

Artículo especial

El registro de los estudios observacionales: es el momento de cumplir el requerimiento de la Declaración de Helsinki

Rafael Dal-Ré^{a,*}, Miguel Delgado^{b,c} y Francisco Bolumar^{c,d}^a Investigación Clínica, Programa BUC (Biociencias UAM+CSIC), Centro de Excelencia Internacional, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España^b Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad de Jaén, Jaén, España^c CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), España^d Unidad de Salud Pública, Universidad de Alcalá, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 20 de junio de 2014

Aceptado el 21 de octubre de 2014

On-line el 26 de noviembre de 2014

Palabras clave:

Registro
Clinicaltrials.gov
Estudios observacionales
Declaración de Helsinki
Financiadores
Industria biofarmacéutica
Industria química
Comité de ética de la investigación

RESUMEN

El sesgo de publicación es una grave deficiencia del actual sistema de comunicación de los resultados de estudios de investigación en seres humanos. Los investigadores clínicos saben que, desde el punto de vista ético, deben inscribir los ensayos clínicos antes de su inicio en un registro público. Se entiende que este hecho ayudará a reducir el sesgo de publicación. Sin embargo, la mayor parte de los estudios en seres humanos son de tipo observacional y no de tipo experimental. Se estima que se han registrado menos del 2% de los 2 millones de estudios observacionales concluidos o en curso. La revisión de 2013 de la Declaración de Helsinki exige el registro de todo estudio de investigación en seres humanos, sus muestras o datos identificables. Se propone que los agentes financiadores, como el Fondo de Investigaciones Sanitarias, requieran el registro de los estudios observacionales para proveer la financiación. Las empresas deberían hacer lo propio. Así mismo, se propone que los comités de ética de la investigación, que cumpliendo la regulación española utilizan desde 1990 la Declaración como marco de referencia para evaluar los aspectos éticos de los ensayos clínicos con medicamentos, hagan lo mismo con los estudios observacionales del ámbito sanitario; deberían, por tanto, exigir el registro del estudio antes de otorgar su aprobación definitiva. Esto permitiría educar a los investigadores de estudios observacionales en el cumplimiento de un requisito ético de reciente introducción en el código ético de mayor relevancia en la realización de investigaciones en seres humanos.

© 2014 SESPAS. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Registration of observational studies: it is time to comply with the Declaration of Helsinki requirement

ABSTRACT

Publication bias is a serious deficiency in the current system of disseminating the results of human research studies. Clinical investigators know that, from an ethical standpoint, they should prospectively register clinical trials in a public registry before starting them. In addition, it is believed that this approach will help to reduce publication bias. However, most studies conducted in humans are observational rather than experimental. It is estimated that less than 2% out of 2 million concluded or ongoing observational studies have been registered. The 2013 revision of the Declaration of Helsinki requires registration of any type of research study involving humans or identifiable samples or data.

It is proposed that funding agencies, such as the Fondo de Investigaciones Sanitarias, as well as private companies, require preregistration of observational studies before providing funding. It is also proposed that Research Ethics Committees which, following Spanish regulation, have been using the Declaration as the framework for assessing the ethics of clinical trials with medicines since 1990, should follow the same provisions for the assessment of health-related observational studies: therefore, they should require prospective registration of studies before granting their final approval. This would allow observational study investigators to be educated in complying with an ethical requirement recently introduced in the most important ethical code for research involving humans.

© 2014 SESPAS. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Registry
Clinicaltrials.gov
Observational studies
Declaration of Helsinki
Funders
Biopharmaceutical industry
Chemical industry
Research ethics committee

Introducción

Desde hace años se requiere que todo ensayo clínico, antes de su inicio, se incluya en un registro de acceso público y gratuito. Este requerimiento, que inició el International Committee of Medical

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Rafael.dalre@fuam.uam.es (R. Dal-Ré).

