

# La publicación en revistas biomédicas de protocolos de ensayos clínicos: una nueva manera de mejorar la calidad de la investigación

Xavier Bosch

Editor-Jefe. REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA.

*control de calidad / ensayos clínicos / investigación biomédica / protocolos clínicos / publicaciones biomédicas*

## INTRODUCCIÓN

Uno de los objetivos de las revistas médicas, además de publicar buenos artículos científicos originales y artículos de revisión que contribuyan a la formación continuada de sus lectores, es intentar mejorar la calidad de la investigación que se realiza y se publica. Ello se lleva a cabo mediante la selección y mejora, por parte de evaluadores externos, de los manuscritos remitidos para su evaluación, como paso previo a su aceptación y publicación.

Desde hace unos años se ha puesto de manifiesto, sin embargo, que el proceso editorial utilizado incluso por las revistas científicas de mayor prestigio, no es suficiente para garantizar la calidad de los estudios publicados. Por un lado, muchos artículos de revisión adolecen de serios fallos tanto en la recogida de datos como en su interpretación objetiva<sup>1</sup>; por otro lado, gran parte de los estudios originales no informan suficientemente sobre la población estudiada, los métodos de aleatorización utilizados y el tratamiento estadístico realizado<sup>2-4</sup>. La mayoría de las revistas biomédicas están tratando de corregir esta situación adheriéndose a las normas de publicación desarrolladas por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas y adoptadas actualmente por más de 500 revistas<sup>5</sup>, y a las normas estándar sobre la publicación de ensayos clínicos controlados editadas por el grupo CONSORT<sup>2</sup>.

Estos esfuerzos mancomunados de las revistas médicas están encaminados a mejorar el análisis y la presentación de los resultados de la investigación. No obstante, estas iniciativas no pueden cambiar otros aspectos iniciales que son tanto o más importantes, como son el propio diseño del estudio y la recogida de los datos. Si las revistas médicas quieren mejorar no

sólo la interpretación de los datos, sino también el diseño y desarrollo de la investigación, tienen que actuar a otros niveles. Entre ellos, el más utilizado por las mejores revistas es la publicación periódica u ocasional de editoriales o artículos de revisión que tratan acerca de cómo escribir artículos científicos y mejorar su presentación, y sobre aspectos de metodología de la investigación. De este modo, REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA ha publicado recientemente una serie de artículos dentro de la Sección de Puesta al Día sobre métodos de investigación en cardiología clínica<sup>6-15</sup>. Por otro lado, algunas revistas publican artículos críticos sobre la calidad de los estudios publicados en la propia revista<sup>3,4</sup> y sobre aspectos éticos de las publicaciones en medicina, como la relación entre conflictos de interés y los resultados publicados<sup>16</sup>.

Todas estas encomiables iniciativas no bastan, sin embargo, para prevenir eficazmente el desarrollo de investigación sesgada. Por ello, uno de los mecanismos que se han propuesto para limitar este importante problema es el de publicar los protocolos de los diferentes estudios que se piensan llevar a cabo o que están en sus fases iniciales.

## MOTIVOS Y VENTAJAS DE LA PUBLICACIÓN PREVIA DE PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Desde hace años se ha denunciado ocasionalmente la existencia, en algunos estudios, de fuertes discrepancias entre el protocolo enviado para evaluación a los comités de ética, comités científicos o Instituciones financiadoras, y la publicación final de los resultados de tales investigaciones<sup>17</sup>. Ello ha llevado a que se propusiera que las revistas médicas exijan el protocolo inicial cuando les sea enviado un artículo para publicación<sup>18,19</sup>. Aunque puede invocarse que todo ensayo clínico ha sido previamente analizado por distintos comités de expertos y que, a lo largo de un ensayo, pueden realizarse modificaciones que se comunican a los distintos comités de cada centro participante, la experiencia demuestra que esto no impide que muchas veces se

Correspondencia: Dr. X. Bosch.  
Revista Española de Cardiología.  
Caídos División Azul, 20, 2.º A. 20016 Madrid.  
Correo electrónico: rec@secardiologia.es

(*Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 359-361)

pasen por alto algunos aspectos importantes de diseño o que, finalmente, los datos sean interpretados forzosamente con tal de publicar un resultado positivo del estudio.

Varias son las ventajas que ofrece la publicación previa de protocolos de investigación en revistas biomédicas: por un lado, obliga a los autores a esmerarse en el diseño del estudio; desgraciadamente, no es infrecuente que, en muchos estudios, los objetivos no estén perfectamente bien definidos o que los resultados se publiquen alrededor de un objetivo secundario, no definido inicialmente, o sobre un dato obtenido al realizar un análisis de subgrupos. Además, muchas veces no se calcula el tamaño de la muestra necesaria para obtener los resultados esperados o se hace de forma retrospectiva una vez finalizado el estudio. Por otro lado, al someter el protocolo a la evaluación de expertos en una determinada revista, se pueden poner en evidencia fallos de diseño o aspectos que pueden ser corregibles en las fases iniciales del estudio.

