

20.2

¿Puede Vd. confiar en los resultados
que se publican de los ensayos clínicos?

Irregularidades en la comunicación de los resultados

RAFAEL DAL-RÉ

SUMARIO

1. Introducción	522
2. La integridad en la comunicación de los resultados de un ensayo clínico ...	522
3. El registro de los ensayos clínicos y la publicación de sus resultados	524
3.1. Tipos de irregularidades en la comunicación de los resultados de los ensayos clínicos	525
4. El acceso a los datos de los participantes de los ensayos clínicos	529
5. Epílogo	532
Referencias	535

LO QUE VD. APRENDERÁ EN ESTE CAPÍTULO

1. Los lectores de las revistas médicas esperan que los artículos contengan información exacta y fiable. Sin embargo, es conocido el sesgo en la comunicación de los resultados de los ensayos clínicos.
2. Hay diversos tipos de sesgos en la comunicación de los resultados, desde la comunicación incompleta al cambio en la publicación de aspectos críticos del ensayo.
3. Al comparar la información contenida en los registros y en los protocolos con la que aparece en los artículos publicados, se constata que entre un 4% y un 50% de estos han cambiado, introducido u omitido una variable principal de evaluación.
4. Éticamente, este comportamiento, la falsificación de aspectos críticos del ensayo, a veces, debe ser considerado como fraude.
5. Las propuestas que solicitan el acceso libre a los datos de los ensayos clínicos serán, probablemente, ineficaces para asegurar la fiabilidad de los datos que aparecen en los artículos que se publican. Además, solo sirven para los ensayos con intervenciones reguladas (productos medicinales y productos sanitarios).
6. Los equipos editoriales de las revistas científicas, al ser responsables de todos los artículos que publican, deben responsabilizarse de solucionar este problema.

1. INTRODUCCIÓN

Eric Poehlman tiene el dudoso privilegio de ser el primer científico de la biomedicina que fue condenado en 2006 a un año de cárcel por falsificar datos de sus investigaciones. Años más tarde, el anestesiólogo Scott Reuben también fue condenado a prisión por fraude en la realización de ensayos clínicos. En 2012 se hizo público el caso de Yoshitaka Fujii, anestesiólogo que a lo largo de 20 años publicó más de 200 artículos, la mitad de los cuales son sospechosos de fraude. Este médico llegó a inventar casos para mantener una tasa anual de publicaciones tan alta, que fue el detonante de la sospecha.¹ Estos casos, tan graves y llamativos, ¿son una excepción o, por el contrario, son la punta de un iceberg, pues cometer fraude en algún aspecto de la realización de los ensayos clínicos es más común de lo que se cree?

2. LA INTEGRIDAD EN LA COMUNICACIÓN DE LOS RESULTADOS DE UN ENSAYO CLÍNICO

En la realización de un ensayo clínico, al igual que en cualquier otro tipo de investigaciones científicas, se espera que los investigadores cumplan una serie de principios de comportamiento a lo largo de todo el tiempo que transcurre desde la concepción y diseño del estudio a la publicación de sus resultados² (véase capítulo 1). Observar estos principios de comportamiento cobra la máxima importancia cuando de investigación clínica se trata. No es solo que se está investigando con seres humanos (o sus tejidos), sino que sus resultados pueden,

en muchos casos, dar lugar a cambios en el manejo terapéutico, diagnóstico o profiláctico de personas e, incluso, poblaciones. En este capítulo se abordará exclusivamente la falta de integridad que algunos investigadores muestran cuando publican los resultados de los ensayos clínicos.

La falsificación es una forma de fraude científico, que vulnera dos de los principios de la integridad de la investigación, la honestidad y la fiabilidad² (tabla 1). Una revisión sistemática de encuestas a científicos de investigación básica, mostró que el 2% de los encuestados admitió haber falsificado, fabricado o modificado datos de su investigación.³ Más llamativo resulta observar que el 14% de los encuestados cree que sus colegas han falsificado o fabricado datos.³ Un reciente estudio en 2.047 artículos que han sido retractados —es decir, que el director de la revista acepta que el artículo no debía haberse publicado por contener errores o ser fruto de mala práctica científica, ni, por tanto, debe usarse como fundamento para futuras investigaciones— desde 1977 por las revistas en donde fueron publicados, demuestra que el fraude (falsificación o fabricación de datos), o la sospecha de fraude, es la causa más frecuente (43%) para que las revistas tomen la drástica decisión de retractar los artículos —frente al 21%, 14% y 10% que se adoptaron por error, duplicación y plagio, respectivamente—.⁴ Además, existe una fuerte correlación entre el índice de retractaciones y el factor de impacto de las revistas.⁵ De hecho, en medicina, *The New England Journal of Medicine* y *The Lancet* lideran tanto el factor de impacto como el índice de retractaciones.⁵ El

Tabla 1: Código Europeo de Conducta para la Integridad de la Investigación.² Conceptos relacionados con este capítulo

A. Principios de la integridad de la investigación

- *Honestidad* en la presentación de los fines e intenciones de la investigación, en la comunicación precisa y matizada de los métodos y procedimientos, y en la transmisión de interpretaciones válidas y reivindicaciones justificables con respecto a las posibles aplicaciones de los resultados de la investigación.
- *Fiabilidad* en la manera de conducir la investigación (meticulosidad, cuidado y atención al detalle), y en la comunicación de los resultados (comunicación justa, completa y no sesgada).

B. Mala conducta (*misconduct*)

- *Falsificación*, engloba la manipulación de los procesos de la investigación, o el cambio o la omisión de datos.
- *Fabricación*, supone la invención de datos y su registro como si fueran reales.

Las violaciones más graves de los valores de la ciencia son la falsificación y la fabricación de datos.