Tabla 1

Razones que esgrime la Organización Mundial de la Salud para considerar la necesidad del registro de los ensayos clínicos², aplicables a los estudios observacionales (excepto la última)⁷

- Se considera que el registro de todos los ensayos clínicos de intervención es una responsabilidad científica, ética y moral, debido a que:
- Existe la necesidad de garantizar que las decisiones sobre la atención sanitaria se notifiquen con el aval de todos los datos científicos disponibles.
 - Es difícil tomar decisiones informadas si existe sesgo de publicación y comunicación selectiva.
 - La Declaración de Helsinki establece que «se debe registrar cada ensayo clínico en una base de datos de acceso público antes de reclutar el primer sujeto»^a.
 - Propiciará la identificación de ensayos similares o idénticos de manera que los investigadores y agentes financiadores eviten la duplicación innecesaria.
 - Describir los ensayos clínicos en curso puede facilitar la identificación de vacíos en la investigación clínica.
 - Informar a los investigadores y posibles participantes sobre ensayos en fase de reclutamiento puede facilitar la selección de casos.
 - Permitir que los investigadores y los médicos identifiquen los ensayos clínicos en los que puedan tener interés podría favorecer la colaboración entre los investigadores. El tipo de colaboración puede incluir un metaanálisis prospectivo.
 - Los datos de verificación de registros como parte del proceso de registro pueden derivar en mejoras en la calidad de los ensayos clínicos al hacer posible la identificación de problemas potenciales (como los métodos de aleatorización problemáticos) al inicio del proceso de investigación.

^a La versión de la Declaración de Helsinki de 2013¹¹ establece (párrafo n° 35) que «Todo estudio de investigación con seres humanos debe ser registrado en una base de datos de acceso público antes de incluir a la primera persona».

Journal Editors¹ para todos los ensayos cuyos resultados pretendiesen ser publicados a partir de 2005, ha sido generalmente aceptado y es requisito obligatorio desde el punto de vista ético (Declaración de Helsinki) y regulador en la Unión Europea y los Estados Unidos¹. La Organización Mundial de la Salud (OMS), gran impulsora del registro de ensayos clínicos y creadora de la Plataforma Internacional de Registros de Ensayos Clínicos², recuerda a los investigadores las razones éticas, científicas y sociales de este requisito (tabla 1). A pesar de todo esto, el 39% de los ensayos clínicos cuyos resultados se publican en revistas de impacto no se registran³. Por otra parte, alrededor de la mitad se registran a posteriori y muchos presentan deficiencias en la calidad de la información⁴.

El requisito de registrar los ensayos clínicos procede de la constatación de que no se publican los resultados de muchos estudios, dando lugar al sesgo de publicación. Se ha demostrado que los ensayos clínicos con resultados negativos se publican significativamente menos que los que obtienen resultados positivos. Esto se debe a muchos factores, siendo el más importante el desinterés de los investigadores en enviar a publicar unos resultados negativos⁵. Se entiende que el registro del ensayo clínico antes de su inicio ayudaría a prevenir el sesgo de publicación, aunque esto requerirá el tiempo necesario para alcanzar un generalizado y correcto registro de los ensayos clínicos.

El peso de las regulaciones de Estados Unidos y la Unión Europea sobre los investigadores y promotores de ensayos clínicos con productos regulados (productos medicinales y productos sanitarios) es muy superior al que puedan ejercer el requerimiento del International Committee of Medical Journal Editors¹ y las consideraciones de la OMS². En este sentido, baste mencionar que solo el 28% de los directores de revistas exigen el registro del ensayo clínico para publicar sus resultados, pues muchos manifiestan no compartir los beneficios atribuidos al cumplimiento de este requisito⁶.

Sin embargo, la mayor parte de la investigación en seres humanos no es experimental sino observacional⁷, y esta también presenta el sesgo de publicación: la mayor parte de las publicaciones describen hallazgos significativos. Además, es frecuente la publicación de resultados falsamente positivos, circunstancia que

se observa con mayor frecuencia en estudios observacionales que no habían predefinido sus hipótesis⁷.

Recientemente se ha vuelto a plantear la necesidad de que los estudios observacionales se registren antes de su inicio⁷. Esto es algo que no exige el International Committee of Medical Journal Editors (aunque sí lo estimulan algunos de sus miembros, como *The Lancet*⁸ y *British Medical Journal*)⁹ ni la OMS. Entre los beneficios que conllevaría el registro de estudios observacionales hay que mencionar que aumentarían la transparencia y la credibilidad de los resultados. Por otra parte, el registro de estudios observacionales no debería impedir la incorporación de nuevos objetivos al protocolo a medida que avance el conocimiento, permitiendo de esa forma una mayor trazabilidad de la lógica del estudio.