La publicación previa de los protocolos de investigación ofrece también ventajas para las revistas médicas, la comunidad científica y para los propios autores. Así, las revistas atraen la publicación de los mejores ensayos clínicos, aceleran la publicación de los artículos, resaltan y dan a conocer el desarrollo de buenos estudios, contribuyen a la realización de un registro de ensayos clínicos, reducen los actuales sesgos atribuibles a la no publicación de artículos con resultados negativos, promueven la inclusión de pacientes y la participación de centros interesados, y facilitan la financiación de los estudios. Este último punto puede resultar particularmente interesante para los autores. En efecto, dado que la concesión de ayudas a la investigación se decide tanto por el interés del tema en estudio y la calidad del protocolo como por las garantías que ofrece la experiencia previa del equipo investigador, la publicación de un protocolo que haya pasado una evaluación independiente por pares, en una revista acreditada, puede, sin duda, facilitar el encontrar medios para su financiación.

A pesar de todas estas ventajas, la publicación de protocolos de investigación no se ha popularizado. Sólo ocasionalmente algunas revistas médicas han publicado protocolos de investigación de estudios aleatorizados<sup>20</sup> o epidemiológicos<sup>21</sup>, o revisiones sistemáticas<sup>22,23</sup>. Ello sorprende si tenemos en cuenta que su consideración como método de mejorar la calidad de los estudios está generalmente aceptada y que, en los últimos años, el número de ensayos controlados que se realizan ha crecido de forma exponencial.

## **PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA DE PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN**

Aunque la publicación en revistas médicas de protocolos de investigación pueda ser una buena idea, debe

reconocerse que es difícil que se generalice debido a las limitaciones de espacio que tienen las revistas científicas. Por ello, la publicación electrónica ofrece mayores posibilidades<sup>24</sup>. En este sentido, la Colaboración Cochrane viene publicando, desde 1995, protocolos de revisiones sistemáticas<sup>25</sup>, que están abiertos a comentarios por parte de todos aquellos que consultan la base de datos. Por otro lado, la revista *The Lancet* publica desde 1997, en su página web, resúmenes de protocolos de ensayos aleatorizados y revisiones sistemáticas que han pasado la evaluación de su comité editorial, a la vez que ofrece cierta prioridad de publicación del manuscrito final<sup>26</sup>.

Las páginas electrónicas de las revistas médicas acreditadas, basadas en la evaluación por pares, pueden así contribuir a mejorar la calidad de la investigación desarrollada, ya sea mediante la publicación de los protocolos evaluados, o mediante la publicación de las direcciones de otras páginas web donde estén publicados. De este modo, en la página web de la Sociedad Española de Cardiología (<http://www.secardiologia.es>) se han publicado los protocolos de dos ensayos multicéntricos aleatorizados: el estudio GIK-2 y el Estudio MAGIC. En estos casos, hemos pretendido esencialmente dar a conocer estos estudios y ayudar, de esta manera, a reclutar centros y pacientes.

Conocer los diferentes protocolos de investigación que se están realizando interesa no sólo a los investigadores y a los médicos en general, sino, especialmente, a las Agencias gubernamentales y compañías privadas que financian la investigación. Precisamente hace un año, la Food and Drug Administration de los EE.UU. hizo una llamada para establecer una base de datos de todos los ensayos clínicos que se realicen con medicamentos en pacientes con enfermedades graves<sup>27</sup>, al igual que han hecho organizaciones británicas públicas y privadas.

En concordancia con estos razonamientos, en este número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA publicamos un protocolo de investigación, recién iniciado, sobre epidemiología cardiovascular en niños, en cuatro provincias españolas<sup>28</sup>. El protocolo ha pasado la evaluación de miembros del equipo editorial e incluye las modificaciones sugeridas. Ésta no es, en sentido estricto, la primera vez que nuestra Revista publica un protocolo de investigación; así, por ejemplo, ya en 1996 se publicó el protocolo del registro PRIAMHO<sup>29</sup> sobre la atención al paciente con infarto en 33 unidades coronarias españolas, al igual que se hizo con otros registros de información clínica. Con esta medida, queremos potenciar la publicación de los protocolos de ensayos clínicos, estudios epidemiológicos y multicéntricos en la Revista, tanto en su versión en papel como en su versión electrónica. Con ello, pretendemos recoger la iniciativa de otras prestigiosas revistas médicas en este sentido, colaborar en la mejora de la investigación y ayudar a los investigadores. Esta-

