

Editorial

Medwave 2013;13(10):e5846 doi: 10.5867/medwave.2013.10.5846

Por qué la Declaración de Helsinki ahora recomienda registrar los ensayos clínicos, y publicar y difundir los resultados de la investigación

Why the Helsinki Declaration now encourages trial registration, and publication and dissemination of the results of research

Autores: Vivienne C. Bachelet⁽¹⁾, Gabriel Rada^(2,3,4)

Filiación:

⁽¹⁾ Editora jefe, *Medwave*

⁽²⁾ Programa de Salud Basada en Evidencia, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

⁽³⁾ Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

⁽⁴⁾ Fundación Epistemonikos

E-mail: vbachelet@medwave.cl

Citación: Bachelet VC, Rada G. Why the Helsinki Declaration now encourages trial registration, and publication and dissemination of the results of research. *Medwave* 2013;13(10):e5846 doi: 10.5867/medwave.2013.10.5846

Fecha de publicación: 15/11/2013

La Asociación Médica Mundial (AMM) se reunió para la 64ª Asamblea General en Fortaleza, Brasil, en octubre de este año, y emitió una [actualización](#) de la Declaración de Helsinki "Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos". Vale la pena comentar la enmienda que aprobó la asamblea, ya que está en línea con otros artículos que hemos publicado en la *Revista*¹⁻⁴ acerca de la transparencia en los ensayos clínicos.

La primera versión de la Declaración de Helsinki fue redactada en 1964 en Finlandia como resultado de la reunión de la AMM. Su objetivo era otorgar un marco de principios éticos aplicable en el contexto de la investigación en seres humanos. La declaración regula una amplia gama de dimensiones propias de la investigación biomédica y procura cautelar la dignidad de los pacientes que participan como sujetos de investigación, así como la conducta más general del equipo de investigadores. La declaración ha sido objeto de varias adaptaciones a lo largo de los años, y en el contexto de esta última actualización se han incorporado dos nuevos párrafos de crucial importancia debido a su alineamiento con esfuerzos mundiales para aumentar la transparencia en la investigación clínica. Se trata de los párrafos 35 y 36 incluidos bajo el título "Inscripción y publicación de la investigación y difusión de resultados".

En su más reciente libro, Ben Goldacre⁵ muestra en términos muy didácticos cómo se conducen los ensayos clínicos. Con la intención de exagerar los beneficios y minimizar los riesgos del medicamento en estudio, la industria ha refinado la comunicación de estos ensayos, lo

que hoy está en entredicho. Es tal el cuestionamiento actual sobre la capacidad de la investigación de entregarnos respuestas confiables con respecto a qué sirve y qué no, que algunos investigadores han llegado a afirmar que todo lo que sabemos podría ser falso⁶. Dado que la gran mayoría de los ensayos clínicos publicados son financiados por la industria farmacéutica, estos ensayos son los que tienen mayor difusión y condicionan la práctica clínica y la prescripción. Existe una vasta literatura que ha estudiado la distorsión entre lo publicado y lo realizado, y también existe evidencia – aunque menos- acerca de la discrepancia entre lo planificado inicialmente y eventualmente consignado en el registro de investigación, y lo realmente realizado⁷.

Una primera distorsión se llama *outcome reporting bias*, que podríamos libremente traducir como sesgo por reporte selectivo de los desenlaces, y alude al hecho que los autores cambian la pregunta del estudio en la fase de análisis de datos, es decir, después de haber terminado el estudio⁷⁻⁹. En otras palabras, se realizan cambios *post hoc* de los desenlaces primarios o secundarios, de las estrategias de análisis estadístico, de los subgrupos para analizar, etcétera, con el fin de manipular la investigación científica para dar por comprobadas hipótesis que fueron postuladas oportunamente una vez conocidos los datos.

Una segunda distorsión la constituye el sesgo de publicación, y alude al hecho que la literatura biomédica contiene abundantes reportes de resultados de investigación clínica que suelen ser favorables a la intervención o magnifican los beneficios¹⁰⁻¹⁵. Por otra

parte, son menos los artículos que reportan resultados negativos o no concluyentes. Parte de la responsabilidad la tienen las principales revistas biomédicas de alto factor de impacto, que explícitamente han aceptado para publicación sólo aquello que es novedoso y de resultado positivo. De esta manera, se instala en la evidencia una deformación estructural con impacto fundamental sobre las revisiones sistemáticas y los metanálisis, herramientas esenciales en la toma de decisiones en salud. Si la base sobre la que se analiza la evidencia está sesgada, así estará también su conclusión. Dicho en otras palabras, además de estar bien hechas, las revisiones sistemáticas necesitan de buenos ensayos para producir evidencia confiable.

