

2012

“Evaluación del impacto de la implementación de la iniciativa de registro prospectivo de ensayos clínicos”.

TESIS DOCTORAL

Universitat Autònoma de Barcelona
Facultat de Medicina
Departament de Pediatria, d'Obstetrícia i Ginecologia i
de Medicina Preventiva

Ludovic Reveiz

Director: Dr. Xavier Bonfill i Cosp



Universitat Autònoma de Barcelona

Facultat de Medicina

Departament de Pediatria, d'Obstetrícia i Ginecologia i de

Medicina Preventiva

“Evaluación del impacto de la implementación de la iniciativa de
registro prospectivo de ensayos clínicos”.

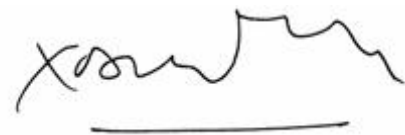
TESIS DOCTORAL

Ludovic Reveiz

Director: Dr. Xavier Bonfill i Cosp



Ludovic Reveiz



Xavier Bonfill i Cosp

Universitat Autònoma de Barcelona

Facultat de Medicina

Departament de Pediatria, d'Obstetrícia i Ginecologia i de

Medicina Preventiva

“Evaluación del impacto de la implementación de la iniciativa de
registro prospectivo de ensayos clínicos”.

Ludovic Reveiz

Memoria de Tesis por compendio de
publicaciones presentada por Ludovic Reveiz
Herauld para optar por el grado de Doctor en
Medicina de la Universitat Autònoma de
Barcelona, realizada bajo la dirección del Dr.
Xavier Bonfill i Cosp.

AGRADECIMIENTOS

A Sylvia, Mateo y Manuela por su tiempo, paciencia, empuje y cariño para que no se sintiera “mi ausencia”.

Al Doctor Xavier Bonfill por su guía, generosidad y ejemplo de trabajo incansable.

A los amigos del Centro Iberoamericano de la Colaboración Cochrane por su vitalidad y apoyo.

A los amigos y colegas que participaron con entusiasmo y dedicación en cada uno de los estudios.

A “The Killers” y “Cerati” por acompañarme durante las largas horas de trabajo nocturno.

INDICE

1. RESUMEN.....	10
1.1 Introducción	10
1.2 Métodos.....	10
1.3 Resultados	11
1.4 Conclusiones.....	13
2. SUMMARY	15
2.1 Introduction.....	15
2.2 Methods.....	15
2.3 Results.....	16
2.4 Conclusion	18
3. GLOSARIO.....	21
4. ABREVIATURAS, SIGLAS Y ACRÓNIMOS	28
5. INTRODUCCIÓN	32
5.1 Exordio	32
5.2 Formulación del problema.....	34
5.3 Antecedentes, marco teórico, conceptual y situación actual.....	36
5.3.1 Sesgo de publicación	36
5.3.2 Sesgo en el reporte.....	44
5.3.3 Registro de EC prospectivos.....	44
5.3.4 Plataforma de registros internacionales de EC (ICTRP)	46
5.3.5 Registro prospectivo versus retrospectivo	55
5.3.6 Publicación de los resultados de la investigación.....	57
5.3.7 Iniciativa de registro de EC en las Américas	58
5.4 Justificación	60
6. OBJETIVOS	63
6.1 Objetivo general.....	63
6.2 Objetivos específicos	63
7. METODOLOGÍA.....	68
7.1 Primer artículo.....	68

7.1.1	Diseño del estudio.....	68
7.1.2	Muestra	68
7.1.3	Desenlaces.....	69
7.1.4	Criterios para establecer categorías	70
7.1.5	Análisis estadístico.....	70
7.2	Segundo artículo.....	71
7.2.1	Diseño del estudio.....	71
7.2.2	Muestra	71
7.2.3	Desenlaces.....	74
7.2.4	Criterios para establecer categorías	75
7.2.5	Análisis estadístico.....	75
7.3	Tercer artículo	76
7.3.1	Diseño del estudio.....	76
7.3.2	Desenlaces.....	78
7.3.3	Criterios para establecer categorías	78
7.3.4	Análisis estadístico.....	79
8.	RESULTADOS	82
8.1	Publicaciones presentadas en esta tesis	82
8.2	Resumen de los resultados de las publicaciones	83
9.	DISCUSIÓN	94
9.1	La iniciativa de registro y calidad en el reporte de los EC publicados... 96	
9.2	Calidad de la información de los registros de EC	99
9.3	Iniciativa de registro de EC en ALC.....	102
10.	CONCLUSIONES.....	107
10.1	Implicaciones para las políticas de salud.....	107
10.2	Implicaciones para la investigación	108
11.	BIBLIOGRAFÍA.....	112
12.	ANEXOS.....	130
	- Anexo 1: Artículo adicional.....	130
	- Anexo 2: Otras publicaciones del autor relacionadas con el tema de la tesis	140

RESUMEN

1. RESUMEN

1.1 Introducción

Teniendo en cuenta que la iniciativa de registros de ensayos clínicos (EC) a nivel global lleva algo más de una década de funcionamiento a través de proyectos como *clinicaltrials.gov*, y que la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió los estándares de registro y puso en marcha la plataforma de registro con la certificación de algunos registros primarios a partir de 2008, se hace necesario evaluar, por una parte, la calidad de la información contenida en estos registros y por otra, el impacto que ha tenido esta iniciativa en incrementar la transparencia en la investigación evaluada a través de diferentes indicadores.

1.2 Métodos

Para ello se realizaron varios estudios metodológicos que evaluaron aleatoriamente dos diferentes grupos de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y la información contenida en los registros de la plataforma de registro de la OMS (ICTRP). Se plantearon los siguientes objetivos para cada una de las tres publicaciones y un artículo adicional:

Primer artículo: Evaluar la influencia del registro prospectivo de EC en el reporte de la calidad de la publicación de los ECA.

Segundo artículo: Evaluar la calidad del reporte de la información disponible en los registros primarios de la OMS y *clinicaltrials.gov* en una muestra aleatoria de ECA.

Tercer artículo: Determinar la prevalencia de registro de ECA en América Latina y el Caribe (ALC) y evaluar las características de los ECA en relación al registro.

Un artículo adicional evaluó las características y el riesgo de sesgo de los ECA publicados en ALC en relación al financiamiento, disponibles en PubMed y LILACS en el 2010 (Anexo 4).

1.3 Resultados

1) El 36% de los ECA publicados en las 55 revistas de mayor factor de impacto reportaron haber sido incorporados en un registro de EC internacional perteneciente a la red de registros avalado por la OMS. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en algunos de los ítems de CONSORT entre los estudios registrados y aquellos que no lo habían sido.

2) La proporción de dominios valorados como adecuados de los EC registrados en la ICTRP fue la siguiente para cada uno de ellos: generación de la secuencia de aleatorización (proporción ponderada 5,7%, IC 95% 3,0 a 8,4%), ocultamiento de la secuencia de aleatorización (1,4%, 0,0 a 2,8%), cegamiento (41,0%, 35,0 a 47,0% incluyendo estudios abiertos; 8,4%, 4,1 a 13,0%

excluyendo RCT abiertos), desenlaces primarios (66,0%, 60,0 a 72,0%), desenlaces secundarios (46,0%, 40,0 a 52,0%), desenlaces de daño (eventos adversos) (5,0%, 2,0 a 8,0%), criterios de elegibilidad (81,0%), duración del seguimiento del estudio (62,0%), intervenciones (53,0%), cálculo del tamaño de la muestra (1,0%). El adecuado reporte de los dominios varió sustancialmente de acuerdo con el registro.

3) El 16,9% (89/526) de los ECA publicados en ALC en 2010 fueron registrados en alguno de los registros pertenecientes a la ICTRP. Sin embargo, únicamente el 4,0% fueron registrados prospectivamente.

En el análisis de una muestra aleatoria de 326 de los ECA, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la evaluación global del riesgo de sesgo entre los ECA registrados y los no registrados. Asimismo, una mayor proporción de estudios registrados fueron multinacionales, tuvieron tamaños de muestra y duración mayores y reportaron más frecuentemente información acerca de financiamiento, conflictos de interés, aprobación por comités de ética y presentación de formatos de consentimiento informado a los participantes; estas diferencias fueron estadísticamente significativas.

4) Se evaluaron 526 ECA (N=73.513 participantes) de 19 países de ALC. El 95% de los ECA tuvieron como filiación del autor a cinco países: Brasil (70,9%), México (10,1%), Argentina (5,9%), Colombia (3,8%) y Chile (3,4%). Temas prioritarios para la región como salud materna y enfermedades desatendidas/HIV/malaria/tuberculosis fueron estudiados en el 6,7% y 3,8% respectivamente.

En el análisis de una muestra aleatoria de 358 de los ECA se encontró que 33,9% estaban financiados exclusivamente por el sector público, 14,4% por el sector privado (p. ej. la industria farmacéutica), 15,1% por otros financiadores (Organización No Gubernamental (ONG), mixto etc.) y en 36,6%, no se reportó. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tipo de financiamiento según el reporte de los conflictos de interés, el registro de los EC encontrados en la ICTRP y si el estudio fue multinacional.

1.4 Conclusiones

La proporción de ensayos registrados es baja, en especial en las publicaciones provenientes de ALC. Los EC registrados en alguno de los registros pertenecientes a la ICTRP presentan mayor calidad en el reporte de los resultados, un menor riesgo de sesgo y la descripción más adecuada de algunas

características metodológicas adicionales que aquellos estudios que no han sido registrados.

La información contenida en los registros debe ser mejorada para que proporcione mayor información. Existen diferencias importantes en las características de los ECA asociadas al tipo de financiamiento. Los hallazgos de esta tesis aportan elementos que pueden guiar las políticas para la investigación clínica.

2. SUMMARY

2.1 Introduction

Given that the global clinical trial registries initiative has more than a decade of implementation through projects such as clinicaltrials.gov and that the World Health Organization (WHO) defined the standards for trial registration and launched the International Clinical Trials Registry platform in 2008, it is very important to assess, firstly, the quality of the information contained in these records as well as the impact it has had in increasing transparency in research.

2.2 Methods

Four different methodological studies assessing different aspects related with trial registration were developed in a number of published and registered clinical trials. This thesis has the following objectives for each of the three publications:

First article: To evaluate the reporting quality of key methodological items of randomized control trials (RCTs) in 55 of the highest ranked journals. Three RCTs were randomly selected a priori from each journal; 148 RCTs were finally included. RCTs were assessed by two reviewers using the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) statement

Second article: The objective of the study was to evaluate the reporting of key methodologic study characteristics in trial registries. We identified a random

sample (n = 265) of actively recruiting RCTs using the International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) search portal. We evaluate the reporting of relevant domains from the Cochrane Collaboration's 'Risk of bias' tool.

Third Article: To determine the prevalence of trial registration in randomized controlled trials (RCTs) published in 2010 (PUBMED/LILACS) from Latin America and the Caribbean's (LAC) and to compare methodological characteristics between registered and nonregistered RCTs. A search for detecting RCTs in which at least the first/contact author had a LAC's affiliation was made. We determined if RCTs were registered in the ICTRP. The risk of bias (RoB) was assessed in all registered RCTs (n=89) and in a sample of nonregistered RCTs (n=237).

An additional article (under peer review process) assessed the characteristics and the risk of bias of published RCTs in LAC according to funding in a sample of studies identified in PubMed and LILACS in 2010. The primary outcomes were risk of bias assessment and funding source.

2.3 Results

1) 36% of RCTs reported that the study was registered in any trial registry. A significant difference in the quality of reporting for baseline characteristics, recruitment, participant's flow, and randomization implementation was found between those studies having reported the registration of their RCT in a trial

registry and those that have not. Adherence to key methodological items of the CONSORT statement was as follows: sample size determination (60%), sequence generation (49%), allocation concealment (40%), and blinding (25%)

2) The proportion of domains judged as adequate in the ICTRP was as follows: generation of the randomization sequence (weighted percentage 5.7%, 95% CI 3.0 to 8.4%), concealment of the randomization sequence (1.4%, 0.0 to 2.8%), blinding (41.0%, 35.0 to 47.0% including open studies, 8.4%, 4, 1 to 13.0% excluding open RCT), primary outcomes (66.0%, 60.0 and 72.0%), secondary outcomes (46.0%, 40.0 to 52.0%), safety outcome (adverse events) (5.0%, 2.0 to 8.0%), eligibility criteria (81.0%), duration of follow-up study (62.0%), interventions (53.0%), calculating the size of the sample (1.0%).

3) The search identified 526 RCTs from 19 countries. 16.9% (89/526) of RCTs were registered in the ICTRP; however, only 21 (4.0%) were prospectively registered. A significant difference was found in the overall assessment of the RoB between registered and nonregistered RCTs. Overall, registered RCTs were multinational, had larger sample size and longer follow-up, and reported more frequently information on funding, conflict of interests, and ethic issues. No significant differences were found when analyzing prospectively registered RCTs.

4) We evaluated 526 RCTs (N = 73,513 participants) from 19 countries of LAC. Most of the RCTs were published in non-LAC journals (84.2%). Only five of the

19 identified countries accounted for nearly 95% of all RCTs conducted in the region. Brazil (70.9%) represented the greatest majority, followed by Mexico (10.1%), Argentina (5.9%), Colombia (3.8%), and Chile (3.4%). Few RCTs covered high priority areas like maternal health (6.7%) or infectious neglected diseases like HIV-tuberculosis-malaria (3.8%). A comparison sample of RCTs (n=358) was assessed for funding source: exclusively public (33.9%), private (e.g. pharmaceutical company) (14.4%), and other (e.g. mixed, NGO) (15.1%) funding sources; no reporting of funding source in 36.6% of RCTs. Overall assessments for risk of bias showed no statistically significant differences between RCTs and funding source. Statistically significant differences between RCTs and funding source (public vs. private and others) were detected in the study setting, trial registration, and conflict of interest reporting.

2.4 Conclusion

The proportion of registered trials is low, especially in publications from LAC. The clinical trials registered in the ICTRP have higher quality in the reporting of results, reduced risk of bias and a most appropriate description of methodological characteristics than studies that were not registered.

GLOSARIO

3. GLOSARIO

Aleatorización (Asignación aleatoria): Método utilizado para generar una secuencia de asignación aleatoria, tal como las tablas de número aleatorios o las secuencias aleatorias generadas informáticamente. El método de asignación aleatoria o aleatorización debe distinguirse del de ocultación de la asignación, debido al riesgo de que se produzca un sesgo de selección a pesar de que se utilice la aleatorización, si no se oculta la asignación de forma adecuada.

Buenas prácticas para los registros de EC: Documento que incluye los estándares mínimos requeridos a los registros de EC en relación a todos los aspectos de su elaboración. Estos estándares incluyen la minimización de registros duplicados, la validación de los datos, la adherencia, las bases de datos y los procesos para compartir los datos, entre otros.

Conjunto de datos estandarizados de registro: Conjunto mínimo de datos que deben recoger los registros ([WHO Trial Registration Data Set](#)) para considerar válida la inclusión del EC. Éste consta de 20 ítems que se describen.

Enmienda de un protocolo: Descripción escrita de una modificación o aclaración formal de un protocolo.

Ensayos clínicos (EC): En relación a la iniciativa de registro, se define un EC a cualquier estudio de investigación que asigna de manera prospectiva participantes humanos o grupos de humanos a una o más intervenciones sanitarias a fin de evaluar los efectos en los resultados sanitarios.

Ensayo clínico aleatorizado (ECA): Experimento en el cual los investigadores asignan aleatoriamente a las personas elegibles en varios grupos (p. ej. grupo de tratamiento y control) para que reciban o no una o más de las intervenciones

que son objeto de comparación. Los resultados son valorados comparando los desenlaces en un grupo y en otro.

Ensayo clínico multicéntrico: EC realizado de acuerdo con un protocolo único pero en más de un sitio (de “The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use - ICH E6). Estos sitios pueden ser en varios países.

Ensayo clínico multinacional: EC realizado de acuerdo con un protocolo único pero en más de un país.

Fecha de inicio del estudio: Fecha en la que se recluta al primer participante (fecha de primera visita del primer paciente).

Fecha de registro del estudio: Fecha en la que se sometió la información del estudio al registro para su publicación en éste.

Número universal del ensayo - UTN ([*Universal Trial Number*](#)): Número que se debe obtener al ser registrado un EC en la historia temprana del proceso.

Ocultación de la asignación: Proceso utilizado para evitar el conocimiento anticipado de la asignación resultante en el ECA, lo cual debe ser considerado distinto del cegamiento. El proceso de asignación aleatoria debe ser impermeable a cualquier influencia por parte de las personas responsables de la asignación de los pacientes, lo que puede lograrse gestionando el proceso de aleatorización por parte de alguien ajeno al reclutamiento de los participantes, p. ej. un servicio de farmacia o una unidad central de distribución de asignación aleatoria.

Patrocinador: Persona, empresa, institución u organización que asume la responsabilidad del inicio, gestión y / o financiación de un EC.

Portal de búsqueda de la plataforma internacional de registro de EC de la OMS (ICTRP): Buscador de acceso público que permite acceder a la información registrada de cada EC en la ICTRP.

Protocolo: Documento que describe el objetivo(s), diseño, metodología, las consideraciones estadísticas y de la organización de un ensayo. El protocolo usualmente provee un marco teórico y la justificación para realizar el EC.

Repositorio central: Base de datos que contiene los datos de registro de los EC compartidos por cada proveedor de datos, disponible para el público mediante el portal de búsqueda de ICTRP. Los datos son actualizados periódicamente.

Registro de un EC: Inscripción formal de información estandarizada acordada a nivel internacional sobre el protocolo de un EC (el registro de un conjunto de datos de los EC). Este registro normalmente se almacena y gestiona mediante una base de datos.

Registro de EC: Entidad que alberga el registro de los EC. Es responsable de asegurar la integridad y exactitud de la información que contiene el registro, y que la información registrada esté disponible para informar la toma de decisiones en salud.

Registro primario: Registro de EC avalado por la ICTRP, cuando éstos cumplen con [criterios específicos](#) de contenido, calidad, validez, acceso, capacidad técnica, perfiles administrativos y en el número único de identificación.

Registro asociado: Registros de EC que cumplen con los mismos criterios que los registros primarios de la OMS (es decir, con respecto al contenido, a la calidad y la validez, etc.) pero no es necesario que tengan jurisdicción nacional o regional o el apoyo gubernamental y pueden ser gestionados por un organismo sin fines de lucro.

Responsable de registrar un EC: Representante designado por el patrocinador principal del ensayo. Es responsable de asegurar que un ensayo esté adecuadamente inscrito en un registro de EC.

Registro prospectivo: Registro en el cual la fecha de inicio del estudio (actual o que se anticipe) es la misma o posterior a la fecha de registro del ensayo.

Registro retrospectivo: Registro en el cual la fecha de inicio del estudio (actual o que se anticipe) es previa a la fecha de registro del ensayo.

Sesgo: Error o desviación sistemática en los resultados o inferencias de un estudio.

Sesgo de publicación: Consiste en la publicación o no de los datos obtenidos en un estudio de investigación científica o EC, dependiendo de la naturaleza y dirección de los resultados.

Sesgo de reporte: Consiste en el reporte selectivo de los desenlaces más favorables de los EC.

Sesgo en el retraso de la publicación: Ocurre cuando la rapidez en la publicación de los EC depende de la dirección y magnitud de los resultados. Por ejemplo, estudios con resultados estadísticamente significativos pueden ser publicados

más tempranamente que aquellos con resultados no estadísticamente significativos.

ABREVIATURAS, SIGLAS Y ACRÓNIMOS

4. ABREVIATURAS, SIGLAS Y ACRÓNIMOS

ALC: América Latina y el Caribe

ANZCTR : *Australian New Zealand Clinical Trials Registry*

BIREME: Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud

ChiCTR : *Chinese Clinical Trial Registry*

CONSORT: Acrónimo de *CONsolidated Standards Of Reporting Trials*

CRiS: *Clinical Research Information Service*

CTRI: *Clinical Trials Registry - India*

DE: Desviación estándar

DRKS: *German Clinical Trials Register*

EC: Ensayo clínico

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

EMRO: Eastern Mediterranean Regional Office

EU-CTR: *EU Clinical Trials Register*

FDA: *Food and Drug Administration* **FDAAA:** *Food and Drug Administration Amendment Act*

IC: Intervalo de confianza

ICMJE: *International Committee of Medical Journal Editors*

ICTRP: Plataforma internacional de registro de EC (por sus siglas en inglés

International clinical trial registry platform)

IRCT: *Iranian Registry of Clinical Trials*

ISRCTN: *International Standard Randomised Controlled Trial Number Register*

JPRN: *Japan Primary Registries Network*

LILACS: Literatura Latino-Americana y Caribeña en Salud

NTR: *The Netherlands National Trial Register*

OMS: Organización Mundial de la Salud

ONG: Organización No Gubernamental

OPS: Organización Panamericana de la Salud

PACTR: *Pan African Clinical Trial Registry*

PubMedD: Biblioteca Nacional de los Institutos Nacionales de Salud de los

Estados Unidos de América (*US National Library of Medicine National Institutes of Health*)

ReBec : *Brazilian Clinical Trials Registry*

RPCEC: *Cuban Public Registry of Clinical Trials*

SCIELO: *Scientific Electronic Library Online* (Biblioteca Científica Electrónica en Línea)

SLCTR: *Sri Lanka Clinical Trials Registry*

INTRODUCCIÓN

5. INTRODUCCIÓN

5.1 Exordio

En su publicación “Kitab al-Hawi fi al-tibb” (“Liber Continens” en latín), el médico persa Abu Bakr Muhammad ibn Zakariyya al-Razi (Al-Razi como es conocido en Occidente) hace la primera descripción de un experimento clínico controlado en el siglo IX D.C. (1,2). En la sucinta descripción a la que tenemos acceso, Al-Razi identifica la patología (meningitis), detallando los criterios diagnósticos extrapolables a los criterios de elegibilidad actuales de un estudio, el grupo de intervención (sangría) y el grupo control (no sangría) y el desenlace principal (mejoría de la patología) (1,2).

En Occidente se ha considerado que el primer experimento controlado fue efectuado por James Lind en el siglo XVII mediante una metodología comparativa para determinar el beneficio de la vitamina C en el tratamiento del escorbuto (2,3). Chalmers y Clarke consideran que el primer EC multicéntrico adecuadamente controlado fue realizado con el medicamento patulin, mediante asignación estrictamente alternada a los grupos de intervención (4). No obstante, el estudio que evaluó la eficacia de estreptomicina para el tratamiento de la tuberculosis pulmonar es frecuentemente reconocido como aquel que dió inicio a la historia moderna de los EC controlados (2,4).

Desde entonces el número de EC ha crecido exponencialmente, creando la necesidad de identificar, organizar, evaluar y consolidar la información acerca de los hallazgos de la investigación mediante revisiones sistemáticas de la literatura (5).

A pesar de que existen registros de la investigación hace más de tres décadas, el registro prospectivo de los EC en bases de datos públicamente accesibles, ya sea como un requerimiento previo para su autorización y puesta en marcha, o bien para su ulterior publicación en las revistas biomédicas, ha cobrado gran importancia en los últimos años (6,7). Adicionalmente existe la necesidad de una mayor transparencia en la investigación clínica, en particular en razón a los denominados sesgos de “publicación” y de “reporte”, que tienden a diseminar la información que favorece la intervención. Estos han puesto de manifiesto la necesidad de contar con mecanismos que aseguren transparencia en la información que proporcionan los diferentes actores que generan investigación en salud. La iniciativa de los registros públicos de EC ha sido propuesta como una manera de disminuir el sesgo de publicación y de reporte, al permitir el registro de los ensayos antes de que sea incluido el primer paciente (7). Sin

embargo, la calidad de la información contenida en los registros es variable y su impacto real está aún por evaluarse.