mos convencidos de que ello redundará en beneficio de los propios autores y de la comunidad científica en general.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Jadad AR, Cook DJ, Jones A, Klassen TP, Tugwell P, Moher M et al. Methodology and reports of systematic reviews and meta-analyses: a comparison of Cochrane reviews with articles published in paper-based journals. *JAMA* 1998; 280: 278-280.
2. Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials: the CONSORT statement. *JAMA* 1996; 276: 637-639.
3. Emerson JD, Colditz GA. Use of statistical analysis in the *New England Journal of Medicine*. *N Engl J Med* 1983; 309: 709-713.
4. McGuigan SM. The use of statistics in the *British Journal of Psychiatry*. *Br J Psychiatry* 1995; 167: 683-688.
5. Comité Internacional de Editores de Revistas Biomédicas. Requisitos de uniformidad para la remisión de manuscritos a revistas biomédicas. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 419-427.
6. Gabriel R, Gómez A. Tipos de diseños básicos. Estudios observacionales en cardiología clínica. *Rev Esp Cardiol* 1996; 49: 837-851.
7. Varas C, Tomás L. Estudios observacionales: historia natural y pronóstico en cardiología. Metodología. *Rev Esp Cardiol* 1996; 49: 906-918.
8. Marrugat J, Sala J. Registros de morbimortalidad en cardiología: metodología. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 48-57.
9. Latour J, Abaira V, Cabello J, López J. Las mediciones clínicas en cardiología: validez y errores de medición. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 117-128.
10. Brotons C, Permanyer C. La evaluación de resultados (*outcomes*) y de su relevancia clínica en cardiología: especial referencia a la calidad de vida. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 192-200.
11. Muñoz J, Labarthe DR, Juane R, Castro A. Estudios experimentales en cardiología. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 268-277.
12. Guallar E, Damián J, Martín-Moreno JM. Metaanálisis y revisiones sistemáticas en cardiología. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 345-354.
13. Lázaro P. Evaluación socioeconómica de la práctica clínica cardiológica. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 428-443.
14. Cabello J, Pozo F. Estudios de evaluación de las pruebas diagnósticas en cardiología. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 507-519.
15. Gabriel R, Permanyer C, Aguilar R, Rodríguez F. Toma de decisiones en cardiología: metodología. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 573-585.
16. Stelfox HT, Chua G, O'Rourke K, Detsky AS. Conflict of interest in the debate over calcium-channel antagonists. *N Engl J Med* 1998; 338: 101-106.
17. Giammona M, Glantz SA. Poor statistical design in research on humans: the role of committees on human research. *Clin Res* 1984; 31: 472-478.
18. Siegel JP. Editorial review of protocols for clinical trials. *N Engl J Med* 1990; 323: 1.355.
19. Foss A, Westcott M. Major journals should peer review trials at protocols stage (reply). *Br Med J* 1997; 314: 1.691.
20. Topol EJ, Armstrong P, Van de Werf F, Kleiman N, Lee K, Morris D et al. Confronting the issues of patient safety and investigator conflict of interest in an international clinical trial of myocardial reperfusion. Global utilization of streptokinase and tissue plasminogen activator for occluded coronary arteries (GUSTO) steering committee. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1.123-1.1128
21. Adams RJ, McKie VC, Brambilla D et al. Stroke prevention trial in sickle cell anemia. *Control Clin Trials* 1998; 19: 110-129.
22. World Health Organization/International Society of Hypertension Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Protocol for prospective collaborative overviews of major randomized trials of blood-pressure-lowering treatments. *J Hypertens* 1998; 16: 127-137.
23. Simes RJ, on behalf of the PPP and CTT investigators. Prospective meta-analysis of cholesterol-lowering studies: the Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project and the Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration. *Am J Cardiol* 1995; 76: 122C-126C.
24. Chalmers Y, Altman DG. How can medical journals help prevent poor medical research? Some opportunities presented by electronic publishing. *Lancet* 1999; 353: 490-493.
25. The Cochrane Database of Systematic Reviews. En: *The Cochrane Library*. Issue 1. Oxford: Update Software, 1999.
26. McNamee D. Protocol reviews at *The Lancet*. *Lancet* 1997; 350: 6.
27. Chollar S. A registry for clinical trials. *Ann Intern Med* 1998; 128: 701-702.
28. Rodríguez Artalejo F, Garcés C, Gil A, Lasunción MA, Martín Moreno JM, Gorgojo L et al. Estudio Cuatro provincias: principales objetivos y diseño. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 319-326.
29. Cabadés A, Marrugat J, Arós F, López-Bescós L, Pereferrer D, De Los Reyes M et al. Bases para un registro hospitalario de infartos agudos de miocardio en España. El estudio PRIAMHO. Proyecto de Registro de Infarto Agudo de Miocardio Hospitalario. *Rev Esp Cardiol* 1996; 49: 393-404.