



## Artículo Especial

Artículo español

# La cara oculta de la investigación.

## The far side of investigation.

Ángeles Franco-López<sup>1</sup>, Ignacio Jáuregui-Lobera<sup>2</sup> y Jesús M. Culebras<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Radiología, Hospital Universitario del Vinalopó, Elche, Alicante. España

<sup>2</sup> Instituto de Ciencias de la Conducta y Universidad Pablo de Olavide de Sevilla. España

<sup>3</sup> De la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid y del IBIOMED, Universidad de León. Director de *The Journal of Negative & No Positive Results*. España

### Resumen

En EEUU la ley exige que se publiquen los resultados de todos los ensayos clínicos en un plazo máximo de doce meses. La realidad es que aproximadamente el 50% de los ensayos clínicos quedan sin publicar. Esto constituye un grave problema porque no se puede progresar de manera óptima en el descubrimiento y desarrollo de nuevas terapias si no hay transparencia en los ensayos clínicos. Powell Smith y Goldcare han puesto a punto una herramienta informática, *The Trials Tracker* (El controlador de ensayos), que identifica automáticamente los ensayos clínicos acabados de los promotores, detecta los que no son publicados y hace estadística sobre la incidencia. Esta herramienta permite desenmascarar a los que con mayor frecuencia ocultan resultados negativos.

### Palabras clave

Ensayos; ética.

### Abstract

According to American law, the results of all clinical trials must be published within twelve months. The situation is that 50% of all clinical trials are not published. This is a major problem because it is not possible to progress adequately towards the discovery and development of new therapies if there is no transparency in the results. Powell Smith and Goldcare have developed a new informatics tool, the *Trials Tracker*, which identifies automatically all concluded clinical trials, determines which of them have not been published and makes statistics. This tool allows disclosing the sponsors that hide their negative results.

### KEYWORDS

Trials; ethics

La declaración de Helsinki de 2013 establece en su párrafo 35 que todo estudio de investigación con seres humanos debe ser inscrito en una base de datos disponible al público antes de aceptar a la primera persona. El párrafo 36 de dicha declaración indica que los investigadores, autores, auspiciadores, directores y editores todos tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación y difusión de los resultados de su investigación. Añade también que se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público<sup>1</sup>. No se puede progresar de manera óptima en el descubrimiento y desarrollo de nuevas terapias si no hay transparencia en los ensayos clínicos

Los ensayos clínicos son la mejor manera, a la par que imprescindible, para saber si una terapia es eficaz y segura. Habitualmente involucran a miles de personas, pacientes y/o voluntarios sanos, y se tardan años en completar<sup>2</sup>. Sin embargo, sigue siendo un hecho que los resultados negativos quedan sin publicar el doble de veces que los positivos.

Conocer esta normativa no ha sido óbice para que nos haya impresionado profundamente el informe titulado *Who's not sharing their trial results?* (<https://trialstracker.ebmdatalab.net/#/>)<sup>2</sup>

Este documento, actualizado en octubre 2016, proporciona información exhaustiva sobre los promotores que no han publicado proyectos financiados por ellos.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [culebras@jonnpr.com](mailto:culebras@jonnpr.com) (Jesús M. Culebras).

Recibido el 27 de marzo de 2017; aceptado el 4 de abril de 2017.



El informe al que hacemos referencia incluye todos los ensayos clínicos registrados entre enero 2006 y diciembre 2015. Desde enero 2006 las empresas promotoras han registrado 25.927 ensayos clínicos, de los cuales 11.714 (45,2%) no han sido publicados (Tablas 1-4).

Tabla 1. Los cinco promotores con mayor número de ensayos clínicos no publicados. Datos de TrialsTracker, 20/10/2016.			
Nombre del promotor	Ensayos clínicos no publicados	Ensayos clínicos realizados	Porcentaje de ensayos clínicos no publicados
Sanofi	285	435	66%
Novartis Pharmaceuticals	201	534	38%
National Cancer Institute (NCI)	194	558	35%
Assistance Publique - Hôpitaux de Paris	186	292	64%
GlaxoSmithKline	183	809	23%

Tabla 2.- Los cinco promotores con mayor número de ensayos clínicos realizados. Datos de TrialsTracker, 20/10/2016.			
Nombre del promotor	Ensayos clínicos no publicados	Ensayos clínicos realizados	Porcentaje de ensayos clínicos no publicados
GlaxoSmithKline	183	809	23%
Merck Sharp & Dohme Corp.	125	612	20%
National Cancer Institute (NCI)	194	558	35%
Novartis Pharmaceuticals	201	534	38%
Pfizer	62	471	13%

