

**Errores al Publicar
Ensayos Clínicos y al
Enviar Artículos
Científicos**

**Dr. Joel Rodríguez Saldaña FACP,
MSGIM**

Dr. Joel Rodríguez Saldaña

FACP, MSGIM

- + Medicina Interna, Diabetología**
- + Traductor de Publicaciones Médicas Inglés-Español, 1974-1995**
- + Facultad de Medicina UNAM: 1980; Epidemiología Clínica: 1985-2002**
- + Editor Médico: 1985-1995**
- + Director de REMEDI: 2003-2016: 31 ECC**
- + Director de CEMUDI: 2009-2016: EMC**

Estudios Clínicos Controlados

Antecedentes

El Ascenso de los Estudios Clínicos Controlados

- + A medida que el papel de la ciencia en Medicina aumentó a finales del siglo 19, el rigor de la investigación clínica también aumentó**
- + Al principio del siglo XX habían aparecido muchas técnicas para eliminar sesgos, incluyendo cegar, asignación alternativa a grupos terapéuticos y análisis estadístico**

Bothwell LE, cols. NEJM 2016;374:2175-2181

El Ascenso de los Estudios Clínicos Controlados

- + Austin Bradford Hill formalizó los métodos de los ECC en la década de 1940
- + Consejo de Investigación Médica (UK): amplió la infraestructura para apoyar ECC
- + Comentarios a favor y en contra
- + Justificación: la necesidad de contar con evidencia confiable, **más allá de los testimonios de los fabricantes** ante la aparición de múltiples nuevos fármacos

Bothwell LE, cols. NEJM 2016;374:2175-2181

Austin Bradford Hill



Principles of
**MEDICAL
STATISTICS**

A. Bradford Hill

OXFORD UNIVERSITY PRESS

El Ascenso de los Estudios Clínicos Controlados

- + Unión de otros países al Consejo de Investigación Médica (UK) para apoyar ECC**
- + Escaso apoyo fuera de los gobiernos:**
 - Industria farmacéutica → preferencia por opinión de expertos y reportes de casos**
- + La Tragedia de la Talidomida 1961:**
 - Enmienda Kefauver-Harris 1962: la eficacia de los nuevos fármacos debe estar respaldada por investigaciones suficientes y bien controladas**

Bothwell LE, cols. NEJM 2016;374:2175-2181

Estudios Clínicos Controlados

La Era Moderna

Dr. Tom Chalmers, 1917–1995 the tribulations of a trialist

Malcolm Maclure, ScD

In Brief • En bref

This article is the second part of an interview Dr. Malcolm Maclure had with Dr. Thomas Chalmers shortly before Chalmers' death late in 1995. It probes his role as a champion of randomized clinical trials.

Cet article présente la deuxième partie d'un entretien qu'a eu le Dr. Malcolm Maclure avec le Dr. Thomas Chalmers peu avant la mort de Chalmers vers la fin de 1995. Il y questionne sur le rôle que le Dr. Chalmers a joué comme défenseur des essais cliniques randomisés.

As the last issue of *CMAJ* pointed out, Dr. Thomas C. Chalmers, who died Dec. 27, 1995, was a

About the time I went to Sinai Medical School as dean of the City University of New York



MEDICINE AND SOCIETY

Debra Malina, Ph.D., *Editor*

Assessing the Gold Standard — Lessons from the History of RCTs

Laura E. Bothwell, Ph.D., Jeremy A. Greene, M.D., Ph.D., Scott H. Podolsky, M.D.,
and David S. Jones, M.D., Ph.D.

Over the past 70 years, randomized, controlled trials (RCTs) have reshaped medical knowledge and practice. Popularized by mid-20th-century clinical researchers and statisticians aiming to reduce bias and enhance the accuracy of clinical experimentation, RCTs have often functioned well in that role. Yet the past seven decades also bear witness to many limitations of this new “gold standard.” The scientific and political history of RCTs offers lessons regarding the complexity of medicine and disease and the economic and political forces that shape the production and circulation of medical knowledge.

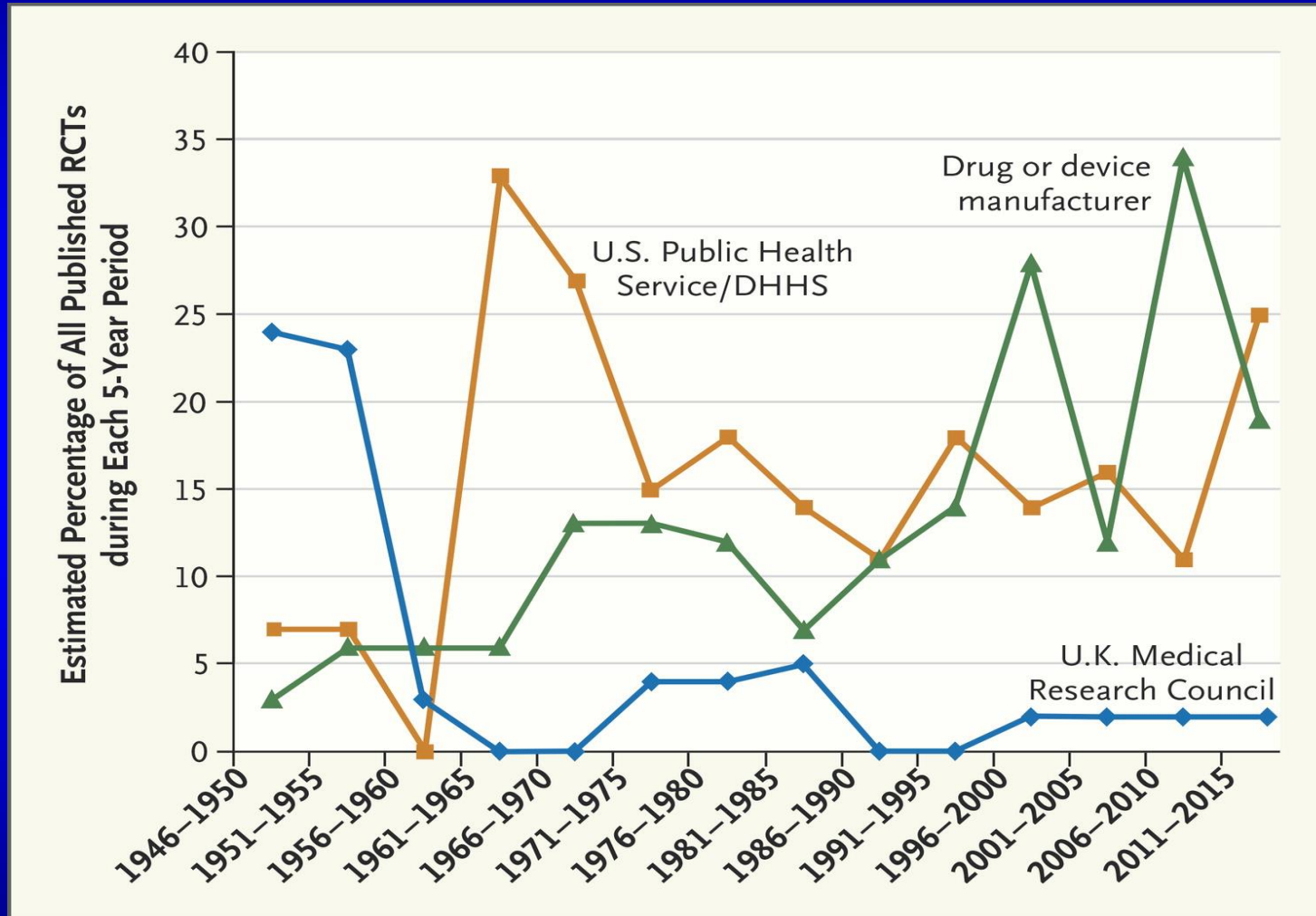
THE RISE OF RCTs

Physicians and medical researchers have attempted for millennia to evaluate therapeutic interventions with the use of case reports, case series, public demonstrations, testimonials, clinical rea-

sonal observations, and other methods. Trialists countered that RCTs could determine whether new interventions were superior to the standard of care given to control groups.⁴ Others argued that RCTs were urgently needed to assess manufacturers' claims about the flood of new medications — including antibiotics, antihypertensives, and antipsychotics — that emerged in the 1950s.^{5,6} As an editorialist in the *Journal* cautioned in 1956, “Physicians should be particularly careful in accepting drugs purely on the basis of the manufacturer's evidence or on the basis of testimonials provided to the manufacturer. They should demand clear, unbiased, well studied and adequately controlled evidence produced and interpreted by reliable observers.”⁷ RCT proponents increasingly won over detractors. Soon, the U.S. National Institutes of Health and other government entities joined Britain in funding RCTs (Fig. 1).