C. Buenas prácticas de investigación

- *Publicación*: los resultados deben ser publicados de manera abierta, transparente y exacta, lo antes posible, a no ser que su retraso se justifique por consideraciones de propiedad intelectual.

fraude (o sospecha de fraude), que se ha disparado en el último periodo estudiado (2007-11), se concentra en tres países, EEUU, Alemania y Japón, que alcanzan aproximadamente el 70% de los casos.⁴ Por otra parte, entre los casos probados de mala práctica científica en los EEUU, se observa que esta aparece en toda la carrera del científico, desde sus inicios como estudiante hasta su culminación como profesor, y que la mayor parte (los dos tercios) de los que la cometen son varones.⁶

Es preocupante observar que de las 399 revistas de medicina más importantes, solo el 45% dispone de procedimientos de actuación ante una sospecha de mala práctica científica; es más, la falsificación, la fabricación de datos, el

plagio, la publicación duplicada y la manipulación de imágenes solo se menciona en el 28%, 26%, 56%, 61% y 39% de aquellas, respectivamente.⁷ Estos resultados, procedentes de una muestra que incluyó a las 15 revistas de más alto factor de impacto de 27 categorías del *Journal Citation Report*,⁷ denota una sorprendente falta de interés por parte de las editoriales y directores de estas revistas, ante uno de los problemas más graves de la investigación científica en general, y clínica en particular. Lo que traducen estos hallazgos viene refrendado por los resultados de otro estudio que mostró que, a pesar de que los directores de las revistas más citadas de medicina clínica suelen tener entrenamiento formal e informal en asuntos éticos, demuestran una preocu-

pante falta de conocimiento en temas tales como autoría, conflictos de intereses, revisión por expertos y plagio.⁸

En 2003, Melander *et al.*⁹ compararon los resultados publicados de 42 ensayos clínicos de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina frente a placebo y los resultados que las compañías promotoras presentaron a la autoridad reguladora sueca. Entre otros hallazgos, y con relación al tema que nos ocupa, se evidenció una publicación selectiva consistente en que muchos artículos solo publicaban los resultados del análisis por protocolo (generalmente más favorable) y omitían los resultados del análisis por intención de tratar. Además, se publicaron con mayor frecuencia los ensayos con resultados positivos para el medicamento objeto del estudio, que los que no obtuvieron resultados significativos.⁹ Poco después, Chan *et al.*,¹⁰ al comparar la información recogida en 48 protocolos de ensayos clínicos promovidos por los Institutos de Investigación Sanitaria de Canadá y las publicaciones a que dieron lugar, observaron que en el 40% de los estudios se produjeron cambios entre las variables principales de evaluación recogidas en los protocolos y las que aparecían en los artículos. Estos dos tipos de sesgo en la comunicación de los resultados (*outcome reporting bias*) denotan un comportamiento que, en algunos casos, puede tildarse de deshonesto, no fiable (tabla 1). Una encuesta entre 359 investigadores demostró que el 42% y el 50% de las variables de medida de eficacia y seguridad se publicaron de forma incompleta, respectivamente.¹¹ Las razones más comúnmente aducidas para no informar de los resultados de una o más

variables fueron «la ausencia de importancia clínica, la limitación de espacio y la falta de significación estadística».¹¹ La existencia del sesgo en la comunicación de los resultados quedó refrendada en una revisión sistemática años más tarde, al evidenciarse que muchos artículos presentan discrepancias con los protocolos de los ensayos.¹²

La importancia del sesgo en la comunicación de los resultados de los ensayos clínicos radica en que, al realizar una revisión sistemática, no se podrá contar con todos los datos relevantes para conocer la eficacia o seguridad de una intervención, lo que dará lugar a que los resultados de aquella puedan no ser fiables. Esto quedó demostrado en un reciente estudio realizado en 42 meta-análisis. Así, al ajustar por el sesgo en la comunicación, entre los que presentaban resultados estadísticamente significativos, un 19% perdía la significación estadística, mientras que se evidenció que en un 26% se había sobreestimado el efecto de la intervención.¹³ Es necesario resaltar que la Declaración de Helsinki (punto I.8) menciona desde la versión de 1996 que, en la publicación de los resultados, es «obligatorio que el médico asegure la exactitud de los resultados». Lo comentado hasta este momento demuestra que este requerimiento ético no siempre se cumple.

3. EL REGISTRO DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS Y LA PUBLICACIÓN DE SUS RESULTADOS

No solo el deber ético,¹⁴ sino también las revistas médicas más prestigiosas¹⁵ y las normativas europea^{16,17} y ameri-

cana¹⁸ exigen que todo investigador que pretenda realizar un ensayo clínico deba inscribirlo en un registro abierto y gratuito antes de su inicio y publicar (o hacer público) sus resultados. Como se ha expuesto en el tercer capítulo de este libro, fue el Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas quien en 2004 anunció que a partir de 2005 no revisarían manuscrito alguno que describiera los resultados de un ensayo que no hubiese sido inscrito en un registro público antes de su inicio.¹⁹ En la actualidad hay unos 15 registros generalistas, es decir, que aceptan ensayos clínicos de todo tipo —sin que importe, por ejemplo, la patología o intervención en estudio—, siendo el americano (ClinicalTrials.gov)²⁰ el más importante, con más de 120.000 registrados de todo el mundo. Estos dos requerimientos (el registro del estudio y la publicación de sus resultados) nacieron, entre otras razones, para limitar el sesgo de publicación y el sesgo en la comunicación de los resultados. Respecto a esto último, se han identificado cuatro formas de sesgo en la comunicación de los resultados de los ensayos clínicos —*trampas* en la información— que, en algunos casos, se pueden entender como falsificación de datos, es decir, como fraude (tabla 1). Estas *trampas* son de importancia diversa: unas son groseras e identificables por el lector, mientras otras son de imposible detección a no ser que se haga una investigación ad hoc (tabla 2). Aunque las guías de práctica clínica y los documentos de consenso que influyen en los hábitos de prescripción de los clínicos suelen derivar de revisiones sistemáticas y meta-análisis, no hay que

despreciar la influencia que cualquier artículo —máxime si se publica en una revista de alto impacto— pueda tener en los facultativos e, incluso, en la población.²¹

3.1. Tipos de irregularidades en la comunicación de los resultados de los ensayos clínicos

El tipo de *trampas* que menos importancia tiene es el de las discrepancias entre los resultados que aparecen en el resumen del artículo y en el texto del mismo. Mathieu *et al.*²² observaron que el 23% de los 195 ensayos clínicos de reumatología estudiados presentaban conclusiones engañosas en el resumen. Así, el 10% no mencionaba la variable principal y en el 7% las conclusiones del resumen no estaban de acuerdo con los resultados que aparecían en el texto: esto se observó en los artículos de ensayos con resultados negativos.²² En 164 ensayos clínicos con asignación aleatoria de fase III en el tratamiento del cáncer de mama, con al menos 200 participantes, publicados entre 1995 y 2011, el 33% comunicó resultados positivos en el resumen basándose en los resultados de una variable secundaria, porque en la primaria no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.²³ De hecho, entre los estudios con resultados negativos, el 59% de los resúmenes mencionaron resultados de variables secundarias para sugerir eficacia del tratamiento experimental. Además, la información de la seguridad de los tratamientos fue engañosa en el 67% de los resúmenes, ya que no informaron de la frecuencia de los casos con toxicidad

grados 3 y 4 (las más graves).²³ Este tipo de *trampas* es muy grosero, se descubre con facilidad y pretende engañar a los lectores que solo leen el resumen del artículo. Sin embargo, como es sabido, muchos clínicos solo leen los resúme-

nes de muchos artículos, por lo que no se deben minimizar los posibles efectos que una actitud como la descrita pueda tener en la toma de decisiones clínicas.²⁴