En contra de la opinión de muchos profesionales de la epidemiología, entendemos que el investigador debe incluir en un registro público parte de la información recogida en el protocolo del estudio observacional que ha evaluado y aprobado el pertinente comité de ética de la investigación⁷, esté o no el estudio financiado por entidades públicas o privadas. Téngase en cuenta que tanto las guías internacionales^{10,11} como la Ley de investigación biomédica¹² exigen la revisión de los protocolos de los estudios observacionales por un comité de ética de la investigación. Esto es aplicable para muchos tipos de estudios observacionales, pero hay que señalar que no para todos (p. ej., revisiones sistemáticas, encuestas nacionales de salud y estudios a partir de explotaciones de sistemas de información sanitaria). Por último, los investigadores, además de registrar los estudios observacionales antes de su inicio, deberán hacer públicos los resultados obtenidos, mediante su publicación en revistas científicas y/o incluyendo los resultados en el registro.

La Declaración de Helsinki y los promotores de estudios observacionales

De la Declaración de Helsinki se desprende una oportunidad real para exigir la obligatoriedad (ética) de registrar prospectivamente los estudios observacionales. Ya exigía, desde la revisión de 2008, el registro de todos los ensayos clínicos¹, requerimiento que con la revisión de octubre de 2013¹¹ se ha ampliado a cualquier tipo de investigación en seres humanos. Hay que recordar que desde la versión del año 2000 los postulados de la Declaración son aplicables no solo a la investigación realizada en seres humanos, sino también sobre material humano o datos identificables. Los médicos, a quienes va dirigida la Declaración de Helsinki, no deben sustraerse de la obligación ética del cumplimiento del registro de estudios observacionales. El asunto clave es si en la práctica puede exigirse este cumplimiento a los médicos y si debe exigirse también a otros profesionales que no son licenciados en medicina.

Se ha propuesto que sean las agencias financiadoras quienes exijan a los investigadores registrar prospectivamente sus estudios observacionales⁷: si exigen la aprobación del protocolo del estudio por un comité de ética de la investigación, podrían perfectamente requerir el registro para liberar los fondos destinados a su realización. Es un hecho que son los investigadores quienes deciden si registran o no los estudios observacionales que comparten diseño, patología y financiación por el mismo promotor (p. ej., los Institutos Nacionales de la Salud en los Estados Unidos)¹³. No parece razonable, sin embargo, que esta situación deba prolongarse indefinidamente. Animamos desde aquí a los responsables del Instituto de Salud Carlos III para que reflexionen sobre la inclusión de este requisito para acceder a la financiación por el Fondo de Investigaciones Sanitarias. Su implantación tendría una relevancia trascendental, pues desde la primera convocatoria que incluyese esta demanda, en un corto período de tiempo, una parte de la comunidad investigadora española se vería obligada a

cumplirla. Además, es esperable que esta decisión influiría para que las fundaciones sin ánimo de lucro promotoras de estudios observacionales adoptasen la misma decisión.

No es fácil predecir qué actitud tomará el sector privado respecto al registro de los estudios observacionales. Ya hay un número reducido de compañías de la industria alimentaria (p. ej., Danone y Nestlé) y las tres grandes compañías de electrónica e imagen médicas (General Electric, Philips y Siemens) que registran los estudios observacionales. La industria química lleva años promoviendo el registro público de estos estudios¹⁴. Por su parte, las compañías biofarmacéuticas registran muchos de los estudios observacionales que promueven. Datos de ClinicalTrials.gov (<http://clinicaltrials.gov/>), el registro de los Estados Unidos que contiene el mayor número de estudios del ámbito sanitario de todo el mundo, muestran que en junio de 2014 había cerca de 32.000 estudios observacionales registrados: un 58% promovidos por universidades, hospitales, investigadores independientes y sociedades científicas, y un 23% por la industria. En los 662 estudios observacionales registrados realizados total o en parte en España, esos porcentajes eran del 40% y el 59%, respectivamente. Además, cabe señalar que los estudios observacionales registrados realizados en España suponen el 2% del total, mientras que los ensayos clínicos con participación de algún centro español suponen el 4,2% del total (5800 de 137.000) de los ensayos registrados en ClinicalTrials.gov.

En España, pero no en otros países europeos, con una normativa ignorada por la mayoría de los promotores no comerciales¹⁵, cualquier promotor de estudios observacionales debe enviar el protocolo a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para su clasificación (o no) como estudio observacional poscomercialización con medicamentos, y en su caso, su eventual registro¹⁶. La información de estos estudios observacionales no es de acceso público, aunque lo será en un futuro cuando se incluyan en el Registro Español de estudios clínicos (<https://reec.aemps.es/reec/faces/buscador/index.xhtml>).

