijers L, Turner EH, de Jonge P. Bias in the reporting of harms in clinical trials of second-generation antidepressants for depression and anxiety: A meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016;26:1752–9.
11. Hughes S, Cohen D, Jaggi R. Differences in reporting serious adverse events in industry sponsored clinical trial registries and journal articles on antidepressant and antipsychotic drugs: A cross-sectional study. *BMJ Open*. 2014;4, e005535.
12. Becker JE, Krumholz HM, Ben-Josef G, Ross JS. Reporting of results in ClinicalTrials.gov and high-impact journals. *JAMA*. 2014;311:1063–5.
13. 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.
14. Odutayo A, Altman DG, Hopewell S, Shakir M, Hsiao AJ, Emdin CA. Reporting of a publicly accessible protocol and its association with positive study findings in cardiovascular trials (from the Epidemiological Study Of Randomized Trials [ESORT]). *Am J Cardiol*. 2015;116:1280–3.
15. Mathieu S, Chan AW, Ravaud P. Use of trial register information during the peer review process. *PLoS One*. 2013;356, e59910.
16. Chauvin A, Ravaud P, Baron G, Barnes C, Boutron I. The most important tasks for peer reviewers evaluating a randomized controlled trial are not congruent with the tasks most often requested by journal editors. *BMC Med*. 2015;356:158.
17. Dal-Ré R, Caplan AL. Journal editors impasse with outcome reporting bias. *Eur J Clin Invest*. 2015;45:895–8.
18. ALLEA All European Academies. The European code of conduct for research integrity. Revised edition. Berlin, 2017 [consultado 31 Ene 2018]. Disponible en: https://ec.europa.eu/research/participants/data/ref/h2020/other/hi/h2020-ethics_code-of-conduct_en.pdf
19. Ioannidis JP, Caplan AL, Dal-Ré R. Outcome reporting bias in clinical trials: Why monitoring matters. *BMJ*. 2017;356, j408.
20. Goldacre B, Drysdale H, Dale A, Hartley P, Milosevic I, Slade E, et al. The COMPare project. Tracking switched outcomes in clinical trials [consultado 31 Ene 2018]. Disponible en: <http://compare-trials.org/>
21. Hopewell S, Witt CM, Linde K, Icke K, Adedire O, Kirtley S, et al. Influence of peer review on the reporting of primary outcome(s) and statistical analyses of randomised trials. *Trials*. 2018;19:30.
22. Bik EM, Casadevall A, Fang FC. The prevalence of inappropriate image duplication in biomedical research publications. *MBio*. 2016;7, pii: e00809-16.
23. McCook, A. Job alert: Biology society hiring editors to screen images. *Retraction Watch*. 21 April 2017 [consultado 31 Ene 2018]. Disponible en: <http://retractionwatch.com/2017/04/21/job-alert-biology-society-hiring-editors-screen-images/>
24. Koppers L, Wormer H, Ickstadt K. Towards a systematic screening tool for quality assurance and semiautomatic fraud detection for images in the life sciences. *Sci Eng Ethics*. 2017;23:1113–28.