El segundo tipo de *trampas* (tabla 2) es también grosero y deriva de los re-

Tabla 2. Tipos de irregularidades en la comunicación de los resultados de los ensayos clínicos

Tipo	Especialidad / Periodo de estudio	Referencias
Discrepancias entre los resultados que aparecen en el resumen del artículo y en el texto del mismo	Reumatología / 2006-2008 Oncología / 1995-2011	Matthieu <i>et al.</i> , 2012 ²² Vera-Badillo <i>et al.</i> , 2013 ²³
Discrepancias entre los resultados que aparecen en el resumen presentado en un congreso y en el artículo	Cardiología / 1999-2002 (a) Medicina deportiva y ortopédica / 1999-2001 (a) Oncología / 1997-2001 (a)	Toma <i>et al.</i> , 2006 ²⁵ Kleweno <i>et al.</i> , 2008 ²⁶ Hoeg <i>et al.</i> , 2009 ²⁷
Discrepancias entre la información que aparece en el artículo y en el registro del ensayo clínico	Medicina general e interna / 2008 Medicina general e interna / 2006-2007 Medicina general e interna / 2005-2008 Cirugía general / 2007-2012	Matthieu <i>et al.</i> , 2009 ²⁸ Ewart <i>et al.</i> , 2009 ²⁹ Huic <i>et al.</i> , 2011 ³⁰ Hannick <i>et al.</i> , 2013 ³¹
Discrepancias entre la información que aparece en el artículo y en el protocolo del ensayo clínico	NE / 1994-1995 (b) Medicina general e interna / hasta 2007 (c)	Chan <i>et al.</i> , 2004 ³² Al Mazouqui <i>et al.</i> , 2008 ³⁵

NE: No especificado; hay que entender que serían protocolos de ensayos clínicos de muchas especialidades

- (a) Años de presentación de los resultados de los ensayos clínicos en un congreso
- (b) Años en los que dos Comités de Ética de la Investigación de Dinamarca aprobaron los protocolos de los ensayos clínicos objeto del análisis
- (c) Análisis realizado con los protocolos y artículos de los que disponía *The Lancet* hasta mediados de 2007

sultados de ensayos clínicos presentados en congresos que resultan discrepar de los que aparecen un tiempo después en el artículo que describe los resultados del estudio. Así, en 148 ensayos clínicos se observó que en el 41% de ellos había discrepancias en la estimación del efecto de la variable principal entre la información recogida en los libros de resúmenes de los congresos del Colegio Americano de Cardiología y los artículos publicados posteriormente.²⁵ En medicina deportiva y ortopédica, el 63% de 98 ensayos presentaron discrepancias mayores; entre estas, el 34% y el 33% fueron cambios en el tamaño de la muestra y en los resultados obtenidos, respectivamente.²⁶ Y, en fin, en un 19% de estudios fase II en oncología la tasa de respuesta aumenta y en otro 19% disminuye, al comparar los resultados publicados con los presentados en congresos de la Sociedad Americana de Oncología Médica.²⁷ Estas *trampas*, que sugieren la poca fiabilidad de los resultados presentados en congresos, son fácilmente identificables, pero meses (o años) después de haberse hecho públicos por primera vez. En los últimos años se ha incrementado la publicación de resultados de ensayos importantes y su presentación simultánea en un congreso internacional. Esto, sin embargo, es la excepción a la regla: lo habitual es que los resultados de ensayos clínicos se presenten primero en congresos y luego, tras meses, e incluso, años, se publiquen los resultados completos en una revista. Queda, por tanto, un tiempo —entre la presentación de los resultados en un congreso y su publicación en un artículo— en el que los clínicos

pueden tomar decisiones terapéuticas siguiendo los resultados que aparecen en los resúmenes de los congresos.

El tercer tipo de *trampas* (tabla 2) es el más sutil y es prácticamente imposible de detectar por el lector del artículo: son las discrepancias entre la información que aparece en el artículo y en la incluida en el registro (por ejemplo, ClinicalTrials.gov). Dado que los investigadores tienen que registrar la información de su estudio en un registro público,¹⁵⁻¹⁸ y que muchas revistas exigen informar sobre el número de identificación de aquel en el registro, cualquier investigador puede comparar la información que aparece en el artículo con la que aparece en el registro. Como los cambios que a lo largo del tiempo han introducido los investigadores del ensayo quedan registrados, se puede estudiar en detalle cómo y cuándo se introdujeron los cambios. Así, se observó que en relación a las variables principales de 147 ensayos clínicos cuyos resultados fueron publicados en revistas de medicina general de máximo impacto y de especialidad de alta calidad, el 31% presentaban una diferente a la incluida en el registro, el 10% había omitido la registrada y en el 15% se introdujo una nueva variable principal.²⁸ Además, alrededor del 5% de los artículos informaban de una variable principal que en el registro aparecía como secundaria y, viceversa, en un 4% la variable principal que aparecía en el registro, aparecía como secundaria en el artículo.²⁸ En otro estudio realizado con 110 artículos obtenidos de las cinco revistas de medicina general más prestigiosas, las variables principales de los registros se modificaron en el 31% de los artículos; esto mismo ocurrió con el

70% de las variables secundarias.²⁹ En otro análisis realizado también en revistas de máximo impacto, se observó que se añadieron una variable principal o nuevas variables secundarias respecto a las incluidas en el registro en el 32% y 44% de 152 ensayos clínicos publicados, respectivamente; el tamaño de la muestra era mayor o menor en los artículos que en el registro en el 36% y en el 21%, respectivamente; y, en fin, se evidenciaron cambios relevantes en el 29% y 51% de los criterios de inclusión y exclusión, respectivamente.³⁰ En cirugía, el panorama es similar pues en 152 artículos publicados en revistas de medicina general y de cirugía de máximo impacto, se observaron discrepancias en relación a la variable principal en el 49% de los artículos al compararlos con la información de los registros.³¹ Estas *trampas* solo son detectables si el lector tiene el tiempo (y la paciencia) de acceder al registro, y comparar la información del artículo con la que aparece en aquel. Está claro que la inmensa mayoría de los clínicos no tiene tiempo para realizar este estudio ad hoc para los artículos de su interés.