Outside these academic and government cir-

Fuentes de Financiamiento de Estudios Clínicos Controlados



Bothwell LE et al. N Engl J Med 2016;374:2175-2181

El Ascenso de los Estudios Clínicos Controlados

- + 1970: FDA interpreta la enmienda para indicar que la aprobación de nuevos fármacos requiere ECC → EE.UU. líder mundial**
- + Implementación en Europa, Japón y otros países**
- + 1980: Estándares internacionales de investigación clínica → sistematización de ECC**
- + 1980: Epidemiólogos Clínicos → ECC, el “Estándar de Oro del Conocimiento Médico”**
- + 1992: MBE → ECC en la cima de la jerarquía de la investigación clínica**
- + 1990: la industria se convierte en líder en ECC**

Medicina Basada en Evidencia

Definición

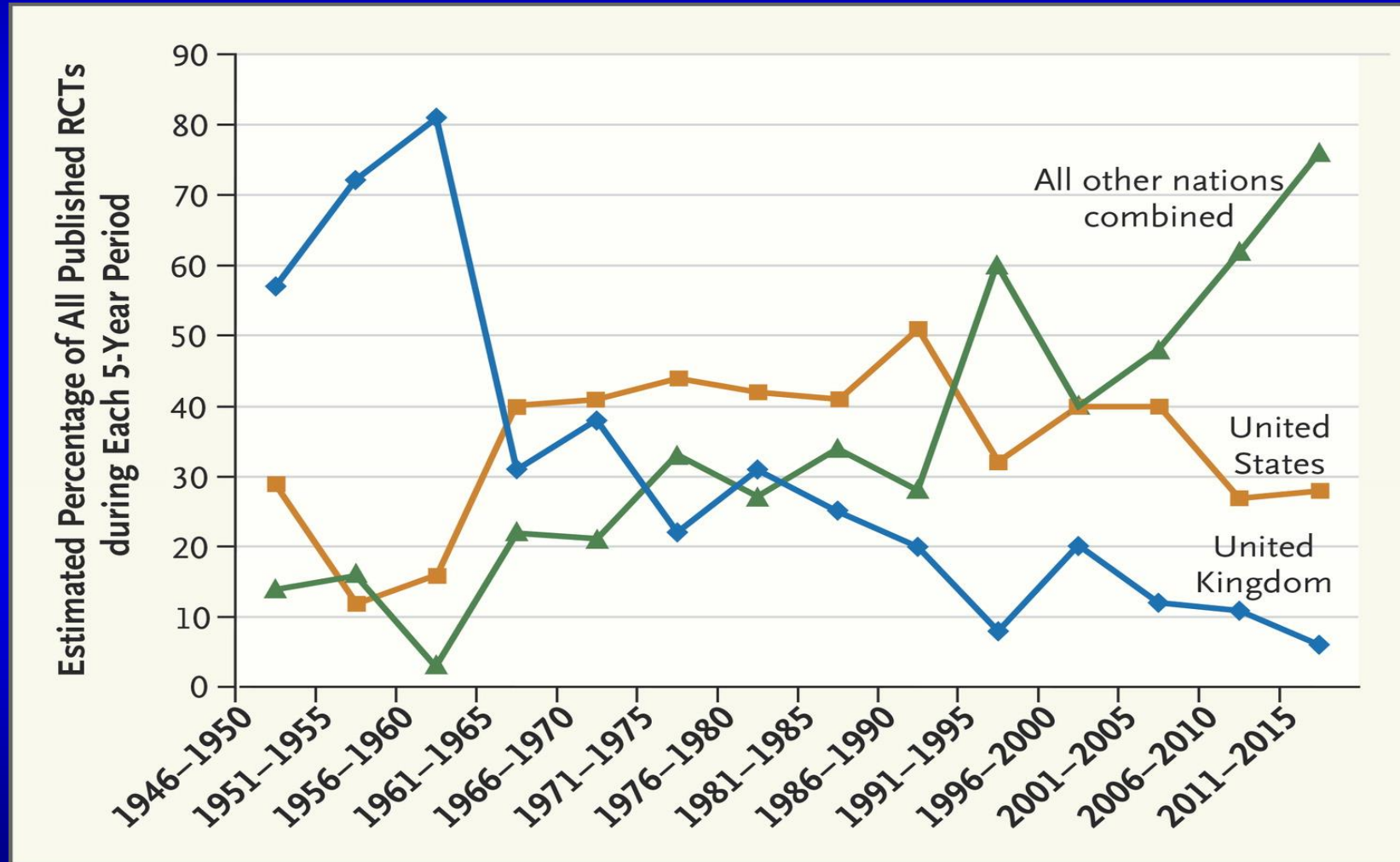
Uso racional, explícito y consciente de las mejores evidencias para tomar decisiones relacionadas con el cuidado de los pacientes

**Guyatt G: Ann Intern Med
1991;114(supl 2):A16**

Categorías de Evidencia

Categoría	Descripción
I	Evidencia obtenida de por lo menos un buen estudio clínico controlado
II-1	Evidencia obtenida de estudios de cohorte o de casos y controles
II-2	Evidencia obtenida de comparaciones en tiempo o lugar, aún sin la intervención
III	Opiniones de expertos o estudios descriptivos

Localización de Sedes de ECC 1946-2015



Bothwell LE et al. N Engl J Med 2016;374:2175-2181

Jerarquías de los Estudios Clínicos

- + Estudios Clínicos Controlados
- + Esfuerzos Honestos
- + Observaciones Interesantes
- + Basura Anecdótica



Harold O. Conn, 1982

Estudios Clínicos Controlados

Diseño

CONSORT

Introducción

- + ECC: la mejor manera de comparar la eficacia de diferentes intervenciones
- + Los únicos que permiten inferir causa y efecto y afectar directamente la atención médica
- + Pueden ser únicos o parte de varios, combinados como meta-análisis

Altman DG. BMJ 1997;314:570-571

CONSORT

Introducción

+ Por lo tanto, es razonable que se requieran estándares más altos para los estudios que reportan ECC que los de otros tipos de estudios

Altman DG. BMJ 1997;314:570-571

CONSORT

Introducción

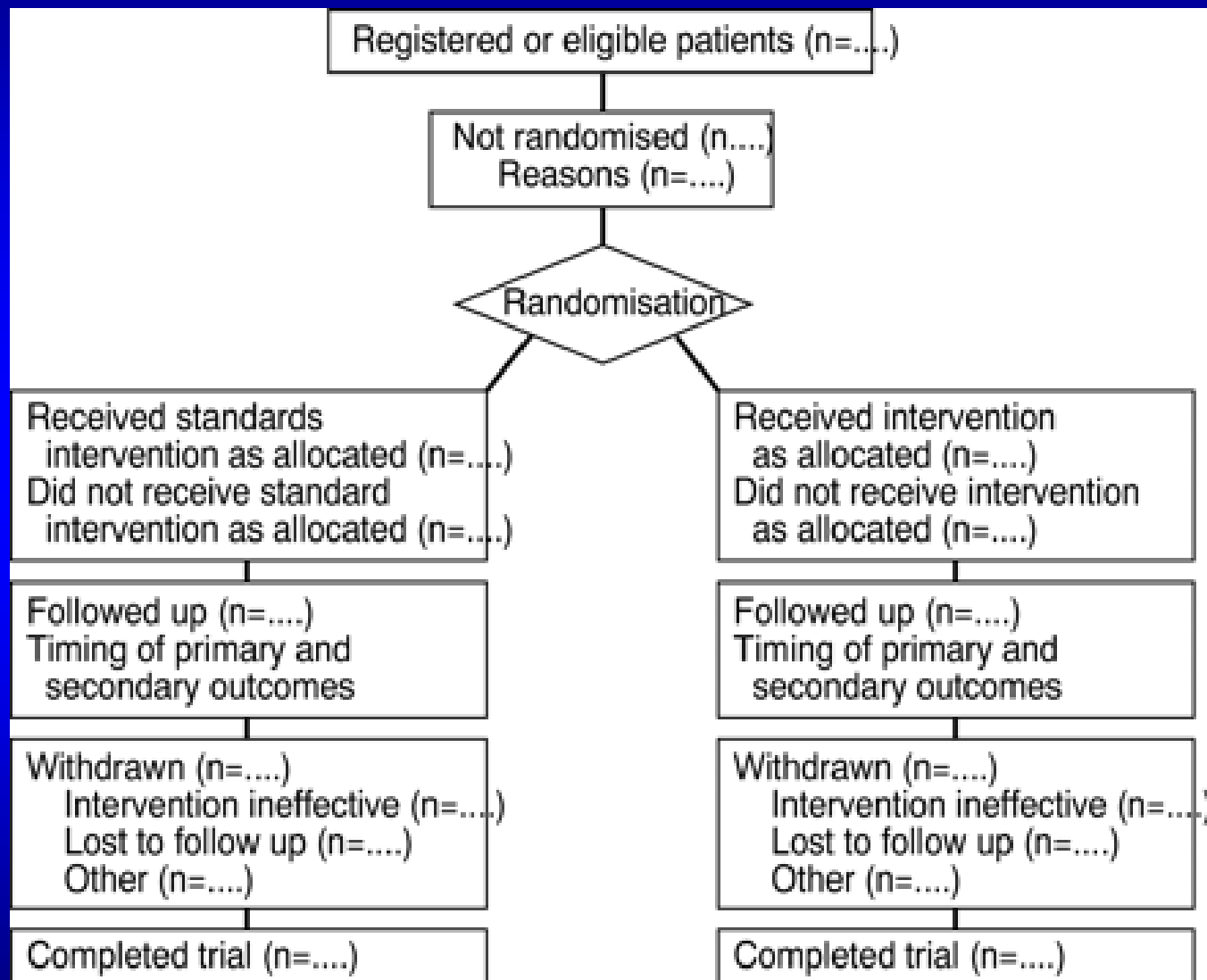
- + En 1994, dos grupos independientes publicaron propuestas sobre los requisitos necesarios para reportar ECC
- + Como en todos los estudios, en los ECC pueden ocurrir sesgos, por lo que es indispensable que estén bien realizados y bien reportados
- + Los lectores no deben inferir qué es lo que probablemente se hizo, se les debe explicar claramente