5.2 Formulación del problema

Son muchas las barreras existentes para la implementación de la iniciativa de registro de EC: la falta de un adecuado financiamiento que permita mantener el esfuerzo a lo largo del tiempo, la resistencia por parte de algunas de las partes implicadas, la ausencia de mecanismos legales que hagan obligatorio el registro en la mayoría de los países, y la falta de una consciencia colectiva acerca de la importancia del problema (7). Asimismo existen diferencias en los estándares de cada uno de los registros y en el contenido mismo de la información disponible para el público y los investigadores.

Se espera que con la implementación y difusión de los registros públicos de EC se evidencie el sesgo en la publicación de resultados y se permita que investigadores independientes verifiquen la información que se publica en la literatura científica y que acompaña a las solicitudes de comercialización de medicamentos nuevos. Esto contribuye a que las revisiones sistemáticas de los beneficios y riesgos de los medicamentos que se utilizan para definir los protocolos de diagnóstico y tratamiento sean de mejor calidad y a que mejore el

conocimiento sobre la seguridad y eficacia de los medicamentos y las intervenciones nuevas de que disponen los prescriptores y la población en general (7,8).

Teniendo en cuenta que la iniciativa de registros de EC a nivel global tiene algo más de una década de funcionamiento a través de proyectos como *clinicaltrials.gov*, y que la OMS definió los estándares de registro y puso en marcha la ICTRP con la certificación de algunos registros primarios, se hace necesario evaluar por una parte la calidad de la información contenida en estos registros y por otra parte el impacto que ha tenido esta iniciativa en incrementar la transparencia y calidad de la investigación evaluada a través de diferentes indicadores.

Las tesis principales que guiaron este trabajo son las siguientes:

1. El registro de los ECA mejora su reporte en las revistas biomédicas.
2. Existen diferencias en la calidad del reporte entre los diferentes registros de EC, y estas diferencias pueden deberse a la manera en que fueron concebidos los diferentes registros.
3. El registro retrospectivo de los EC distorsiona la iniciativa de registro “prospectivo”.

5.3 Antecedentes, marco teórico, conceptual y situación actual

5.3.1 Sesgo de publicación

Evidencia proveniente de comités de ética en investigación

Los EC son la fuente principal de evidencia para determinar la eficacia y seguridad de las intervenciones en salud, pero se ha demostrado que una buena parte de la información que emana de estos estudios no se comparte con los profesionales de la salud ni con las agencias reguladoras de medicamentos (8). En la última década, diversos autores han conducido estudios analizando cohortes de estudios aprobados por los comités de ética institucionales para determinar la proporción de EC publicados en relación al número de estudios aprobados, finalizados o discontinuados. Varios de estos estudios han documentado que alrededor del 50% de los estudios aprobados por comités de ética no fueron publicados en los 5 a 10 años posteriores a su finalización. La tabla 1 resume los hallazgos de algunos de estos estudios (9-14).

Tabla 1. Proporción de estudios aprobados por comités de ética y finalizados en relación a su publicación.

Referencia	Tiempo de seguimiento	Número publicados/ total terminados (%)	Características
Pich 2003 (España) (14)	3 años	38/123 (31%)	Incluye EC en prensa. Contacto con autores y patrocinadores
Decullier 2013 (Francia) (13)	5 años	34/51 (66%)	Contacto con autores y patrocinadores. Análisis de acuerdo a tipo de fuente de financiamiento
Hall 2007 (Canadá) (10)	10 años	84/190 (44%)	Búsqueda en bases de datos y contacto con autores y

			patrocinadores. 71/84 EC publicados tuvieron resultados estadísticamente significativos
von Elm 2008 (Suiza) (9)	8 o más años	233/451 (52%)	Búsqueda en la base de EC de Cochrane y contacto con autores
Blümle 2008 (Alemania) (12)	5 o más años	109 / 225 (48%)	Búsqueda en bases de datos y contacto con autores
Blumle 2011 (Alemania) (11)	7 años	192/252 (76%)	Búsqueda en bases de datos y contacto con autores.

			<p>De 415 ECA, 252 fueron completados (60,7%), 23 (5,5%) estaban en curso, 40 (9,6%) no habían sido iniciados, 64 (15,4%) fueron discontinuados y de éstos, 87,5% no fueron publicados. En total 192/415 no fueron publicados</p>
--	--	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

En un modelo de regresión logística ajustado, von Elm encontró que los EC que no tuvieron fuente de financiamiento comercial (OR 2,4, IC 95% 1,1 a 5,2), fueron multicéntricos (OR 2,1 IC 95% 1,01 a 4,2), conducidos con colaboración

internacional (OR 1,8, IC 95% 0,9 a 3,5) o con tamaño muestral mayor de 236 participantes (OR 2,0, IC 95% 1,2 a 3,4) se asociaron con publicación (9). De Jong y colaboradores evaluaron asimismo una cohorte de estudios aprobados por un comité de ética institucional, reportando dos factores pronósticos para la publicación de los estudios: el primero, el número de comunicaciones enviadas por el comité durante el proceso de revisión que representa la duración de revisión (tasa de riesgo relativo 0,4 por carta, IC 95% 0,1 a 0,9) y el segundo, relacionado con estudios con posibles beneficios terapéuticos (tasa de riesgo relativo 0,1, IC 95% 0,0 a 0,5) (15).

Evidencia proveniente de aprobación de tecnologías sanitarias por agencias reguladoras

Por otra parte, algunos estudios han evaluado la publicación de los EC sometidos para la aprobación de medicamentos por parte de la agencia reguladora, evaluando asimismo el sesgo de publicación. Lee y colaboradores evaluaron todos los EC utilizados como soporte para la aprobación de 90 medicamentos por parte de la agencia reguladora de medicamentos de los Estados Unidos de América (FDA) que fueron finalmente aprobados entre 1998 y 2000. Los autores identificaron 909 EC, de los cuales solamente fueron publicados el 43% (394/909). De acuerdo con los autores, fueron publicados

principalmente los estudios con resultados “positivos” (en el sentido que favorecían una intervención sobre su comparador con hallazgos estadísticamente significativos), con mayor tamaño muestral y aquellos en los que se fundamentan los argumentos en defensa del fármaco (16).

Otro estudio, que evaluó todos los EC utilizados como soporte para la aprobación de nuevas aplicaciones de medicamentos en la FDA entre 2001 y 2002, encontró que el 78% de ellos fueron publicados en los siguientes cinco años. Se encontró que aquellos con desenlaces primarios favorables fueron más frecuentemente publicados y que algunos desenlaces primarios presentados a la FDA fueron omitidos en la publicación final: de los desenlaces que no favorecían el medicamento, el 47% fueron omitidos en la publicación en la revista y de 99 conclusiones presentadas tanto a la FDA como en las publicaciones, 9% fueron cambiadas (17). Los hallazgos de estos estudios hacen evidente que existe información que se obtiene de los EC que no se publica y no se comparte ni siquiera con las agencias reguladoras. De acuerdo con varios autores, es frecuente que aquellos EC con mejor calidad metodológica, diseño más sofisticado, y mayor tamaño muestral (mayor número de participantes incluidos en el estudio) sean publicados (11-17).

Evidencia del sesgo de publicación

Son numerosos los ejemplos acerca de cómo la ocultación de la información, especialmente de EC con resultados negativos que no son publicados, puede conducir a conclusiones sesgadas acerca de la utilidad de los tratamientos. En algunos casos, como el paradigmático ejemplo de los inhibidores de la recaptación de la serotonina en el tratamiento de niños y adolescentes con depresión, tuvo consecuencias dramáticas para los pacientes (18). Song y colaboradores publicaron una revisión sistemática con el objetivo de identificar y evaluar estudios empíricos concernientes al sesgo de publicación y otros sesgos. Asimismo, evaluaron las medidas tomadas para prevenir, reducir y detectar el sesgo de diseminación de los resultados en una muestra aleatoria de revisiones sistemáticas publicadas por la Colaboración Cochrane. Los autores demostraron que los EC con resultados estadísticamente significativos o “positivos” son publicados más frecuentemente (19). Al integrarse los estudios no publicados con aquellos publicados, se modificaba frecuentemente el grado y dirección de las medidas de resultado de los metanálisis (19-24). Las causas del sesgo de publicación son diversas (19). Algunos estudios han explorado las razones por las cuales los autores no publican sus estudios; éstas incluyen falta de tiempo o baja prioridad (34,5%, IC 95% 27,4 a 42,3%), resultados

considerados no importantes (19,6%, IC 95% 12,0 a 30,4%) y rechazo por parte de una revista (10,2%, IC 95% 5,5 a 18,2%).

En algunos casos, la propia industria se ha autorregulado, haciendo explícitas las políticas de publicación de las compañías. Por ejemplo, Eli Lilly y Company, publicó recientemente un artículo en el que discute sus prácticas de publicación, comprometiéndose a publicar todos los resultados de la investigación médica que son importantes para los pacientes (25).

Sesgo en el tiempo de publicación

Otro aspecto importante a considerar es la diferencia de tiempo de publicación entre los EC con resultados “positivos” y aquellos que no presentaron beneficio en relación a la intervención estudiada. Una revisión sistemática de la Colaboración Cochrane publicada en 2007 encontró que los EC con resultados “negativos” (en el sentido que no eran estadísticamente significativos a favor de la intervención evaluada) fueron publicados después de 6 a 8 años, en tanto que aquellos con resultados “positivos” lo fueron entre 4 y 5 años aproximadamente (26).

Stern y Simes evaluaron una cohorte de 130 EC aprobados por un comité de ética institucional en Australia entre 1979 y 1988. Encontraron que los estudios con resultados “positivos” fueron publicados más rápidamente que aquellos con hallazgos considerados “negativos” (HZ 3,1, IC 95% 1,7 a 5,6, P=0,0001), con un tiempo para la publicación sustancialmente diferente (4,7 versus 8,0 años) (27).

5.3.2 Sesgo en el reporte

Otros estudios han evidenciado el sesgo en el reporte de los resultados (28-31). Por ejemplo, un estudio que comparó los desenlaces primarios registrados en los registros de 323 EC con aquellos descritos en la publicación final, encontró que el 31% de los EC tenía algún grado de discrepancia en los desenlaces (28). Asimismo, una revisión sistemática que identificó 16 estudios metodológicos que evaluaron el sesgo de reporte, encontró que entre un 40 y 62% de los ensayos se había modificado, omitido o introducido un desenlace primario al comparar el protocolo y la publicación final (29). Frecuentemente los investigadores no dimensionan la importancia de este sesgo. (32)

5.3.3 Registro de EC prospectivos

Existe consenso en que el sesgo de selección en el reporte de los resultados genera daño en los pacientes y está en contra del interés público (32-34)

porque: 1) las pautas de tratamiento que emiten los grupos de expertos suelen basarse en los artículos publicados (los estudios publicados tienen un efecto mayor sobre la adopción de los tratamientos) (32); y 2) al ocultarse parte de la información se impide que los prescriptores conozcan plenamente la eficacia y seguridad de los productos, lo que puede determinar que algunos pacientes no se beneficien de las terapias existentes y otros resulten perjudicados al sufrir efectos adversos o interacciones con otros medicamentos (5,8).

En la última década se han fortalecido iniciativas como la realizada por *Clinicaltrials.gov* (www.clinicaltrials.gov) en los Estados Unidos o por *Current Controlled Trials*, con sede en el Reino Unido. Son numerosos los registros de EC actualmente existentes, en su mayoría establecidos en los países desarrollados. Algunos de ellos han desarrollado normas y procedimientos que permiten a los usuarios realizar búsquedas, registrar y compartir información de EC utilizando un conjunto mínimo de datos que proporciona información básica de cada EC, así como un sistema de identificación única que permite relacionar cada estudio con las posibles publicaciones derivadas del mismo. Sin embargo, hay importantes diferencias entre la información provista por cada uno de ellos, los campos obligatorios varían de acuerdo a cada legislación, la calidad de la

información contenida en ellos es variable o incompleta y buena parte de los mismos no incluyen información de resultados de los estudios (35-37).

5.3.4 Plataforma de registros internacionales de EC (ICTRP)

5.3.4.1 Antecedentes de la iniciativa

La figura 1 ilustra los antecedentes clave relacionados con la iniciativa de registro de EC. A pesar que existen registros prospectivos de EC desde hace más de tres décadas, una sucesión de eventos propulsaron la iniciativa (33-37):

1 – En 1998: la puesta en marcha del registro *Clinicaltrials.gov* por parte de la Biblioteca Médica Nacional de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos de América, en colaboración con la FDA, y como resultado del Acta de Modernización de la FDA de noviembre de 1997 (38).

2 – En 2004: la evidencia acumulada sobre sesgos de publicaciones que motivaron demandas en contra de una compañía farmacéutica (39-41).

3 – En 2004 y 2005: las declaraciones sucesivas del Comité Internacional de Revistas Biomédicas, que expresó que no publicarían EC que no

hubieran sido registrados prospectivamente en un registro público reconocido internacionalmente (42,43).

4 – En 2004: la cumbre ministerial sobre investigación en salud llevada a cabo en México y la resolución WHA58.34 aprobada durante la 58ª Asamblea Mundial de la Salud que exhortó al establecimiento de registros de EC (44).

5 - En 2005-2006: el liderazgo asumido por la OMS para estandarizar las variables mínimas a incluirse en un registro de EC y crear la ICTRP (45).

6 - En 2006: BIREME solicitó a los editores de revistas biomédicas indexadas en LILACS y SciELO apoyar la iniciativa de registro de EC. Para cada EC se debe solicitar el número identificador y el nombre del registro utilizado para registrarlo como requisito para la publicación (46).

7 - En 2007: el acta de modernización de la FDA en la que se requirió el registro de todos los estudios fase 2 a 4 de tecnologías sanitarias en el registro *ClinicalTrials.gov* (47).

8 - En 2007: el lanzamiento del portal de registro de EC de la OMS (ICTRP) y de la red de registros primarios alrededor del mundo (36).

9 - En 2008: la Declaración de Helsinki actualizada en 2008 estipula que toda investigación que involucra a personas tiene que ser aprobada por un comité de ética independiente, exige que todo EC deba ser registrado en una base electrónica de acceso público y que los resultados de la investigación deben ser publicados (48).

10 - En 2008: la declaración conjunta por parte de la industria farmacéutica respaldando la iniciativa de registro de EC (49).

11- En 2009: las autoridades de salud de las Américas aprobaron la Política de Investigación para la Salud de la OPS, respaldando el registro de los EC (50).

12. Entre 2009 - 2011: el incremento en el número de registros primarios avalados por la CTRP de la OMS (actualmente 14 registros primarios además de *clinicaltrials.gov* proveen datos a ICTRP). En 2011 fueron avalados como registros primarios el registro brasileiro

(www.ensaiosclinicos.gov.br) y el registro cubano (<http://registroclinico.sld.cu/>) de EC por parte de las Américas (51).

13. En 2011: el Panel Internacional de la Comisión Presidencial de Bioética ha recomendado que los gobiernos consideren requerir que toda la investigación con riesgo mayor al mínimo sea registrada, no solamente los EC. Asimismo, ha recalcado la importancia del registro y reporte de los resultados de todos los EC, y recomendado que la información básica sobre toda la investigación con seres humanos esté disponible para el escrutinio público (52,53).

14 – En 2011: la FDA solicita que se incluya el nombre de la base de datos en que fue registrado (*clinicaltrials.gov*) y el número de registro del estudio en la ficha de consentimiento informado que se presenta a los participantes potenciales, tal y como había sido sugerido algunos años antes por el autor de esta tesis (54,55).



Figura 1. Antecedentes clave relacionados con la iniciativa de registro de ensayos clínicos

5.3.4.2 Conjunto de datos estandarizados para el registro de los EC

De acuerdo con la recomendación de la Cumbre Ministerial sobre Investigación en Salud (44), y con la contribución del Comité Científico Asesor de la OMS y de varios actores adicionales relacionados con la investigación en salud, la OMS desarrolló e implementó los estándares internacionales para el registro de EC en el 2006 (45). Asimismo, impulsó la ICTRP, que estableció un conjunto mínimo de datos que deben recoger los registros (*WHO Trial Registration Data Set*) para considerar válida la inclusión del EC (45). Estos constan de 20 ítems que se describen en la Figura 2.

Conjunto de datos del registro de ensayos de la OMS

- Registro primario y número de identificación del ensayo
- Fecha de inscripción en el Registro primario
- Números de identificación secundarios
- Fuentes de apoyo monetario o en material
- Patrocinador principal
- Patrocinadores secundarios
- Contacto para preguntas públicas
- Contacto para preguntas científicas
- Título público
- Título científico
- Países donde se realiza la selección
- Problemas o situaciones sanitarias estudiadas
- Intervenciones
- Criterios de inclusión y exclusión clave
- Tipo de ensayo
- Fecha de la primera inclusión
- Tamaño previsto de la muestra
- Estado de reclutamiento
- Resultados primarios
- Resultados secundarios clave

Figura 2. Conjunto de datos estandarizados para el registro de los ensayos clínicos

5.3.4.3 Investigaciones a las que aplica el registro

EC: cualquier estudio de investigación que asigna de manera prospectiva participantes humanos o grupos de humanos a una o más intervenciones sanitarias a fin de evaluar los efectos en los resultados sanitarios. Un EC también puede hacer referencia a un EC de intervención. Las intervenciones incluyen, pero no se limitan a, fármacos, células y otros productos biológicos, procedimientos quirúrgicos, procedimientos radiológicos, dispositivos,

tratamientos conductuales, cambios en el proceso de atención, atención preventiva, etc. Esta definición incluye ensayos de fase 0 a fase IV.

5.3.4.4 Modelo de la Plataforma de OMS

Esta propuesta estableció unos criterios generales para la creación de una red más amplia de registros homologados (denominados Registros Primarios), con el fin de facilitar el registro, la búsqueda, la identificación y la detección de duplicados entre registros a nivel mundial. Para facilitar la búsqueda de EC a través de los diversos registros homologados, la ICTRP ha creado un Portal (<http://www.who.int/trialsearch/>); dicho espacio virtual también incluye el registro *ClinicalTrials.gov*, a pesar de que no se puede categorizar como primario de acuerdo a los criterios de la OMS. La plataforma de registro de la OMS avala estos “Registros Primarios” (Tabla 2) cuando éstos cumplen con [criterios específicos](#) de contenido, calidad, validez, acceso, capacidad técnica, perfiles administrativos y en el número único de identificación.

Tabla 2. Registros primarios avalados hasta Enero de 2012

<i>Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR)</i>	Perfil	Website
<i>Brazilian Clinical Trials Registry (ReBec)</i>	Perfil	Website
<i>Chinese Clinical Trial Registry (ChiCTR)</i>	Perfil	Website
<i>Clinical Research Information Service (CRiS), Republic of Korea</i>	Perfil	Website
<i>Clinical Trials Registry - India (CTRI)</i>	Perfil	Website
<i>Cuban Public Registry of Clinical Trials(RPCEC)</i>	Perfil	Website
<i>EU Clinical Trials Register (EU-CTR)</i>	Perfil	Website
<i>German Clinical Trials Register (DRKS)</i>	Perfil	Website
<i>Iranian Registry of Clinical Trials (IRCT)</i>	Perfil	Website
<i>ISRCTN.org</i>	Perfil	Website
<i>Japan Primary Registries Network (JPRN)</i>	Perfil	Website
<i>The Netherlands National Trial Register (NTR)</i>	Perfil	Website
<i>Pan African Clinical Trial Registry (PACTR)</i>	Perfil	Website
<i>Sri Lanka Clinical Trials Registry (SLCTR)</i>	Perfil	Website

Asimismo, estableció criterios para los denominados [registros asociados](#), que cumplen con los mismos criterios que los registros primarios de la OMS (es decir, con respecto al contenido, a la calidad y la validez, etc.), pero no es necesario que tengan jurisdicción nacional o regional o el apoyo gubernamental y pueden ser gestionados por un organismo sin fines de lucro (Tabla 3). Por ejemplo, estos registros asociados pueden estar limitados a EC para una enfermedad o intervención en particular. Es responsabilidad de los registros primarios de la OMS garantizar que sus registros de asociados cumplan con los criterios de registro de la OMS.

Tabla 3. Registros asociados avalados hasta Enero de 2012

<p><i>Clinical Trial Registry of the University Medical Center Freiburg</i></p> <p>Afiliado al registro primario de Alemania (DRKS)</p>	<p>Perfil</p>	<p>Website</p>
<p><i>German Registry for Somatic Gene-Transfer Trials (DeReG)</i></p> <p>Afiliado al registro primario de Alemania (DRKS)</p>	<p>Perfil</p>	<p>Website</p>
<p><i>Centre for Clinical Trials, Clinical Trials Registry - Chinese University of Hong Kong</i></p> <p>Afiliado al registro primario de China (ChiCTR)</p>		

En el modelo de la plataforma internacional de registro de EC, los registros primarios actualizan periódicamente los datos. La información enviada al repositorio central de la ICTRP es evaluada para detectar duplicación de registro de EC (un EC puede haber sido registrado dos o más veces en diferentes registros primarios). El usuario puede acceder libremente al [portal de búsqueda](#) que incluye la opción de búsquedas avanzadas (figura 3).



Enero 2012: mas de 148.000 ensayos clinicos registrados y 15 registros primarios alrededor del mundo, además del registro clinicaltrials.gov

Figura 3. Modelo de la plataforma internacional de registro de ensayos clínicos (ICTRP) de la Organización Mundial de la salud

5.3.5 Registro prospectivo versus retrospectivo

Desde el requerimiento de la publicación de los EC en una base de datos de acceso público por parte del Comité Internacional de Editores de revistas

Médicas en el 2004 (ICMJE), el número de EC registrados se incrementó de manera exponencial (42,43). En su declaración el comité consideró publicar únicamente los estudios que fueran registrados de manera prospectiva a partir del primero de julio de 2005. Sin embargo, esto fue reconsiderado por varias revistas en su momento. Actualmente, pocas revistas solicitan que los ensayos sean efectivamente registrados “prospectivamente” y permiten que los investigadores o patrocinadores registren el ensayo cuando éste ya ha iniciado o incluso cuando ha sido finalizado, teniendo simplemente que proveer el nombre del Registro y el número de identificación del ensayo.

De acuerdo a la OMS, un estudio registrado de manera prospectiva es aquel en el cual la fecha de inicio del ensayo (inclusión del primer paciente) es igual o anterior a la fecha de registro del estudio. Por ejemplo, el registro de EC de Australia y Nueva Zelanda (www.anzctr.org.au) describe que más del 50% de los EC registrados en su base entre 2006 y 2009 son retrospectivos, con una mediana de 146 días de retraso en el registro. No han documentado diferencias estadísticamente significativas entre el 2006 y el 2009, lo que implica que no existe una tendencia en el incremento de ensayos registrados de manera prospectiva (56).

Viergever y Gherzi evaluaron una muestra aleatoria (5% del total) de todos los EC registrados entre junio de 2008 y junio de 2009 en la base de registro de la

ICTRP y reportaron que alrededor de la mitad de los estudios habían sido registrados prospectivamente (57).

Una legislación específica acerca del registro de los EC que conlleve el cumplimiento de los estándares internacionales desarrollados por la OMS es la manera más eficaz para asegurar su registro en cada uno de los países de la región. La experiencia previa ha mostrado que el registro voluntario no conduce al registro completo y adecuado de los estudios (58-62). En un estudio de Ross y colaboradores, se analizaron las diferencias entre los campos opcionales y los campos obligatorios en *Clinicaltrials.gov*; los campos voluntarios fueron pobremente diligenciados y la calidad de la información fue frecuentemente no adecuada (60). El impacto de la legislación (FDAAA-2007) de la FDA en 2007 se demostró claramente en el número de registros existentes en *Clinicaltrials.gov*, que creció de manera exponencial después del impulso dado por el ICJME y por el cumplimiento de la legislación por parte de los investigadores y patrocinadores (47).