Por último, el cuarto tipo de *trampas* (tabla 2) es el que es imposible de detectar por el lector del artículo. Solo se descubre cuando unos investigadores comparan la información publicada de los ensayos clínicos con la de los protocolos originales. Así, a partir de los protocolos de ensayos aprobados por dos Comités de Ética de la Investigación de Dinamarca, se observó que el 50% y el 65% de los resultados de eficacia y seguridad fueron publicados de forma incompleta y, lo que es peor, que el 62% de los estudios cambiaron, introdujeron u omi-

tieron, al menos, una variable principal en la publicación.³² En otro estudio, se compararon los criterios de selección de 52 protocolos aprobados por un Comité de Ética de la Investigación de una universidad de Alemania, con los que aparecieron en los artículos.³³ Tan solo en el 46% de los ensayos clínicos los criterios de selección coincidían entre los protocolos y los artículos; en el 38%, 13% y 4% se omitieron, modificaron y añadieron criterios en los artículos, respectivamente.³³ *The Lancet* es una de las pocas revistas³⁴ que empezó a requerir los protocolos de los ensayos clínicos cuyos resultados se enviaban a considerar para su publicación en esa revista. Pues bien, en 2007, de los 37 ensayos de los que disponían del protocolo y la publicación, se observó que en el 30% había diferencias mayores entre los protocolos y publicaciones.³⁵ Así, en los protocolos, de media, aparecía una variable principal por ensayo, mientras que en las publicaciones aparecían dos; se pasó de cuatro variables secundarias por protocolo, a tres en las publicaciones; y, en fin, 18 protocolos mencionaban que se realizarían análisis de subgrupos, mientras que estos se informaron en 28 publicaciones.³⁵ Es evidente que, en estos casos, los lectores no tienen posibilidad alguna de averiguar si el artículo de su interés contiene *trampas* en la información que facilita, pues no tienen acceso a los protocolos de los ensayos clínicos.

Para concluir, hay que mencionar que en una revisión sistemática de 16 trabajos (que incluían, de mediana, 54 ensayos cada uno) que comparaban la información de los artículos con la de los protocolos o registros, se observó

que entre un 4% y un 50% de los artículos cambió, introdujo u omitió una variable principal.³⁶ Es evidente que el lector de revistas médicas espera que los resultados que aparecen en los artículos sean exactos y fiables. Sin embargo, está claro que un porcentaje notable de investigadores cometen falsificaciones (tabla 1), ya que en el transcurso de la publicación de los resultados cambian u omiten datos y, lo que es más grave, cambian, añaden u omiten variables de evaluación clave para entender el objetivo del estudio y poder interpretar adecuadamente los resultados obtenidos.

4. EL ACCESO A LOS DATOS DE LOS PARTICIPANTES DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Hace unos años *Trials*, una revista especializada en ensayos clínicos, planteaba la necesidad de que la comunidad científica y las revistas médicas llegaran a un acuerdo para que los datos brutos de los ensayos publicados fuesen accesibles.³⁷ En los últimos años se insiste en que los investigadores deben tener acceso a los datos de los ensayos clínicos —sean los datos brutos o los informes de los mismos que los promotores entregan a las agencias de regulación—.³⁸⁻⁴² A diferencia de la agencia de regulación americana (FDA) que permite realizar investigaciones a partir de los datos de los estudios clínicos que las compañías entregan como parte de los *dossiers* de registro de nuevos medicamentos,⁴³⁻⁴⁵ la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la industria han mantenido durante años una actitud que dificultaba, o sencillamente impedía, el acceso libre a

los datos de los ensayos. Desde 2010, la EMA empezó a entregar la información requerida como respuesta a peticiones concretas. Sin embargo, solo en el 29% de los casos la EMA entregó toda la documentación solicitada, mientras que en el 27% no entregó documentación alguna —aunque a veces por razones achacables al solicitante—.⁴⁶ En 2012 la EMA decidió abordar este asunto para dar una solución adecuada.⁴⁷ En noviembre de 2012 convocó a las partes interesadas —académicos, industria, revistas médicas, pacientes y representantes de las oficinas europeas del defensor del pueblo y de protección de datos— para discutir los pasos a seguir en la apertura de los datos que de los ensayos dispone la EMA.⁴⁸ Un par de semanas más tarde la EMA invitaba a todos los interesados a formar parte de los grupos de trabajo específicos que abordarían cinco temas clave: la confidencialidad, el formato de los datos, las reglas de compromiso, las buenas prácticas de análisis (de los datos) y los aspectos legales,⁴⁹ con la intención de tener disponible una política en noviembre de 2013 que entre en vigor el 1 de enero de 2014.⁵⁰ Este proceso sigue su curso, aunque se puede ver entorpecido porque al menos una compañía biotecnológica americana ha tomado acciones legales para impedir que la EMA permita el acceso a los datos de uno de sus productos.⁵¹

Mientras, y en paralelo, una compañía farmacéutica, GlaxoSmithKline, decidió abrir sus bases de datos para facilitar, si se cumplen ciertos requisitos, el acceso a los datos de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos.⁵² Para tener acceso a los datos de cada partici-

pante en un determinado ensayo promovido por GlaxoSmithKline, el investigador deberá presentar un protocolo de estudio —que tendrá que ser aprobado por un panel de expertos independiente de esa compañía, que evaluará los méritos del estudio propuesto—, y se comprometerá a publicar los resultados que obtenga.⁵² No deja de ser significativo que la postura de GlaxoSmithKline se tomara cuando su consejero delegado era también presidente de la patronal del sector en Europa (Federación Europea de las Asociaciones de Industrias Farmacéuticas, EFPIA), pero sin el apoyo de esta. El tiempo dirá si otras compañías siguen el camino abierto por la farmacéutica británica o si, por el contrario, no pasa de ser una decisión singular de poca trascendencia real.