Altman DG. BMJ 1997;314:570-571

CONSORT

**Consolidated Standards of
Reporting Trials**

Evolución de Pacientes en ECC



Begg C y cols. JAMA 1996;276:637-639

Metas de CONSORT

- + **Metas de CONSORT:** ofrecer una estructura que ayude a investigadores y lectores a producir los mejores reportes sobre ECC
- + **Origen de CONSORT:** unión de los Estándares para Reportar Estudios (SORT) y el Grupo de Trabajo Asilomar sobre Recomendaciones para Publicar Estudios Clínicos en Literatura Biomédica **Williams C. Annals of Oncology 1997;8:511-512**

Metas de CONSORT

- + **Objetivo principal: declaración clara y coherente de estándares básicos para ejecutar y reportar ECC**
- + **Características principales: 1) evitar sesgos, 2) hipótesis clara, 3) muestra estudiada, 4) proceso de aleatorización, 5) contabilidad total de pacientes, 6) descripción de resultados**

Williams C. Annals of Oncology 1997;8:511-512

The CONSORT Statement: Revised Recommendations for Improving the Quality of Reports of Parallel-Group Randomized Trials

David Moher, MSc

Kenneth F. Schulz, PhD, MBA

Douglas Altman, DSc

for the CONSORT Group

A REPORT OF A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL (RCT) should convey to the reader, in a transparent manner, why the study was undertaken and how it was conducted and analyzed. For example, a lack of adequately reported randomization has been associated with bias in estimating the effectiveness of interventions.^{1,2} To assess the strengths and limitations of an RCT, readers need and deserve to know the quality of its methods. Despite several decades of educational efforts, RCTs still are not being reported adequately.³⁻⁶ For example, a review of 122 recently published RCTs that evaluated the effectiveness of selective serotonin reuptake inhibitors as first-line management strategy for depression found that only 1 (0.8%) article described randomization adequately.⁵ Inadequate reporting makes the interpretation of RCT results diffi-

To comprehend the results of a randomized controlled trial (RCT), readers must understand its design, conduct, analysis, and interpretation. That goal can be achieved only through complete transparency from authors. Despite several decades of educational efforts, the reporting of RCTs needs improvement. Investigators and editors developed the original CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) statement to help authors improve reporting by using a checklist and flow diagram. The revised CONSORT statement presented in this article incorporates new evidence and addresses some criticisms of the original statement.

The checklist items pertain to the content of the Title, Abstract, Introduction, Methods, Results, and Comment. The revised checklist includes 22 items selected because empirical evidence indicates that not reporting the information is associated with biased estimates of treatment effect or because the information is essential to judge the reliability or relevance of the findings. We intended the flow diagram to depict the passage of participants through an RCT. The revised flow diagram depicts information from 4 stages of a trial (enrollment, intervention allocation, follow-up, and analysis). The diagram explicitly includes the number of participants, according to each intervention group, included in the primary data analysis. Inclusion of these numbers allows the reader to judge whether the authors have performed an intention-to-treat analysis.

In sum, the CONSORT statement is intended to improve the reporting of an RCT, enabling readers to understand a trial's conduct and to assess the validity of its results.

JAMA. 2001;285:1987-1991

www.jama.com

of RCTs led to the publication of the

Author Affiliations: University of Ottawa, Thomas C. Chalmers Centre for Systematic Reviews, Ottawa, On-

Moher D, Schulz KF, Altman D. JAMA. 2001;285:1987-1991

Lista de Información que debe Incluirse al Reportar ECC: CONSORT 2010

Sección y tema	Enunciado	Descripción	Página
Título y resumen	1 ^a 1b	Identificación como ECC en el título Resumen estructurado: diseño, métodos, resultados y conclusiones	
Introducción	2 ^a 2b	Base científica, justificación Objetivos específicos o hipótesis	
Métodos			
Diseño	3 ^a 3b	Descripción, relación de asignación Cambios importantes después de iniciar el estudio (criterios de inclusión) y motivos	
Participantes	4 ^a 4b	Criterios de elección Área clínica y sitios de recolección de datos	

Lista de Información que debe Incluirse al Reportar ECC: CONSORT 2010

Sección y tema	Enunciado	Descripción	Página
Intervenciones	5	Intervenciones por grupo con detalles que permitan replicarlo	
Outcomes	6 ^a 6b	Primarios y secundarios Cambios después de iniciar	
Tamaño muestra	7 ^a 7b	Cómo se calculó Explicación de análisis parciales y guías para terminar	
Aleatorización Secuencia Generación Mecanismo para Ocultar la Asignación Implementación	8 ^a 8b 9 10	Moher D y cols. BMJ 2010;340:c869 Método utilizado para aleatorizar Tipo de aleatorización Mecanismo para implementar la secuencia de aleatorización Quién generó la secuencia, el reclutamiento, intervenciones	

Lista de Información que debe Incluirse al Reportar ECC: CONSORT 2010

Sección y tema	Enunciado	Descripción	Página
Ocultamiento	11 ^a	Quién fue cegado después de asignar las intervenciones	
	11b	Semejanza de las intervenciones	
Método estadístico	12 ^a	Comparación de resultados primarios y secundarios por grupos	
	12b	Métodos de análisis adicional, por subgrupos y ajustados	

Moher D y cols. BMJ 2010;340:c869

Lista de Información que debe Incluirse al Reportar ECC: CONSORT 2010

Sección y tema	Enunciado	Descripción	Página
Resultados			
Flujo participantes	13 ^a	Número de participantes asignado por grupo, que recibieron el tratamiento y analizados para el resultado principal	
	13b	Pérdidas y exclusiones por grupo y motivos	
Reclutamiento	14 ^a	Periodos y seguimiento	
	14b	Motivos de terminación y suspensión del estudio	
Información basal	15	Demografía y características por grupo	

Moher D y cols. BMJ 2010;340:c869

Lista de Información que debe Incluirse al Reportar ECC: CONSORT 2010

Sección y tema	Enunciado	Descripción	Página
Resultados			
Números analizados	16	Participantes por grupo	
Cálculo de resultados	17 ^a 17b	Resumen por grupo y efecto Tamaño absoluto y relativo del efecto para resultados binarios	
Análisis adicionales	18	Por subgrupos y ajustados	
Eventos adversos	19	Los importantes por grupo	

Moher D y cols. BMJ 2010;340:c869

Lista de Información que debe Incluirse al Reportar ECC: CONSORT 2010

Sección y tema	Enunciado	Descripción	Página
Discusión			
Limitaciones	20	Fuentes potenciales de sesgos, imprecisiones	
Generalizabilidad	21	Validez externa de resultados	
Interpretación	22	Compatible con los resultados, riesgos y beneficios, evidencia	
Registro	23	Nombre y número de registro	
Protocolo	24	¿Dónde se puede obtener?	
Patrocinio	25	Fuentes de financiamiento y otros apoyos, papel de los patrocinadores	

Moher D y cols. BMJ 2010;340:c869

Estudios Clínicos Controlados

Interpretación

Definiciones para Valorar la Metodología en Publicaciones sobre Estudios Controlados

Resultado principal

Definición explícita del resultado principal, del resultado utilizado al calcular el tamaño de muestra o descripción explícita de un resultado principal en los objetivos principales del estudio

Tamaño de muestra

Manifestar que se calculó el tamaño de muestra

Producción de la secuencia aleatoria

Descripción del método para asignar a los participantes a los grupos de estudio → secuencias por computadora, tablas de números aleatorios

Definiciones para Valorar la Metodología en Publicaciones sobre Estudios Controlados

Asignación Oculta

Describir anticipada del método utilizado para prevenir que los participantes conozcan o anticipen la secuencia de asignación → aleatorización central, sobre cerrado

Describir lo que se ocultó, “lo que se cegó”

Participantes, evaluadores de resultados, prestadores de servicios o investigadores sin conocimientos de la asignación de los participantes, tipo de asignación: sencilla, doble o triple ciego

Hopewell S y cols. BMJ 2010;340c723

Definiciones para Valorar la Metodología en Publicaciones sobre Estudios Controlados

Procedimiento para cegar el estudio

Descripción de semejanzas entre intervenciones o procedimientos, estudio abierto o controlado con placebo

Abandono: pérdida de seguimiento en cada grupo

Motivos enumerados en cada grupo de estudio

Análisis de intención a tratar

Participantes con información disponible que fueron valorados por análisis de intención a tratar

Hopewell S y cols. BMJ 2010;340c723

Características Generales de Estudios Controlados en PubMed, Diciembre 2006

Tipo de Estudio				
	Total (n=616)	Paralelo (n=477)	Cruzado (n=100)	Otro (n=39)
Tipo de Publicación				
Especialidad	555 (90%)	424 (89%)	99 (99%)	32 (82%)
Medicina general	61 (10%)	53 (11%)	1 (1%)	7 (18%)

Hopewell S y cols. BMJ 2010;340c723

Características Generales de Estudios Controlados en PubMed, Diciembre 2006

Especialidades Principales por Tipo			
Total (n=616)	Paralelo (n=477)	Cruzado (n=100)	Otro (n=39)
Cardiología	Cardiología	Fisiología	Odontología
Psiquiatría	Psiquiatría	Neumología	Oftalmología
Fisiología	Cirugía	Cardiología	Psiquiatría
Pediatría	Pediatría	Farmacología	Infectología
Cirugía	Neurología	Odontología	Cardiología

Hopewell S y cols. BMJ 2010;340c723

Características Generales de Estudios Controlados en PubMed, Diciembre 2006

Posición Respecto a CONSORT				
	Total (n=616)	Paralelo (n=477)	Cruzado (n=100)	Otro (n=39)
Respalda a CONSORT	274 (44%)	231 (48%)	30 (30%)	13 (33%)
No respalda a CONSORT	342 (56%)	246 (52%)	70 (70%)	26 (67%)