5.3.6 Publicación de los resultados de la investigación

El registro prospectivo de los EC es apenas la primera fase para promover la transparencia en la investigación y eliminar el sesgo de publicación. Es igualmente importante el reporte de los resultados de los estudios. El acto de

enmienda de la sección 801 de la FDA (FDAAA-801), publicado en septiembre de 2008, agregó nuevos requerimientos al registro obligatorio de los EC, con el reporte obligatorio de los resultados de los estudios (63). De acuerdo con la legislación vigente, los investigadores o patrocinadores del EC, con al menos un centro de investigación en los Estados Unidos que haya recibido financiamiento federal, deben hacer un reporte de los resultados de los estudios de intervención (tanto de medicamentos como de productos biológicos o dispositivos) durante los 12 meses siguientes a la terminación de la recogida de datos de los desenlaces primarios especificados en el protocolo, independientemente de la fuente de financiación (privada o gubernamental). Este reporte no reemplaza la publicación de los estudios por los medios tradicionales como las revistas biomédicas. Sin embargo, la legislación excluye EC fase 1 y estudios iniciados con anterioridad al 2007.

5.3.7 Iniciativa de registro de EC en las Américas

A pesar de que la iniciativa de registro se ha consolidado en los Estados Unidos de América, la implementación de la iniciativa ha sido lenta en la mayoría de los países de ALC. En enero de 2012 existen únicamente dos registros pertenecientes a la red de registros primarios de la OMS (ICTRP) en Brasil y Cuba, y algunos registros nacionales adicionales no pertenecientes a la red y que aun no cumplen con los estándares de la ICTRP en Perú y Argentina.

Asimismo, muy pocos países han introducido decretos o normas para apoyar la iniciativa (35,37). Tradicionalmente los investigadores y patrocinadores de EC han acudido al registro *clinicaltrials.gov* para registrar sus estudios en la región, sin embargo el cumplimiento de registro no ha sido evaluado adecuadamente. Aunque algunos estudios han evaluado la calidad en el reporte de los EC en ALC – reportando un nivel deficiente en la calidad de los estudios – hasta la fecha no se encuentra en la literatura un estudio que compare la calidad de los estudios con la iniciativa de registro de EC (35,37).

5.4 Justificación

Actualmente existen pocos estudios metodológicos que evalúen el impacto de la iniciativa de registro de los EC. Los estudios realizados tienen ya y tendrán un impacto en el soporte empírico de la iniciativa del registro de EC a nivel global y en la región de ALC, permitiendo el mejoramiento técnico y conceptual de los campos de los registros primarios de la OMS, y apoyando la necesidad de la eliminación de los registros retrospectivos de los EC.

OBJETIVOS

6. OBJETIVOS

6.1 Objetivo general

Evaluar el impacto de la implementación de la iniciativa de registro prospectivo de EC.

Promover el registro de los EC para mejorar el diseño, conducción, reporte y calidad de este tipo de estudios y de los sistemas de investigación en salud a nivel mundial y, en particular, las Américas.

6.2 Objetivos específicos

Los objetivos específicos de la tesis son los propios de cada una de las publicaciones que la conforman. Se presenta a continuación los objetivos específicos de las siguientes cuatro publicaciones:

Primer artículo

Objetivos específicos

Evaluar la influencia del registro prospectivo de EC en el reporte de la calidad de la publicación de los EC aleatorizados:

- Determinar la proporción de estudios adecuadamente reportados utilizando la lista de chequeo del grupo CONSORT.

- Determinar la relación que existe entre el reporte de haber registrado el EC en un registro prospectivo de EC y el reporte adecuado del estudio.

Segundo artículo

Objetivos específicos

Evaluar la calidad del reporte de la información disponible en los registros primarios de la OMS y *clinicaltrials.gov* en una muestra aleatoria de ECA:

- Desarrollar una herramienta para evaluar cada campo metodológico de los registros de EC.
- Determinar la proporción de campos adecuadamente reportados de los ECA en cada uno de los registros primarios de la OMS y de *clinicaltrials.gov*.
- Determinar las características técnicas y de contenido de cada uno de los campos en cada uno de los registros primarios de la OMS y de *clinicaltrials.gov*.
- Determinar la relación entre los tipos de campos de cada registro y la calidad del reporte de los estudios.
- Comparar la proporción del reporte adecuado de ECA de acuerdo a si han sido o no patrocinados por la industria farmacéutica.

Tercer artículo

Objetivos específicos

Determinar la prevalencia de registro de ECA en ALC y evaluar las características de los ECA en relación al registro:

- Identificar los ECA publicados en ALC en PubMed y LILACS en el 2010.
- Determinar la proporción de estudios registrados prospectivamente y retrospectivamente.
- Comparar características de los ECA registrados y no registrados en relación a las características metodológicas de los estudios.

En el Anexo 1 se presentan los objetivos de artículo adicional que se encuentra en revisión para ser publicado.

METODOLOGÍA

7. METODOLOGÍA

La metodología de la tesis es la propia de cada uno de los artículos que la conforman.

7.1 Primer artículo

7.1.1 Diseño del estudio

Estudio de corte transversal analítico que evaluó la calidad en el reporte de ECA de aspectos metodológicos clave en revistas de alto factor de impacto.

7.1.2 Muestra

Criterios de elegibilidad

Los criterios de inclusión fueron: 1) reportes publicados en un periodo de tiempo determinado de un año 2) reportes publicados como artículos originales 3) ECA en los cuales haya sido explícita la asignación aleatoria.

Selección de los ECA

Basados en el listado del [Thomson Scientific's Journal Citation Reports®](#), se identificaron las revistas con mayor factor de impacto. Se estructuró una búsqueda avanzada de la literatura para identificar ECA en estas revistas a través de PubMed. Aquellas revistas no indexadas en esta base fueron

buscadas y evaluadas en sus portales de Internet y a través de SCIRUS (www.scirus.com). Los títulos y resúmenes de las referencias identificadas fueron revisadas para determinar si publicaron al menos un ECA en el periodo de tiempo en evaluación. Se seleccionó una muestra aleatoria de los ECA identificados.

Extracción de los datos

La calidad del reporte de los estudios fue evaluada por al menos dos revisores utilizando la herramienta sugerida por el grupo CONSORT (64). El instrumento fue revisado en una prueba piloto por todos los evaluadores. Se calculó la concordancia entre los revisores utilizando el estadístico Kappa. Las controversias fueron resueltas por un tercer revisor. Se evaluaron igualmente las siguientes características: publicaciones secundarias a las que remite la publicación primaria (p. ej. cuando la metodología fue descrita en otra publicación).

7.1.3 Desenlaces

Primarios

Se evaluó la calidad en el reporte de los estudios, utilizando la lista de chequeo desarrollado por el grupo CONSORT (64), que está relacionada con fuentes potenciales de sesgo en los EC. Cada ítem fue categorizado en la siguiente

manera: adecuadamente reportado / no reportado / parcialmente reportado / no aplicable. Asimismo, se recabó la información relacionada con el reporte del registro del EC confirmando si el ensayo fue registrado en un registro internacional de EC avalado por la OMS.

Secundarios

Información relativa a la revista de publicación, el factor de impacto de ésta, referencias adicionales citadas por el artículo.

7.1.4 Criterios para establecer categorías

El artículo del EC fue categorizado entre aquellos que reportan haber registrado el estudio en un registro de EC y aquellos que no lo hicieron.

Basados en la mediana del factor de impacto, las revistas fueron categorizadas en revistas de alto factor de impacto y revistas de menor factor de impacto.

7.1.5 Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de todos los artículos evaluados. Los datos obtenidos fueron analizados utilizando el programa estadístico SPSS versión 15.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA). Se reportó el número y la proporción de EC que adhirieron a cada uno de los ítems de la lista de chequeo del "CONSORT" (64). La prueba de Chi cuadrado (X^2) fue utilizada para determinar el grado de

independencia entre las variables categóricas. El estadístico Kappa fue utilizado para determinar la concordancia entre los revisores (65,66). Asimismo, teniendo en cuenta que se realizaron múltiples pruebas, se utilizó el método descrito por Holm-Bonferroni para estos casos (67). Una diferencia estadísticamente significativa fue considerada si $P \leq 0,05$.

7.2 Segundo artículo

7.2.1 Diseño del estudio

Estudio de corte transversal analítico que evaluó la calidad del reporte de la información disponible en los registros primarios de la OMS y el registro *clinicaltrials.gov* en una muestra aleatoria de ECA.

7.2.2 Muestra

Criterios de elegibilidad

Se utilizó el portal de búsqueda de la plataforma de registro de EC de la OMS (ICTRP) en un periodo de tiempo determinado. Este portal provee acceso a la información contenida en *ClinicalTrials.gov* y los registros primarios de la OMS. Los criterios de inclusión fueron: 1) Registros de ECA en los cuales haya sido explícita la asignación aleatoria, 2) ECA reportados como activos.

Selección de los ECA

Teniendo en cuenta que el portal de búsqueda de la ICTRP no discrimina qué estudios son aleatorizados, cada registro identificado en cada una de los registros fue revisado para determinar si se trataba de un ECA. Se verificó el registro completo para determinar la mención del término aleatorizado o cualquiera de sus sinónimos.

Extracción de los datos

La calidad del reporte de los ensayos fue evaluada por al menos dos revisores utilizando una herramienta que se desarrolló por los autores para tal fin. No existe actualmente una herramienta que permita evaluar la calidad del reporte de los campos de los registros. Las herramientas tradicionales han sido desarrolladas para evaluar las publicaciones finales, que tienen algunas características distintas a los campos de los registros. Un aporte valioso de este estudio fue el desarrollo de esta herramienta, basada en la desarrollada por la colaboración Cochrane para valorar el riesgo de sesgo de cada estudio (5), los estándares consolidados de reporte de los Ensayos (CONSORT) (64), los estándares de la [ICTRP](#) de la OMS (45) y las instrucciones de registro de cada uno de los registros primarios avalados por la OMS en el momento de realizar el estudio.

La herramienta de riesgo de sesgo (5) consta de seis dominios: generación de la secuencia de aleatorización; ocultación de la secuencia de aleatorización; cegamiento; reporte incompleto de los resultados; reporte selectivo de los resultados y otros sesgos. La descripción de cada dominio provee la evaluación general del riesgo de sesgo de cada uno de los ECA.

A pesar de que algunos de estos dominios pueden ser evaluados de manera completa únicamente al revisar la publicación final, otros pueden ser evaluados desde la etapa de registro del protocolo. Éstos fueron, por tanto, considerados como desenlaces primarios del estudio. Las controversias fueron resueltas por un tercer revisor.

Cálculo de la muestra

Para asegurar una adecuada representación de cada uno de los registros primarios y *Clinicaltrials.gov*, se evaluaron todos ECA de los registros primarios que tuvieron pocos ECA registrados. Para cada uno de los demás registros, se estimó que la proporción de los ECA que presentan adecuado reporte de la generación de la secuencia de aleatorización y del ocultamiento de la secuencia era menor del 12%, basado en una prueba piloto previa en 100 registros de la

ICTRP. Se calculó una muestra para cada uno de los registros con un nivel de significancia del 95%, un poder del 80% y una precisión del 5%.

7.2.3 Desenlaces

Primarios

Se evaluó la calidad en el reporte de los estudios, utilizando la herramienta desarrollada para tal fin y que tuvo en cuenta los siguientes desenlaces primarios: generación de la secuencia de aleatorización, ocultamiento de la secuencia de aleatorización, cegamiento y reporte incompleto de los desenlaces (que incluye los desenlaces primarios, secundarios y los eventos adversos). Cada ítem fue categorizado de la siguiente manera: adecuadamente reportado / no reportado / parcialmente reportado.

Secundarios

Se tuvieron en cuenta otras características metodológicas relevantes como: criterios de elegibilidad de los participantes, reporte de cálculo de la muestra, reporte del número de participantes en cada brazo del ensayo, intervenciones y tiempo de seguimiento del estudio. Cada ítem será categorizado en la siguiente manera: adecuadamente reportado / no reportado / parcialmente reportado.

Por otra parte se recabó información acerca del tipo de intervención del ensayo (p. ej. farmacológica, quirúrgica, educativa), si éste fue patrocinado por la industria farmacéutica y si el autor incluyó el correo electrónico.

7.2.4 Criterios para establecer categorías

Los registros fueron categorizados en aquellos patrocinados por la industria farmacéutica y aquellos que no. Asimismo, teniendo en cuenta que frecuentemente es difícil definir el adecuado reporte de intervenciones no farmacológicas (educativas, quirúrgicas etc.), se evaluaron las diferencias entre aquellas intervenciones farmacológicas y aquellas que no lo son para determinar posibles sesgo del estudios.

7.2.5 Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de todos los artículos evaluados. Los datos obtenidos fueron analizados utilizando el programa estadístico SPSS versión 15.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA). Se reportó el número y la proporción de EC que adhirieron a cada uno de los ítems de la herramienta desarrollada. La prueba de Chi cuadrado (X^2) fue utilizada para determinar el grado de independencia entre las variables categóricas.

7.3 Tercer artículo

7.3.1 Diseño del estudio

Estudio de corte transversal analítico que evaluó la prevalencia en el registro prospectivo y retrospectivo de los ECA y comparó los ECA registrados y no registrados en relación a las características metodológicas de los estudios en ALC en PubMed y LILACS en el 2010.

Criterios de elegibilidad

Los criterios de inclusión de los estudios fueron: reporte publicado entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2010; los grupos fueron asignados de manera aleatoria a las intervenciones; estudios que aleatorizaron humanos o grupos de humanos (p. ej. se excluyeron dientes, tejidos); estudios en los que al menos la filiación de uno de los autores perteneciera a ALC; el estudio fue llevado a cabo en al menos un sitio de ALC; se excluyeron estudios duplicados cuando fueron identificados. No hubo restricción de lenguas.

Selección de los ECA

Usando filtros para identificar ECA y países de ALC, se realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed y [LILACS](#) (utilizando filtros apropiados para esta base de datos) con el objetivo de localizar estudios en los que al menos el autor

de contacto/primer autor fuese de alguno de los países de ALC. La búsqueda incluyó estudios desde el primero de enero de 2010 hasta el 31 de diciembre de 2010. Dos revisores independientes evaluaron el título y el resumen de las referencias identificadas por la búsqueda. Cuando existió incertidumbre en la inclusión o exclusión de un estudio, se evaluó el texto completo. No hubo restricción de lenguas.

Extracción de los datos

Los ECA incluidos fueron analizados por dos revisores independientes que extrajeron información acerca de las características de los estudios y evaluaron el riesgo de sesgo de los estudios. El instrumento para extraer los datos fue evaluado en una prueba piloto. Los desacuerdos entre revisores fueron resueltos por un tercer revisor. Dos revisores independientes evaluaron el texto completo de cada estudio para determinar si el ensayo fue registrado en la plataforma de registro de la OMS (ICTRP). El riesgo de sesgo (evaluado utilizando la herramienta de la colaboración Cochrane (5) así como otras características metodológicas fueron evaluadas en una muestra aleatoria de los estudios registrados y no registrados.

7.3.2 Desenlaces

Primarios

- 1) Registro del EC en un registro perteneciente a la red de registros de la OMS (ICTRP), incluyendo el nombre del registro y el número asignado por este registro. Asimismo, cada ECA registrado fue buscado en el [portal de registro de la OMS](#) para determinar si fue registrado de manera prospectiva o retrospectiva.
- 2) Evaluación del riesgo de sesgo (5).

Secundarios

Información relativa al idioma de publicación, país de filiación del autor, tipo de intervención (p. ej. farmacológica, quirúrgica, educativa), ECA multicéntrico y/o multinacional, información acerca del género de los participantes en los estudios, los aspectos éticos, de conflicto de interés y de financiamiento de la investigación, entre otros.

7.3.3 Criterios para establecer categorías

Los ECA fueron categorizados entre aquellos registrados en un registro que conforma la red de registros de ICTRP (prospectivamente y/o retrospectivamente) y en aquellos que no habían sido registrados.

7.3.4 Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de todos los ECA evaluados. Los datos obtenidos fueron analizados utilizando el programa estadístico SPSS versión 17.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA). La prueba de Chi cuadrado (X^2) fue utilizada para determinar el grado de independencia entre las variables categóricas.

Asimismo, teniendo en cuenta que se realizarían múltiples pruebas, se utilizó el método descrito por Holm-Bonferroni para estos casos (67). Una diferencia estadísticamente significativa fue considerada si $P \leq 0,05$.

RESULTADOS

8. RESULTADOS

8.1 Publicaciones presentadas en esta tesis

- Primer artículo: Reveiz L, Cortés-Jofré M, Asenjo Lobos C, Nicita G, Ciapponi A, García-Dieguez M et al. Influence of trial registration on reporting quality of randomized trials: study from highest ranked journals. *J Clin Epidemiol.* 2010;63(11):1216-22. Epub 2010 Apr 28. Erratum in: *J Clin Epidemiol.* 2011;64(1):116.

- Segundo artículo: Reveiz L, Chan AW, Krljeza-Jerić K, Granados CE, Pinart M, Etxeandia I et al. Reporting of methodologic information on trial registries for quality assessment: a study of trial records retrieved from the WHO search portal. *PLoS One.* 2010;31;5(8):e12484.

- Tercer artículo: Reveiz L, Bonfill X, Glujovskyc D, Pinzon CE, Asenjo-Lobos C, Cortes M et al. Trial registration in Latin America and the Caribbean's: study of randomized trials published in 2010. *J Clin Epidemiol* 2012 ;65(5):482-7.

- Un artículo adicional se encuentra en revisión externa por expertos en la revista *Clinical Trials*. Los hallazgos principales se describen en el anexo 4.

Otras publicaciones del autor relacionadas con el tema de la tesis se citan en el anexo 5.

8.2 Resumen de los resultados de las publicaciones

- Primer artículo: Reveiz L, Cortés-Jofré M, Asenjo Lobos C, Nicita G, Ciapponi A, García-Dieguez Met al. Influence of trial registration on reporting quality of randomized trials: study from highest ranked journals. J Clin Epidemiol. 2010;63(11):1216-22.

Factor de impacto "Journal Clinical of Epidemiology" (2010): 3.759

Objetivo 1: Evaluar la influencia del registro prospectivo de EC en el reporte de la calidad de la publicación de los ECA.

La búsqueda avanzada para identificar ECA en PubMed identificó 12.363 referencias provenientes de 264 revistas con mayor factor de impacto. Cincuenta y cinco de éstas publicaron al menos un ECA en el periodo de tiempo establecido de la búsqueda.

Se evaluaron 144 ECA publicados en alguna de estas 55 revistas con mayor factor de impacto. Todos los estudios fueron publicados en inglés y la mediana de factor de impacto fue 7,6 (rango 5,7 a 51,3). Únicamente 11/144 estudios

reportaron adecuadamente cada uno de los ítems sugeridos por CONSORT (sección de métodos y resultados). Fue necesario revisar publicaciones adicionales acerca de la metodología de los ECA en el 17% de los estudios (protocolos, publicaciones adicionales del estudio). El 36% de los ECA fueron abiertos.

Adicionalmente, el 36% de los ECA reportaron haber sido registrados en un registro de EC internacional perteneciente a la red de registros avalado por la OMS.

Al analizar la calidad en el reporte de los estudios según si el estudio había sido registrado o no, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en algunos de los ítems de CONSORT: calidad en el reporte para las características basales de los participantes ($P=0,021$), reclutamiento ($P=0,05$), diagrama de flujo ($P=0,0001$) e implementación de la aleatorización ($P=0,006$). Sin embargo únicamente el diagrama de flujo (76% vs. 38%) y la implementación de la aleatorización (48% vs. 22%) fueron estadísticamente significativos al realizar el método de Holm-Bonferroni.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas cuando se evaluó el grupo de revistas con mayor y menor factor de impacto. Se encontró un acuerdo substancial inter-observador entre los revisores de los estudios

Influence of trial registration on reporting quality of randomized trials: Study from highest ranked journals

L. Reveiz^{a,*}, M. Cortés-Jofré^b, C. Asenjo Lobos^c, G. Nicita^d, A. Ciapponi^e,
M. García-Díez^f, D. Tellez^a, M. Delgado^g, I. Solà^h, E. Ospina^{i,1}

Iberoamerican Cochrane Network

^aColombian Cochrane Branch, Fundación Universitaria Sanitas, Bogotá, Colombia

^bChilean Cochrane Branch, Universidad Católica de la Santísima Concepción, Chile

^cChilean Cochrane Branch, Center of the Iberoamerican Cochrane Center, CRAI, University of Concepción, Chile

^dVenezuela Cochrane Branch, Universidad de Carabobo, Venezuela

^eArgentine Cochrane Branch, IECS, Buenos Aires, Argentina

^fArgentine Cochrane Branch, Academia Nacional de Medicina, de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

^gColombian Cochrane Branch, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

^hIberoamerican Cochrane Centre, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona, Barcelona, Spain

ⁱc/o Andean Cochrane Collaboration Branch

Accepted 31 January 2010

Abstract

Objective: To evaluate the reporting quality of key methodological items of randomized control trials (RCTs) in 55 of the highest ranked journals.

Study Design and Setting: A list of the highest top ranked journals was identified, and a search for detecting RCTs in those journals was made. Two hundred sixty four journals were screened and 55 of them were identified having at least one RCT. Three RCTs were randomly selected a priori from each journal; 148 RCTs were finally included. RCTs were assessed by two reviewers using the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) statement.

Results: Only 11 (8%) RCTs had all items adequately reported. In addition, 36% of RCTs reported that the study was registered in any trial registry. We found a significant difference in the quality of reporting for baseline characteristics, recruitment, participant's flow, and randomization implementation between those studies having reported the registration of their RCT in a trial registry and those that have not. Adherence to key methodological items of the CONSORT statement was as follows: sample size determination (60%), sequence generation (49%), allocation concealment (40%), and blinding (25%).

Conclusions: Reporting of varied CONSORT items remains suboptimal. Registration in a trial registry was associated with improved reporting. Further efforts to enhance RCT registration could contribute to this improvement. © 2010 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: Randomized controlled trials; Clinical trials; Editorial policies; Quality control; Bias; Methods

¹ Authors' contributions statement: All authors contributed to the protocol proposal. Searching for studies (includes developing a search strategy for randomized controlled trial in high impact journals and obtaining articles) (contribution from all). Extracting data from trials (contribution from all). Evaluating and summarizing data (L.R., E.O.). Carry out analysis (L.R., E.O.). Interpretation data (contribution from all). Draft final review (contribution from all).

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

* Corresponding author. Sanitas Research Institute, Sanitas University Foundation, Bogotá, Colombia. Tel.: +57-1-625-2166.

E-mail address: lreveiz@yahoo.com (L. Reveiz).

1. Introduction

The Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) statement was first developed in 1996 and updated in 2001 [1,2] with the aim of improving the reporting of randomized controlled trial (RCT) as well as enabling readers to understand its conduct and to estimate the validity of its results [3]. Extensions of the CONSORT statement have been developed to provide guidance for RCTs with specific designs, data, and interventions. Editorial groups, such as the Council of Science Editors, the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), and the

What is new?

Registration in an International Clinical Trial Registry was associated with improved reporting. Further efforts to enhance randomized controlled trial (RCT) registration could contribute to this improvement. Reporting of varied Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) items remains suboptimal, and there is still significant need for improvement in high ranked journals. As suggested by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), all journals publishing RCTs should require prospective trial registration identification number to improve the quality of reporting.

World Association of Medical Editors (WAME) as well as more than 150 medical, clinical, and psychological journals have endorsed CONSORT. It requires trial lists and journal articles to follow a checklist of 22 items and a four-stage flow diagram along with a brief descriptive text. The checklist items focus on reporting how the trial was designed, analyzed, and interpreted and the flow diagram displays the progress of all participants through the trial [4].

Since the publication of CONSORT, a number of studies have evaluated its effectiveness for improving the quality of reporting. A systematic review to determine whether the adoption of the CONSORT checklist was associated with the improvement in the quality of RCTs found that CONSORT adopters had reported significantly better the method of sequence generation (risk ratio [RR]: 1.67; 95% confidence interval [CI]: 1.19–2.33), allocation concealment (RR: 1.66; 95% CI: 1.37–2.00), and overall number of CONSORT items than nonadopters (standardized mean difference [SMD]: 0.83; 95% CI: 0.46–1.19) [3]. When evaluating CONSORT-adopting journals before and after the publication of CONSORT, description of the method of sequence generation (RR: 2.78; 95% CI: 1.78–4.33), participant flow (RR: 8.06; 95% CI: 4.10–15.83), and total CONSORT items (SMD: 3.67 items; 95% CI: 2.09–5.25) were improved after adoption of CONSORT by the journal.