Por otra parte, y casi coincidiendo en el tiempo con el anuncio de GlaxoSmithKline, *BMJ* hizo pública su decisión de que, a partir de 2013, solo publicaría los resultados de los ensayos clínicos de medicamentos y productos sanitarios cuyos autores se comprometiesen a facilitar los datos anonimizados de los participantes.⁵³ *BMJ* espera que los investigadores que quieran reanalizar los datos de un ensayo publicado, y para lo cual soliciten los datos de los participantes del mismo, estén dispuestos a enviar a los autores de aquel el protocolo de su estudio y a comprometerse a publicar sus hallazgos.⁵³ La revista se compromete a servir de vía de comunicación transparente entre autores e investigadores, y si los autores del estudio publicado deciden no entregar los datos solicitados, *BMJ* será quién les preguntará las razones de su decisión. Esta nueva política tendrá, como señala

la propia directora de la revista, F Godlee, una trascendencia menor, dado que *BMJ* publica muy pocos ensayos clínicos con medicamentos y productos sanitarios. Así, en los once primeros meses de 2012, solo publicó seis que evaluaban este tipo de intervenciones.⁵³ Es menester señalar, que el Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas Médicas (ICJME), del que *BMJ* es miembro destacado, no apoya esta medida, tomada unilateralmente por *BMJ*. Con la convicción de que esta revista habrá discutido su propuesta con el resto de revistas pertenecientes al ICJME antes de haberla anunciado, habrá que esperar para ver si otras revistas siguen este camino, algo que todavía no ha sucedido.

Todo este movimiento que persigue la transparencia en el acceso a los datos de los ensayos clínicos, alcanza a la alta política de forma que el parlamento británico se ha hecho eco de esta petición por parte de los científicos. Así, el Comité de Salud de la Cámara de los Comunes de Reino Unido, ha manifestado que la industria debería estar obligada a facilitar el acceso a toda la información que posea de sus medicamentos comercializados.⁵⁴ Así mismo, 53 participantes en ensayos con medicamentos han enviado una carta a la EMA solicitando que todos los protocolos y los informes de los mismos realizados desde los años 80 se pongan a disposición pública.⁵⁵ Y, en fin, el movimiento social se manifiesta en Reino Unido con la creación en 2012 de la Campaña Todos los Ensayos (*The AllTrials campaign*), iniciada gracias a organizaciones científicas y *BMJ*, que solicita que se registren todos los ensayos clínicos y que se tenga acceso a

todos sus datos; en menos de seis meses se habían adherido a esta iniciativa más de 50.000 personas, instituciones, asociaciones científicas y organizaciones sin ánimo de lucro de todo el mundo, pero solo una compañía farmacéutica.^{56,57} Al movimiento a favor del acceso a los datos de los estudios se le unió la decisión de la Asociación de Médicos Británica, tomada en junio de 2013, sobre la obligatoriedad de que todos sus miembros publicasen los resultados de todos los ensayos clínicos en los que estuvieran involucrados, en el plazo de un año tras su conclusión.⁵⁸

Las propuestas comentadas hasta ahora coinciden con el pensar de los investigadores.⁵⁹ Así, una encuesta entre autores de ensayos clínicos publicados en las revistas de medicina general de más prestigio, puso de manifiesto que el 74% (de 317) opinaba que se debería exigir compartir los datos (sin identificar) de los participantes a través de bases de datos accesibles (repositorios), mientras el 72% pensaba que los investigadores debían compartir los datos cuando se les requiriese.⁵⁹ Aproximadamente la mitad de los que contestaron la encuesta reconocieron haber recibido peticiones para facilitar los datos de los participantes en sus ensayos, de los que el 77% (n=115) habían respondido favorablemente, mientras el 38% (n=56) habían rechazado, al menos, una petición de estas características.⁵⁹

Recientemente se ha propuesto una alternativa radical para hacer públicos los resultados de los ensayos clínicos que no son publicados y, por otra parte, se ha producido un hecho de enorme trascendencia histórica. Así, a partir de

los informes de estudios clínicos que las compañías farmacéuticas entregan a las agencias de regulación cuando solicitan que un nuevo medicamento (o nueva indicación) sea autorizado, y de la información que es de acceso público a raíz de la celebración de un litigio judicial, se puede saber qué resultados de ensayos clínicos no han sido publicados y, también, la calidad y exactitud de los resultados publicados. Doshi *et al.*⁶⁰ proponen que si los propietarios de esos datos (las compañías promotoras de los mismos) no estimulan la publicación de los resultados, puedan hacerlo investigadores que, no teniendo nada que ver con la realización de esos estudios, tienen acceso a los datos necesarios para publicarlos: es lo que han denominado «restauración de ensayos abandonados e invisibles». Esta propuesta, que podrá ser entendida como un hurto a la propiedad intelectual de quienes realizaron el ensayo, tendrá que recorrer su camino para saber hasta qué punto será aceptada por la comunidad científica, pero nace con el apoyo de revistas de prestigio como *BMJ* y *PLoS Medicine*.⁶¹ Sin embargo, hay que resaltar que no es aplicable a la práctica totalidad de ensayos clínicos como los promovidos por investigadores privados, sociedades científicas y grupos cooperativos, que no redactan informes detallados de los resultados de los ensayos del estilo de los que sí hacen las compañías sanitarias.

Por otra parte, Medtronic ha permitido, a través del proyecto de accesibilidad de datos de la universidad de Yale (EEUU), que investigadores independientes tuvieran acceso a todos los datos de los ensayos promovidos por

esa compañía con la proteína 2 morfogenética ósea recombinante humana (rhBMP-2) utilizada como factor de crecimiento óseo en cierto tipo de cirugía. Rodgers *et al.*⁶² evidenciaron que los datos que había publicado Medtronic solo representaban una parte de todos los recogidos en los estudios clínicos, y que si bien lo publicado no alteraba sustancialmente los resultados de eficacia, no ocurría lo mismo con los datos de seguridad, que se publicaron en menor número, de forma que solo se habían publicado el 23% de los efectos secundarios recogidos en los ensayos. El hecho de que Medtronic no hubiese informado sobre importantes efectos secundarios creó un cierto escándalo en 2011. Pues bien, esta compañía cambió de actitud y permitió, a través de un acuerdo con la universidad de Yale, que dos grupos de investigadores independientes tuvieran acceso a la totalidad de los datos de los ensayos clínicos promovidos por Medtronic⁶³ y, por primera vez en la historia de la investigación clínica, publicaran sendos meta-análisis de eficacia y seguridad de todos los datos existentes.^{64,65} Sin embargo, hay que reconocer, como hiciera el equipo editorial de la revista que publicó los dos estudios, que esta manera de evaluar todas las pruebas disponibles sobre una intervención no es factible aplicarla a cualquier pregunta clínica de interés.⁶⁶