Tabla 3. - Los cinco promotores con mayor número de ensayos clínicos sin publicar. Datos de TrialsTracker, 20/10/2016.			
Nombre del promotor	Ensayos clínicos no publicados	Ensayos clínicos realizados	Porcentaje de ensayos clínicos no publicados
Ranbaxy Laboratories Limited	35	35	100%
Nanjing Medical University	32	35	91%
Rambam Health Care Campus	27	30	90%
Isfahan University of Medical Sciences	44	49	90%
City of Hope Medical Center	39	44	89%

Tabla 4.- Los cinco promotores con el menor número de ensayos clínicos sin publicar. Datos de TrialsTracker, 20/10/2016.			
Nombre del promotor	Ensayos clínicos no publicados	Ensayos clínicos realizados	Porcentaje de ensayos clínicos no publicados
Shire	0	96	0%
Colgate Palmolive	1	32	3%
Bristol-Myers Squibb	5	115	4%
Eli Lilly and Company	15	292	5%
Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.	3	58	5%

A la vista de estos números da la sensación de que las recomendaciones de la declaración de Helsinki 2013 son simplemente una declaración de intenciones y no una normativa de obligado cumplimiento. Hay evidencia de que los resultados de ensayos clínicos son rutinariamente retenidos del alcance de los médicos, investigadores y pacientes en una cifra que ronda el 50%<sup>3</sup>. Ahora que los datos están a la vista con la herramienta publicada por Powell-Smith y Goldacre no habrá lugar a mantener en el anonimato los resultados negativos. De hecho, el vicepresidente de los EEUU, Joe Biden ha amenazado con suprimir la financiación para investigación a aquellos investigadores que no publiquen sus resultados.<sup>4</sup>

En publicaciones anteriores se ha puesto de manifiesto que los estudios “negativos” o “con resultado no significativo” tienen doble probabilidad de quedar sin publicar<sup>5</sup>. En EEUU la legislación establecida en 2007 por la FDA (<http://www.fda.gov/Regulatory-information/Legislation/SignificantAmendmentsToTheFDCAAct/FoodandDrugAdministrationAmendmentsActof2007/default.htm>) que exige la publicación de todos los resultados de ensayos clínicos en *clinicaltrials.gov* en plazo máximo de 12 meses ha sido ignorada y solo se cumple en una de cada cinco ocasiones. Aunque la FDA tiene derecho a imponer multa de 10.000 \$ al día a los infractores de esta norma, nunca se ha aplicado.<sup>4,6</sup>

Hasta la fecha, el control de la falta de publicación de ensayos concluidos tenía que hacerse de forma manual. Ahora la herramienta informática, *The Trials Tracker* (El controlador de ensayos) de Powell Smith y Goldcare identifica automáticamente los ensayos clínicos acabados anotando los que no se publican y hace estadística sobre la incidencia. Esta herramienta permite desenmascarar a los que con mayor frecuencia ocultan resultados negativos al tiempo que les da la oportunidad de publicar sus resultados para mejorar la posición<sup>2</sup>. En *The Trials Tracker* se actualizan automáticamente los datos, con lo que tanto los usuarios como los promotores y las autoridades tienen cumplida y actual información del problema. (Tablas 1-4) y Figura 1.



Figura 1. Captura de pantalla con datos de TrialsTracker (<https://trialstracker.ebmdatalab.net/>.)

Los ensayos clínicos promovidos por empresas farmacéuticas obtienen habitualmente resultados favorables para la compañía. En un artículo publicado en 2007 en *Plos Medicine* los investigadores estudiaron todos los artículos publicados sobre estatinas, droga utilizada para reducir los niveles de colesterol. De los 192 estudios analizados, los que estaban financiados por compañías farmacéuticas tenían resultados más favorables en una proporción de veinte a uno.

### Outcome Switching (Manipulación de resultados)

El Outcome Switching<sup>7,8</sup> o manipulación de resultados constituye un problema de grandes proporciones. Cuando un investigador inicia un proyecto debe identificar previamente los resultados esperados más interesantes. La intención es que no se publiquen únicamente los resultados favorables y se ignoren resultados que no sean interesantes para los investigadores.