¿Qué es lo nuevo en la declaración de Helsinki?

El párrafo 35 indica que los ensayos clínicos deben estar registrados en una base de datos públicamente accesible, *antes del reclutamiento del primer participante*. Esto significa que no es aceptable a partir de ahora que el registro sea retrospectivo, es decir, después de haber iniciado el trabajo de campo. El propósito de esta disposición es que la investigación se realice en concordancia con el método científico, y con fines científicos (corroboración o refutación de hipótesis).

El párrafo 36 señala que los investigadores tienen el deber de dar a conocer los resultados de todas las investigaciones realizadas en seres humanos, independiente del resultado. La comunicación debe ser completa y transparente, y debe incluir las fuentes de financiamiento y los conflictos de intereses. Notablemente, el párrafo cierra con un llamado de atención a las revistas, ya que se les instruye a no aceptar manuscritos que no se encuentren en conformidad con estas recomendaciones. El propósito de esta disposición es que el reporte científico sea completo y transparente, permitiendo así que otros grupos repliquen la investigación para corroborar o refutar los resultados previamente comunicados.

Alineados con esta tendencia se encuentra la revista *BMJ*, que recientemente publicó un artículo en que señala la importancia de "recuperar" ensayos antiguos¹⁶. En buenas cuentas, las autoras del editorial (editoras de *BMJ* y de *PLoS Medicine*) dicen que verían con buenos ojos que investigadores independientes analicen datos primarios de ensayos invisibles o abandonados, y que sus revistas estén disponibles para aceptar estos manuscritos. Otras revistas de alto impacto no han seguido este camino y han guardado silencio al respecto.

La publicación es un deber moral y ético¹⁷. Es un deber moral porque no se hace un bien a la sociedad al distorsionar, ocultar o engañar sobre los resultados de la investigación clínica. Y es un deber ético porque miles y miles de pacientes a lo largo de cientos de años han consentido a ser objeto de estudio sobre el entendido que la donación de sí mismo podría favorecer a otros seres humanos o futuras generaciones. Cuando la industria esconde los resultados que no son atractivos para sus

intereses, está defraudando la confianza que estas personas depositan en ellos. Ningún paciente querría ser sometido a pruebas invasivas, molestias y experimentaciones, si no fuera para que se realice ciencia, se publique, y sea corroborada posteriormente por otros científicos. ¿Qué dirían estos pacientes si se enteraran que una gran parte de los ensayos en que han participado nunca han visto la luz del día?

Por otra parte, gobiernos y patrocinadores públicos también están llamados a ser estrictos a la hora de asegurar que toda investigación o estudio realizado con fondos públicos sea publicado o esté disponible en el ámbito público. Por ejemplo, en Chile existe la [Ley de Transparencia](#), la que permitió saber que la Comisión Nacional de Investigación, Ciencia y Tecnología (CONICYT) de Chile no dispone de un listado completo de publicaciones asociadas a los proyectos de investigación financiados entre 2005 y 2010, por lo que no se puede corroborar que la investigación científica en Chile financiada por Presupuesto General de la Nación haya concluido en una publicación tal como indican las bases de dichos concursos. En otro ámbito, los estudios de evaluación de tecnologías sanitarias o las revisiones sistemáticas que han sido comisionadas por el Ministerio de Salud de Chile deberían estar disponibles para el público, así como para otros gobiernos que pudieran tener interés en acceder a estos documentos.

Volviendo al tema de los ensayos clínicos, a partir de ahora no se deberían publicar ensayos terapéuticos que no hayan sido previamente incluidos en un registro público, como el [International Clinical Trials Registry Platform](#) de la Organización Mundial de la Salud. Algunas revistas están yendo más allá y están exigiendo que sus autores se comprometan a facilitar datos primarios de los ensayos ante requerimientos razonables y fundados. Una campaña en este sentido que está cobrando mucha fuerza e influencia es la de [AllTrials-All trials registered and results reported](#), a la cual *Medwave* adhiere (véase logo de la campaña al costado derecho). Más aún, la *European Medicines Agency* (EMA), equivalente a la FDA (*Food and Drug Administration*), ha comunicado que a partir de enero del próximo año [hará públicos todos los datos de los ensayos clínicos](#). Como se puede ver, ya no hay vuelta atrás en esta marcha hacia la transparencia de la investigación clínica.

