

EDITORIAL

EL REGISTRO DE ENSAYOS CLÍNICOS Y EL FENÓMENO DE LAS INVESTIGACIONES «YA QUE»

Hace 43 años se discutía en la Asamblea Médica Mundial los principios éticos de la investigación con seres humanos que se plasmaron en un documento conocido desde entonces como la Declaración de Helsinki. Con esta iniciativa y sus revisiones se consideró que las investigaciones habían dado un gran paso para proteger los seres humanos que participaban en los ensayos clínicos, esenciales en la generación del conocimiento de la salud y la enfermedad. Estos principios quedaron definidos en el Informe Belmont: autonomía, respeto y beneficencia.

Después de 30 años de la declaración de Helsinki, nuevas críticas a las investigaciones partían de la sociedad por vergonzosos episodios como la comprobación de datos espurios en los resultados de ensayos clínicos de gran magnitud¹, que confirmaban la necesidad de registrar los protocolos en bases de datos públicas antes de iniciar el ensayo clínico². Ocultar informes sobre reacciones adversas, los resultados de experimentos que no se publican por ser desfavorables al patrocinador, los cambios al protocolo que no son autorizados por los comités de ética en investigación y la duplicación de publicaciones sobre un mismo estudio, son algunos ejemplos de actitudes poco éticas de los investigadores o de los patrocinadores.

Las revistas médicas no pueden comunicar todos los resultados de investigaciones que se someten al proceso editorial y existe una tendencia a publicar los artículos que informan un hallazgo positivo³. Al excluir las investigaciones no publicadas en los meta-análisis, se pueden afectar los beneficios de una intervención en un rango de una reducción de 28% hasta un incremento de 24%⁴. Esto distorsiona la evidencia científica, arriesga a los pacientes y es un desaire para todos los voluntarios que se sometieron a los estudios con la convicción de ayudar a sus semejantes. Adicionalmente, los comités de ética avalan las propuestas de investigación y su desarrollo, pero, no tienen influencia en la publicación de los resultados.

En este panorama, se ha promovido el registro de los protocolos y sus resultados en bases de datos públicas que permitan verificar el cumplimiento de los objetivos, evitar la repetición de experimentos clínicos y ser tenidos en cuenta en las revisiones sistemáticas, aunque no se hayan publicado. Las críticas a estos sistemas son diversas y válidas, en cierta medida; sin embargo, los resultados dependerán de los esfuerzos conjuntos de todos los participantes en los procesos de investigación. Los comités de ética deben promover y, posiblemente, exigir este registro en el momento de analizar la propuesta; las entidades reguladoras deben requerirlo en la solicitud de aprobación de un medicamento o equipo médico y los editores al autorizar la publicación de un artículo en las revistas científicas.

Los editores de las revistas afiliadas al Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE por sus siglas en inglés) han declarado su exigencia de tal registro; esta actitud hace suponer que la tendencia será universal⁵. Existen varios sitios para realizar este registro con grados diferentes de desarrollo, entre los cuales se destacan www.clinicaltrials.gov patrocinado por la *United States National Library of Medicine*; www.controlled-trials.com sostenido por *Biomed*

Central Limited en Europa; y en Latinoamérica se puede contar con www.latinrec.org respaldado por la *International Clinical Epidemiology Network* (INCLEN), la Universidad Javeriana de Colombia y el Instituto de Investigaciones de la Clínica Reina Sofía con el apoyo del Centro Iberoamericano de la Colaboración Cochrane.

Colombia Médica, como miembro del ICMJE, solicitará el registro del protocolo de investigación en alguna de las bases de datos públicas, de todos los ensayos clínicos que hayan sido aprobados por los comités de ética en investigación a partir de junio 1 de 2006, como requisito para comenzar el proceso editorial de los manuscritos enviados a la revista. Se puede consultar la Declaración de Ottawa para conocer los principios del registro de ensayos clínicos y verificar si el protocolo que se plantea se puede registrar⁶.

Se espera que este esfuerzo conduzca a la debida transparencia de las investigaciones científicas que merece la sociedad. En lo personal, es de esperar que se encuentren menos investigaciones «ya que», que significa: *Ya que* no se cumplió el objetivo original, se publican resultados con mínima transcendencia.

Mauricio Palacios, M.D., M.Sc.

Presidente Comité Institucional de Revisión de Ética Humana
Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia
e-mail: maopalacios@yahoo.com

Jorge Hernán Ramírez, M.D., M.Sc.

Profesor Asistente, Departamento de Ciencias Fisiológicas,
Escuela de Ciencias Básicas, Facultad de Salud,
Universidad del Valle
e-mail: jorgehramirez31@yahoo.com

REFERENCIAS

1. Jureidini JN, Doecke CJ, Mansfield PR, Haby MM, Menkes DB, Tonkin AL. Efficacy and safety of antidepressants for children and adolescents. *BMJ* 2004; 328: 879-883.
2. Horton R, Smith R. Time to register randomised trials. *Lancet* 1999; 354: 1138-1139.
3. Sutton AJ, Duval SJ, Tweedie RL, Abrams KR, Jones DR. Empirical assessment of effect of publication bias on meta-analyses. *BMJ* 2000; 320:1574-1577.
4. Reveiz L, Delgado MB, Urrutia G, Ortiz Z, Garcai-Dieguez M, Marti-Carvajal A, et al. The Latin American ongoing clinical trial register (LATINREC). *Pan Am J Public Health* 2006; 19: 417-422.
5. DeAngelis C, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, et al. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med* 2004; 351:1250-1251.
6. Krleza-Jeric K, Chan A, Dickersin K, Sim I, Grimshaw J, Gluud C. Principles for international registration of protocol information and results from human trials of health related interventions: Ottawa Statement (part 1). *BMJ* 2005; 330: 956-958.