Hopewell S y cols. BMJ 2010;340c723

Características Generales de Estudios Controlados en PubMed, Diciembre 2006

Tipo de Intervención

	Total (n=616)	Paralelo (n=477)	Cruzado (n=100)	Otro (n=39)
Fármacos	356 (58%)	278 (58%)	66 (66%)	12 (31%)
Cirugía o procedimiento	128 (21%)	102 (21%)	16 (16%)	10 (26%)
Estilo de vida	113 (18%)	87 (18%)	13 (13%)	13 (33%)
Equipo o dispositivos	19 (3%)	10 (2%)	5 (5%)	4 (10%)

Hopewell S y cols. BMJ 2010;340c723

Características *Metodológicas* de Estudios Controlados en PubMed, Diciembre 2006

Tipo de Estudio				
	Total (n=616)	Paralelo (n=477)	Cruzado (n=100)	Otro (n=39)
La palabra "Aleatorio" aparece en el título				
Sí	205 (33%)	180 (38%)	11 (11%)	14 (36%)
No	411 (67%)	297 (62%)	89 (89%)	25 (64%)
Resultado principal				
Definido	324 (53%)	276 (58%)	29 (29%)	19 (49%)
No definido	292 (47%)	201 (42%)	71 (71%)	20 (51%)

Hopewell S y cols. BMJ 2010;340c723

Características *Metodológicas* de Estudios Controlados en PubMed, Diciembre 2006

Tipo de Estudio				
	Total (n=616)	Paralelo (n=477)	Cruzado (n=100)	Otro (n=39)
Método para calcular el tamaño de muestra				
Anotado	279 (45%)	232 (49%)	33 (33%)	14 (36%)
No anotado	337 (56%)	245 (51%)	67 (67%)	25 (64%)
Método de aleatorización				
Reportado	209 (34%)	176 (37%)	17 (17%)	16 (41%)
No reportado	407 (66%)	301 (63%)	83 (83%)	23 (59%)

Hopewell S y cols. BMJ 2010;340c723

Características *Metodológicas* de Estudios Controlados en PubMed, Diciembre 2006

Tipo de Estudio				
	Total (n=616)	Paralelo (n=477)	Cruzado (n=100)	Otro (n=39)
Método para asignar el ocultamiento				
Reportado	156 (25%)	141 (30%)	9 (9%)	6 (15%)
No reportado	460 (75%)	336 (70%)	91 (91%)	33 (85%)
Descripción del procedimiento para cegar la asignación				
Cualquier tipo	362 (59%)	277 (58%)	63 (63%)	22 (56%)
No cegado	149 (24%)	117 (25%)	26 (26%)	6 (15%)

Hopewell S y cols. BMJ 2010;340c723

Características *Metodológicas* de Estudios Controlados en PubMed, Diciembre 2006

Tipo de Estudio				
	Total (n=616)	Paralelo (n=477)	Cruzado (n=100)	Otro (n=39)
Procedimiento para cegar el estudio				
Cualquier tipo	254 (41%)	190 (40%)	50 (50%)	14 (36%)
No cegado	147 (24%)	115 (24%)	26 (26%)	6 (15%)
No se reportó	215 (35%)	172 (36%)	24 (24%)	19 (49%)
Diagrama de flujo				
Incluído	172 (28%)	155 (32%)	8 (8%)	9 (23%)
No incluído	444 (72%)	322 (68%)	92 (92%)	30 (77%)

Hopewell S y cols. BMJ 2010;340c723

Características *Metodológicas* de Estudios Controlados en PubMed, Diciembre 2006

Tipo de Estudio				
	Total (n=616)	Paralelo (n=477)	Cruzado (n=100)	Otro (n=39)
Persistencia: pérdida de seguimiento por grupo				
Reportada	422 (69%)	353 (74%)	45 (45%)	24 (62%)
No reportada	194 (31%)	124 (26%)	55 (55%)	15 (38%)
Análisis de intención para tratar				
Reportado	188 (31%)	172 (36%)	6 (6%)	10 (26%)
No reportado	428 (69%)	305 (64%)	94 (94%)	29 (74%)

Características *Metodológicas* de Estudios Controlados en PubMed, Diciembre 2006

Tipo de Estudio				
	Total (n=616)	Paralelo (n=477)	Cruzado (n=100)	Otro (n=39)
Registro del Estudio				
Reportado	58 (9%)	53 (11%)	2 (2%)	3 (8%)
No reportado	558 (91%)	424 (89%)	98 (98%)	36 (92%)
Protocolo de Estudio				
Reportado	9 (1%)	6 (1%)	1 (1%)	2 (5%)
No reportado	607 (99%)	471 (99%)	99 (99%)	37 (95%)

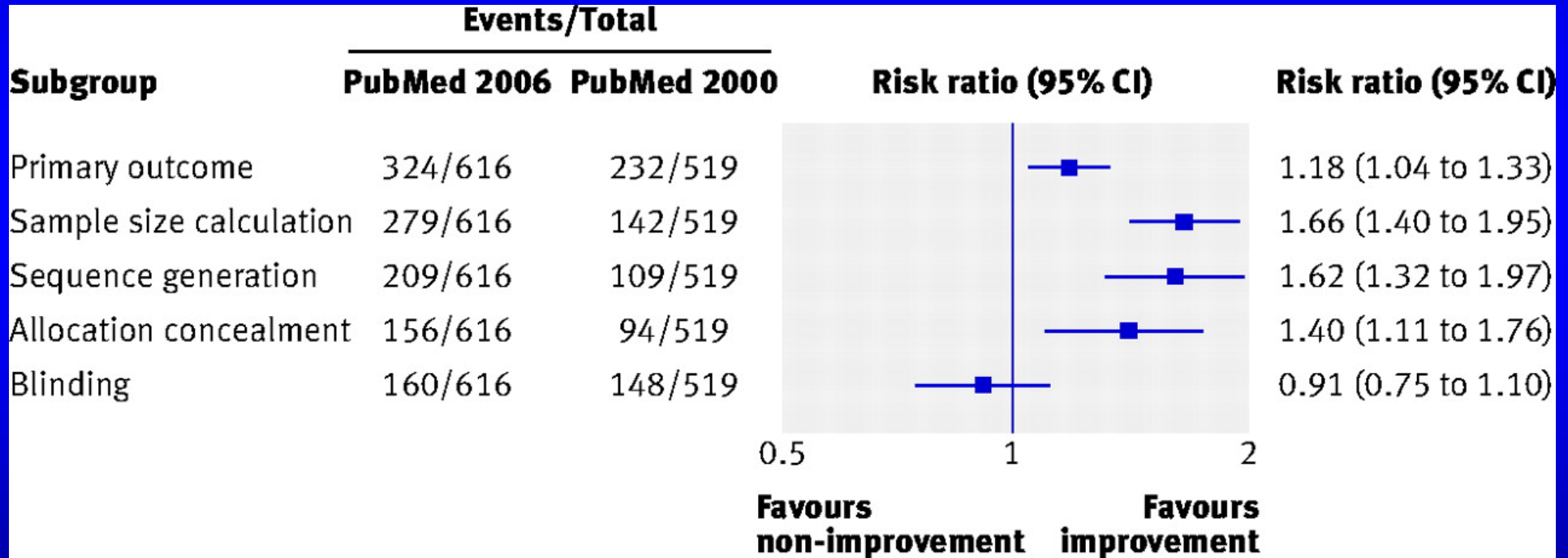
Hopewell S y cols. BMJ 2010;340c723

Características *Metodológicas* de Estudios Controlados en PubMed, Diciembre 2006

Tipo de Estudio				
	Total (n=616)	Paralelo (n=477)	Cruzado (n=100)	Otro (n=39)
Patrocinio				
Únicamente industria	107 (17%)	87 (18%)	16 (16%)	4 (10%)
Parcialmente industria	70 (11%)	48 (10%)	17 (17%)	5 (13%)
No industria	196 (32%)	147 (31%)	32 (32%)	17 (44%)
Ninguno	7 (1%)	7 (1%)	0	0
Desconocido	236 (38%)	188 (39%)	35 (35%)	13 (33%)