Varied publications reported the assessment of the quality of RCT by conducting cross-sectional or observational studies to examine the extent to which they adhere to the CONSORT statement [5–10]. Most studies found that although reporting some CONSORT recommendations have improved over time, the reporting of several essential recommendations remains suboptimal and in need for significant improvement [5–12].

The impact factor (IF) is a measure of the citations of the science journals; it is used as an alternative to estimate the importance of a journal [13,14]. Although, it could be assumed that the highest ranked journal may have better quality reporting methods, but at the best of our knowledge,

there are no studies evaluating the quality of reporting in this specific journal subset.

The number of registries and registered clinical trials has been increasing dramatically since 2004, after the requirement for registration at inception in a public register was introduced by several medical journals. Published protocols are a particularly valuable source of information when they are fully available. However, few protocols are currently publicly available and information is not standardized and is often found in the form of long essay documents, which hamper the search for the information needed. Currently, the main source of essential protocol information can be found in trial registries, which aim at providing the essential information as defined by the World Health Organization (WHO) standards. There is general agreement about the minimum protocol information that should be registered for a trial, as defined by the 20-item of the WHO Registration Data Set [15–18].

Our study aimed to evaluate the reporting quality of key methodological items of RCTs of the 55 highest ranked journals. We also aim to compare the reporting quality between journals that have reported registration in an International Clinical Trials Registry and those that have not.

2. Methodology*2.1. Study design*

We conducted a cross-sectional study to evaluate the reporting quality of key methodological items of RCTs among the highest ranked journals.

*2.2. Sample**2.2.1. Eligibility criteria*

Inclusion criteria included: (1) the report was published between January 1 and December 31, 2007, (2) the report was published as an original article, (3) the study groups were reported to have been randomly assigned (the report had to explicitly use the word “random” or variations thereof, otherwise it was excluded.).

2.2.2. Selection of RCT reports

The Thomson Scientific’s Journal Citation Reports was used to identify a list of the highest ranked journals in 2006. IFs are calculated each year by Thomson Scientific for those journals that it indexes, and each year, covered publication takes place in the summer of the following year [13,14]. A structured search for identifying RCTs (Appendix A) in those journals was made in PUBMED from January 1st, 2007 to December 31st, 2007. The journals not indexed in PUBMED were also searched through their own websites and SCIRUS (www.scirus.com). Titles and abstracts of 12,363 references were identified and screened from 264 highest ranked journals. Fifty-five

journals were identified having at least one published RCT in 2007 (Appendix B). Three RCTs were randomly selected a priori from each journal when possible (taken into account that not all journals published at least three RCTs during the period studied).

2.2.3. Data extraction

RCTs under consideration were randomly allocated equally and assessed by two reviewers for reporting quality methodologically using the methods and results section of the CONSORT statement [1]. The instrument was checked in a pilot test by all assessors. Agreement was measured by using the kappa concordance coefficient. Disagreements were resolved by a third reviewer.

We also evaluated secondary publications (i.e., other RCTs and protocols) when the methods of the study were not fully reported in the publication, and the trialists reported that the methodology was detailed in another publication.

2.3. Outcomes

2.3.1. Primary outcome

We chose 17 of the 22 items concerning the methods and the results categories from the CONSORT statement because they relate to potential sources of bias [15]. We categorized the information into the following responses: adequately reported/not reported/partially reported/not applicable emphasizing on quality of reporting rather than adequacy of trial design. We also based the assessment to judge “adequate reporting” on the criteria used in the “risk of bias tool” proposed by the Cochrane Collaboration for the following domains: sequence generation, allocation concealment, and blinding [19].

2.3.2. Secondary outcomes

Information was collected for the following items: journal, IF, and registration in an International Clinical Trials Registry (including registry name and registration number); additional references of methodology/results were cited in the article as a second publication.

2.4. Criteria for establishing categories

Based on the median IF, we divided journals between those having highest and lower IF for the sample. In addition, journals were categorized into journals having reported the registration in an International Clinical Trials Registry and those that have not.

2.5. Statistical analysis

We conducted a descriptive analysis of all evaluated articles. Data obtained were analyzed using SPSS version 15.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). To assess adherence to the CONSORT checklist items, we calculated the

number and proportion of reports describing each item. Chi-square (χ^2) statistics were used for determining the degree of independence between categorical variables. Cohen’s kappa (κ) statistic was used to determine agreement between reviewers. We used the Holm–Bonferroni method for multiple testing procedures [20]. A difference statistically significant was considered if $P \leq 0.05$.

3. Results

From a total of 148 citations, we assessed 144 RCTs from 55 different journals; we could not have access to the full text of three RCTs. All studies were written in English, and the median IF of journals was 7.67 (range: 5.69–51.296). Only 11 (8%, 95% CI: 3.3–12.0) RCTs had all items adequately reported. Tables 1 and 2 present information of RCTs on adequate reporting according to each CONSORT item (methods and results sections, respectively). In addition, only 36% of RCT reported that the study was registered in any International Clinical Trial Registry. Trialists reported that the methodology of the study was described in a second publication in 17% of trials (8 protocols and 16 RCTs). Finally, 36% of RCTs from the sample were open.

We found a significant difference between scores of those studies having reported the registration of their RCT in an International Clinical Trial Registry and those that do not for the following comparison: the quality of reporting for baseline characteristics ($P = 0.021$), recruitment ($P = 0.05$), participant’s flow ($P = 0.0001$), and randomization implementation ($P = 0.006$). However, only the participant’s flow (76% vs. 38%) and the randomization implementation (48% vs. 22%) remained significant using the Holm–Bonferroni method for multiple testing procedures [16]. No significant difference was found on the quality of reporting between the highest and the lowest ranked journals. Substantial interobserver agreement between reviewers was found by using the kappa concordance coefficient for key methodological characteristics: random sequence generation allocation sequence ($K = 0.614$; $P < 0.001$), allocation concealment sequence ($K = 0.635$; $P < 0.001$), blinding ($K = 0.656$; $P < 0.001$), participants flow ($K = 0.721$; $P < 0.001$), sample size calculation ($K = 0.661$; $P < 0.001$), interventions ($K = 0.833$; $P < 0.001$), outcomes ($K = 0.708$; $P < 0.001$), and clinical trial registration ($K = 0.763$; $P < 0.001$).

4. Discussion

Using CONSORT as a guide in the protocol elaboration, and the subsequent report of a clinical trial allows the reader to gain a better understanding of its design, conduction, analysis, and interpretation. Furthermore, comprehensive and transparent reporting facilitates to carry out a critical

Table 1

Adequate reporting of randomized controlled trials in the highest ranked journal according to CONSORT items (methods section)

CONSORT item	Adequate reporting (N=144), number (percentage; 95% CI)
Eligibility criteria for participants and the settings and locations where the data were collected	126 (88; 82.1–92.9)
Precise details of the interventions intended for each group and how and when they were actually administered	122 (85; 78.8–90.6)
Specific objectives and hypotheses	117 (81; 74.9–87.6)
Clearly defined primary and secondary outcome measures and, when applicable, any methods used to enhance the quality of measurements (e.g., multiple observations and training of assessors)	116 (80; 74.1–87.02)
How sample size was determined and, when applicable, explanation of any interim analyses and stopping rules	87 (60; 52.4–68.4)
Method used to generate the random allocation sequence, including details of any restrictions	70 (49; 40.5–56.8)
Randomization (allocation concealment) method used to implement the random allocation sequence	58 (40; 42.3–48.3)
Randomization (implementation): who generated the allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to their groups	45 (31; 23.7–38.8)
Whether or not participants, those administering the interventions and those assessing the outcomes were blinded to group assignment. If done, how the success of blinding was evaluated	23/92 (25; 16.2–33.9)
Statistical methods used to compare groups for primary outcomes; methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	133 (92; 88.0–96.7)

Abbreviations: CONSORT, Consolidated Standards of Reporting Trials; CI, confidence interval.

evaluation of the articles, with the aim of obtaining valid evidence for health decision making at all levels and/or making recommendation for clinical practice guidelines. On the other hand, a good quality report would favor the inclusion of a larger number of studies in a systematic review while increasing the statistical power of the sample when it is possible to perform a meta-analysis, allowing drawing conclusions that provide robust evidence on certain health issues [21]. Although trials reporting quality improved after establishing the CONSORT statement, diverse studies found that the report is still insufficient and that journals should enforce reporting issues consistently [10–12,22–24]. Our findings are consistent with those studies in this particular subset of high ranked journals.

The association between IF and quality of reports of the RCT is controversial. Some studies have shown that a high ranked medical journal presents better reports than lower ranked ones [5,24]. Our study showed that studies from medical journals of high impact presents deficiencies in their reports, and these weaknesses were not different from

those found in lower impact journals [25,26], suggesting that the IF is not a warranty of quality of the studies. However, it should be taken into account that all journals in the sample had a high IF.

Mainly, a low adherence was observed to some CONSORT items related with the study methods, such as the randomization method [12,27] (sequence generation, allocation concealment, and implementation) and the blinding (masking) [10,18]. In our study, the items related with these bias domains scored the lowest. These are critical aspects in a clinical trial because they avoid selection, performance, and detection bias of a trial. The method of a study is the support of the internal validity of the study; if the method is not reported appropriately, the adequate assessment of the evidence obtained from an article becomes difficult [28]. Lack of data in these CONSORT items related with bias in clinical trials design makes difficult its accurate assessment in systematic reviews [19] or its quality-of-evidence classification when guidelines panels are evaluating medical literature to develop recommendations [29]. In one study, research

Table 2

Adequate reporting of randomized controlled trials in highest ranked top journal according to CONSORT items (results section)

CONSORT item	Adequate reporting (N=144), number (percentage; 95% CI)
Participant flow	74 (51; 43.2–59.6)
Dates defining the periods of recruitment and follow-up	106 (74; 6.4–80.8)
Baseline demographic and clinical characteristics of each group	119 (83; 76.5–88.8)
Number of participants (denominator) in each group included in each analysis and whether the analysis was by “intention to treat”	99 (69; 61.1–76.3)
For each primary and secondary outcome, a summary of results for each group, and the estimated effect size and its precision (e.g., 95% CI)	101 (70; 62.7–77.61)
Address multiplicity by reporting any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, indicating those prespecified and those exploratory	56 (38.9; 30.1–46.6)
All important adverse events or side effects in each intervention group	86 (60; 51.1–67.7)

Abbreviations: CONSORT, Consolidated Standards of Reporting Trials; CI, confidence interval.

protocols were evaluated, and the trialists were also contacted for providing more information concerning quality assessment. The authors found that adequate allocation concealment was achieved in all trials but reported in only 42% of articles, an intention-to-treat analysis was done in 83% of trials but reported in only 69% of articles, and the sample size calculation was performed in 76% of the studies but reported in only 16% of articles [30].

Concerning the report of clinical trial results, a suboptimal report was observed, especially the reports of ancillary analysis and participant flow. The first one could produce a considerable risk of false positives because of the multiple analysis of the same data [31] as well as the selective report of subgroups could lead to bias [32]. In this point, we agree with Assmann et al. [33] regarding the difficulty of evaluating if the subgroups were prespecified in the protocol. The second one is highly recommended because it allows the reader to distinguish clearly which patients had intervention as opposed to those who haven't, besides attrition [34]. The knowledge of which number of participants had received the assigned intervention or those who have not completed the treatment allows the reader to evaluate the effectiveness of the therapy estimation and could be underestimated in comparison under ideal circumstances [21].

Only a third of RCTs of this sample were registered in a clinical trial registry. The requirement for registration at inception in a public register was introduced by several medical journals, led by ICMJE in 2004. Although the number of registered clinical trials has been increasing dramatically since then, an important number of RCTs is still not registered [16]. Another study that evaluated a sample of 10 journals found that 45.5% of RCTs were prospectively registered [35]. Reports corresponding to registered trials showed a significant superior report in relation to the implementation of the assignments and participants flow. Our findings suggest that the authors who reported having registered their RCTs in an International Clinical Trial Registry may have a higher adherence to the CONSORT statement.

Several RCTs did not describe the methods of the study citing another publication where the information could be found. No formal standards have been discussed by Editor's groups concerning this issue that implies difficulties for the reader and decrease the quality of the report.

This study has a number of limitations. We selected a priori of only three RCTs from each journal. Although sensitive, the search strategy may have missed relevant RCT. A difference in the assessment among evaluators may have occurred. However, all the evaluators have experience in evaluating RCTs and are part of the Iberoamerican Cochrane Network branches in Iberoamerica, having expertise in conducting systematic reviews. In addition, the obtained kappa values showed a level of substantial agreement. It is sometimes difficult to define "adequate reporting" for some key methodological items that assessed particular characteristics, such as nondrug interventions (i.e., surgery, education, counseling, and devices), complex outcomes, or inclusion and exclusion

criteria. However, disagreements were solved by the opinion of a third author. We did not separate the CONSORT items into discrete pieces of information; therefore, if only one piece of information was missing, it got an "incomplete" rating. Finally, we did not attempt to discriminate between prospectively and retrospectively registered trials and among journals endorsing and not endorsing the CONSORT statement and the clinical trial registration initiative. Findings concerning the influence of clinical trial registration on the reporting quality of RCTs could also be explained by editorial policies of journals that adhere to both initiatives.

5. Conclusions

It is recommended to carry out an exhaustive critical appraisal of the medical literature before making decisions in health care, even in those published by journals with a high IF. The report of the identification number of the clinical trial registration in an International Clinical Trial Registry was associated with improved reporting. The use of CONSORT statement for the researchers as a report guide for clinical trial allows to present the evidence with transparency to the medical literature user; for the editors, it is a tool that allows to measure study quality under established parameters that would permit improvement and increase the publication of articles with high methodological quality, allowing better decision making in the light of available evidence.

Acknowledgments

The authors wish to acknowledge the Iberoamerica Cochrane Center for his support. Ludovic Reveiz is a PhD candidate at the Universitat Autònoma de Barcelona.

Appendix A

ARCT search strategy used in PUBMED

((Randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trials [mh] OR random allocation [mh] OR double-blind method [mh] OR single-blind method [mh] OR clinical trial [pt] OR clinical trials [mh] OR ("clinical trial" [tw]) OR ((singl* [tw] OR doubl* [tw] OR tripl* OR trebl* [tw]) AND (mask* [tw] OR blind* [tw])) OR ("latin square" [tw]) OR placebos [mh] OR placebo* [tw] OR random* [tw] OR research design [mh:noexp] OR follow-up studies [mh] OR prospective studies [mh] OR cross-over studies [mh] OR control* [tw] OR prospectiv* [tw] OR volunteer* [tw]) NOT (animal [mh] NOT human [mh]))

Appendix B

Highest ranked top journals that published at least one RCT

Journal name

American Journal of Clinical Nutrition
 American Journal of Psychiatry
 American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine
 American Journal of Transplantation
 Annals of Internal Medicine
 Annals of Neurology
 Annals of Surgery
 Annals of the Rheumatic Diseases, the EULAR journal
 Atherosclerosis. Supplements
 Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology
 Arthritis & Rheumatism
 Archives of Internal Medicine
 Biological Psychiatry
 Blood
 Brain
 British Medical Journal
 Canadian Medical Association Journal
 Cancer Research
 Cardiovascular Research
 Cephalalgia
 Cerebral Cortex
 Circulation
 Clinical Cancer Research
 Critical Care Medicine
 Clinical Infectious Diseases
 Clinical Pharmacology & Therapeutics
 DIABETES
 Diabetes Care
 European Heart Journal
 FASEB Journal
 Gastroenterology
 Genome Biology
 GUT
 Hepatology
 HYPERTENSION
 JAMA
 Journal of Allergy and Clinical Immunology
 Journal of Bone and Mineral Research
 Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism
 Journal of Clinical Investigation
 Journal of Clinical Oncology
 Journal of Hepatology
 Journal of National Cancer Institute
 Journal of the American College of Cardiology
 Journal of the American Society of Nephrology
 Lancet
 LANCET Neurology
 LANCET Oncology
 Leukemia
 Neurology
 New England Journal of Medicine
 PLOS Medicine
 The Journal of Neuroscience
 Thorax

References

- [1] Moher D, Schulz KF, Altman D. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *JAMA* 2001;285:1987–91.

- [2] Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet* 2001;357:1191–4.
- [3] Plint AC, Moher D, Morrison A, Schulz K, Altman DG, Hill C, et al. Does the CONSORT checklist improve the quality of reports of randomised controlled trials? A systematic review. *Med J Aust* 2006;185:263–7.
- [4] The CONSORT Statement Website. Available at: <http://www.consort-statement.org/>. Accessed July 20, 2009.
- [5] Ziogas DC, Zintzaras E. Analysis of the quality of reporting of randomized controlled trials in acute and chronic myeloid leukemia, and myelodysplastic syndromes as governed by the CONSORT statement. *Ann Epidemiol* 2009;19:494–500.
- [6] Uetani K, Nakayama T, Ikai H, Yonemoto N, Moher D. Quality of reports on randomized controlled trials conducted in Japan: evaluation of adherence to the CONSORT statement. *Intern Med* 2009;48:307–13.
- [7] Fung AE, Palanki R, Bakri SJ, Depperschmidt E, Gibson A. Applying the CONSORT and STROBE statements to evaluate the reporting quality of neovascular age-related macular degeneration studies. *Ophthalmology* 2009;116:286–96.
- [8] Xu L, Li J, Zhang M, Ai C, Wang L. Chinese authors do need CONSORT: reporting quality assessment for five leading Chinese medical journals. *Contemp Clin Trials* 2008;29:727–31.
- [9] Smith BA, Lee HJ, Lee JH, Choi M, Jones DE, Bausell RB, et al. Quality of reporting randomized controlled trials (RCTs) in the nursing literature: application of the consolidated standards of reporting trials (CONSORT). *Nurs Outlook* 2008;56:31–7.
- [10] Mills EJ, Wu P, Gagnier J, Devereaux PJ. The quality of randomized trial reporting in leading medical journals since the revised CONSORT statement. *Contemp Clin Trials* 2005;26:480–7.
- [11] Devereaux PJ, Manns BJ, Ghali WA, Quan H, Guyatt GH. The reporting of methodological factors in randomized controlled trials and the association with a journal policy to promote adherence to the consolidated standards of reporting trials (CONSORT) checklist. *Control Clin Trials* 2002;23:380–8.
- [12] Mills E, Wu P, Gagnier J, Heels-Ansdell D, Montori VM. An analysis of general medical and specialist journals that endorse CONSORT found that reporting was not enforced consistently. *J Clin Epidemiol* 2005;58:662–7.
- [13] Impact Factor. Thomson Reuters. Introducing the impact factor. Available at: http://thomsonreuters.com/products_services/science/academic/impact_factor/. Accessed 19 July, 2009.
- [14] The Thomson Reuters Impact Factor. Available at: http://thomsonreuters.com/products_services/science/free/essays/impact_factor/. Accessed 19 July 7, 2009.
- [15] De Angelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, et al. Is this clinical trial fully registered? A statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *Ann Intern Med* 2004;141:477–8.
- [16] De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, Haud C, Hoey J, Horton R, et al. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med* 2004;351:1250–1.
- [17] World Health Organization. World Health Organization international clinical trials registry platform. New standards for registration of human medical research. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2005. Available at: <http://www.who.int/ictrp/en/>. Accessed 17 October, 2006.
- [18] Sim I, Chan AW, Gulmezoglu AM, Evans T, Pang T. Clinical trial registration: transparency is the watchword. *Lancet* 2006;367:1631–3.
- [19] Higgins JPT, Green S, editors. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Version 5.0.1 [updated September 2008]. The Cochrane Collaboration. Available at: www.cochrane-handbook.org. Accessed July 20, 2009.
- [20] Holm S. A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scand J Stat* 1979;6:65–70.
- [21] Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001;134:663–94.

- [22] Moher D, Jones A, Lepage L: CONSORT Group (Consolidated Standards for Reporting of Trials). Use of the CONSORT statement and quality of reports of randomized trials. A comparative before-and-after evaluation. *JAMA* 2001;285:1992–5.
- [23] Kane RL, Wang J, Garrard J. Reporting in randomized clinical trials improved after adoption of the CONSORT statement. *J Clin Epidemiol* 2007;60:241–9.
- [24] Lee KP, Schotland M, Bacchetti P, Bero LA. Association of journal quality indicators with methodological quality of clinical research articles. *JAMA* 2002;287:2805–8.
- [25] Barbui C, Cipriani A, Malvini L, Tansella M. Validity of the impact factor of journals as a measure of randomized controlled trial quality. *J Clin Psychiatry* 2006;67:37–40.
- [26] Berghmans T, Meert AP, Mascaux C, Paesmans M, Lafitte JJ, Sculier JP. Citation indexes do not reflect methodological quality in lung cancer randomised trials. *Ann Oncol* 2003;14:715–21.
- [27] Halpern SH, Darani R, Douglas MJ, Wight W, Yee J. Compliance with the CONSORT checklist in obstetric anaesthesia randomised controlled trials. *Int J Obstet Anesth* 2004;13:207–14.
- [28] Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 1995;273:408–12.
- [29] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJGRADE Working Group. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008;336:995–8.
- [30] Soares HP, Daniels S, Kumar A, Clarke M, Scott C, et al. Bad reporting does not mean bad methods for randomised trials: observational study of randomised controlled trials performed by the Radiation Therapy Oncology Group. *BMJ* 2004;328:22–4.
- [31] Tukey JW. Some thoughts on clinical trials, especially problems of multiplicity. *Science* 1977;198:679–84. [PMID: 0000333584].
- [32] Hahn S, Williamson PR, Hutton JL, Garner P, Flynn EV. Assessing the potential for bias in meta-analysis due to selective reporting of subgroup analyses within studies. *Stat Med* 2000;19:3325–36. [PMID: 0011122498].
- [33] Assmann SF, Pocock SJ, Enos LE, Kasten LE. Subgroup analysis and other (mis)uses of baseline data in clinical trials. *Lancet* 2000;355:1064–9. [PMID: 0010744093].
- [34] Egger M, Jüni P, Bartlett C. Value of flow diagrams in reports of randomized controlled trials. The CONSORT Group. *JAMA* 2001;285:1996–9.
- [35] 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.

- Segundo artículo: Reveiz L, Chan AW, Krljeza-Jerić K, Granados CE, Pinart M, Etxeandia I et al. Reporting of methodologic information on trial registries for quality assessment: a study of trial records retrieved from the WHO search portal. PLoS One. 2010;31;5(8):e12484.

Factor de impacto “Plos One” (2010): 4.411

Objetivo 2: Evaluar la calidad del reporte de la información disponible en los registros primarios de la OMS y *clinicaltrials.gov* en una muestra aleatoria de ECA:

- Se desarrolló una herramienta (disponible como anexo en el artículo) para evaluar la calidad en el reporte de los ECA en los registros de EC.

- Se evaluaron siete registros de EC pertenecientes a la red de registros de ICTRP de OMS avalados al momento de la realización del estudio (*ClinicalTrials.gov*, *Australian New Zealand Clinical Trials Registry*, *the Chinese Clinical Trial Register*, *the Clinical Trials Registry – India*, *the German Clinical Trials Register*, *International Standard Randomised Controlled Trial Number Register – ISRCTN*, y *the Netherlands National Trial Register*). De estos siete registros, se incluyó un total de 265 ECA provenientes de 35 diferentes países.

El 53% de los ECA utilizaron cegamiento, 38% fueron abiertos y en el 9% de los estudios no fue posible precisar esta característica metodológica. El tipo de intervención incluyó medicamentos (60%), procedimientos (15%), intervenciones en el comportamiento / educativas / etc. (13%), dispositivos (4,2%), vacunas (1,1%), intervenciones mixtas (4%) y otras (2,3%).