Un ejemplo paradigmático es el estudio sobre el ensayo clínico de SmithKline Beecham's sobre paroxetina e imipramina en 2001<sup>9</sup>. Concluían que estas drogas eran más ventajosas que el placebo en adolescentes con depresión mayor monopolar. La revisión del estudio<sup>10</sup>, tomando en consideración otros no publicados, invisibles o abandonados, demostró que ninguna de las drogas era eficaz frente al trastorno monopolar, habiendo con ambas efectos colaterales indeseados, incluyendo deseos de suicidio. Este estudio puso de manifiesto la necesidad de hacer públicos los datos primarios y los protocolos para fortalecer el rigor de la evidencia. De hecho, la revisión sistemática de Barbu et al. concluía, a propósito de paroxetina, que en adultos con depresión moderada y severa este antidepresivo no era superior a placebo en eficacia global<sup>11</sup>. Es importante destacar que esta revisión incluía estudios publicados y "no publicados".

En el estudio *Project Compare*<sup>7</sup>, de 37 ensayos clínicos analizados solamente en nueve se publicaban los resultados correctamente. Los 58 restantes mostraban gran cantidad de manipulación de resultados, con silenciamiento de datos: un total de 301 resultados fueron obviados. Del mismo modo, hubo 357 nuevos resultados añadidos de forma silenciosa. En definitiva, cada ensayo clínico publicaba únicamente el 62% de sus resultados previamente especificados al tiempo que añadía subrepticamente 5,3 nuevos resultados.

De las 58 cartas al director recibidas con posterioridad para alertar de los errores en los datos se publicaron solamente 6. Dieciséis cartas fueron rechazadas de entrada y otras 31 cartas no se habían publicado después de cuatro semanas (Tablas 5 y 6).

Tabla 5.- Resumen de los datos obtenidos en el estudio Project Compare			
Ensayos clínicos analizados	Ensayos clínicos correctos	Resultados no publicados	Nuevos resultados añadidos de forma silenciosa
67	9	301	357

Tabla 6.- Destino final de las cartas al director analizadas en el Project Compare			
Cartas enviadas	Cartas publicadas	Cartas no publicadas después de 4 semanas	Cartas rechazadas por el director
58	6	31	16

## Referencias

1. Culebras JM. Dos malas noticias. JONNPR. 2016;1(4):123-124 123 DOI: 10.19230/jonnpr.2016.1.4.1017
2. Anna Powell-Smith, Ben Goldacre. The TrialsTracker: Automated ongoing monitoring of failure to share clinical trial results by all major companies and research institutions [version 1; referees: 2 approved]. F1000Research 2016, 5:2629 Last updated: 06 JAN 2017
3. Schmucker C, Schell LK, Portalupi S, et al.: Extent of Non-Publication in Cohorts of Studies Approved by Research Ethics Committees or Included in Trial Registries. PLoS One. 2014; 9(12): e114023.
4. Joe Biden: Agencies don't report clinical trials should lose funds. STAT. 2016. [https://www.reddit.com/r/Health/comments/4qhqi9/joe\\_biden\\_agencies\\_dont\\_report\\_clinical\\_trials/](https://www.reddit.com/r/Health/comments/4qhqi9/joe_biden_agencies_dont_report_clinical_trials/)
5. Song F, Parekh S, Hooper L, et al.: Dissemination and publication of research findings: an updated review of related biases. Health Technol Assess. 2010; 14(8): iii,ix–xi, 1–193.
6. Patients endangered as law is ignored. STAT. 2015.
7. Slade E., H. Drysdale, B. Goldacre. "Discrepancies Between Prespecified and Reported Outcomes." BMJ 11 November 2015. <http://www.bmj.com/content/351/bmj.h5627/rr-12>
8. Weston, J., K. Dwan, D. Altman, M. Clarke, C. Gamble, S. Schroter, P. Williamson, and J. Kirkham. "Feasibility study to examine discrepancy rates in prespecified and reported outcomes in articles submitted to The BMJ." BMJ Open 2016;6:4 e010075 doi:10.1136/bmjopen-2015-010075; <http://bmjopen.bmj.com/content/6/4/e010075>
9. SmithKline Beecham. A multi-center, double-blind, placebo controlled study of paroxetine and imipramine in adolescents with unipolar major depression –acute phase, Final clinical report. [www.gsk.com/media/389566/depression\\_329\\_full.pdf](http://www.gsk.com/media/389566/depression_329_full.pdf).
10. Joanna Le Noury, John M Nardo, David Healy, Jon Jureidini, Melissa Raven, Catalin Tufanaru, Elia Abi-Jaoude. Restoring Study 329: efficacy and harms of paroxetine and imipramine in treatment of major depression in adolescence BMJ 2015; 351 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.h4320> (Published 16 September 2015)
11. Barbui C, Furukawa TA, Cipriani A. Effectiveness of paroxetine in the treatment of acute major depression in adults: a systematic re-examination of published and unpublished data from randomized trials. CMAJ 2008;178(3):296-305