Hopewell S y cols. BMJ 2010;340c723

Diferencias Metodológicas en Estudios Controlados en PubMed, Diciembre 2006



Hopewell S y cols. *BMJ* 2010;340c723

Comparación de Características Generales de ECC Publicados en PubMed 2004-2006

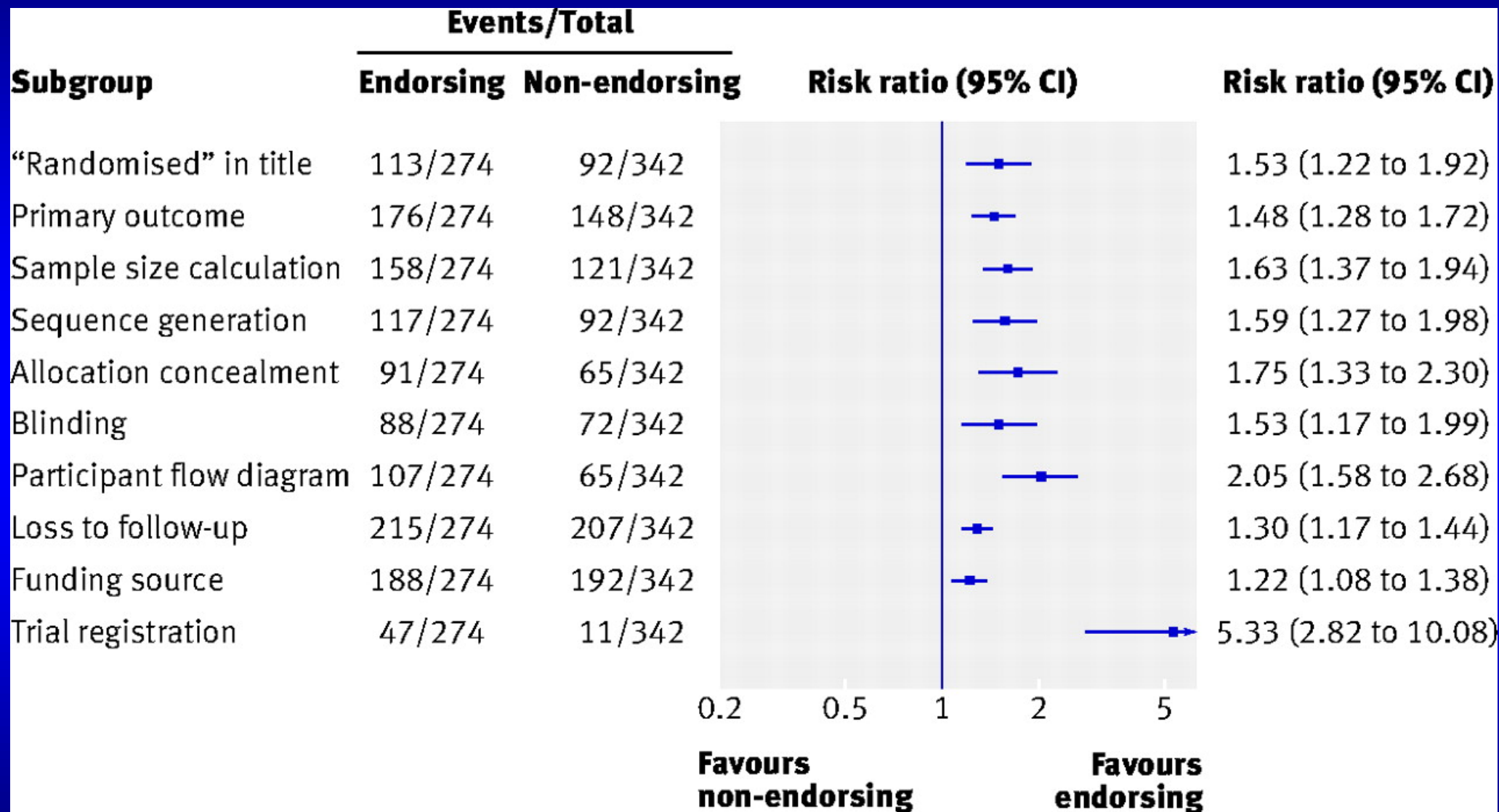
	PubMed 2000	PubMed 2006
Tipo de Revista		
Especialidad	93%	90%
Medicina General	7%	10%
Diseño Estudio		
Paralelo	74%	78%
Cruzado	22%	16%
Otro	4%	6%

Hopewell S y cols. BMJ 2010;340c723

Comparación de Características Generales de ECC Publicados en PubMed 2004-2006

	PubMed 2000	PubMed 2006
Intervención		
Farmacológica	76%	58%
Quirúrgica	10%	21%
Educativa	11%	18%
Equipo	20%	19%
Tamaño de muestra		
Mediana por estudio	52	62
Mediana por grupo	32	36

Hopewell S y cols. *BMJ* 2010;340c723



Conclusiones

- + Si el reporte no es completo y transparente, es difícil que los lectores valoren la conducción y validez de un estudio o que puedan distinguir estudios sin sesgos o con resultados dudosos
- + CONSORT: herramienta indispensable para el reporte adecuado de ECC

Hopewell S y cols. BMJ 2010;340c723

Recomendaciones

- + Más revistas deben apoyar y adherirse a CONSORT
- + Incorporar la lista y el diagrama de flujo en el proceso de revisión e incluir estos requisitos en las instrucciones para los autores
- + Sin esto, CONSORT no podrá ofrecer los beneficios para los que fue diseñado

Hopewell S y cols. BMJ 2010;340c723

Estudios Clínicos Controlados

Limitaciones

MEDICINE AND SOCIETY

Debra Malina, Ph.D., *Editor*

Assessing the Gold Standard — Lessons from the History of RCTs

Laura E. Bothwell, Ph.D., Jeremy A. Greene, M.D., Ph.D., Scott H. Podolsky, M.D.,
and David S. Jones, M.D., Ph.D.

Over the past 70 years, randomized, controlled trials (RCTs) have reshaped medical knowledge and practice. Popularized by mid-20th-century clinical researchers and statisticians aiming to reduce bias and enhance the accuracy of clinical experimentation, RCTs have often functioned well in that role. Yet the past seven decades also bear witness to many limitations of this new “gold standard.” The scientific and political history of RCTs offers lessons regarding the complexity of medicine and disease and the economic and political forces that shape the production and circulation of medical knowledge.

THE RISE OF RCTs

Physicians and medical researchers have attempted for millennia to evaluate therapeutic interventions with the use of case reports, case series, public demonstrations, testimonials, clinical rea-

sonal observations, and other methods. Trialists countered that RCTs could determine whether new interventions were superior to the standard of care given to control groups.⁴ Others argued that RCTs were urgently needed to assess manufacturers' claims about the flood of new medications — including antibiotics, antihypertensives, and antipsychotics — that emerged in the 1950s.^{5,6} As an editorialist in the *Journal* cautioned in 1956, “Physicians should be particularly careful in accepting drugs purely on the basis of the manufacturer's evidence or on the basis of testimonials provided to the manufacturer. They should demand clear, unbiased, well studied and adequately controlled evidence produced and interpreted by reliable observers.”⁷ RCT proponents increasingly won over detractors. Soon, the U.S. National Institutes of Health and other government entities joined Britain in funding RCTs (Fig. 1).

Outside these academic and government cir-

El Ascenso de los Estudios Clínicos Controlados

Estándar de Oro Inexistente

- + No obstante, los ECC no han monopolizado la producción de información médica
- + Los métodos antiguos, incluyendo series y reportes de casos, siguen siendo valiosos
- + Además, siguen apareciendo métodos innovadores de investigación observacional:
 - Estudios de eficacia comparativa en registros
- + Los médicos siguen confiando en la explicación fisiológica y en datos empíricos

El Ascenso de los Estudios Clínicos Controlados

Estándar de Oro Inexistente

- + Aunque se han convertido en el estándar en investigación farmacológica, ha sido más difícil aplicar los ECC en otras áreas como psicoterapia o cirugía
- + Discrepancias entre el tiempo necesario para desarrollar un ECC y el ritmo acelerado de las innovaciones
- + A pesar de estar bien hechos, hay ECC que no han influido en la práctica médica

El Ascenso de los Estudios Clínicos Controlados

Estándar de Oro Inexistente

- + A pesar de haber sido aceptados, algunos ECC terminan careciendo de validez externa
 - Criterios de inclusión inadecuados
 - Resultados clínicos relevantes
- + Problemas éticos:
 - Retardo en aprobación por esperar resultados
- + Limitaciones en la producción científica
- + Costos administrativos y económicos ↑↑↑: en el Siglo 21, el costo de un ECC Fase II → ≥30 millones de USD

El Ascenso de los Estudios Clínicos Controlados

Estándar de Oro Inexistente

- + Costos administrativos y económicos ↑↑↑:**
 - Patrocinadores a menudo de Norte América, Europa Occidental o Japón → intereses de regiones industrializadas
 - ↑ Exagerado de costos en países sin control \$\$\$
 - Acta del Siglo 21: ↓ECC a favor de ↑ eficiencia
 - Sesgo de interés para la aprobación → resultados favorables más frecuentes en estudios patrocinados
 - Más probable que se publiquen estudios con resultados positivos → conflicto de interés

El Ascenso de los Estudios Clínicos Controlados

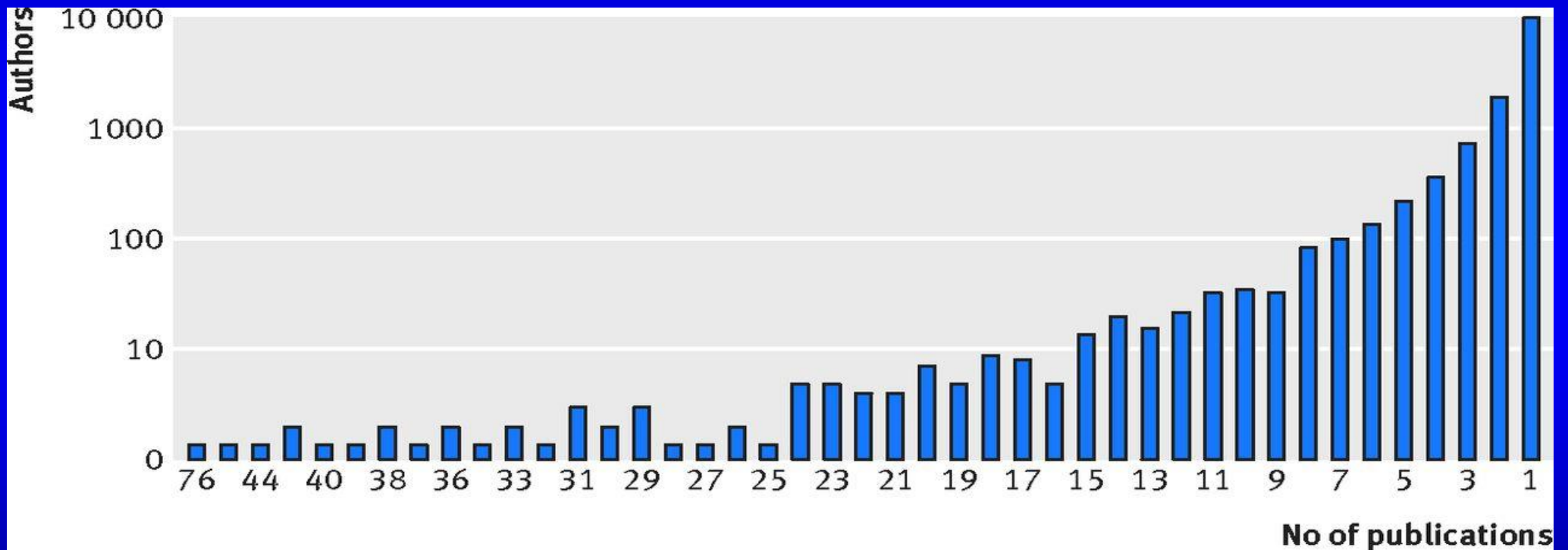
Estándar de Oro Inexistente

- + Creación de la industria de ECC → CROs, Organizaciones de Contratos de Investigación.
Valor: \$25,000,000,000.00 USD → cambio de investigadores de centros académicos a organizaciones privadas
- + Desarrollo de productos con beneficios limitados en salud pública
- + Serios cuestionamientos éticos y políticos