Teniendo en cuenta que el registro *clinicaltrials.gov* aportaba en la fecha de estudio aproximadamente el 90% de los ensayos de la plataforma de registro de la OMS (ICTRP), el cálculo de la muestra del estudio fue estratificado para representar los registros con menor número de ECA registrados. Sin embargo, se realizó un análisis ponderado para obtener una representación adecuada de los ECA incluidos en general en la ICTRP. La proporción de dominios valorados como adecuados utilizando la herramienta desarrollada para evaluar el reporte adecuado fue la siguiente: generación de la secuencia de aleatorización (proporción ponderada 5,7%, IC 95% 3,0 a 8,4%), ocultamiento de la secuencia de aleatorización (1,4%, 0,0 a 2,8%), cegamiento (41,0%, 35,0 a 47,0% incluyendo estudios abiertos; 8,4%, 4,1 a 13,0% excluyendo RCT abiertos), desenlaces primarios (66,0%, 60,0 a 72,0%), desenlaces secundarios (46,0%, 40,0 a 52,0%), desenlaces de daño (eventos adversos) (5,0%, 2,0 a

8,0%), criterios de elegibilidad (81,0%), duración del seguimiento del estudio (62,0%), intervenciones (53,0%), cálculo del tamaño de la muestra (1,0%).

La mayoría de los ECA evaluados (análisis no ponderado) no proporcionaron información útil en relación al ocultamiento de la secuencia de aleatorización (97,5%) y a desenlaces relacionados con eventos adversos (89,5%) y reportaron detalles insuficientes en relación al cegamiento del estudio (86,2% excluyendo los estudios abiertos), y los desenlaces primarios (32,0%).

El adecuado reporte de los dominios varió sustancialmente de acuerdo al registro. Por ejemplo, los registros australiano y de la India tuvieron una proporción estadísticamente significativa mayor de reporte adecuado en la mayoría de los dominios, al ser comparados con los demás registros.

-El estudio analizó las diferencias en las características de los registros, particularmente en la manera como fueron construidos los registros en relación a los campos (p. ej. campos abiertos, escoger de un listado opciones etc.). Las características de estos campos variaron al comparar los registros. Los registros australiano e hindú tienen incorporados campos específicos para la mayoría de los dominios evaluados (9-11). Por ejemplo algunos estudios presentan campos

amplios como “metodología” en tanto que otros piden específicamente información acerca de la secuencia de aleatorización, el ocultamiento de la secuencia, el cegamiento, etc. De acuerdo con este estudio, esto tiene una implicación fundamental para que se mejore la calidad en el reporte de los EC.

El 27% de los ECA reportaron haber sido financiados por la industria. El registro de *Clinicaltrials.gov* contenía una proporción significativamente mayor de estudios financiados por la industria comparado con los demás registros (43,0% vs. 20,0%; $p < 0,001$). En un análisis exploratorio, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los ECA financiados por la industria y aquellos que no lo reportaron en el reporte adecuado de la generación de la secuencia de aleatorización, en el ocultamiento de la secuencia, el cegamiento y los desenlaces primarios.

Reporting of Methodologic Information on Trial Registries for Quality Assessment: A Study of Trial Records Retrieved from the WHO Search Portal

Ludovic Reveiz^{1*}, An-Wen Chan², Karmela Krleža-Jerić³, Carlos Eduardo Granados⁴, Mariona Pinart⁵, Itziar Etxeandia⁶, Diego Rada⁷, Monserrat Martinez⁸, Xavier Bonfill⁹, Andrés Felipe Cardona¹⁰

1 Research Institute, Sanitas University Foundation, Bogotá, Colombia, **2** Women's College Research Institute, University of Toronto, Women's College Hospital, Toronto, Canada, **3** Knowledge Synthesis and Exchange Branch, Knowledge Translation Portfolio, Canadian Institutes of Health Research, Ottawa, Canada, **4** Research Institute, National University of Colombia, Bogotá, Colombia, **5** Experimental Studies, Airway Disease Section, National Heart and Lung Institute, Imperial College London, London, United Kingdom, **6** Clinical Epidemiology Unit, Cruces Hospital & Osteba-Basque Office for HTA, Department of Health, Bilbao, Spain, **7** Unidad de Investigación de Atención Primaria, Bilbao, Spain, **8** Institut de Recerca Biomèdica de Lleida - Universitat de Lleida, Catalonia, Spain, **9** Servicio de Epidemiología Clínica y Salud Pública, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain, **10** Clinical and Translational Oncology Group, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia

Abstract

Background: Although randomized clinical trials (RCTs) are considered the gold standard of evidence, their reporting is often suboptimal. Trial registries have the potential to contribute important methodologic information for critical appraisal of study results.

Methods and Findings: The objective of the study was to evaluate the reporting of key methodologic study characteristics in trial registries. We identified a random sample ($n = 265$) of actively recruiting RCTs using the World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) search portal in 2008. We assessed the reporting of relevant domains from the Cochrane Collaboration's 'Risk of bias' tool and other key methodological aspects. Our primary outcomes were the proportion of registry records with adequate reporting of random sequence generation, allocation concealment, blinding, and trial outcomes. Two reviewers independently assessed each record. Weighted overall proportions in the ICTRP search portal for adequate reporting of sequence generation, allocation concealment, blinding (including and excluding open label RCT) and primary outcomes were 5.7% (95% CI 3.0–8.4%), 1.4% (0–2.8%), 41% (35–47%), 8.4% (4.1–13%), and 66% (60–72%), respectively. The proportion of adequately reported RCTs was higher for registries that used specific methodological fields for describing methods of randomization and allocation concealment compared to registries that did not. Concerning other key methodological aspects, weighted overall proportions of RCTs with adequately reported items were as follows: eligibility criteria (81%), secondary outcomes (46%), harm (5%) follow-up duration (62%), description of the interventions (53%) and sample size calculation (1%).

Conclusions: Trial registries currently contain limited methodologic information about registered RCTs. In order to permit adequate critical appraisal of trial results reported in journals and registries, trial registries should consider requesting details on key RCT methods to complement journal publications. Full protocols remain the most comprehensive source of methodologic information and should be made publicly available.

Citation: Reveiz L, Chan A-W, Krleža-Jerić K, Granados CE, Pinart M, et al. (2010) Reporting of Methodologic Information on Trial Registries for Quality Assessment: A Study of Trial Records Retrieved from the WHO Search Portal. PLoS ONE 5(8): e12484. doi:10.1371/journal.pone.0012484

Editor: Erik von Elm, Swiss Paraplegic Research, Switzerland

Received: March 2, 2010; **Accepted:** July 30, 2010; **Published:** August 31, 2010

Copyright: © 2010 Reveiz et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: The authors have no support or funding to report.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* E-mail: lreveiz@yahoo.com

Introduction

Critical appraisal of randomized clinical trials (RCTs) relies on the availability of adequate information about study design and conduct. Based on methods described in published journal articles, RCTs are often considered to be “inadequately reported” or to have “high or unclear risk of bias” depending on the instruments used to evaluate them [1]. Therefore, even if an RCT has been well-designed and conducted, a lack of adequate reporting in the publication may decrease its perceived quality and strength of evidence for guiding clinical practice [1,2].

Full protocols are a particularly valuable source of information about the design and conduct of RCTs [1,3]. However, given that protocols are often not publicly available, trial registries currently constitute the main public source of basic protocol information.

The number of registries and registered clinical trials has been increasing since 2004, after the requirement for public registration at study inception was introduced by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) [4–7]. There is general agreement about the minimum protocol information that should be registered for a trial, as defined by the 20-item World Health Organization (WHO) Registration Data Set [8]. However, the

limited methodologic information contained in the WHO data set does not permit full appraisal of trial quality. The ICMJE statement [4] expressed that even if acceptable completion of data fields was an important concern, many entries in a publicly accessible registries did not provide meaningful information in some key data fields. The World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) considers that the registration of ongoing trials is useful among others because it “may lead to improvements in the quality of clinical trials by making it possible to identify potential problems (such as problematic randomization methods) early in the research process” (http://www.who.int/ictrp/trial_reg/en/index.html).

Although some registries have included additional items to improve the reporting of the trials, those items are not compulsory. Consequently, there is a gap between the WHO 20-items and the information needed to adequately appraise a trial. For example, the WHO data set contains a specific item for the “study type” which should include the type of study (interventional or observational) and details on the study design (method of allocation, masking, methods of randomization and the phase (if applicable) [8]. However it is unclear how much detail should be reported on methods of randomization, allocation concealment and blinding. This is understandable because trial registries were initially conceived to identify the existence of a trial and not to provide all the required information concerning methodological issues.

However, in addition to the overall benefits of increased transparency and identification of suppressed trial results, registries have the potential to provide valuable methodologic information that is necessary for critical appraisal of trial results. Given the recent policies mandating public disclosure of results for relevant registered trials [9,10], information on trial methods will be increasingly important to reliably interpret the trial results.

We assessed the quality of methodological information available for ongoing RCTs registered in six WHO Primary Registries and ClinicalTrials.gov in 2008.

Methods

We used the WHO/ICRTP (ICTRP) Search Portal to identify a random sample of RCTs registered from January 1 to December 12, 2008 and open for recruitment on December 12, 2008. At the time of our study, the ICTRP Search Portal provided access to data from ClinicalTrials.gov and six WHO primary registries (Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR), the Chinese Clinical Trial Register, the Clinical Trials Registry - India, the German Clinical Trials Register, International Standard Randomised Controlled Trial Number Register (ISRCTN), and the Netherlands National Trial Register). Each record was screened by one reviewer (LR) to identify RCTs. The record was included if it explicitly used the word ‘random’ or variations thereof to describe the allocation method.

We extracted data on key methodologic items from each registry record using an evidence based source to define domains developed by the Cochrane Collaboration [1]. The tool consists of six domains (sequence generation, allocation concealment, blinding, incomplete outcome data, selective outcome reporting and ‘other issues’) for assessing the quality of an RCT based primarily on published reports. The description of each domain provides a general risk of bias in the included randomized trials as well as any important flaws in the studies [1]. Although some domains can only be evaluated once the trial is published, others are relevant at the registration stage and were designated as the primary outcomes of our study: the proportions of RCT records with

adequate reporting of the methods of random sequence generation, allocation concealment, blinding and outcomes (primary, secondary, and harms outcomes). While harms can be primary or secondary outcomes, we decided to collect specific information on harms because they are frequently underreported. We also evaluated descriptions of the follow-up period, trial interventions and sample size calculations. For each methodological item, we defined adequate reporting based on the Cochrane Collaboration Risk of Bias tool [1], the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) [11], the WHO Trial Registration Data Set (<http://www.who.int/ictrp/network/trds/en/index.html>) and the instructions for registrants provided by registries (Table 1). An item was classified as inadequately reported if the reporting was unclear (i.e. some useful information provided, but insufficient detail to meet the definition of adequacy) or absent (i.e. no useful information provided) (Table 1). Finally, we also collected information on the type of intervention (drugs, procedures, behavior/education, devices, vaccines, and combined) and the type of funding (industry versus non-industry).

The total number of records for all study designs is shown in Table 2. The ICTRP search portal does not differentiate records of RCTs from other study designs. We therefore estimated that 50% of these trial records were RCTs based on a random pilot sample of 100 records, as well an advanced search strategy using the word ‘random’ or variations thereof in the title or intervention field of all records from the ICTRP search portal. We sought to ensure adequate representation across registries by including all available RCTs from those registries with few records (the Chinese, Indian and German registries). For each of the other registries, we estimated the proportion of RCTs with adequate reporting of random sequence generation or allocation concealment to be less than 12% based on a pilot sample of 100 records. We then calculated the sample size required for each of these larger registries to yield an estimated prevalence of adequate reporting with 95% confidence, 80% power and 7% precision (Table 2). Each record in the sample was screened to ensure that it was an RCT (the word ‘random’ or variations thereof). For RCTs that were registered on multiple registries, we randomly selected only one record for inclusion.

Two independent reviewers extracted information from each trial, with discrepancies resolved by discussion with a third evaluator. Five of the seven data extractors participated in an advanced method of systematic review course organized by the Ibero-American Cochrane Centre in Madrid and therefore received the same training on the Cochrane Collaboration Risk of Bias tool and other issues of RCT assessment. The two evaluators had experience in the used the Cochrane tool. Data were analyzed descriptively as weighted and raw proportions using SPSS 15.0, and Chi-square tests were used to determine associations between categorical variables.

Results

From the 7 clinical trial registries, we included a total of 265 RCT records with principal registrants from 35 countries. In terms of blinding, 141 RCTs were reported as blinded (53%), 101 as open label (38%) and 23 (9%) records contained insufficient information for judgment; four trials had one open label arm and one blinded arm. The types of interventions included drugs (60%), procedures (15%), behavior modification/education/counseling (13%), devices (4.2%), and combination of interventions -e.g. drug vs. procedure- (4%), vaccines (1.1%), and other (2.3%).

Overall, the proportion of adequate reporting varied by methodologic item from the Cochrane Collaboration Risk of Bias

Table 1. Criteria for defining adequate reporting.

Item	Criteria
Sequence generation	Description of the process used to generate the random allocation sequence, such as: 1. Referring to a random number table; 2. Using a computer random number generator; Coin tossing; Shuffling cards or envelopes; Throwing dice; 3. Drawing of lots; Minimization.
Allocation concealment	Description of the method used to conceal the allocation sequence from participants and investigators such that it could not be predicted in advance (e.g., Central allocation (including telephone, web-based and pharmacy-controlled randomization); sequentially numbered drug containers of identical appearance; sequentially numbered, opaque, sealed envelopes).
Blinding	1. Explicit statement that the study is open label; or 2. For blinded studies, all of the following: a) A description of who was masked: the individuals receiving the treatment/s; the individuals administering the treatment/s; the individuals assessing the outcomes; the individuals analysing the results/data b) Complete description ensuring that blinding could not be broken (e.g., "double blind, double dummy"; "tablets or capsules are indistinguishable in all aspects of their outward appearance")
Primary and secondary outcomes	Specific variable, metric, and measurement timepoints of interest for all primary outcomes (e.g., "% with Beck depression score >10 at 6 months" rather than just "depression").
Harms outcomes	Description of outcomes related to adverse events and abnormalities of laboratory tests (laboratory-determined toxicity), as well as the procedure to collect the information: Specific variables and timepoints of collection for harms were provided Instrument(s) to be used for the assessment/ measurement, where possible.
Follow-up duration	Explicit statement of the length of follow-up. When the outcome is time to an event, the follow-up duration is variable for each participant and may not be specifically known.
Interventions	Specific names of the interventions assigned to trial participants, and a description of other relevant intervention details as applicable (e.g., dose, duration, mode of administration, etc)
Sample size calculation	Description of key elements of the sample size calculation: The outcome variable used; The alpha (Type I) error level and the statistical power (or the beta [Type II] error level); The clinically important difference between the intervention groups; For binary outcomes, the estimated results in each group; For continuous outcomes, the variance, standard deviation or standard error of the measurements.
Number of participants in each arm	The number of participants in each arm.
Inclusion and exclusion criteria	Explicit definition of eligibility criteria, including age and sex.

doi:10.1371/journal.pone.0012484.t001

tool: random sequence generation (weighted proportion 5.7%, 95% CI 3.0–8.4%), allocation concealment (1.4%, 0–2.8%), blinding (41%, 35–47% including open label RCTs; 8.4%, 4.1–13% excluding open label RCTs), primary outcomes (66%, 60–72%), secondary outcomes (46%, 40–52%) and harms outcomes (5%, 2–8%) (Table S1). Weighted proportions were calculated using data from Table 2. Most records reported no useful information for allocation concealment (97.9%) and harm (89.5%), and had insufficient detail for blinding (86.2%, excluding open label RCTs) and primary outcome measures (32%). One record stated that the trial was blinded in the Methods section and open in the Summary section. Examples of adequate and unclear reporting are shown in Table 3.

Concerning other methodological items, weighted overall proportions of trial records with adequately reported items were variable (Table S2). Adequate reporting of eligibility criteria, follow up duration and study interventions were 81%, 62% and 53% respectively. Reporting of details of sample size calculations was particularly poor, with adequate descriptions in only 1% of records. Although the target sample size was reported for 97% of trials, the number of participants in each study arm was stated in only 7%. Only four records provided a link to the full study protocol.

Reporting of methodologic items varied substantially across registries, with two registries (Australian New Zealand Clinical Trials Registry and the Clinical Trials Registry – India) having

Table 2. Identification of study sample based on total number of recruiting studies and estimated number of RCTs registered from January 1 to December 12, 2008.

Trial registry	Number of recruiting studies	Weight of estimated number of RCTs in the ICTRP search portal	Number of recruiting RCTs included in our study sample
ANZCTR	226	2.4%	49
Chinese Clinical Trials register	71	0.1%	6
Clinical Trial Registry-India	45	0.5%	21
Clinicaltrials.gov	8503	89.6%	81
German Clinical Trials Register	10	0.1%	5
ISRCTN	541	5.7%	63
Netherlands NTR	153	1.6%	40
Total	9549	100%	265

doi:10.1371/journal.pone.0012484.t002

Table 3. Examples of adequate and unclear reporting.

Item	Adequate reporting	Unclear reporting
Sequence generation:	"Randomization table using computer software"	"Randomization"
Allocation concealment:	"Central randomization by computer"; "Sequentially numbered, sealed, opaque envelopes"	"Sealed envelopes"; "Envelopes"
Blinding:	"Blinded/ masking used"; and who is blinded: "The people receiving the treatment"... "administering the treatments" "assessing the outcomes" "analyzing the results"..."placebo oral tablets designed to look, smell and taste similar than...",	"Blind"; "Single blind"
Interventions:	"Finasteride 5 mg PO once daily for 8 weeks..."	"Levofloxacin" vs. "gentamicin"; "Treatment as usual" vs. "Behavioral: case management"; "Stress" vs. "no-stress"
Outcomes:	"Progression-free survival which is measured by regular CT (computerised tomography) scans prior to treatment, every six weeks during chemotherapy, and every two months after chemotherapy until the lung cancer has progressed Timepoint: After 460 progression events have occurred over all of the participants in the study (after 460 patients have shown progression of their lung cancer)"	"Morbidity of chemotherapy and surgery"; "The primary and secondary outcome measures will be measured after the completion of the trial." (no further details); "Improvement in metabolic profile and histology at 6 months"
Eligibility criteria	---	"Patients with symptomatic atrial fibrillation.." and "other inclusion criteria"

doi:10.1371/journal.pone.0012484.t003

higher proportions of trials with adequate reporting of most items than the others (Table S1).

Characteristics of the data entry fields also varied across clinical trial registries (Tables S1 and S2). The proportion of specific fields for all 11 methodologic items ranged from 37% (4/11) to 82% (9/11) within each registry. ANZCTR, Clinical Trials Registry – India, and the Chinese Clinical Trial Register were the only registries that offered specific fields for random sequence generation and allocation concealment. Few registries provided fields for reporting sample size calculations (Clinical Trials Registry – India) or the planned number of participants in each study arm (Chinese Clinical Trial Register).

27% of RCTs from the sample were funded by industry. Clinicaltrials.gov contained a significantly higher proportion of industry funded RCTs compared to the WHO Primary Registries (43% vs. 20%; $p < 0.001$). In an exploratory analysis, no significant differences were found for adequate reporting of random sequence generation, allocation concealment, blinding and primary outcomes between industry and non-industry RCTs. We found no significant difference in adequate reporting of study interventions when comparing trials of drug interventions versus all other intervention types.

Discussion

Main findings

A key obstacle in the assessment of trial quality is the lack of available information about study design and conduct [1,12]. Despite important initiatives to improve reporting, such as CONSORT [10], methodologic descriptions in trial publications often provide inadequate detail and do not necessarily reflect the way the trial was conducted [2]. Trial registries offer an added source of protocol information to complement journal publications and to track the existence of an RCT. There is general agreement about the minimum protocol information that should be registered for a trial, as defined by the 20-item WHO Registration Data Set [8] supported by ICMJE, other medical journals [13] and the Ottawa group [12]. However, our findings reveal that the amount of methodologic information available for critical appraisal of a trial is low overall and varies between registries. Our results are

consistent with previous literature demonstrating that the WHO Registration Data Set items are often incompletely registered by trialists and do not encompass key aspects of trial design and planned conduct [14–18]. Nonetheless, when adequately reported, the information available in registries can be useful to evaluate the risk of bias and other key methodological aspects related to internal and external validity.

There are various possible explanations for the low prevalence of adequate reporting. A number of the assessed items (i.e. allocation concealment, method of randomization, sample size calculations) are not explicitly part of the WHO 20-item Trial Registration Data Set (TRDS) or ICMJE requirements [4,8]. Although they are not mandatory items for the registries included in the study, they are essential for assessing the quality and the risk of bias of RCTs [1,11]. To encourage registration in these early years, most registries have focused on ensuring adherence to the 20 WHO TRDS items. However, our findings are helpful in highlighting the lack of information for other essential items or a more detailed description of the TRDS items.

Clearly if there is no field for a given item on the registry, then it cannot be recorded. This was most relevant for reporting of sample size calculations and the number of participants in each study arm. The reporting of key methodological information is also influenced in part by the way registries asks registrants to enter their data. For example, the ANZCTR, the Indian and Chinese Clinical Trials Registries –have specific fields for describing the methods of randomization and allocation concealment whereas other registries have general ("Methods" Fields) or restrictive coded fields (restricted to randomized, non-randomized, observational etc). Most registries offer specific coded fields for blinding (open label, single blind or double blind) or a description of masked roles (subject, caregiver, investigator, outcomes assessor). However, a specific free text field or a more detailed coded field is not available to allow a more detailed description of how blinding was achieved.

In a cross-section of trials registered at ClinicalTrials.gov, Ross et al reported that nearly 100% of ClinicalTrials.gov records provided mandatory data elements (title, sponsor, condition studied, design, type, phase, and intervention and population studied), although the quality of information was not assessed.

Conversely, reporting of optional data elements varied (66% for primary outcome measures; 56% for secondary outcome measures) [19].

There were important differences among those registries that incorporated key methodological fields and those that did not. We found that registries having specific fields for some items obtained more relevant information for critical appraisal than registries with general open and or coded fields. Registries should consider including specific data entry fields to record methodologic items that have been associated with bias [1]. It seems that specific fields for certain domains (e.g. “describe the allocation concealment procedure”) have more impact than open fields (e.g. “describe methods”). The usefulness of the information for the public, clinicians, systematic reviewers, and other stakeholders interested in trial results could be improved by including a few additional methodologic fields.

Another reason for poor reporting on registry records is that the information may not even be available in the source document, the full protocol. Previous studies have shown that methodologic information is often inadequately described in RCT protocols [3,12,26,27]. In addition, if the individuals registering the trial have an administrative rather than a scientific background, they may not have sufficient methodologic knowledge to properly register the information.

To complement the limited methodologic information available on trial registries, the Ottawa Statement (<http://ottawagroup.ohri.ca>) and others have recommended public disclosure of the full protocol to enable reliable interpretation of trial findings [3,12,26,27]. However, few protocols are currently publicly available and their content is variable. To improve transparency, the SPIRIT initiative (Standard Protocol Items for Randomized Trials) has been developing evidence-based recommendations on the essential information to describe in protocols [28]. With the recent move towards mandatory registration and results disclosure on public databases [9,10,29] and ongoing discussion regarding international standards such as PROCTOR (Public Reporting of Clinical Trial Outcomes and Results) [30], improved public availability of methodologic information will become increasingly important to place results into their proper context.

Study limitations

Due to technical limitations of the databases and duplicate registrations, it was not possible to determine exactly the total number of RCTs in the registries without manually reviewing all 9549 records registered during our study period. We thus had to estimate the total number of RCTs based on a pilot sample. It is unlikely that our calculation of weighted proportions would have been significantly affected by any inaccuracy, since the vast majority of records were from one registry (ClinicalTrials.gov).

Another limitation is that the assessment of some items was inherently subjective. For example, assessment of reporting of

eligibility criteria was limited by data extractors not being intimately familiar with the clinical topic of every RCT. In some cases, it was also difficult to determine adequate reporting for non-drug interventions (i.e. surgery, education, counselling, devices). However, we used a low threshold to classify records as adequately reported for these uncertain circumstances. We also used duplicate data extraction to reduce bias, and involved a third individual when necessary.