La Declaración de Helsinki y los comités de ética de la investigación

Mientras las agencias públicas de financiación y las compañías promotoras de investigación observacional deciden qué hacer, y teniendo en cuenta el tiempo que se requirió para que los investigadores apoyasen el registro de ensayos clínicos^{17,18}, parece que es necesario un "estímulo externo" eficaz para modificar el comportamiento actual de la mayoría de los investigadores que realizan estudios observacionales. Aceptando que la relación entre estudios observacionales y ensayos clínicos es de 15/17, ClinicalTrials.gov solo tiene registrados un 1,5% de los 2 millones de estudios observacionales que podrían estarlo. Entendemos, por tanto, que un tercer agente debe tomar el liderazgo para cambiar esta situación: los comités de ética de la investigación.

Si estos comités deben velar por el cumplimiento de las normas éticas que rigen la investigación en seres humanos¹⁰⁻¹², y si la Declaración de Helsinki recoge, como indica su nombre completo, «los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos», parece claro que los comités de ética de la investigación deberían, en la realización de sus funciones, tener presentes los requisitos de aquella. Téngase en cuenta que España fue el primer país occidental en incluir en la regulación de los ensayos clínicos con medicamentos la obligatoriedad del cumplimiento de los postulados éticos recogidos en la Declaración de Helsinki¹⁹. Quiere esto decir que nuestros comités de ética de la investigación (herederos de los comités éticos de investigación clínica) llevan casi 25 años evaluando la idoneidad ética de los ensayos clínicos según lo que las sucesivas revisiones de la Declaración han establecido como

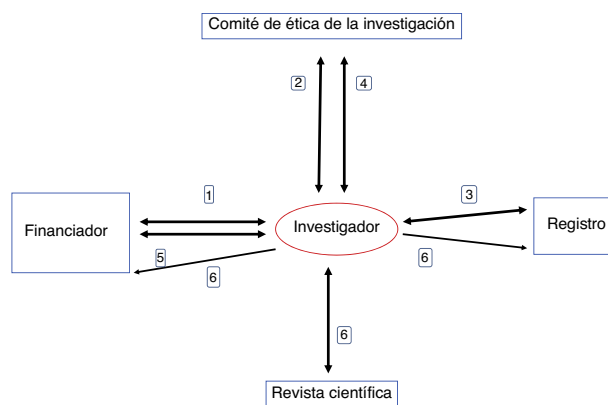


Figura 1. Proceso propuesto sobre las responsabilidades sucesivas del investigador en relación al registro y la comunicación de los resultados de un estudio observacional.

En el proceso de puesta en marcha de un estudio observacional cuyo protocolo se remita a un comité de ética de la investigación para su evaluación y aprobación, el investigador deberá:

1. En primer lugar, obtener la aprobación del protocolo del estudio por el financiador (público o privado), condicionada a la aprobación por el comité de ética de la investigación.
2. A continuación deberá obtener la aprobación condicional del protocolo del estudio del comité de ética de la investigación.
3. En tercer lugar registrará el estudio: incluirá la información solicitada por el registro en un registro público y gratuito que cumpla los requisitos de la OMS.
4. Seguidamente informará al comité de ética de la investigación del número y la fecha del registro del estudio, y obtendrá su aprobación definitiva.
5. Por último, informará al financiador sobre la aprobación definitiva del protocolo del estudio por el comité y el número de registro del estudio, y obtendrá la aprobación definitiva de aquel.

Una vez concluido el estudio, el investigador deberá:

6. Comunicar los resultados a la comunidad científica y a la opinión pública mediante su publicación en revistas científicas y en el registro, respectivamente, y en su caso al financiador en la forma que se haya acordado con este.

marco ético aplicable. Esperar, por tanto, que estos comités acudan a los postulados de la Declaración para evaluar los aspectos éticos de todo ensayo clínico con medicamentos, pero que no lo hagan cuando evalúan un estudio observacional, es algo que suena extravagante. El comité de ética de la investigación podría aprobar el protocolo condicionado al correcto registro del estudio. Este podría realizarse en cualquier registro aceptado por la OMS² o, cuando así se permita, en el Registro español de estudios clínicos. El proceso completo propuesto se describe en la figura 1.