Estudios Clínicos Controlados

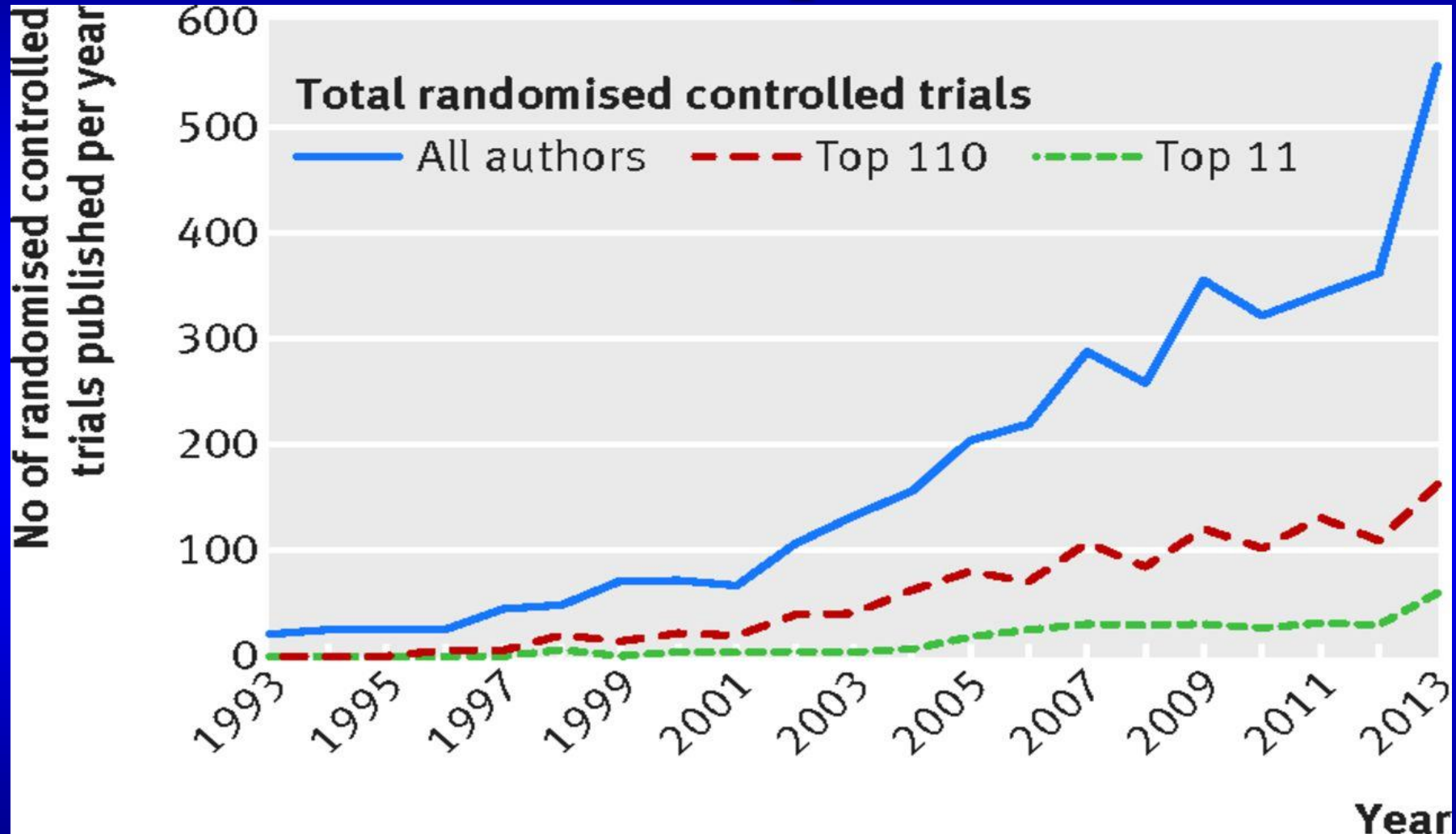
Riesgos

Distribución de Autores por Cantidad de Publicaciones, 1993-2013



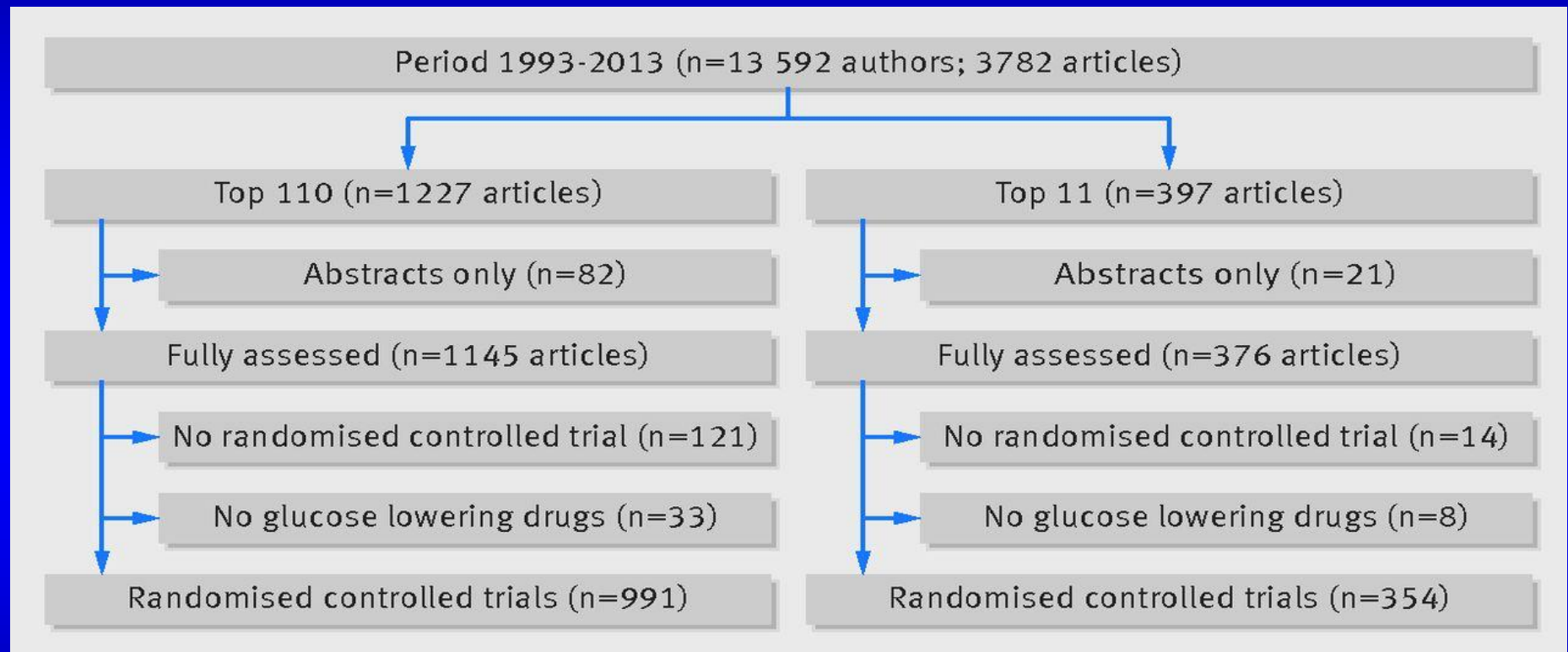
Holleman F y cols. BMJ 2015;351:bmj.h2638