Conclusion

Reporting of methodologic information on trial registries has not been a focus of early registration requirements, and consequently the quality of reporting of trial methods in registry records is poor overall. It is imperative that disclosure of trial results in public databases or journal publications be accompanied by sufficient methodologic information to fully appraise them. Considering that widespread implementation of trial registration is relatively recent, registries can continue to learn from each other, from empiric studies, and from their own internal evaluations to improve the reporting of trial methods. Full trial protocols remain a key source of methodologic information, and should be made publicly available.

Supporting Information

Table S1 Characteristics of trial registry fields and proportion of trial registry records with adequate reporting of information to evaluate four “risk of bias” tool domains.

Found at: doi:10.1371/journal.pone.0012484.s001 (0.06 MB DOC)

Table S2 Characteristics of trial registry fields and proportion of trial registry records with adequate reporting of other key methodological items.

Found at: doi:10.1371/journal.pone.0012484.s002 (0.05 MB DOC)

Acknowledgments

The authors wish to acknowledge the Ibero-American Cochrane Centre for his support. Ludovic Reveiz is a PhD candidate at the Universitat Autònoma de Barcelona.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: LR AWC KKJ CEG MP IE DR MM XB AFC. Performed the experiments: LR AWC KKJ CEG MP IE DR MM AFC. Analyzed the data: LR AWC KKJ CEG MP IE DR MM XB AFC. Contributed reagents/materials/analysis tools: LR AWC KKJ CEG MP IE DR MM AFC. Wrote the paper: LR AWC KKJ CEG MP IE DR MM XB AFC.

References

- Higgins JPT, Green S, eds (2008) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.1. The Cochrane Collaboration. Available from www.cochrane-handbook.org.
- Soares HP, Daniels S, Kumar A, Clarke M, Scott C, et al. (2004) Bad reporting does not mean bad methods for randomised trials: Observational study of randomised controlled trials performed by the Radiation Therapy Oncology Group. *BMJ* 328: 22–24.
- Chan AW (2008) Bias, spin, and misreporting: time for full access to trial protocols and results. *PLoS Med* 25;5(11): e230.
- De Angelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, et al. (2005) Is this clinical trial fully registered? A statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *Ann Intern Med*. *Ann Intern Med* 143: 146–8.
- DeAngelis C, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, et al. (2004) Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med* 351: 1250–1.
- Sim I, Chan AW, Gulmezoglu AM, Evans T, Pang T (2006) Clinical trial registration: transparency is the watchword. *Lancet* 367: 1631–3.
- Laine C, De Angelis C, Delamothé T, Drazen JM, Frizelle FA, et al. (2007) Clinical trial registration: looking back and moving ahead. *Ann Intern Med*. 147(4): 275–7.
- World Health Organization (2006) World Health Organization international clinical trials registry platform. New standards for registration of human medical research. Geneva: World Health Organization, <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2006/pr25/en/> Accessed 21 January 2010.

9. Food and Drug Administration Amendments Act (FDAAA) (2007) Available at <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticAct/FDCA/SignificantAmendments/totheFDCA/FoodandDrugAdministrationAmendmentsActof2007/default.htm>. Accessed in December 2009.
10. European Commission (2009) List of fields to be made public from EUDRACT for paediatric clinical trials in accordance with article 41 of regulation (ec) no 1901/2006 and its implementing guideline 2009/c28/01. Available at: http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-10/2009_02_04_guidelines_paed.pdf. Accessed in December 2009.
11. Moher D, Schulz KF, Altman D; CONSORT Group (Consolidated Standards of Reporting Trials) (2001) The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *JAMA* 285(15): 1987–91.
12. Krleža-Jeric K, Chan A-W, Dickersin K, Sim I, Grimshaw J, et al. (2005) Principles for international registration of protocol information and results from human trials of health related interventions: Ottawa Statement (part 1). *BMJ* 330: 956–958.
13. BIREME/PAHO/WHO. Clinical trials should be registered before publication in LILACS and SciELO journals (2006) Newsletter VHL 059 01/September. Available from <http://espacio.bvsalud.org/boletim.php?newsletter=20060901&newsLang=en&newsName=Newsletter%20VHL%20059%2001/September/2006&articleId=08113027200603>. Accessed May 2010.
14. Sekeres M, Gold JL, Chan A, Lexchin J, Moher D, et al. (2008) Poor Reporting of Scientific Leadership Information in Clinical Trial Registers. *PLoS ONE* 3(2): e1610. doi:10.1371/journal.pone.0001610.
15. Zarin DA, Tse T, Ide NC (2005) Trial Registration at ClinicalTrials.gov between May and October 2005. *N Engl J Med* 353(26): 2779–87.
16. Drazen JM, Zarin DA (2007) Salvation by registration. *N Engl J Med* 11; 356(2): 184–5.
17. Moja LP, Moschetti I, Nurbhai M, Compagnoni A, Liberati A, et al. (2009) Compliance of clinical trial registries with the World Health Organization minimum data set: a survey. *Trials* 10: 56.
18. Mathieu S, Boutron I, Moher D, Altman DG, Ravaud P (2009) Comparison of registered and published primary outcomes in randomized controlled trials. *JAMA* 302(9): 977–84.
19. Ross JS, Mulvey GK, Hines EM, Nissen SE, Krumholz HM (2009) Trial Publication after Registration in ClinicalTrials.gov: A Cross-Sectional Analysis. *PLoS Med* 6(9): e1000144.
20. Chan AW, Hróbjartsson A, Jørgensen KJ, Gotzsche PC, Altman DG (2008) Discrepancies in sample size calculations and data analyses reported in randomised trials: comparison of publications with protocols. *BMJ* 337: a2299.
21. Pildal J, Chan AW, Hróbjartsson A, Forfang E, Altman DG, et al. (2005) Comparison of descriptions of allocation concealment in trial protocols and the published reports: cohort study. *BMJ* 330: 1049–1052.
22. Chan AW, Krleža-Jeric K, Schmid I, Altman DG (2004) Outcome reporting bias in randomized trials funded by the Canadian Institutes of Health Research. *CMAJ* 171: 735–740.
23. Al-Marzouki S, Roberts I, Evans S, Marshall T (2008) Selective reporting in clinical trials: Analysis of trial protocols accepted by The Lancet. *Lancet* 372: 201.
24. Scharf O, Colevas AD (2006) Adverse event reporting in publications compared with sponsor database for cancer clinical trials. *J Clin Oncol* 24: 3933–3938.
25. Chan AW, Hróbjartsson A, Haahr MT, Gotzsche PC, Altman DG (2004) Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA* 291(20): 2457–65.
26. Marusic A, Huic M (2008) Registration of Clinical Trials Still Moving Ahead – September 2008 Update to Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. *Croat Med J* 49(5): 582–.
27. Schulz KF, Altman DG, Moher D, for the CONSORT Group (2010) CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 340: c332.
28. The Lancet editors (2010) Strengthening the credibility of clinical research. *Lancet*; 375: 1225.
29. Krleža-Jeric K, Lemmens T (2009) 7th Revision of the Declaration of Helsinki: Good News for the Transparency of Clinical Trials. *CMJ* 50: 105–10.
30. Krleža-Jeric K (2008) International dialogue on the public reporting of clinical trial outcome and results - PROCTOR meeting. *Croat Med J* 49: 267–8.

- Tercer artículo: Reveiz L, Bonfill X, Glujovskyc D, Pinzon CE, Asenjo-Lobos C, Cortes M et al. Trial registration in Latin America and the Caribbean's: study of randomized trials published in 2010. J Clin Epidemiol 2012;65(5):482-7.

Factor de impacto "Journal Clinical of Epidemiology" (2010): 3.759

Objetivo 3: Determinar la prevalencia de registro de ECA en ALC y evaluar las características de los mismos en relación al registro.

- La búsqueda identificó 1695 referencias en las bases electrónicas de PubMed y LILACS, de las cuales 526 fueron ECA cuyo autor principal / contacto provenía de 19 países de ALC.

- El 16,9% (89/526) de los ECA fueron registrados en alguno de los registros pertenecientes a la red de registros que provee datos al registro de EC de la OMS (ICTRP). Sin embargo, únicamente 21 de los ECA (4,0%) fueron registrados prospectivamente. Al analizar los ECA publicados únicamente en revistas de ALC (15,8%), se encontró que el 14,5% de los estudios fueron registrados; no hubo diferencia estadísticamente significativa entre las revistas de ALC y el grupo de revistas que no eran de la región. Las revistas de ALC publicaron artículos en español, inglés y portugués.

- En el análisis de una muestra aleatoria de 326 de los ECA, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la evaluación global del riesgo de

sesgo entre los ECA registrados (5,1% alto riesgo; 60,3% riesgo incierto; 34,6% bajo riesgo) y los no registrados (18,5% alto riesgo; 59,3% riesgo incierto; 22,2% bajo riesgo). Los estudios registrados fueron considerados con menor riesgo de sesgo para la mayoría de los dominios evaluados de la herramienta.

- Asimismo, una mayor proporción de estudios registrados fueron multinacionales, tuvieron tamaños de muestra y duración mayores y reportaron más frecuentemente información acerca de financiamiento, conflictos de interés, aprobación por comités de ética y presentación de formatos de consentimiento informado a los participantes; estas diferencias fueron estadísticamente significativas.

- Se encontró también una diferencia estadísticamente significativa en la proporción de estudios multinacionales, siendo mayor en el grupo de ECA registrados prospectivamente.

Trial registration in Latin America and the Caribbean's: study of randomized trials published in 2010

Ludovic Reveiz^{a,*}, Xavier Bonfill^b, Demian Glujovsky^c, Carlos E. Pinzon^d,
Claudia Asenjo-Lobos^e, Marcela Cortes^f, Martin Canon^g, Ariel Bardach^c,
Daniel Comandé^c, Andrés F. Cardona^h

^aPublic Policies and Research, Health Systems Based on Primary Health Care, Pan American Health Organization, Washington DC, USA

^bIberoamerican Cochrane Centre, IIB Sant Pau, CIBERESP, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain

^cInstitute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS), Centro Colaborador de la Red Cochrane Iberoamericana, Buenos Aires, Argentina

^dInstituto de Investigaciones, Fundación Universitaria Sanitas, Centro Colaborador de la Red Cochrane Iberoamericana, Bogotá, Colombia

^eCentro Rehabilitación Oral Avanzada e Implantología (CRAI) Universidad de Concepción—Chile

^fFacultad de Medicina, Centro Colaborador de la Red Cochrane Iberoamericana, Universidad Católica de la Santísima Concepción, Chile

^gFacultad de Medicina, Fundación Universitaria Sanitas, Bogotá D.C., Colombia

^hGrupo Oncología Clínica y Traslacional, Instituto de Oncología, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá D.C., Colombia

Accepted 13 September 2011; Published online 29 January 2012

Abstract

Objective: To determine the prevalence of trial registration in randomized controlled trials (RCTs) published in 2010 (PUBMED/LI-LACS) from Latin America and the Caribbean's (LAC) and to compare methodological characteristics between registered and nonregistered RCTs.

Study Design and Setting: A search for detecting RCTs in which at least the first/contact author had a LAC's affiliation was made. We determined if RCTs were registered in the International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP). Data were independently extracted by two authors. The risk of bias (RoB) was assessed in all registered RCTs ($n = 89$) and in a sample of nonregistered RCTs ($n = 237$).

Results: The search identified 1,695 references; 526 RCTs from 19 countries were included. 16.9% (89/526) of RCTs were registered in the ICTRP; however, only 21 (4.0%) were prospectively registered. A significant difference was found in the overall assessment of the RoB between registered and nonregistered RCTs. Overall, registered RCTs were multinational, had larger sample size and longer follow-up, and reported more frequently information on funding, conflict of interests, and ethic issues. No significant differences were found when analyzing prospectively registered RCTs.

Conclusion: This study shows that trial registration rates are still low in LAC and the quality of reporting needs to be improved. © 2012 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: Randomized controlled trials; Trial registration; Publication bias; Methods; Latin America and the Caribbean; Cross-sectional study

Conflict of interests: none.

Ludovic Reveiz is a PhD candidate at the Universitat Autònoma de Barcelona.

Authors' contributions statement: all authors contributed to the protocol proposal. Searching for studies (includes developing a search strategy for randomized controlled trial in high-impact journals, obtaining articles) (contribution from all); extracting data from trials (contribution from all); evaluating and summarizing data (L.R., A.F.C.); Carry out analysis (L.R., A.F.C.); interpretation data (contribution from all); draft final review (contribution from all).

Funding: the authors have no support or funding to report.

* Corresponding author. Public Policies and Research Area of Health Systems Based on Primary Health Care, Pan American Health Organization PAHO/WHO, 525 23rd Street NW, Washington, DC 20037, USA.

E-mail address: lreveiz@paho.org (L. Reveiz).

1. Introduction

Although randomized controlled trials (RCTs) are considered the gold standard of evidence, they are subject to bias, including outcome reporting bias and publication bias [1]. Trial registration, full publication of the protocol, and full reporting of research results have been considered to reduce bias in literature and promoted to achieve higher levels of transparency and accountability of clinical trials [2,3].

Currently, the main source of essential protocol information can be found in trial registries, which aim at providing the essential information as defined by the World Health

What is new?

The prevalence of trial registration in randomized trials published by Latin America and the Caribbean's authors could be improved. In addition, the report of trial registration in an International Clinical Trial Registry was associated with improved reporting and lower risk of bias of randomized controlled trials (RCTs). However, considering that most registered RCTs were not prospectively incorporated, significant difference among groups could be because of complex and varied reasons, including differences in publication standards of biomedical journals, wide-ranging knowledge, and interest of authors on the trial registration initiative, local legislation (i.e., multinational studies), or ethic committee enforcement among others. Further efforts to enhance RCT registration could contribute to this improvement.

Organization (WHO) standards [4]. Similarly, although the main source to disseminate trial results in a trustworthy way is the publication of the trial in a peer review journal, public results databases have been proposed as a complement to publication [5,6]. Also, trials registration may be associated with adequate reporting; a previous study [7] found that authors reporting trial registration in an International Clinical Trial Registry may have a higher adherence to the CONSORT (Consolidated Standards Of Reporting Trials) statement [8].

It is difficult to estimate the real number of clinical trials conducted and published worldwide and particularly in Latin America and the Caribbean's (LAC). According to a recent evaluation, from the total number of Phase II/III trials ($n = 7,355$) for all industry-sponsored trials registered in the U.S. trial registry (clinicaltrials.gov) initiated between July 2008 and December 2010, 7.9% were conducted in LAC (one trial could be conducted in more than one continent) [9]. In addition, a search performed in the International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP) found that 1,323 clinical trials were registered in 2010, in any of the countries of LAC (a trial can also be conducted in more than one country and is thus counted more than once), 732 of which were currently ongoing [10].

Because there is no information on essential characteristics of randomized trials conducted in the region regarding trial registration, the aim of this study is to determine the prevalence of trial registration in RCTs published in PUBMED and LILACS in 2010 in LAC as well as to compare methodological characteristics between registered and nonregistered RCTs. We hypothesized that there were differences in reporting quality items/risk of bias (RoB) between registered and nonregistered RCTs.

2. Methods*2.1. Study design*

We conducted a cross-sectional study to evaluate the prevalence of trials registration and the RoB and other characteristics of RCTs published in PUBMED and LILACS in 2010 in LAC.

*2.2. Sample**2.2.1. Eligibility criteria*

Inclusion criteria: 1) the report was published between January 1 and December 31, 2010. RCTs published "ahead" electronically by journals were included; 2) the report was published as an original article; 3) the study groups were reported to have been randomly assigned (the report had to explicitly use the word 'random' or variations thereof, otherwise it was excluded); 4) only studies randomizing humans or cluster of human were included (e.g., example randomization of extracted teeth, biopsies, and so forth among others were excluded); 5) RCTs in which at least the first author had a LAC's affiliation; 6) the study was conducted in at least one LAC country site; and 7) duplicate RCTs were excluded if identified.

2.2.2. Selection of RCT reports

A structured search for identifying RCTs in those journals was made in Medline (PubMed) ([Appendix](#)) and LILACS (using filter proposed by BIREME's web page <http://lilacs.bvsalud.org/for> locating RCT; no country filter was used) from January 1st to December 31st, 2010. Titles and abstracts from references were identified and screened. When there was uncertainty, the full study was obtained to determine inclusion. Data were extracted from full studies of abstracts deemed appropriate for inclusion. There was no restriction for language. Data were recorded and analyzed using SPSS version 17 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

2.2.3. Data extraction

RCTs under consideration were allocated and assessed by two reviewers for extracting information and assessing the RoB as described in the Cochrane Collaboration Handbook [1]. The instrument was checked in a pilot test by all assessors. Disagreements were resolved by a third reviewer.

We did not evaluate secondary publications (i.e., other RCTs, protocols) when the methods of the study were not fully reported in the publication and the trialists reported that the methodology was detailed in another publication.

*2.3. Outcomes**2.3.1. Primary outcome*

The primary outcomes were the following: 1) Registration in a recognized International Clinical Trials Registry of the ICTRP network (including Registry name and

registration number); each registered RCT was searched in the ICTRP search portal (<http://apps.who.int/trialsearch/>) to assess if the study was prospectively or retrospectively registered. 2) Assessment of the RoB using the tool proposed by the Cochrane Collaboration [1].

2.3.2. Secondary outcomes

Information was collected for the following items among others: publication language; first author affiliation country; type of intervention; multinational/multicenter study; ethic and gender information; conflict of interest; and funding.

2.3.3. Definitions on trial registration

A prospectively registered trial is one where the trial starting date (actual or anticipated) is the same or posterior to the date of trial registration.

A retrospectively registered trial is one where the trial starting date (actual or anticipated) is previous to the trial registration date.

The trial starting date is the date of the first patient visit.

The Trial registration date is the date when study information was submitted to the trial registry for publication.

2.4. Criteria for establishing categories

RCTs were categorized into studies having reported the registration in an International Clinical Trials Registry and those that have not.

2.5. Statistical analysis

A descriptive analysis of all evaluated articles was performed. Data obtained were analyzed using SPSS version 17.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). To assess differences according to the RoB tool, the number and proportion of reports describing each item were calculated. Chi-square (χ^2) statistics were used for determining the degree of independence between categorical variables. The Holm–Bonferroni method for multiple testing procedures was used [11]. A difference statistically significant was considered if $P \leq 0.05$.

3. Results

The search identified 1,695 references; 526 RCTs from 19 countries were finally included. 16.9% (89/526) of RCTs were registered in the ICTRP; however, only 21 (4.0%) were prospectively registered. When analyzing 83 RCTs (15.8%) published in LAC journals, only 14.5% of them were registered. Those LAC journals published the articles in Portuguese, Spanish, and English. A flow diagram of the process of identifying and including studies is shown in Fig. 1.

There were differences in the report of a number of characteristics of RCTs when comparing registered and non-registered RCTs (Table 1). For example, a higher significant

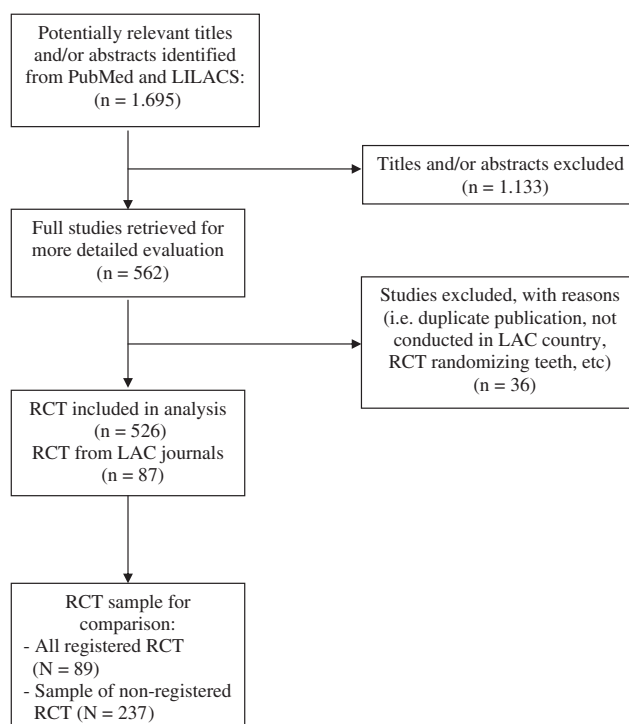


Fig. 1. Flow diagram of the process of identifying and including studies.

proportion of registered trials was multinational, had larger sample sizes, and longer follow-up. There also was a significant difference in the proportion of multinational studies, when considering only prospectively registered RCTs; however, no significance was reached when using the Holm–Bonferroni method for multiple testing procedures.

In addition, nonregistered trials did not frequently report information on sensitive information, such as conflict of interests or funding. The proportion of RCTs in which the report of conflict of interests was unclear was significantly higher in nonregistered trials compared with those that were registered (45.6% vs. 32%). Conversely, more registered RCTs significantly reported conflict of interests (18% vs. 9.3%). Overall, more than one-third of RCTs did not report information on funding and one in five declared having received private funding. A significantly higher proportion of RCTs having reported both the approval by an ethic committee and the provision of an informed consent was also found in registered studies (96.2% vs. 87.1%). There was also a significant difference in the proportion of reported conflict of interests when considering only prospectively registered RCTs; however, no significance was reached when using the Holm–Bonferroni method. Main characteristics of included RCTs are described in Table 1.

The RoB [1] was assessed in all registered RCTs ($n = 89$) and in a sample of nonregistered RCTs ($n = 237$). Although registered RCTs were judged as having lower RoB in each domain of the RoB tool, significance was reached in some of them (Table 2). Significant differences were found in

Table 1. Characteristics of randomized controlled trials (RCTs) included in the study

Characteristics	Registered RCT (N = 89) (%)	Nonregistered RCT (N = 237) (%)	Significance (P)
<i>Language</i>			
English	100	91.9	P = 0.0131
<i>Country</i>			
Brazil	70	69.4	NS
Multinational	15.4	4.8	P = 0.0037
Multicenter	28	17.7	NS
<i>Sample size</i>			
N > 100	33.3	23.0	P = 0.0897
Pharmacological intervention	44.9	50	NS
Included children (<18 years)	14.1	17.7	NS
<i>Follow-up</i>			
>6 months	30.3	18.7	P = 0.0474
<i>Ethic</i>			
Report of approval by ethic committee and presentation of informed consent	96.2	87.1	P = 0.0325
<i>Report conflict of interest</i>			
Yes	18	9.3	P = 0.0469
Unclear/not reported	32	45.6	P = 0.0311
<i>Funding</i>			
Public	25.6	35.9	NS
Private (i.e., pharmaceutical)	21.8	12.1	P = 0.0362
Mix	11.5	5.7	NS
Unclear/not reported	28.2	39.9	NS
None	2.6	3.6	NS
Others (i.e., NGOs)	10.3	2.8	P = 0.0167

Abbreviations: NS, not significant; NGO, nongovernmental organization.

the overall assessment of the RoB when comparing registered (5.1% high; 60.3% unclear; and 34.6% low RoB) and nonregistered RCTs (18.5% high; 59.3% unclear; and 22.2% low RoB). “Allocation concealment” and “other types of bias” domains also were significantly different between groups. Although a trend favoring registered RCTs also was noted in the overall assessment, no significant differences between groups were found when analyzing only prospectively registered RCTs.

4. Discussion

4.1. Main findings

This is the first study to use a large sample of publications from a wide range of journals in health research to formally investigate the prevalence and characteristics of registered RCT in LAC. Among 526 randomized trials published in LAC in PubMed and LILACs in 2010, 96% lacked prospective trial registration and only one of six was—retrospectively or prospectively—registered in a Primary registry complying with the WHO standards [4]. Another study found that 36% of randomized trials published in the highest top-ranked journals reported trials registration [7]. In most LAC countries, trial registration is still voluntary and few regulations or registries are available. Only the Brazilian (www.ensaioclinicos.gov.br) and the Cuban (<http://registroclinico.sld.cu/>) trial registries recently meet (2011) the ICTRP standards and are part of the clinical trial

Primary Register network. The lack of registries and/or regulation in most of the LAC countries is a barrier to the identification of, and the awareness of, clinical trials being conducted in the Region. The trial registration initiative is a long-term effort involving diverse organizations and individuals. Although registration is gradually becoming compulsory in a number of jurisdictions, compliance is poor when registration is voluntary [5,10,12–15].