Estas dos últimas iniciativas, aunque de indudable interés, no aseguran que los datos publicados sean exactos y que los artículos carezcan de algún tipo de *trampa*. Ciertamente es que los datos originales en donde se fundamentan los artículos publicados^{64,65} están (o estarán)

disponibles para cualquier persona interesada, pero se puede afirmar con poco margen de error, que los equipos editoriales de las revistas no van a comprobar que los datos que contienen los manuscritos se ajustan a los de las fuentes originales: si no lo han hecho cuando, por ejemplo, se trataba de comprobar las variables principales y secundarias y disponían de los protocolos de los ensayos, o de la información incluida en el registro de estudios clínicos, no hay razón para pensar que lo harán ahora que disponen de todos los datos —incluidos, claro está, las variables de evaluación—.

5. EPÍLOGO

Todas las propuestas comentadas hasta aquí se refieren a los ensayos clínicos con intervenciones reguladas (medicamentos, productos biológicos y productos sanitarios), pero dejan fuera todos los muchos ensayos que evalúan otros tipos de intervenciones (v.gr., dieta, radioterapia, conducta).⁶⁷ Es más, todas estas iniciativas son solo útiles para los investigadores pero no para los clínicos (y pacientes) lectores de artículos científicos que, en general, nunca solicitarán los datos del estudio al depositario de los mismos, sea la EMA, la FDA o una firma farmacéutica. El acceso libre a los datos de los ensayos clínicos podrá hacer reflexionar a los investigadores tentados en cometer alguna *trampa* cuando están redactando su manuscrito pero, muy probablemente, no evitará que se sigan produciendo. Y se espera que esto sea así porque el hecho de que algunas revistas requieran que los autores del manuscrito que recoge los resultados de

un ensayo envíen también el protocolo del mismo, no evita que se cometan todo tipo de *trampas*. Ya se ha comentado el caso de *The Lancet*.³⁵ Además, el estudio de Huic *et al.*³⁰ sobre las discrepancias entre la información publicada y la de los registros, incluía un 48% de artículos publicados en revistas que exigen disponer el protocolo del ensayo (*The Lancet*, *JAMA* y *BMJ*) y, como quiera que los autores no mencionan que estas revistas sean una excepción, se ha de concluir que también contenían artículos con información tramposa. En resumen, el acceso a los datos de los ensayos clínicos no asegura al lector si el artículo que está leyendo tiene o no *trampas*, y el grado de relevancia de las mismas. Se hace necesario, por tanto, un procedimiento por el cual los lectores de las revistas médicas, sepan que los artículos que comunican los resultados de los ensayos contienen información exacta y fiable.

Como es bien sabido, un manuscrito no debe ser publicado antes de ser revisado por el equipo editorial de la revista y por revisores externos en el área de interés: es el proceso de «revisión por expertos» (*peer review process*). Pues bien, los expertos externos que reciben desde la revista el manuscrito para su revisión, podrían comprobar que la información incluida en el manuscrito es coherente con la que aparece en el registro en donde el ensayo clínico esté registrado. Recientemente se ha visto, sin embargo, que esta labor no es habitualmente realizada por los revisores. Así, Matthieu *et al.*⁶⁸ observaron que poco más de un tercio de los revisores (n= 676) que contestaron su encuesta había comprobado la información del manuscrito con la contenida en el registro: concretamente, entre el 81% y el 94% revisaron las variables principal y secundarias, tamaño muestral y criterios de selección. En la tabla 3 se muestran las razones aducidas

Tabla 3. Razones esgrimidas por los revisores (n=386) que no comprobaron la información del manuscrito con la contenida en el registro del ensayo clínico con asignación aleatoria⁶⁸*

Causa	N	%
No disponer del número de registro del ensayo clínico	132	34,2
No disponer de tiempo	128	33,2
Considerar que la información del registro no es útil para la revisión del manuscrito	100	25,9
Desconocer la existencia de registros	54	14,0
El proceso de comprobación es demasiado complejo	39	10,1

* Revisores de artículos publicados en 2010 y 2011 en *The New England Journal of Medicine*, *JAMA* y *Annals of Rheumatic Diseases*

por los revisores que no utilizaron la información del registro en la revisión de los manuscritos; es llamativo que entre estos, un 26% no usaron la información del registro porque la consideran inútil en el proceso de revisión, lo que contrasta con la opinión de quienes sí la usan, máxime cuando la gran mayoría de estos (89%) alertaron al director de la revista cuando observaron discrepancias entre la información del manuscrito y la del registro.⁶⁷ Por último, solo el 7% de los revisores entienden como tarea propia la comprobación de la información incluida en el manuscrito con la contenida en el registro; el resto considera que debe ser el equipo editorial quién tenga esta responsabilidad.⁶⁸

Parece lógico pensar que deberían ser los equipos editoriales de las revistas quienes se ocupasen de asegurar a sus lectores que los artículos que pu-

blican carecen de *trampas*. Esto está de acuerdo con lo que establece el código de conducta y de mejores prácticas de los directores de las revistas,⁶⁹ que establece que estos son responsables de todo lo que se publica en sus revistas, y que tienen que poner en práctica mecanismos que aseguren la calidad de los artículos. Los hechos descritos en este capítulo son conocidos por los directores de las revistas desde hace muchos años. No se entiende muy bien por qué no han puesto en marcha mecanismos que eviten estas irregularidades en la publicación de los resultados de los ensayos clínicos algo que, sin duda, será apreciado no solo por todos los lectores, sino también por las personas que pueden tomar decisiones clínicas y/o de política sanitaria en base a los datos que se publican en las revistas científicas.