Aumento de Publicaciones con el Tiempo



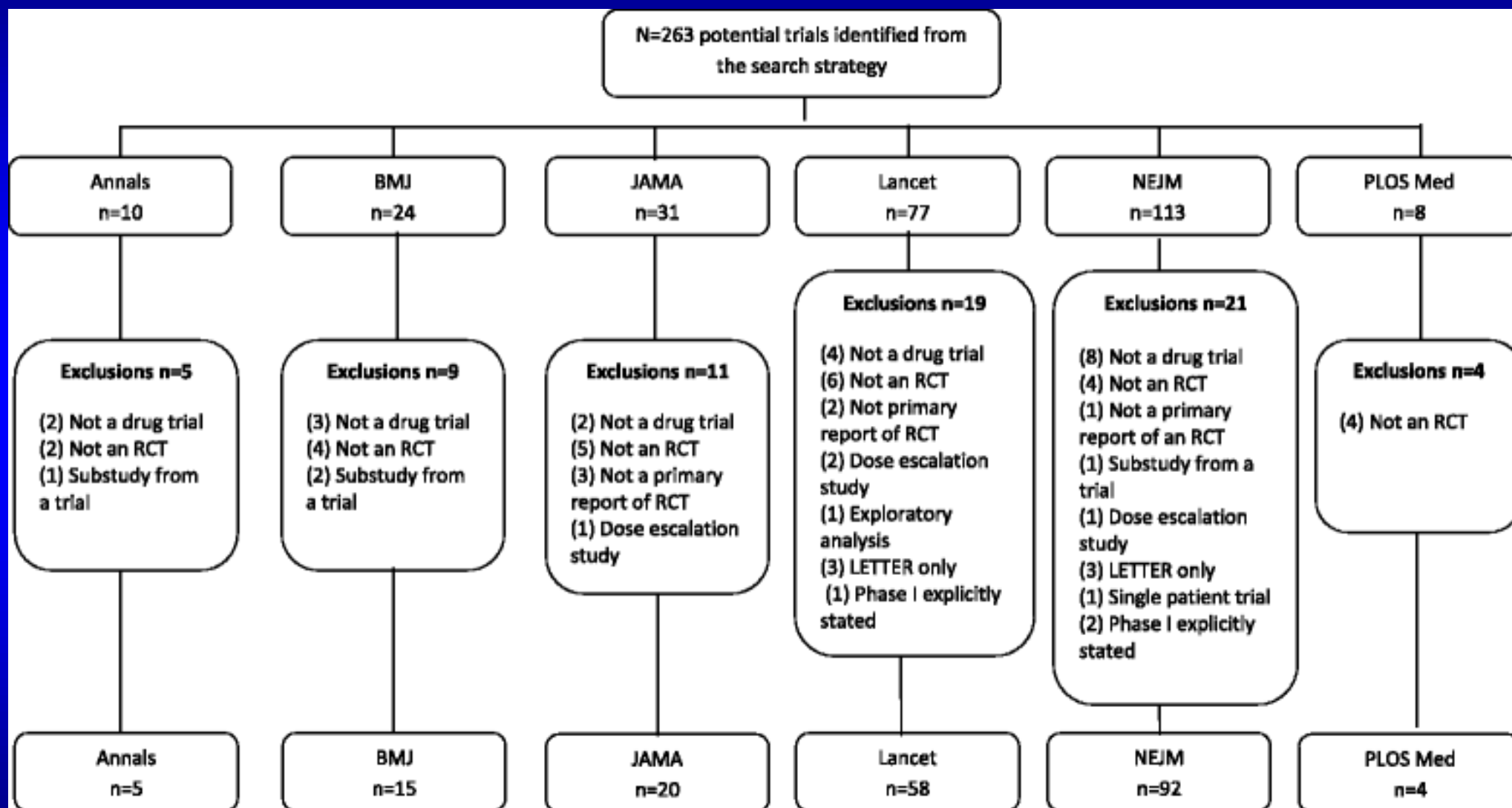
Holleman F y cols. BMJ 2015;351:bmj.h2638

ECC Publicados por los Autores Más Productivos



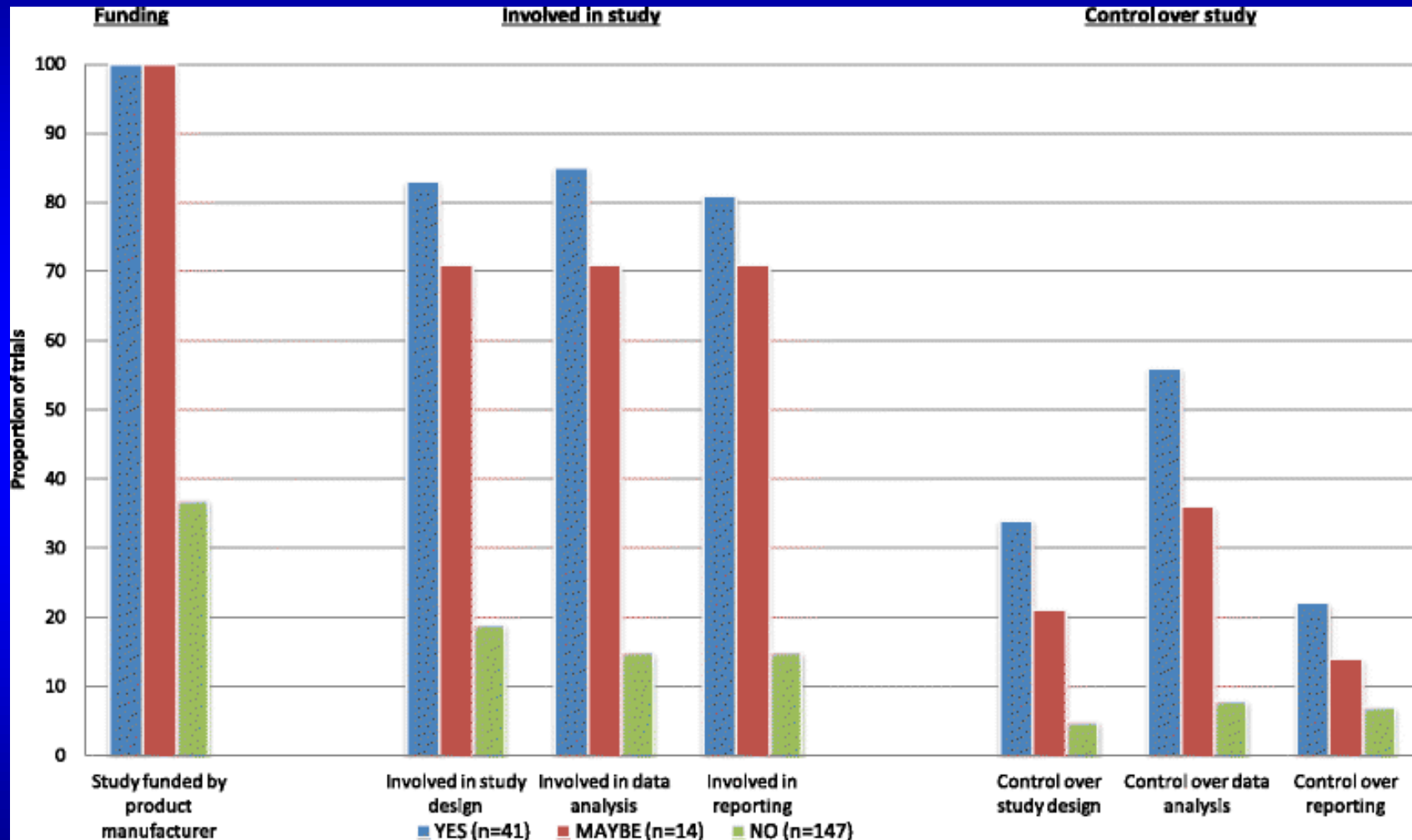
Holleman F y cols. *BMJ* 2015;351:bmj.h2638

ECC con Características Mercadológicas



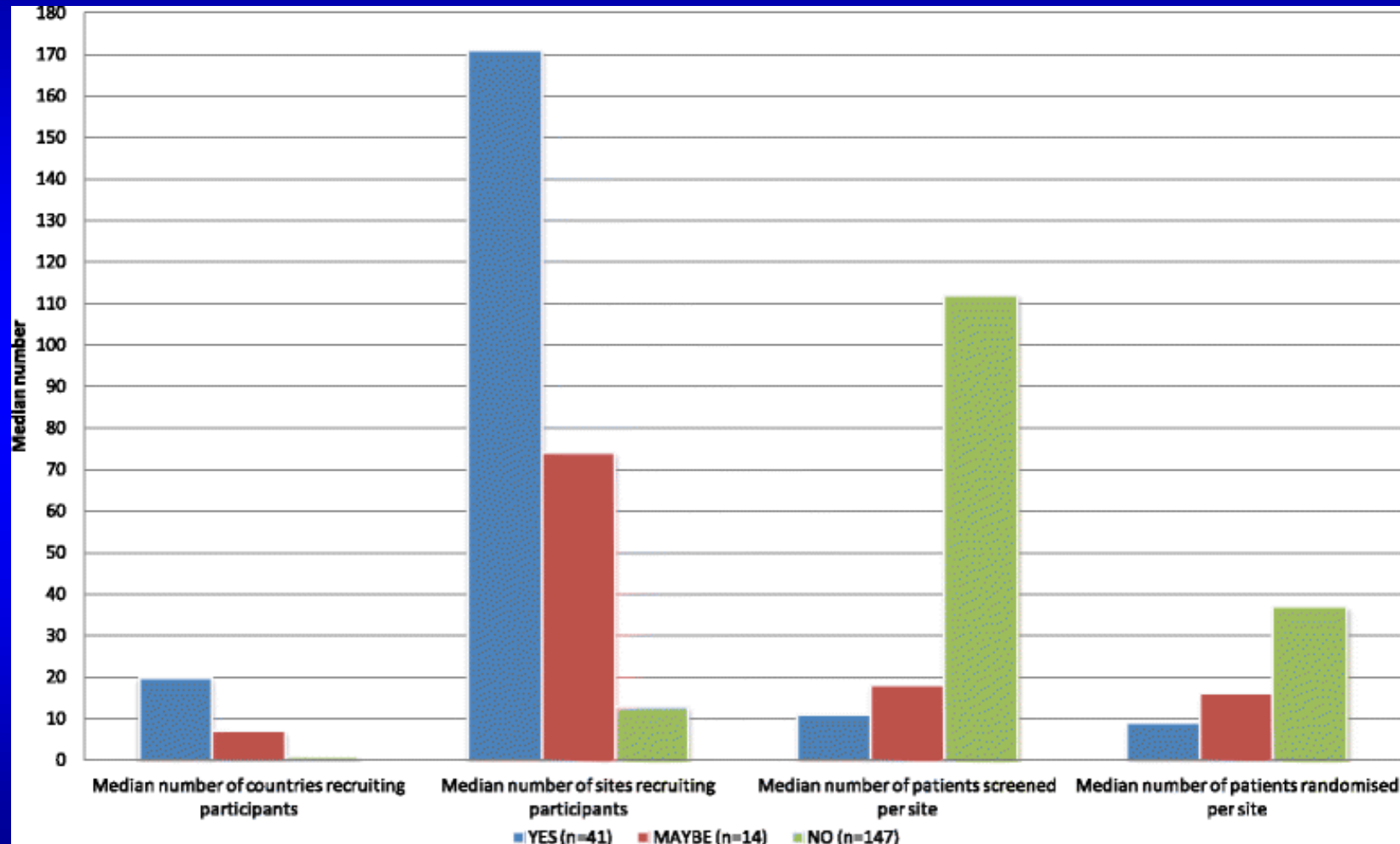
Estudios Sospechosamente Mercadológicos Publicados en Revistas Médicas Prestigiadas