The requirement for registration at inception in a public register was introduced by several medical journals led by the International Committee of Medical Journal Editors in 2004 [15,16]. The CONSORT 2010 Statement included a new item (item 23) on the availability of the Registration number and the name of trial registry to improve the reporting of an RCT [8]. Adherence to the CONSORT statement allows to present the evidence with transparency to the medical literature user and to increase the publication of articles with high methodological quality. Although the scientific electronic library online, which is cooperative electronic publishing of LAC scientific journals, endorsed the trial registration initiative in 2007 [17], some of their journals did not enforce the report of trial registration.

A number of significant differences in the report of trial methodological characteristics and RoB domains were found when comparing registered and nonregistered RCTs. The “free of selective reporting domain” was the only component with a higher ROB for registered RCTs. Overall, registered RCTs were multinational, had larger sample size and longer follow-up, and reported more frequently information on funding, conflict of interests, and ethic issues.

Table 2. Risk of bias (RoB) assessment according to registration

Domain	Registered RCT (N = 89) (%)	Nonregistered RCT (N = 237) (%)	Significance (P)
<i>Sequence generation</i>			
Low risk	53.8	46.40	NS
Unclear risk	46.2	50	NS
High risk	0	3.6	NS
<i>Allocation concealment</i>			
Low risk	43.6	28.2	P = 0.0088
Unclear risk	56.4	64.9	NS
High risk	0	6.9	P = 0.0225
<i>Blinding of participants, personnel, and outcome assessors</i>			
Low risk	52.6	39.1	P = 2.633
Unclear risk	37.1	50.4	P = 0.0486
High risk	10.3	10.5	NS
<i>Incomplete outcome data and withdrawals</i>			
Low risk	80.8	68.1	P = 0.0294
Unclear risk	14.1	20.6	NS
High risk	5.1	11.3	NS
<i>Free of selective reporting</i>			
Low risk	10.2	21.0	P = 0.0326
Unclear risk	88.5	77.4	P = 0.0407
High risk	1.3	1.6	NS
<i>Other sources of bias and commentaries</i>			
Low risk	71.8	58.5	P = 0.0422
Unclear risk	24.4	25.8	NS
High risk	3.8	15.7	P = 0.0056
<i>Overall assessment high/moderate/low RoB</i>			
High risk	5.1	18.5	P = 0.0059
Unclear risk	34.6	22.2	P = 0.0239
Low risk	60.3	59.3	NS

Considering that most registered RCTs were not prospectively incorporated, significant difference among groups could be because of complex and varied reasons, including differences in publication standards of biomedical journals, wide-ranging knowledge, and interest of authors on the trial registration initiative, local legislation (i.e., multinational studies), or ethic committee enforcement among others. In addition, the same journals frequently published registered and nonregistered trials.

4.2. Study limitations

This study has a number of limitations. Although sensitive, the search strategy may have missed RCTs. A major limitation of the filter is that the geographic search strategy (authors from LAC) only captures the affiliation of the main author or the contact author of the study; unfortunately PUBMED does not allow having access to each author's affiliation. Consequently, we only had access to an unknown

proportion of all published RCTs in which at least one author was from LAC. Also, we presume that an important proportion of published RCTs in which LAC researchers were coauthors was not detected by our search strategy. Furthermore, two major electronic databases for identifying studies, such as Cochrane Central Register of Controlled Trials and EMBASE were not used as sources of RCTs. Another limitation is that the assessment of some items was inherently subjective. To reduce the risk of selection bias, the full article was downloaded, where necessary. Duplicate data extraction to reduce bias was carried out and involved a third individual when necessary.

5. Conclusion

The report of trial registration in an International Clinical Trial Registry was associated with improved reporting and lower RoB of RCT.

Appendix

((randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR randomly [tiab]) NOT (animals [mh] NOT (humans [mh] AND animals [mh]))) AND (Latin america* [ad] OR South America* [ad] central America* [ad] OR caribbean* [ad] OR Anguilla [ad] OR Antigua and Barbuda [ad] OR Argentina [ad] OR Aruba [ad] OR Bahamas [ad] OR Barbados [ad] OR Belize [ad] OR Bermuda [ad] OR Bolivia* [ad] OR Brazil* [ad] OR brasil* [ad] OR British Virgin Islands [ad] OR Cayman Islands [ad] OR Chile* [ad] OR Colombia* [ad] OR Costa Rica [ad] OR Cuba [ad] OR Dominica [ad] OR Dominican Republic [ad] OR El Salvador [ad] OR Ecuador [ad] OR French Guiana [ad] OR Grenada [ad] OR Guadalupe [ad] OR Guatemala [ad] OR Guyana [ad] OR Haiti [ad] OR Honduras [ad] OR Jamaica* [ad] OR Martinique [ad] OR Mexico [ad] OR Montserrat [ad] OR Netherlands Antilles [ad] OR Nicaragua [ad] OR Panama [ad] OR Paraguay [ad] OR Peru [ad] OR Puerto Rico [ad] OR Saint Kitts and Nevis [ad] OR Saint Lucia [ad] OR Saint Vincent and the Grenadines [ad] OR Suriname [ad] OR Trinidad and Tobago [ad] OR Uruguay* [ad] OR Venezuela [ad] OR el Valle [ad] OR Saint John's [ad] OR Buenos Aires [ad] OR Oranjestad [ad] OR Nassau [ad] OR Bridgetown [ad] OR Belmopán [ad] OR sucre [ad] OR la paz [ad] OR Brasilia [ad] OR sao paulo [ad] OR rio de janeiro [ad] OR belo horizonte [ad] OR Maceió [ad] OR manaus [ad] OR Goiânia [ad] OR belem [ad] OR porto alegre [ad] OR Florianópolis [ad] OR George Town [ad] OR santiago [ad] OR valparaiso [ad] OR Concepción [ad] OR temuco [ad] OR bogota [ad] OR cali [ad] OR medellin [ad] OR barranquilla [ad] OR san jose [ad] OR la habana [ad] OR Santo Domingo [ad] OR San Salvador [ad] OR Quito [ad] OR guayaquil [ad] OR Saint

George's [ad] OR port au prince [ad] OR Tegucigalpa [ad] OR Kingston [ad] OR Willemstad [ad] OR managua [ad] OR asuncion [ad] OR lima [ad] OR San Juan [ad] OR Santo Domingo [ad] OR Kingstown [ad] OR Marigot [ad] OR Castries [ad] OR Paramaribo [ad] OR Montevideo [ad] OR Caracas [ad] OR Road Town [ad] OR Mexicali [ad] OR Tuxtla Gutiérrez [ad] OR chihuahua [ad] OR Guanajuato [ad] OR guadalajara [ad] OR toluca [ad] OR morelia [ad] OR Monterrey [ad] OR puebla [ad] OR argentinean [ad] OR mexican [ad] OR bolive* [ad] OR costaric* [ad])

References

- [1] Higgins JPT, Green S, editors. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.0.1. The cochrane collaboration. Available at www.cochrane-handbook.org. Accessed May 30, 2010.
- [2] 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.
- [3] Rasmussen N, Lee K, Bero L. Association of trial registration with the results and conclusions of published trials of new oncology drugs. *Trial* 2009;10:116.
- [4] World Health Organization. World Health Organization international clinical trials registry platform. New standards for registration of human medical research. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2006. Available at <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2006/pr25/en/>. Accessed March 21, 2011.
- [5] Food and Drug Administration Amendments Act (FDAAA). 2007. Available at <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticAct/FDCA/SignificantAmendmentstotheFDCA/FoodandDrugAdministrationAmendmentsActof2007/default.htm>. Accessed April 2, 2011.
- [6] European Commission. List of fields to be made public from EUDRACT for paediatric clinical trials in accordance with article 41 of regulation (ec) no 1901/2006 and its implementing guideline 2009/c28/01. 2009. Available at http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-10/2009_02_04_guidelines_paed.pdf. Accessed April 2, 2011.
- [7] Reveiz L, Cortés-Jofré M, Asenjo Lobos C, Nicita G, Ciapponi A, García-Díez M, et al. Iberoamerican Cochrane Network. Influence of trial registration on reporting quality of randomized trials: study from highest ranked journals. *J Clin Epidemiol* 2010;63:1216–22.
- [8] Schulz KF, Altman DG, Moher D, Fergusson D, CONSORT 2010 changes and testing blindness in RCTs. *Lancet* 2010;375:1144–6.
- [9] Karlberg JPE. The establishment of emerging trial regions. *Clinical Trial Magnifier* 2011;4:1.
- [10] International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Search for trials. Available at <http://apps.who.int/trialsearch/>. Accessed April 2, 2011.
- [11] Holm S. A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scand J Stat* 1979;6:65–70.
- [12] European Commission. List of fields to be made public from EUDRACT for paediatric clinical trials in accordance with article 41 of regulation (ec) no 1901/2006 and its implementing guideline 2009/c28/01. Available at http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2009_02_04_guidelines_paed_en.pdf. Accessed May 30, 2011.
- [13] Carvalheiro JR, Quental C. Registration of clinical trials: the international discussion and the possible positions to be taken by Brazil. *RECHS – Elect J Commun Inf Innov Health* 2007;1:63–9.
- [14] de Andrade NS, Frassinetti Guimarães de Sá P. A agência nacional de vigilância sanitária e a pesquisa clínica no Brasil. *Rev Assoc Med Bras* 2006;52:60–2.
- [15] Ministerio de Salud. Créase el Registro de Ensayos Clínicos en Seres Humanos. RESOLUCION 102/2009. Del 02/02/2009; Boletín Oficial 10/02/2009. Available at casi.com.ar/boletines/117/docs/r102_2009.doc. Accessed May 30, 2011.
- [16] De Angelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, et al. International Committee of Medical Journal Editors. Is this clinical trial fully registered? A statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *Ann Intern Med* 2004;141:477–8.
- [17] Newsletter BVS, São Paulo, 5 mayo 2007. Available at <http://espacio.bvsalud.org/boletim.php?&lang=pt&style=search&articleId=05100447200710>. Accessed May 30, 2011.

DISCUSIÓN

9. DISCUSIÓN

Los estudios que integran esta tesis (75,81,82) y un estudio adicional, que se encuentra en revisión externa para ser publicado (86), evaluaron el impacto de la implementación de la iniciativa de registro prospectivo de EC promovida por la OMS. Para ello, se evaluó la influencia del registro prospectivo de EC en el reporte de la calidad de la publicación de los ECA, la calidad del reporte de la información disponible en los registros que integran la red de la OMS en una muestra aleatoria de ECA, y se determinó la prevalencia de registro de los estudios y sus características en ALC.

Para cada uno de los artículos, se seleccionó una muestra representativa de ECA de los que se extrajo y analizó información metodológica. El grupo de ECA seleccionados permitió la evaluación metodológica de ECA publicados a nivel global (primer artículo) (75) y en ALC (tercer artículo y anexo 4) (82,86), así como la información de los protocolos de los estudios registrados en la plataforma de registro de la OMS (ICTRP) (75,81,82,86). Adicionalmente, los trabajos que conforman esta tesis han permitido poner de manifiesto las diferencias existentes entre los registros de ECA, entre la producción de investigación clínica de los países, particularmente en ALC, y en características de los mismos estudios como el financiamiento.

La iniciativa de registro de EC, que recoge información acerca de los protocolos de un número importante y creciente de EC, ha permitido el surgimiento de estudios metodológicos que evalúan no solo las características, riesgos de sesgo y calidad de estos, sino la posibilidad de tener una visión global de la investigación clínica.

Una limitación común de los artículos es la importante proporción de EC que no reportan de manera adecuada la información recabada. Sin embargo, la identificación de esta carencia es en sí misma un resultado importante de los estudios, así como las recomendaciones para su mejora.

Por otra parte, la realización de comparaciones múltiples en cada uno de los artículos es un limitante adicional que se controló recurriendo a la prueba de Bonferroni. De la misma manera, se utilizaron escalas subjetivas desarrolladas (CONSORT, riesgo de sesgo) para evaluar la calidad en el reporte y el riesgo de sesgo de los EC. Este limitante fue manejado con la evaluación independiente por dos (o incluso tres) revisores cuando fue necesario y se describió el coeficiente kappa para determinar el grado de concordancia inter-observador (primer artículo). Adicionalmente, en todos los estudios que conforman esta

tesis, los investigadores participaron en una prueba piloto para conocer y usar con detalle los instrumentos.

9.1 La iniciativa de registro y la calidad en el reporte de los EC publicados

Desde su publicación hace más de una década, el instrumento desarrollado por el grupo CONSORT – y actualizado en el 2001 y el 2010 – ha sido utilizado como guía para elaborar el protocolo de los EC y evaluar la calidad en el reporte de los estudios permitiendo al lector obtener una mejor comprensión de su diseño, conducción, análisis e interpretación (64,68).

El reporte completo y transparente de la investigación facilita la evaluación crítica de los estudios, y con ello se fortalece el proceso de toma de decisión para incorporar las diferentes intervenciones en el conjunto de prestaciones de los sistemas de salud. El reporte adecuado de la investigación permite tener un cuerpo de evidencia mayor al incluirse en las revisiones sistemáticas y metanálisis un número mayor de estudios de buena calidad que fundamentan evidencias robustas.

A pesar de que diversos estudios han evidenciado una mejora en la calidad del reporte de los EC (69-74), los hallazgos de esta tesis (primer artículo, (75))

muestran que el avance en el adecuado reporte de este tipo de estudios es aún insuficiente, incluso en las revistas más reconocidas por su alto factor de impacto. Nuestros hallazgos son consistentes con los de estos estudios en este grupo de ECA publicados en revistas con un alto factor de impacto. La asociación entre la calidad en el reporte de los ECA y el factor de impacto es controversial. Algunos estudios han encontrado que las revistas con mayor factor de impacto presentan una mejor calidad en el reporte (75,76).

En este trabajo de tesis (75) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de revistas con mayor factor de impacto al compararlo con el grupo de aquellas que tenían menor factor de impacto. Es también evidente que el factor de impacto no es “per se” sinónimo de buena calidad en el reporte. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el grupo de las 55 revistas estudiadas fueron aquellas con mayor factor de impacto de todas las revistas incluidas en la lista del *Thomson Scientific's Journal Citation Reports*.

Se observó una baja adherencia al reporte adecuado de algunos ítems de la herramienta CONSORT que son fundamentales desde el punto de vista de la metodología (64): secuencia de aleatorización, ocultamiento de la secuencia de aleatorización, implementación de la aleatorización y cegamiento. Estos

elementos contemplan aspectos críticos del diseño y conducción de un EC para evitar sesgos de selección y detección entre otros (5) y se constituyen en el fundamento de la validez interna de los EC.

La falta de adecuado reporte de estos aspectos dificulta la evaluación adecuada de la evidencia que aportan los estudios. Un estudio que comparó los protocolos de los EC con la publicación final del estudio encontró que los autores reportaron adecuadamente el ocultamiento de la secuencia de aleatorización en el protocolo en todos los ensayos estudiados pero únicamente lo reportaron en la publicación el 42%, así como el tamaño de la muestra en 76% versus 16% y el análisis por intención a tratar en el 83% versus el 69% en el reporte de la publicación (77).

En relación al reporte del registro de los EC, se observó que apenas un tercio de los ECA fueron registrados en un registro de EC perteneciente a la red de la OMS. Otro estudio que evaluó 10 revistas de alto impacto determinó que el 45% de los ensayos habían sido registrados (70).

De acuerdo a los hallazgos del primer estudio de esta tesis (75), los ECA que reportaron haber sido registrados presentaron una proporción mayor con

adecuado reporte de algunos criterios metodológicos como la implementación de la aleatorización, el diagrama de flujo, las características y el reclutamiento de los participantes.

En un estudio publicado en 2012 (78) se comparó la calidad en el reporte de los EC registrados, el reporte presentado por los productores de tecnología sanitaria y la publicación final del estudio. Los autores encontraron que el 38% de los estudios habían sido registrados y que cada uno de los reportes fue complementario pues ninguno contenía toda la información para realizar una adecuada evaluación. La información acerca de los desenlaces de los estudios fue estadísticamente mejor en los registros de EC que en la publicación final.

9.2 Calidad de la información de los registros de EC

Como fue mencionado anteriormente, a pesar de iniciativas importantes como la del grupo CONSORT (64,68) para mejorar el reporte de los resultados de la investigación, frecuentemente las publicaciones finales de los estudios proveen detalles insuficientes acerca de las características metodológicas de los estudios y no reflejan la manera como se diseñó y condujo el EC (79,80). La información recabada por los registros de EC puede complementar aquella presentada en la publicación final del estudio además de identificar los estudios realizados.

A pesar de que uno de nuestros estudios que forma parte de esta tesis (segundo artículo, (81)) revela la importancia de evaluar la información metodológica contenida en estos registros, se pone de manifiesto la variabilidad en la calidad entre los diferentes registros que conforman la red de la plataforma de ICTRP y evidencia la necesidad de exigir la mejora en la calidad de esta información. Algunos estudios previos evaluaron características o aspectos particulares en los registros (28,58-63); sin embargo en el estudio mencionado se realizó una evaluación de todos los ítems metodológicos que mostró que los registros pueden ser útiles para evaluar el riesgo de sesgo de los EC y otros aspectos relacionados con la validez interna y externa.

El estudio de Wieseler y colaboradores confirmó recientemente estos hallazgos (78). Las causas de la alta proporción de información incompleta o inadecuadamente reportada son variadas e incluyen el hecho de que las características metodológicas no son de obligatorio reporte como parte del conjunto y que algunos registros no evalúan el contenido científico de los campos registrados, entre otros factores. Los hallazgos de nuestro estudio (81) marcan sin embargo diferencias importantes entre los registros. Por ejemplo, la calidad metodológica de la información del registro australiano y del registro de la India es significativamente mejor comparada con el resto de los registros.

Estos dos registros tienen campos específicos para solicitar información con respecto a la generación de la secuencia de aleatorización, al ocultamiento de la misma, al cegamiento etc. Es decir, que los patrocinadores o registrantes proveen información de manera adecuada en la medida en que se les solicita. Este hallazgo es relevante para el desarrollo de futuros registros primarios y para mejorar el contenido de los actuales. En un estudio de un grupo de ensayos registrados en *clinicaltrials.gov*, Ross y colaboradores (60) reportaron que alrededor del 100% de los campos obligatorios exigidos fueron rellenos (no se evaluó la calidad del contenido) en tanto que los campos opcionales fueron diligenciados en aproximadamente el 60% de las veces.

Es aconsejable que los registros que pertenecen a la red de la OMS consideren incluir campos específicos relacionados con las características metodológicas que permiten evaluar el riesgo de sesgo de los estudios. Esta medida, que se focaliza en precisar algunos aspectos metodológicos clave, permitiría complementar y comparar la información de los registros con la publicación final, tal como se evidenció en los trabajos de esta tesis (81) y en el estudio recientemente publicado por Wieseler (78). Sin embargo, es importante recalcar que un porcentaje mayoritario de los estudios no son registrados todavía en alguno de los registros de la plataforma de la OMS (ICTRP) (70,75,78,82).

Por último, los hallazgos de los trabajos de esta tesis (81) enfatizan la necesidad de tener acceso al protocolo completo del EC y sus enmiendas, además de la información contenida en los registros de ensayos como un complemento para obtener información metodológica acerca del estudio, para disminuir tanto el sesgo de reporte como el de publicación (83,84). Es aconsejable que el protocolo del estudio sea presentado también de manera estandarizada y como consecuencia, se ha venido trabajando en algunas propuestas al respecto (85).

9.3 Iniciativa de registro de EC en ALC

Desde 2005 ha existido un incremento importante en el registro de EC a nivel mundial. De acuerdo con la información suministrada por el buscador de ICTRP, se observa un incremento anual en el número de EC en ALC pero este ha sido menor que el registrado a nivel mundial. Incluso comparado con los países que componen la región de EMRO en el Norte de África, Golfo Pérsico entre otros (región este mediterráneo de la OMS, “Eastern Mediterranean Regional Office” por sus siglas en ingles), el crecimiento ha sido menos notorio. También, el número de EC que están reclutando participantes de modo activo ha tenido un incremento exponencial a nivel global pero no en ALC.

Los hallazgos de los estudios de esta tesis concuerdan con esta tendencia de registro en ALC comparado con el resto del mundo. En el estudio que evaluó los ECA publicados en revistas con alto factor de impacto, el 36% había sido registrado mientras que en ALC, dos años después, apenas un 17% de los ECA publicados había sido registrado (tercer artículo, (82)). Esto evidencia la necesidad de promover la iniciativa de registro en los países que componen esa región, creando registros nacionales de EC, expidiendo decretos y normas para regular la obligatoriedad de registrar e impulsando la solicitud por parte de los comités de ética en investigación para que el registro de ensayos sea incluido en el consentimiento informado y por los editores de las revistas biomédicas.

Nuestro tercer estudio publicado (82) es el primero que evalúa una muestra importante de estudios publicados en un rango apreciable de revistas biomédicas para determinar la prevalencia de registro y características de los ECA en ALC. Únicamente el 4% de los 526 ECA identificados fue registrado de manera prospectiva y en total solo uno de cada seis lo fue, incluyendo el registro prospectivo y retrospectivo. En la mayoría de los países de ALC el registro no es obligatorio y para la fecha en que se realizó este estudio no existía ningún registro de EC en la región aparte de *clinicaltrials.gov*. El registro brasileiro de EC (www.ensaiosclinicos.gov.br) y el registro cubano de EC (<http://registroclinico.sld.cu>) forman parte de la red de registros de la OMS a

partir del año 2011. La carencia de registros nacionales así como de regulaciones es un obstáculo importante para la implementación de la iniciativa en la región.

Se encontraron algunas diferencias estadísticamente significativas en el reporte de algunas características metodológicas (utilizando la herramienta de riesgo de sesgo) entre los ECA registrados y aquellos que no lo fueron. En general, aquellos ensayos registrados presentaron un menor riesgo de sesgo, fueron multinacionales, tuvieron tamaños muestrales mayores, mayor tiempo de seguimiento y reportaron más frecuentemente información en relación a conflictos de interés, comités de ética y consentimiento informado. Asimismo, los ECA registrados fueron más frecuentemente financiados por el sector privado que aquellos no registrados. Es presumible que el sector privado disponga de mayores recursos y estándares de reporte y que esta circunstancia impacte en la calidad del registro de los estudios.

CONCLUSIONES

10. CONCLUSIONES

10.1 Implicaciones para las políticas de salud

- Los hallazgos de los estudios que componen esta tesis (75,81,82,86) contribuyen a guiar el desarrollo de estrategias para promover el registro de los EC tanto a nivel mundial como en ALC.
- Se evidencia que la prevalencia de registro prospectivo de EC es aún baja, en especial en los países de mediano y bajo nivel de ingreso. Es notorio que mayoritariamente los patrocinadores e investigadores de los EC registraron retrospectivamente los estudios.
- Se pone de manifiesto la necesidad de exigir la mejora en la calidad del reporte de los estudios y de los protocolos de los mismos. Se encontró que los reportes de los EC, sea la publicación final o el registro del protocolo del estudio, fue frecuentemente inadecuado o incompleto.
- También se evidencia la necesidad de fortalecer la legislación en relación al registro de EC, de promover el registro de los ensayos entre las diferentes partes interesadas y establecer un marco para mejorar la calidad del reporte de la investigación clínica financiada desde los diferentes sectores económicos.