REFERENCIAS

1. Cyranoski D. Retraction record rocks community. *Anaesthesiology* tries to move on after fraud investigations. *Nature*. 2012, 489: 346-7.
2. European Science Foundation and AL-LEA (All European Academies). The European code of conduct for research integrity. Marzo 2011. Disponible en: <http://www.esf.org/activities/mo-fora/research-integrity.html>. Consultado el 17 de junio de 2013.
3. Fanelli D. How many scientists fabricate and falsify research? A systematic review and meta-analysis of survey data. *PLoS One*. 2009; 4: e5738.
4. Fang FC, Steen RG, Casadevall A. Misconduct accounts for the majority of retracted scientific papers. *PNAS*. 2012; 109: 17028-33.
5. Retracted Science and the Retraction Index. *Infect Immun*. 2011; 79: 3855-9.
6. Fang FC, Bennett JW, Casadevall A. Males are overrepresented among life science researchers committing scientific misconduct. *mBio*. 2013; 4: e00640-12.
7. Bosch X, Hernández C, Pericas JM, Doti P, Marusic A. Misconduct policies in high-impact biomedical journals. *PLoS One*. 2012; 7: e51928.
8. Wong VSS, Callahan ML. Medical journal editors lacked familiarity with scientific publication issues despite training and regular exposure. *J Clin Epidemiol*. 2012; 65: 247-52.
9. Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer G, Beermann B. Evidence based medicine - selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *BMJ*. 2003; 326:1171-3.
10. Chan AW, Krleza-Jeric K, Schmid I, Altman DG. Outcome reporting bias in randomized trials funded by the Canadian Institutes of Health Research. *CMAJ*. 2004; 171: 735-40.
11. Chan AW, Altman DG. Identifying outcome reporting bias in randomised trials on PubMed: review of publications and survey of authors. *BMJ*. 2005; 330: c753.
12. Dwan K, Altman DG, Arnáiz JA, et al. Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias. *PLoS One*. 2008; 3: e3081.
13. Kirkham JJ, Dwan KM, Altman DG, et al. The impact of outcome reporting bias in randomised controlled trials on a cohort of systematic reviews. *BMJ*. 2010; 340: c365.
14. WMA. Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects, 2008. Disponible en: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>. Consultado el 17 de junio de 2013.
15. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts. Disponible en: <http://www.icmje.org/>. Consultado el 17 de junio de 2013.
16. Communication from the Commission regarding the guideline on the data fields contained in the clinical trials database provided for in article 11 of Directive 2001/20/EC to be included in the database on

- medicinal products provided for in Article 57 of Regulation (EC) No 726/2004. European Commission, ed. Official Journal of the European Union, 2008. (2008/C 168/02). Disponible en: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2008_07/c_16820080703en00030004_en.pdf. Consultado el 17 de junio de 2013.
17. Guidance on the information concerning paediatric clinical trials to be entered into the EU Database on Clinical Trials (EudraCT) and on the information to be made public by the European Medicines Agency (EMA), in accordance with Article 41 of Regulation (EC) No 1901/2006. European Commission, ed. Official Journal of the European Union, 2009. (2009/C 28/01). Disponible en: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2009_c28_01/2009_c28_01_en.pdf. Consultado el 17 de junio de 2013.
 18. Food and Drug Administration. FDA amendments act (FDAAA) of 2007: public law No. 110-85. 110th Congress. Sept 27, 2007. Disponible en: <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-110publ85/pdf/PLAW-110publ85.pdf>. Consultado el 17 de junio de 2013.
 19. De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, et al. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *Ann Intern Med.* 2004; 141: 477-8.
 20. US National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov. Consultado el 17 de junio de 2013.
 21. Smith MJ, Ellenberg SS, Bell LM, Rubin DM. Media coverage of the measles-mumps-rubella vaccine and autism controversy and its relationship to MMR immunization rates in the United States. *Pediatrics.* 2008; 121: e836-43.
 22. Mathieu S, Giraudeau B, Soubrier M, Ravaud P. Misleading abstract conclusions in randomized controlled trials in rheumatology: Comparison of the abstract conclusions and the results section. *J Bone Spine.* 2012, 79: 262-7.
 23. Vera-Badillo FE, Shapiro R, Ocana A, Amir E, Tannock IF. Bias in reporting of end points of efficacy and toxicity in randomized, clinical trials for women with breast cancer. *Ann Oncol.* 2013; 24: 1238-44.
 24. Barry HC, Ebell MH, Shaughnessy AF et al. Family physicians' use of medical abstracts to guide decision making: style or substance? *J Am Board Fam Pract.* 2001; 14: 437-42.
 25. Toma M, McAlister FA, Bialy L, Adams D, Vandermeer B, Armstrong PW. Transition from meeting abstract to full-length journal article for randomized controlled trials. *JAMA.* 2006; 295: 1281-7.
 26. Kleweno CP, Bryant WK, Jacir AM, Levine WL, Ahmad CS. Discrepancies and rates of publication in orthopaedic sports medicine abstracts. *Am J Sports Med.* 2008; 36: 1875-9.
 27. Hoeg RT, Lee JA, Mathiason MA, et al. Publication outcomes of phase II oncology clinical trials. *Am J Clin Oncol.* 2009; 32: 253-7.
 28. Mathieu S, Boutron I, Moher D, Altman DG, Ravaud P. Comparison of registered and published primary outcomes in randomized controlled trials. *JAMA.* 2009; 302: 977-84.
 29. Ewart R, Lausen H, Millian N. Undisclosed changes in outcomes in