EDITORIAL

CLINICAL TRIALS REGISTRATION AND THE «INSTEAD OF» RESEARCH PHENOMENON

Ethical principles for research in human beings were discussed 43 years ago in the *World Medical Assembly* and they were written down into a document, known since then as the *Helsinki Declaration*. With their initiative and revisions, it was considered that research has taken a big step in the protection of human beings who are participate in clinical trials which are essentials in the generation of knowledge about health and disease. These principles were defined in the *Belmont Report*: Autonomy, respect, and beneficence.

Thirty years after the *Helsinki Declaration*, new critics to human research originate in the society due to embarrassing episodes like data distortion in large clinical trials¹, confirming the need to register protocols in public databases before starting any research in humans². Hidden data about adverse drug reactions, the unfavorable results for sponsors of unpublished research, unauthorized protocol modifications by researchers without ethical committees consent, and the duplication of papers obtained by the same researchers are examples of unethical attitudes of researchers and sponsors.

Medical journals cannot publish the results of all submitted research, and there is a trend towards the publication of papers with positive results³. Excluding unpublished research in meta-analyses could affect the benefits of any intervention from a reduction of 28% to an increment of 24%⁴. This incident affects scientific evidence, puts the patients at risks, and is disappointing to all the volunteers in clinical trials with the conviction to serve the humanity. Additionally, ethical committees approve research proposals and regulate their progress, but they cannot control the publication of their results.

In these circumstances, the registry of clinical trials protocols has been promoted as well as their results in public databases, which could be used to verify objectives, avoid duplicate clinical experiments and be adopted for systematic reviews, even if the results are not published. The critics to these systems are diverse and valid in some circumstances; however, their results will depend on the joint efforts of each of the participants in the research processes. The ethical committees must promote and request this registry at the time of protocol approval; the regulatory entities must demand it in the case of solicitation for approval of a new drug or medical equipment; and the editors at the time of article submission to scientific journals.

The editors of the journals affiliated to the *International Committee of Medical Journals Editors* (ICMJE) declared their demand of trial registration, which makes the assumption that this tendency will be universal. There are various sites to make this registry, each one with different grades of development. Among those are recognized www.clinicaltrials.gov sponsored by the *United States National Library of Medicine*, www.controlled-trials.com sponsored by *Biomed Central Limited* in Europe, and in Latin America www.latinrec.org hosted by the *International Clinical Epidemiological Network*

(INCLLEN), *Universidad Javeriana* from Colombia, and the *Instituto de Investigaciones de la Clínica Reina Sofía* with the support of the *Centro Iberoamericano de la Colaboración Cochrane*.

Colombia Médica, as a member of the ICMJE, will request clinical trial proof of registration in at least one public database of the protocol approved by ethical committees on or after June 1 2006 as a requisite to start the editorial process of submitted manuscripts. The Ottawa Declaration could be used to review the principles of clinical trials registry and to verify if the proposed protocol needs to be listed in public records⁶.

It is hoped that these efforts will mean the transparency of scientific research deserved by the society. In personal terms, we hope to find less «Instead of» kind of research, which means: results with minimal transcendence are published instead of the unaccomplished principal outcome.

Mauricio Palacios, M.D., M.Sc.

President of the Institutional Committee for Revision of Human Ethics, Health Faculty, Universidad del Valle
e-mail: maopalacios@yahoo.com

Jorge Hernán Ramírez, M.D., M.Sc.

Assistant Professor, Department of Physiological Sciences Health Faculty, Universidad del Valle
e-mail: jorgehramirez31@yahoo.com

REFERENCES

1. Jureidini JN, Doeckel CJ, Mansfield PR, Haby MM, Menkes DB, Tonkin AL. Efficacy and safety of antidepressants for children and adolescents. *BMJ* 2004; 328: 879-883.
2. Horton R, Smith R. Time to register randomised trials. *Lancet* 1999; 354: 1138-1139.
3. Sutton AJ, Duval SJ, Tweedie RL, Abrams KR, Jones DR. Empirical assessment of effect of publication bias on meta-analyses. *BMJ* 2000; 320:1574-1577.
4. Reveiz L, Delgado MB, Urrutia G, Ortiz Z, Garcaí-Díeguez M, Martí-Carvajal A, et al. The Latin American ongoing clinical trial register (LATINREC). *Pan Am J Public Health* 2006; 19: 417-422.
5. DeAngelis C, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, et al. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med* 2004; 351:1250-1251.
6. Krleza-Jeric K, Chan A, Dickersin K, Sim I, Grimshaw J, Gluud C. Principles for international registration of protocol information and results from human trials of health related interventions: Ottawa Statement (part 1). *BMJ* 2005; 330: 956-958.