Los países de nuestra región no son líderes en investigación clínica, pero sí somos utilizados como centros de reclutamiento de pacientes para los ensayos de la industria farmacéutica. Hasta ahora la tradición ha sido obedecer a lo que la industria nos dice que debemos hacer, sin cuestionar quién es dueño de los datos ni cómo se conduce la investigación o si se publican o no los resultados. Es muy importante que todos los involucrados, incluyendo entidades regulatorias, cuerpos académicos, comités de bioética, autores, investigadores, editores, grupos de pacientes, entre otros, tomen conciencia de la importancia de este tema, se hagan cargo, y generen nuevos escenarios para que la evidencia sobre la cual estamos tomando decisiones esté completa. Lograr

respuestas a nuestras preguntas sanitarias lo más ajustadas a la verdad es un deber cívico. La construcción de esa base de evidencia es responsabilidad de todos.

Notas

Conflictos de intereses

En su función de directora ejecutiva de Medwave Estudios Limitada, VCB señala haber estado a cargo de la realización de revisiones sistemáticas y evaluaciones de tecnologías sanitarias para el Servicio Nacional de Prevención y Rehabilitación de Drogas y Alcohol, el Ministerio de Desarrollo Social, y el Ministerio de Salud de Chile, ninguno relacionado con el artículo enviado.

GR declara no tener potenciales conflictos de intereses en relación a este artículo.

Referencias

1. Araujo M. Transparency in clinical trials. *Medwave* 2013;13(4):e5670. | [CrossRef](#) |
2. Bachelet VC. A tale of harm, waste and deception: how big pharma has undermined public faith in trial data disclosure and what we can do about it. *Medwave* 2013;13(4):e5671. | [CrossRef](#) |
3. Bachelet VC. Missing clinical trial data, but also missing publicly-funded health studies. *Medwave* 2013;13(6):e5740. | [CrossRef](#) |
4. Rada G. The requirement to disclose individual patient data in clinical studies will bring down the wall behind which the pharmaceutical industry hides the truth: the Kerkopoporta is ajar. *Medwave* 2013;13(5):e5735. | [CrossRef](#) |
5. Goldacre B. *Bad pharma: how drug companies mislead doctors and harm patients*. New York: Faber and Faber Inc, 2012.
6. Ioannidis, JP. Why most published research findings are false. *PLoS Med*. 2005 Aug;2(8):e124. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
7. Chan AW, Hróbjartsson A, Haahr MT, Gøtzsche PC, Altman DG. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA*. 2004 May 26;291(20):2457-65. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
8. McGauran N, Wieseler B, Kreis J, Schüler YB, Kölsch H, Kaiser T. Reporting bias in medical research - a narrative review. *Trials*. 2010 Apr 13;11:37. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
9. Dwan K, Gamble C, Williamson PR, Kirkham JJ; Reporting Bias Group. Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias - an updated review. *PLoS One*. 2013 Jul 5;8(7):e66844. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
10. Kavvoura FK, Liberopoulos G, Ioannidis JP. Selection in reported epidemiological risks: an empirical assessment. *PLoS Med*. 2007 Mar;4(3):e79. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
11. Scherer RW, Langenberg P, von Elm E. Full publication of results initially presented in abstracts. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Apr 18;(2):MR000005. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
12. Hopewell S, Loudon K, Clarke MJ, Oxman AD, Dickersin K. Publication bias in clinical trials due to statistical significance or direction of trial results. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21;(1):MR000006. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
13. Song F, Parekh S, Hooper L, Loke YK, Ryder J, Sutton AJ, et al. Dissemination and publication of research findings: an updated review of related biases. *Health Technol Assess*. 2010 Feb;14(8):iii, ix-xi, 1-193. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
14. Song F, Hooper L, Loke YK. Publication bias: what is it? How do we measure it? How do we avoid it? *Open Access Journal of Clinical Trials*. 2013 Jul;5:71-81. | [CrossRef](#) |
15. Chase, Jonathan M. The shadow of bias. *PLoS Biol*. 2013 Jul;11(7):e1001608. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
16. Loder E, Godlee F, Barbour V, Winker M; PLOS Medicine editors. Restoring the integrity of the clinical trial evidence base. *BMJ*. 2013 Jun 13;346:f3601. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
17. Moher D. Reporting research results: a moral obligation for all researchers. *Can J Anaesth*. 2007 May;54(5):331-5. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

Correspondencia a:

Villaseca 21, Of. 702
Ñuñoa
Santiago
Chile



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.