- randomized controlled trials: an observational study. *Ann Fam Med* 2009; 7: 542-6.
30. Huic M, Marusic M, Marusic A. Completeness and changes in registered data and reporting bias of randomized controlled trials in ICMJE journals after trial registration policy. *PLoS ONE*. 2011; 6: e25258.
 31. Hannick G, Gooszen HG, Rovers MM. Comparison of registered and published primary outcomes in randomized clinical trials of surgical intervention. *Ann Surg*. 2013; 257: 818-23.
 32. Chan A-W, Hrobjartsson A, Haahr MT, Gotzsche PC, Altman DG. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA*. 2004; 291: 2457-65.
 33. Blümle A, Meerpohl JJ, Rucker G, Antes G, Schumacher M, von Elm E. Reporting of eligibility criteria of randomised trials: cohort study comparing trial protocols with subsequent articles. *BMJ*. 2011; 342: d1828.
 34. *BMJ*. Disponible en <http://www.bmj.com/about-bmj/resources-authors/article-types/research>; *JAMA*. Disponible en <http://jama.jamanetwork.com/public/instructionsForAuthors.aspx#Protocols>; *PLoS Medicine*. Disponible en <http://www.plosmedicine.org/static/guidelines.action#specific>. *The Lancet*. Disponible en: <http://www.thelancet.com/for-authors/>. Consultado el 17 de junio de 2013.
 35. Al-Marzouki S, Roberts I, Evans S, Marshall T. Selective reporting in clinical trials: analysis of trial protocols accepted by The Lancet. *Lancet*. 2008; 372: 201.
 36. Dwan K, Altman DG, Cresswell L, Blundell M, Gamble CL, Williamson PR. Comparison of protocols and registry entries to published reports for randomised controlled trials. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 1: MR000031.
 37. Hrynaszkiwicz I, Altman DG. Towards agreement on best practice for publishing raw clinical trial data. *Trials*. 2009; 10: 17.
 38. Gøtzsche PC, Jørgensen AW. Opening up data at the European Medicines Agency. *BMJ*. 2011; 342: d2686.
 39. Lundh A, Krogsboll LT, Gøtzsche PC. Access to data in industry-sponsored trials. *Lancet*. 2011; 378: 1995-6.
 40. Rodwin MA, Abramson JD. Clinical trial data as a public good. *JAMA*. 2012; 308: 871-2.
 41. Doshi P, Jefferson T, Del Mar C. The imperative to share clinical study reports: recommendations from the Tamiflu experience. *PLoS Med*. 2012; 9: e1001201.
 42. Ross JS, Krumholz HM. Ushering in a new era of open science through data sharing. *JAMA*. 2013; 309: 1355-6.
 43. Lee K, Bacchetti P, Sim I. Publication of clinical trials supporting successful new drug applications: a literature analysis. *PLoS Med*. 2008; 5: e191.
 44. Rising K, Bacchetti P, Bero L. Reporting bias in drug trials submitted to the Food and Drug Administration: a review of publication and presentation. *PLoS Med*. 2008; 5: e217.
 45. Turner EH, Knoepflmacher D, Shapley L. Publication bias in antipsychotic trials: an analysis of efficacy comparing

- the published literature to the US Food and Drug Administration Database. *PLoS Med.* 2012; 9: e1001189.
46. Doshi P, Jefferson T. The first 2 years of the European Medicines Agency's policy on access to documents: secret no longer. *Arch Intern Med.* 2013; 173: 380-2.
 47. Eichler H-G, Abadie E, Breckenridge A, Leufkens H, Rasi G. Open clinical trial data for all? A view from regulators. *PLoS Med.* 2012; 9: e1001202.
 48. European Medicines Agency. Workshop on clinical trial data and transparency. 22 de noviembre de 2012. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/events/2012/07/event_detail_000656.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c3. Consultado el 17 de junio de 2013.
 49. European Medicines Agency sets out next steps on access to clinical-trial data. Press release. 5 de diciembre de 2012. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2012/12/WC500135842.pdf. Consultado el 17 de junio de 2013.
 50. European Medicines Agency. Access to clinical-trial data and transparency. Workshop report. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/12/WC500135841.pdf. Consultado el 17 de junio de 2013.
 51. Kmietowicz Z. Drug firms take legal steps to prevent European regulator releasing data. *BMJ.* 2013; 346: f1636.
 52. Coombes R. GlaxoSmithKline grants researchers access to clinical trial data. *BMJ.* 2012; 345: e6909.
 53. Godlee F, Groves T. The new BMJ policy on sharing data from drug and device trials. *BMJ.* 2012; 345: e7888.
 54. Hawkes N. Drug companies should release data from all trials of licensed drugs, say MPs. *BMJ.* 2013; 346: f321.
 55. Chalmers I, Stephens R, Gore L, et al. Letter to Guido Rasi, executive director of European Medicines Agency. 18 de enero 2013. Disponible en: <http://www.alltrials.net/wp-content/uploads/2013/01/letter-to-EMA-from-clinical-trial-participants-2013-Jan-18.pdf>. Consultado el 17 de junio de 2013.
 56. AllTrials campagne. Disponible en <http://www.alltrials.net/>. Consultado el 6 marzo de 2013.
 57. Groves T, Godlee F. The European Medicines Agency's plan for sharing data from clinical trials. *BMJ.* 2013; 346: f2961.
 58. Jaques H. Publish all trials results within a year or face disciplinary action, BMA says. *BMJ.* 2013; 346: f4182.
 59. Rathi V, Dzara K, Gross CP, et al. Sharing of clinical trial data among trialists: a cross sectional survey. *BMJ.* 2012; 345: e7570.
 60. Doshi P, Dickersin K, Healy D, Vedula SS, Jefferson T. Restoring invisible and abandoned trials: a call for people to publish the findings. *BMJ.* 2013; 346: f2865.
 61. Loder E, Godlee F, Barbour V, Winkler M. Restoring the integrity of the clinical trial evidence base. *BMJ.* 2013; 346: f3601.
 62. Rodgers MA, Brown JVE, Heirs MK et al. Reporting of industry funded

- study outcome data: comparison of confidential and published data on the safety and effectiveness of rhBMP-2 for spinal fusion. *BMJ*. 2013; 346: f3981.
63. Cohen D. Medtronic submits full data on spinal protein to independent scrutiny. *BMJ*. 2011; 343:d5484.
64. Simmonds MC, Brown JVE, Heirs MK, et al. Safety and effectiveness of recombinant human bone morphogenetic protein-2 for spinal infusion. A meta-analysis of individual participant data. *Ann Intern Med*. 2013; 158: 877-89.
65. Fu R, Selph S, McDonagh M, et al. Effectiveness and harms of recombinant human bone morphogenetic protein-2 in spinal infusion. *Ann Intern Med*. 2013;.158: 890-902.
66. Laine C, Guallar E, Mulrow C et al. Closing in on the truth about recombinant human bone morphogenetic protein-2: evidence synthesis, data sharing, peer review and reproducible research. *Ann Intern Med* 2013; 158: 916-8.
67. Dal-Ré R. Worldwide clinical interventional studies on leading causes of death: a descriptive analysis. *Ann Epidemiol*. 2011; 21: 727-31.
68. Mathieu S, Chan A-W, Ravaud P. Use of Trial Register Information during the Peer Review Process. *PLoS One*. 2013; 8: e59910.
69. COPE-Committee on publication ethics. Code of conduct and best practice guidelines for journal editors. Disponible en: <http://publicationethics.org/resources/code-conduct> Consultado el 17 de junio de 2013