Revista	SI	PROB	NO	Total
Annals of Internal Medicine	1	0	4	5 (3%)
BMJ	0	0	15	15 (8%)
JAMA	1	1	18	20 (10%)
Lancet	18	4	36	58 (30%)
NEJM	21	9	62	92 (47%)
PLOS Medicine	0	0	4	4 (2%)
Total	41 (21%)	14 (7%)	139 (72%)	194



Barbour V y cols. BioMed Central 2016;17:31

Participación o Control de Patrocinadores en Diseño, Análisis y Reporte de ECC en Diseño, Análisis y Reporte de ECC



Barbour V y cols. BioMed Central 2016;17:31

Conclusiones

- + Los objetivos mercadológicos no deben influir en el diseño e hipótesis de los ECC
- + La quinta parte de los ECC publicados en seis revistas prestigeadas se realizaron con objetivos mercadológicos
- + Es difícil que los lectores los reconozcan
- + Se recomienda que los patrocinadores, comités de ética, editores, revisores y lectores aprendan a identificarlos

Conclusiones

- + Los estudios mercadológicos se originan porque los fabricantes siguen controlando el diseño, conducción y reporte para evaluar sus productos en humanos
- + Solución: investigadores verdaderamente independientes

Barbour V y cols. BioMed Central 2016;17:31

Estudios Clínicos Controlados

Conclusiones

Conclusiones

- + Estudios Clínicos: principal fuente de evidencia para basar las decisiones del tratamiento:
- + **Si los resultados se interpretan en la forma correcta**
- + **Es necesario comprender fortalezas y debilidades del diseño, relevancia clínica de los resultados y factores que pueden afectarlos**

**Perucca E, Wiebe S.
Epilepsia Open 2016;1-13**

Conclusiones

- + Estudios no Controlados: sesgos por regresión a la media, sesgos de los pacientes y de los observadores
- + Estudios Controlados: superiores, pero su ejecución puede ↓ validez
- + Causas:
 - Diseño, por Azar, Patrocinio

Conclusiones

- + Factores que deben vigilarse en ECC:
- + Objetivo del estudio
- + Sesgos de aleatorización
- + Grupo control adecuado
- + Poder del estudio para identificar diferencias clínicamente relevantes
- + Efecto de los criterios de selección para afectar resultados y representatividad

**Perucca E, Wiebe S.
Epilepsia Open 2016;1-13**

Conclusiones

- + Factores que deben vigilarse en ECC:
- + Utilización óptima de los tratamientos → dosis, duración, otros
- + Comparación estadística apropiada
- + Relevancia clínica de los resultados y reporte de componentes cruciales → tasas de respuesta en quienes concluyeron
- + Sesgos de presentación y discusión de resultados

**Perucca E, Wiebe S.
Epilepsia Open 2016;1-13**

Make peer review scientific

Thirty years on from the first congress on peer review, **Drummond Rennie** reflects on the improvements brought about by research into the process – and calls for more.

Peer review is touted as a demonstration of the self-critical nature of science. But it is a human system. Everybody involved brings prejudices, misunderstandings and gaps in knowledge, so no one should be surprised that peer review is often biased and inefficient. It is occasionally corrupt, sometimes a charade, an open temptation to plagiarists. Even with the best of intentions, how and whether peer review identifies high-quality science is unknown. It is, in short, unscientific.

A long time ago, scientists moved from alchemy to chemistry, from astrology to astronomy. But our reverence for peer review still often borders on mysticism. For the past three decades, I have advocated for research to improve peer review and thus the quality of the scientific literature. Here are some reflections on that winding, rocky path, and some thoughts about the road ahead.

I trained as a physician, studying the pathophysiology of exposure to high altitudes. In 1977, I became deputy editor of *The New England Journal of Medicine (NEJM)*, working with what I assumed was a smoothly oiled peer-review system. I found myself driving an enormous machine whose operation was sometimes interrupted by startling hiccups. The first big one occurred a year after I arrived. An author who had submitted a paper to our journal accused one of our reviewers, who worked at a competing lab, of plagiarizing parts of her paper. She sent us a manuscript that her lab chief had been sent to assess for another journal, one that I could see had been typed on the same typewriter that the reviewer had used to write his review. I was told to sort it out.

This was more than a decade before a formal definition of research misconduct and systems for its investigation were established. Several careers fell apart. That

of the actual plagiarist, and also that of his chief, our reviewer, who was the senior co-author of the manuscript that contained the plagiarism. Tragically, our innocent submitting author also gave up research when her accusations were rebuffed, and she was bullied and demeaned for her persistence and integrity.

This slow-motion catastrophe angered me. How common was such incompetence, confusion and corruption? Did peer review root it out — or just lob it down the road? A few years later, revelations of fabricated data in scores of papers by US cardiologist John Darsee, in *NEJM* and other journals, showed that peer review was usually helpless in detecting gross fraud. More recently, the cases of Dutch psychologist Diederik Stapel and US-based cancer researcher Anil Potti underline how easily false data continue to get through the system. Even if peer review could not detect outright

Revisiones Científicas

- + La revisión es una muestra de la capacidad de autocrítica científica**
- + A menudo tiene sesgos y defectos porque todos los que participan aportan prejuicios, malentendidos y vacíos de conocimiento**
- + En ocasiones es corrupta, a veces una farsa y una tentación al plagio**

Revisiones Científicas

- + La revisión es una muestra de la capacidad de autocrítica científica**
- + A menudo tiene sesgos y defectos porque todos los que participan aportan prejuicios, malentendidos y vacíos de conocimiento**
- + En ocasiones es corrupta, a veces una farsa y una tentación al plagio**

Rennie D. Nature 2016;535:32-34

Conclusiones

“Prácticamente no existen obstáculos para publicar un artículo. No hay estudio suficientemente fragmentado, hipótesis trivial, referencia sesgada o ególatra, diseño desviado, metodología enredada...o sintaxis tan ofensiva que evite que un artículo termine publicado”

Rennie D. JAMA 1986;256:2391-2392

Avances en el Arbitraje y Reporte de Publicaciones Médicas

1978-1979

Se descubren casos de fraude científico en las universidades de Harvard y Yale

1978-1992

Iain Chalmers establece la base de datos de Estudios Perinatales, antecedente de la Colaboración Cochrane

1986

Aparecen estudios que demuestran sesgos de publicación en estudios clínicos por deficiencias de los autores para enviar los resultados

Rennie D. Nature 2016;535:32-34

Avances en el Arbitraje y Reporte de Publicaciones Médicas

1989

EE.UU.: Reglas para definir fallas en la conducta científica y procedimientos para atender demandas. Ineficacia de la revisión para evitar estas fallas

1989

Chicago: Primer Congreso de Revisión, incluyendo un estudio para cegar la identidad de autores a los revisores

1993

La Colaboración Cochrane descubre sesgos inherentes en publicaciones científicas

Rennie D. Nature 2016;535:32-34

Avances en el Arbitraje y Reporte de Publicaciones Médicas

1996

Declaración CONSORT: instructivo en lista para autores y revisores

1999

BMJ: Revisión abierta con base en ECC

2000 a la fecha

↑Publicaciones en línea; nuevos modelos de revisión

2004

Pre-registro de estudios antes de su publicación

Avances en el Arbitraje y Reporte de Publicaciones Médicas

2006

Red NETWORK para reunir guías publicadas

2010

Lista “Beall” para denunciar revistas depredadoras

2014 a la fecha

ORCID, CASRAI, F100 para acreditar y apoyar revisores

2017

8º Congreso de Revisores de Publicaciones en Chicago

Rennie D. Nature 2016;535:32-34

Texto Recomendado que las Revistas Deben Incluir en las Instrucciones para Autores de ECC

Como requisito para enviar un reporte sobre los resultados de un ECC, (Nombre de la Revista) solicita incluir la lista completa y el diagrama de flujo de la declaración CONSORT. Estos documentos se pueden obtener en esta publicación o en la página web de CONSORT (www.consort-statement.org) que también describe diferentes diseños y tipos de datos para estudios con más de dos grupos paralelos.

Shamseer L y cols. Trials 2016;17:301

Texto Recomendado que las Revistas Deben Incluir en las Instrucciones para Autores de ECC

Su artículo por lo menos debe reportar el contenido de cada enunciado de su lista. El valor de su estudio aumentará notablemente al cubrir estos requisitos básicos, facilitará el proceso de revisión y las posibilidades de que su artículo sea publicado

Shamseer L y cols. *Trials* 2016;17:301