Conclusión

Se propone que los comités de ética de la investigación en España empiecen a exigir el registro prospectivo de los estudios observacionales que se someten a su consideración. El registro de los estudios observacionales de ámbito sanitario produciría una importante labor pedagógica, no solo entre los médicos (éticamente obligados por la Declaración de Helsinki), sino también entre otros profesionales sanitarios que intervienen en multitud de estudios de este tipo. La evaluación ética del protocolo de un estudio observacional debe realizarse sin que importe la titulación académica de quienes lo van a llevar a cabo.

El registro prospectivo de estudios observacionales, además, se extendería mediante los estudios multicéntricos internacionales a investigadores de otros países, ninguno de los cuales (hasta donde sabemos) ha implantado una medida similar. Es hora de que España tome el liderazgo en esta labor con la actividad evaluadora de los comités de ética de la investigación. Estos son, sin duda, los que en el mundo occidental, y como requisito legal, llevan más tiempo utilizando los postulados de la Declaración de Helsinki como marco

ético aplicable a los ensayos clínicos. Es el momento de que también los tengan en consideración para la evaluación ética de la investigación observacional y actúen en consecuencia.

Editor responsable del artículo

Alberto Ruano-Ravina.

Contribuciones de autoría

R. Dal-Ré escribió el primer borrador. M. Delgado y F. Bolumar revisaron el texto e incorporaron cambios intelectualmente relevantes en el texto. Los tres autores han aprobado la versión final y se hacen responsables de su contenido.

Conflictos de intereses

Ninguno.

Financiación

Ninguna.

Bibliografía

- Pérez-Mañá C, Llonch C, Farré M. Transparencia en la investigación clínica: registro de los ensayos clínicos y publicación de resultados. *Med Clin (Barc)*. 2012;139:593–7.
- Organización Mundial de la Salud. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). (Consultado el 15/06/2014.) Disponible en: <http://www.who.int/ictcp/en/>
- van de Wetering FT, Scholten RJPM, Haring T, et al. Trial registration numbers are underreported in biomedical publications. *PLoS One*. 2012;7:e49599.
- Viergever RF, Karam G, Reis A, et al. The quality of registration of clinical trials: still a problem. *PLoS One*. 2014;9:e84727.
- Chan AW, Song F, Vickers A, et al. Research: increasing value, reducing waste 4. Increasing value and reducing waste: addressing inaccessible research. *Lancet*. 2014;383:257–66.
- Wager E, Williams P; on behalf of the OPEN Project (Overcome failure to Publish nEgative fiNdings Consortium). Hardly worth the effort? Medical journals' policies and their editors' and publishers' views on trial registration and publication bias: quantitative and qualitative study. *BMJ*. 2013;347:f5248.
- Dal-Ré R, Ioannidis JP, Bracken MB, et al. Making prospective registration of observational research a reality. *Sci Transl Med*. 2014;6:224cm1.
- Should protocols for observational research be registered? *Lancet*. 2010;375:348.
- Loder E, Groves T, MacAulley D. Registration of observational studies. The next step towards research transparency. *BMJ*. 2010;340:c950.
- CIOMS. International Ethical Guidelines on Epidemiological Studies. Ginebra; 2009.
- Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki. Fortaleza, Brasil, 2013. (Consultado el 15/06/2014.) Disponible en: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>
- Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. BOE núm. 159, del miércoles 4 julio 2007.
- Dal-Ré R, Fauria K, Gramunt N, et al. Clinical observational research on Alzheimer's disease: what clinical trial registries can tell. *J Alzheimers Dis*. 2013;34:183–90.
- Swaen GMH, Carmichael N, Doe J. Strengthening the reliability and credibility of observational epidemiology studies by creating an Observational Studies Register. *J Clin Epidemiol*. 2011;64:481–6.
- Dal-Ré R, Sunyer J, Carné X, et al. ¿Es necesario modificar la normativa sobre investigaciones médicas en las que los medicamentos no son objetivo del estudio? *Med Clin (Barc)*. 2012;138:88–9.
- Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios postautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano. (Consultado el 15/06/2014.) Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/estudiosPostautorizacion.htm>
- Revez L, Krleža-Jerić K, Chan AW, et al. Do trialists endorse clinical trial registration? Survey of a Pubmed sample. *Trials*. 2007;8:30.
- Scherer M, Trelle S. Opinions on registering trial details: a survey of academic researchers. *BMC Health Serv Res*. 2008;8:18.
- Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento. BOE núm. 306, de 22 de diciembre de 1990.