- En base al análisis comparativo efectuado de los diferentes registros primarios de EC, se proponen directrices para el desarrollo de los registros desde el punto de vista técnico y de contenido de los campos.
- La investigación clínica frecuentemente no se enfoca en las prioridades en investigación identificadas por los países de ALC, por lo que se resalta la necesidad de implementar las agendas nacionales de investigación. Los registros de EC son herramientas que contribuyen a monitorizar la implementación de las agendas de investigación.

10.2 Implicaciones para la investigación

- La iniciativa de registro de EC es en sí mismo un objeto de investigación que requiere desarrollo y metodologías innovadoras. Los estudios que conforman esta tesis ayudan a consolidar el bagaje metodológico para el estudio de este tema.
- Los hallazgos de los estudios realizados indican la necesidad de que más estudios evalúen y monitoreen el impacto de la iniciativa de registro de EC liderado por la OMS y de las características de la investigación clínica para guiar las políticas en salud.

- Teniendo en cuenta que la calidad en el reporte de la información fue variable y que elementos clave para la transparencia como la declaración de conflictos de interés y el financiamiento fue frecuentemente omitido en las publicaciones, es de particular interés profundizar en estudios que evalúen estos factores.
- Asimismo, es fundamental analizar los motivos por los cuales los investigadores, en particular de los países con ingresos bajos y medianos, no realizan el registro prospectivo de EC y evaluar mecanismos para incrementar la adherencia al registro.

BIBLIOGRAFÍA

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Tibi S. Al-Razi and Islamic medicine in the 9th century. *J R Soc Med.* 2006;99(4):206-7.
2. Reveiz L, Saenz C. El registro de ensayos clínicos en el marco del consentimiento informado: aplicando la declaración de Helsinki. *Rev Med Hondur* 2011;79(4):213-14.
3. Dunn PM. James Lind (1716-94) of Edinburgh and the treatment of scurvy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;76:64-5.
4. Chalmers I, Clarke M. Commentary: the 1944 patulin trial: the first properly controlled multicentre trial conducted under the aegis of the British Medical Research Council. *Int J Epidemiol.* 2004;33(2):253-60.
5. Higgins JPT, Green S, editors. (2009) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.1.* The Cochrane Collaboration. Available from www.cochrane-handbook.org. Accessed in July 30, 2011.
6. Chalmers I. Underreporting research is scientific misconduct. *JAMA.* 1990;263:1405-1408.
7. Dickersin K, Rennie D. Registering Clinical Trials. *JAMA.* 2003;290(4):516-23.

8. Ugalde A, Homedes N. Medicamentos para lucrar. La transformación de la industria farmacéutica. *Salud colectiva* 2009; 5(3):305-322.
9. von Elm E, Röllin A, Blümle A, Huwiler K, Witschi M, Egger M. Publication and non-publication of clinical trials: longitudinal study of applications submitted to a research ethics committee. *Swiss Med Wkly.* 2008;138(13-14):197-203.
10. Hall R, de Antueno C, Webber A. Canadian Research Ethics Board. Publication bias in the medical literature: a review by a Canadian Research Ethics Board. *Can J Anaesth.* 2007;54(5):380-8.
11. Blumle A, Kasenda B, Saccilotto R, Briel M, von Elm E. Epidemiology and publication history of randomized controlled trials that were discontinued. The Cochrane Collaboration Colloquium, Madrid 2011 (poster).
12. Blümle A, Antes G, Schumacher M, Just H, von Elm E. Clinical research projects at a German medical faculty: follow-up from ethical approval to publication and citation by others. *J Med Ethics.* 2008;34(9):e20.
13. Decullier E, Chapuis F. Impact of funding on biomedical research: a retrospective cohort study. *BMC Public Health.* 2006;6:165.
14. Pich J, Carné X, Arnaiz JA, Gómez B, Trilla A, Rodés J. Role of a research ethics committee in follow-up and publication of results. *Lancet.* 2003;361(9362):1015-6.

15. de Jong JP, Ter Riet G, Willems DL. Two prognostic indicators of the publication rate of clinical studies were available during ethical review. *J Clin Epidemiol.* 2010;63(12):1342-50.
16. Lee K, Bacchetti P, Sim I. Publication of Clinical Trials Supporting Successful New Drug Applications: A Literature Analysis. *PLoS Med* 2008; 5(9): e191.
17. Rising K, Bacchetti P, Bero L. Reporting bias in drug trials submitted to the Food and Drug Administration: review of publication and presentation. *PLoS Med.* 2008;5(11):e217; discussion e217.
18. Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, Cottrell D, Cotgrove A, Boddington E. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet.* 2004;24:363(9418):1341-5.
19. Song F, Parekh S, Hooper L, Loke YK, Ryder J, Sutton AJ, Hing C, Kwok CS, Pang C, Harvey I. Dissemination and publication of research findings: an updated review of related biases. *Health Technol Assess.* 2010;14(8):iii, ix-xi, 1-193.
20. Sutton AJ, Duval SJ, Tweedie RL, Abrams KR, Jones DR. Empirical assessment of effect of publication bias on meta-analyses. *BMJ.* 2000;320:1574-7.

21. Hopewell S, Loudon K, Clarke MJ, Oxman AD, Dickersin K. Publication bias in clinical trials due to statistical significance or direction of trial results. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1):MR000006.
22. Vavken P, Dorotka R. The prevalence and effect of publication bias in orthopaedic meta-analyses. *J Orthop Sci.* 2011;16(2):238-44.
23. Hopewell S, McDonald S, Clarke M, Egger M. Grey literature in meta-analyses of randomized trials of health care interventions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2):MR000010.
24. Lee KP, Boyd EA, Holroyd-Leduc JM, Bacchetti P, Bero LA. Predictors of publication: characteristics of submitted manuscripts associated with acceptance at major biomedical journals. *Med J Aust* 2006;184(12):621-6.
25. Dowsett SA, Van Campen LE, Bednar LA. Developing good scientific publishing practices: one pharmaceutical company's perspective. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(6):1249-54.
26. Hopewell S, Clarke M, Stewart L, Tierney J. Time to publication for results of clinical trials. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2):MR000011.
27. Stern JM, Simes RJ. Publication bias: evidence of delayed publication in a cohort study of clinical research projects. *BMJ.* 1997;315(7109):640-5.

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(9):977-84.
29. Dwan K, Altman DG, Arnaiz JA, Bloom J, Chan AW, Cronin E, Decullier E, Easterbrook PJ, Von Elm E, Gamble C, Gherzi D, Ioannidis JP, Simes J, Williamson PR. Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias. *PLoS One*. 2008;3(8):e3081.
30. Kirkham JJ, Dwan KM, Altman DG, Gamble C, Dodd S, Smyth R, Williamson PR. The impact of outcome reporting bias in randomised controlled trials on a cohort of systematic reviews. *BMJ*. 2010;340:c365. doi: 10.1136/bmj.c365.
31. Chan AW, Altman DG. Identifying outcome reporting bias in randomised trials on PubMed: review of publications and survey of authors. *BMJ*. 2005;330(7494):753.
32. Smyth RM, Kirkham JJ, Jacoby A, Altman DG, Gamble C, Williamson PR. Frequency and reasons for outcome reporting bias in clinical trials: interviews with trialists. *BMJ*. 2011 Jan 6;342:c7153. doi: 10.1136/bmj.c7153.

33. DeAngelis C, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, et al. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med*. 2004;351:1250-1.
34. Reveiz L, Delgado MB, Urrutia G, Ortiz Z, Garcia Dieguez M, Marti-Carvajal A et al. The Latin American Ongoing Clinical Trial Register (LATINREC). *Rev Panam Salud Publica*. 2006;19(6):417-22.
35. Reveiz L, Cuervo LG. Implementación de la iniciativa de registro de ensayos clínicos. *Rev Col Anest*. 2011;39(1):21-26.
36. Krleža-Jerić K, Lemmens T, Reveiz L, Cuervo LG, Bero LA. Prospective registration and results disclosure of clinical trials in the Americas: a roadmap toward transparency. *Rev Panam Salud Publica*. 2011;30(1):87-96.
37. Reveiz L, Saenz C, Murasaki RT, Cuervo LG, Ramalho L. Avances y retos en el registro de ensayos clínicos en América Latina y el Caribe. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2011;28(4):676-81.
38. Clinicaltrials.gov. About clinicaltrials.gov. Bethesda: National Institutes of Health; c2008. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/info/about>. Acceso, abril 2011.
39. Lemmens T, Bouchard R. Mandatory clinical trial registration: rebuilding public trust in medical research. In: Gehner M, Jupp S, Penea O, eds.

- Global Forum update on research for health. Vol. 4: Equitable access: research challenges for health in developing countries. London: Pro-Book Publishing; 2007. Pp.40-6. Disponible en: <http://www.globalforumhealth.org/content/download/412/2476/file/s14812.pdf>.
40. Office of New York State Attorney General Eliot Spitzer. Major pharmaceutical firm concealed drug information: Glaxo SmithKline. Press release, 2 June 2004. Disponible en: http://www.ag.ny.gov/media_center/2004/jun/jun2b_04.html Acceso Diciembre 2011.
41. Bass A. Side effects: a prosecutor, a whistleblower, and a bestselling antidepressant on trial. 1st ed. Chapel Hill, NC: Algonquin Books; 2008.
42. De Angelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton, R et al. International Committee of Medical Journal Editors. Is this clinical trial fully registered? A statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *Ann Intern Med.* 2004;141:477–8.
43. De Angelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, et al. Is this clinical trial fully registered? A statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med.* 2005;352(23):2436-8.

44. Ministerial Summit on Health Research. The Mexico Statement on Health Research. Knowledge for better health: strengthening health systems. Mexico City: Ministerial Summit on Health Research; 2004. Disponible en: http://www.who.int/rpc/summit/agenda/Mexico_Statement-English.pdf. Acceso diciembre 2011.
45. World Health Organization. World Health Organization international clinical trials registry platform. New standards for registration of human medical research. Geneva: WHO; 2006. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2006/pr25/en/>. Acceso diciembre 2011
46. BIREME/PAHO/WHO. Clinical trials should be registered before publication in LILACS and SciELO journals. Newsletter 2006 VHL 059 01/09. São Paulo: BIREME/PAHO/WHO; 2006.
47. Food and Drug Administration Amendments Act (FDAAA) of 2007. Disponible en: <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCAct/SignificantAmendmentstotheFDCAct/FoodandDrugAdministrationAmendmentsActof2007/default.htm>. Acceso en diciembre 2011.

48. World Medical Association. WMA Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. Ferney-Voltaire, France: WMA; 2008. Disponible en:
<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>. Acceso diciembre 2011.
49. EFPIA-PHRMA-IFPMA-JPMA. Joint Position on the Disclosure of Clinical Trial Information via Clinical Trial Registries and Databases. Geneva: IFPMA; 2008.
50. Pan American Health Organization, 49th Directing Council, 61st Session of the Regional Committee of WHO for the Americas. Policy on research for health: document CD49/10. Washington, DC: PAHO; 2009. Available from:
http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&task=view&id=1640&Itemid=1425&lang=en. Acceso diciembre 2010.
51. Organización Mundial de la Salud. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Geneva: WHO; c2011.
52. Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues. Research Across Borders. Proceedings of the International Research Panel of the Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues. Acceso septiembre 2011. Disponible en:

- http://bioethics.gov/cms/sites/default/files/PCSBI-IRP_Research-Across-Borders.pdf
53. Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues. Moral science; Protecting Participants in Human Subjects Research. Acceso Diciembre 2011. Disponible en:
<http://bioethics.gov/cms/sites/default/files/Moral%20Science%20-%20Final.pdf>
54. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Informed Consent Elements. 21 CFR Part 50 [Docket No. FDA-2009-N-0592] RIN No. 0910-AG32.
55. Reveiz L, Cardona AF, Ospina EG. Clinical trial registration. N Engl J Med 2005;352(2):198-9.
56. Australian New Zealand Clinical Trials Registry. Camperdown, New South Wales, Australia: ANZCTR; 2007. Disponible en: <http://www.anzctr.org.au>. Acceso enero 2012.
57. Viergever RF, Ghersi D. The quality of registration of clinical trials. PLoS One. 2011; 24;6(2):e14701.
58. Sekeres M, Gold JL, Chan A, Lexchin J, Moher D, et al. Poor Reporting of Scientific Leadership Information in Clinical Trial Registers. PLoS ONE 2008; 3(2): e1610 doi:10.1371/journal.pone.0001610.

59. Moja LP, Moschetti I, Nurbhai M, Compagnoni A, Liberati A, Grimshaw JM et al. Compliance of clinical trial registries with the World Health Organization minimum data set: a survey. *Trials* 2009;10:56.
60. Ross JS, Mulvey GK, Hines EM, Nissen SE, Krumholz HM. Trial Publication after Registration in ClinicalTrials.gov: A Cross-Sectional Analysis. *PLoS Med* 2009;6(9): e1000144. doi:10.1371/journal.pmed.1000144.
61. Zarin DA, Tse T, Ide NC. Trial Registration at ClinicalTrials.gov between May and October 2005. *N Engl J Med* 2005;353(26):2779-87.
62. Wildt S, Krag A, Gluud L. Characteristics of randomised trials on diseases in the digestive system registered in ClinicalTrials.gov: a retrospective analysis. *BMJ Open* 2011;1:e000309 doi:10.1136/bmjopen-2011-000309
63. Tse T, Williams RJ, Zarin DA. Reporting "basic results" in ClinicalTrials.gov. *Chest*. 2009.;136(1):295-303.
64. Moher D, Schulz KF, Altman D. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *JAMA* 2001;285(15):1987–91.
65. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33:159-174.

66. Fleiss JL. Statistical methods for rates and proportions, 2nd edition. New York: Wiley; 2000.
67. Holm S. "A simple sequentially rejective multiple test procedure". Scandinavian Journal of Statistics 1979;6:65–70.
68. Schulz KF, Altman DG, Moher D, for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. BMJ 2010; 340: c332.
69. Mills EJ, Wu P, Gagnier J, Devereaux PJ. The quality of randomized trial reporting in leading medical journals since the revised CONSORT statement. Contemp Clin Trials 2005;26:480e7.
70. Devereaux PJ, Manns BJ, Ghali WA, Quan H, Guyatt GH. The reporting of methodological factors in randomized controlled trials and the association with a journal policy to promote adherence to the consolidated standards of reporting trials (CONSORT) checklist. Control Clin Trials 2002;23:380e8.
71. Mills E, Wu P, Gagnier J, Heels-Ansdell D, Montori VM. An analysis of general medical and specialist journals that endorse CONSORT found that reporting was not enforced consistently. J Clin Epidemiol 2005;58:662e7.

72. Moher D, Jones A, Lepage L: CONSORT Group (Consolidated Standards for Reporting of Trials). Use of the CONSORT statement and quality of reports of randomized trials. A comparative before-and-after evaluation. *JAMA* 2001;285:1992e5.
73. Kane RL, Wang J, Garrard J. Reporting in randomized clinical trials improved after adoption of the CONSORT statement. *J Clin Epidemiol* 2007;60:241e9.
74. Lee KP, Schotland M, Bacchetti P, Bero LA. Association of journal quality indicators with methodological quality of clinical research articles. *JAMA* 2002;287:2805e8.
75. Reveiz L, Cortés-Jofré M, Asenjo Lobos C, Nicita G, Ciapponi A, García-Diequez M et al. Influence of trial registration on reporting quality of randomized trials: study from highest ranked journals. *J Clin Epidemiol*. 2010;63(11):1216-22.
76. Ziogas DC, Zintzaras E. Analysis of the quality of reporting of randomized controlled trials in acute and chronic myeloid leukemia, and myelodysplastic syndromes as governed by the CONSORT statement. *Ann Epidemiol* 2009;19:494e500.
77. Soares HP, Daniels S, Kumar A, Clarke M, Scott C, et al. Bad reporting does not mean bad methods for randomised trials: observational study of

- randomised controlled trials performed by the Radiation Therapy Oncology Group. *BMJ* 2004;328:22e4.
78. Wieseler B, Kerekes MF, Vervoelgyi V, McGauran N, Kaiser T. Impact of document type on reporting quality of clinical drug trials: a comparison of registry reports, clinical study reports, and journal publications. *BMJ*. 2012 3;344:d8141. doi: 10.1136/bmj.d8141.
79. Chan AW, Altman DG. Epidemiology and reporting of randomised trials published in PubMed journals. *Lancet* 2005;365:1159-62.
80. Hopewell S, Dutton S, Yu LM, Chan AW, Altman DG. The quality of reports of randomised trials in 2000 and 2006: comparative study of articles indexed in PubMed. *BMJ* 2010 ;340:c723.
81. Reveiz L, Chan AW, Krleza-Jerić K, Granados CE, Pinart M, Etxeandia I et al. Reporting of methodologic information on trial registries for quality assessment: a study of trial records retrieved from the WHO search portal. *PLoS One*. 2010 31;5(8):e12484.
82. Reveiz L, Bonfill X, Glujovskyc D, Pinzon CE, Asenjo-Lobos C, Cortes M et al. Trial registration in Latin America and the Caribbean's: study of randomized trials published in 2010. *J Clin Epidemiol* 2012;65(5):482-7.
83. Chan AW. Bias, spin, and misreporting: time for full access to trial protocols and results. *PLoS Med* 2008;5:e230.

84. Miller JD. Registering clinical trial results: the next step. *JAMA* 2010;303:773-4.
85. No authors listed. Strengthening the credibility of clinical research. *Lancet* 2010;375:1225.
86. Reveiz L, Sangalang S, Glujovsky D, Pinzon C, Asenjo-Lobos C, Cortes M et al. Characteristics of randomized trials published in Latin America and the Caribbean according to funding source. *Clinical trials* (forthcoming 2012).
87. The World Bank (2010). Latin America and the Caribbean, population total. Disponible en: <http://data.worldbank.org/region/LAC>. Acceso julio 2011.
88. Alger J, Becerra-Posada F, Kennedy A, Martinelli E, Cuervo LG; Grupo Colaborativo de la Primera Conferencia Latinoamericana de Investigación e Innovación para la Salud. National health research systems in Latin America: a 14-country review. *Rev Panam Salud Publica*. 2009;26(5):447-57.
89. The Pan American Health Organization (PAHO) (2007/8?). Agenda de Salud para las Américas 2008-2017 expresa compromiso y consenso panamericano. Disponible en:

<http://www.paho.org/hia/documentos/Esp/HIAComunicadoDePrensa07.pdf>

f. Acceso septiembre 2011.

90. United Nations (2011). The Millennium Development Goals Report 2011.
91. Moran M, Guzman J, Ropars A-L, McDonald A, Jameson N, et al. Neglected Disease Research and Development: How Much Are We Really Spending? PLoS Med 2009;6(2): e1000030. doi:10.1371/journal.pmed.1000030.
92. Perel P, Miranda JJ, Ortiz Z, Casas JP. Relation between the Global Burden of Disease and Randomized Clinical Trials Conducted in Latin America Published in the Five Leading Medical Journals. PLoS ONE. 2008; 3(2): e1696.

ANEXOS

12. ANEXOS

- Anexo 1: Artículo adicional

Título

Reveiz L, Sangalang S, Glujovsky D, Pinzon C, Asenjo Lobos C, Cortes M, et al. Characteristics of randomized trials published in Latin America and the Caribbean according to funding source (en proceso de revisión externa por expertos Revista "Clinical Trials")

Objetivo

Evaluar las características y el riesgo de sesgo de los ECA publicados en ALC en relación al financiamiento y disponibles en PubMed y LILACS en el 2010.

Objetivos específicos

- Determinar las fuentes de financiamiento de los ECA.
- Comparar las características de los ECA de acuerdo a la fuente de financiamiento en relación a las características (incluyendo el registro de EC) y al riesgo de sesgo de los estudios.
- Proveer recomendaciones para mejorar el diseño, conducción y reporte de los ECA en ALC para mejorar los sistemas de investigación en salud.

Diseño del estudio

Se utilizó el mismo grupo de ECA del tercer artículo, enfocando el análisis en las características de los ECA según el financiamiento y el registro de EC. Se tomó la decisión de realizar un análisis separado, teniendo en cuenta la importante cantidad de información extraída de los ECA.

Estudio de corte transversal analítico que evaluó las características de los ECA y el riesgo de sesgo según el financiamiento en estudios publicados en ALC y disponibles en PubMed y LILACS en el 2010.

Criterios de elegibilidad

Los criterios de inclusión de los estudios fueron: reporte publicado entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2010; los grupos fueron asignados de manera aleatoria a las intervenciones; estudios que aleatorizaron humanos o grupos de humanos (p. ej. se excluyeron dientes, tejidos); estudios en los que al menos la filiación de uno de los autores perteneciera a ALC; el estudio fue llevado a cabo en al menos un sitio en ALC; se excluyeron estudios duplicados cuando fueron identificados. No hubo restricción de lengua.

Selección de los ECA

Usando filtros para identificar ECA y países de América Latina y del Caribe, se realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed y LILACS (utilizando filtros apropiados para esta base de datos) con el objetivo de localizar estudios en los que al menos el autor de contacto/primer autor fuese de alguno de los países de ALC. La búsqueda incluyó estudios desde el primero de enero de 2010 hasta el 31 de diciembre de 2010. Dos revisores independientes evaluaron el título y el resumen de las referencias identificadas por la búsqueda. Cuando existió incertidumbre en la inclusión o exclusión de un estudio, se evaluó el texto completo. No hubo restricción de lengua.

Extracción de los datos

Los ECA incluidos fueron analizados por dos revisores independientes que extrajeron información acerca de las características de los estudios y evaluaron el riesgo de sesgo de los estudios. El instrumento para extraer los datos fue evaluado en una prueba piloto. Los desacuerdos entre revisores fueron resueltos por un tercer revisor. Dos revisores independientes evaluaron el texto completo de cada estudio para determinar si el ensayo fue registrado en la plataforma de registro de la OMS (ICTRP). El riesgo de sesgo (evaluado utilizando la

herramienta de la colaboración Cochrane) (5) así como otras características metodológicas fueron evaluadas en una muestra aleatoria de los estudios registrados y no registrados.

Desenlaces

Primarios

- 1) Fuente de financiamiento de los ECA (p. ej. pública, privada, otros)
- 2) Evaluación del riesgo de sesgo (5)

Secundarios

Información relativa al idioma de publicación, país de filiación del autor, tipo de intervención (p. ej. farmacológica, quirúrgica, educativa), ECA multicéntrico y/o multinacional, tamaño de la muestra, información acerca del género y participación de menores en los estudios, los aspectos éticos, de conflicto de interés y de financiamiento de la investigación, país de filiación de co-autores.

Criterios para establecer categorías

Los ECA fueron categorizados entre aquellos financiados exclusivamente con fondos públicos y aquellos que no lo fueron (privados, ONG, mixto).

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de todos los ECA evaluados. Los datos obtenidos fueron analizados utilizando el programa estadístico SPSS versión 17.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA). La prueba de Chi cuadrado (X^2) fue utilizada para determinar el grado de independencia entre las variables categóricas.

Asimismo, teniendo en cuenta que se realizarían múltiples pruebas, se utilizó el método descrito por Holm-Bonferroni para estos casos (67). Una diferencia estadísticamente significativa fue considerada si $P \leq 0.05$.

Resultados

- Artículo adicional: [Reveiz L, Sangalang S, Glujovsky D, Pinzon C, Asenjo-Lobos C, Cortes M et al. Characteristics of randomized trials published in Latin America and the Caribbean according to funding source. Clinical Trials \(en proceso de revisión externa 2012\) .](#)

Factor de impacto (2010): 2.356

- La búsqueda identificó 1695 referencias en PubMed y LILACS; 526 ECA (N=73.513 participantes) de 19 países de ALC fueron finalmente incluidos. Una media de 139,8 participantes (desviación estándar (DE)=284,5) fueron

reclutados en cada estudio. El inglés fue el idioma predominante de publicación (93,0%) seguido por el español (3,4%) y el portugués (2,9%).

- El 95% de los ECA tuvieron como autor de filiación a cinco países: Brasil (70,9%), México (10,1%), Argentina (5,9%), Colombia (3,8%) y Chile (3,4%).

- Temas prioritarios para la región (de acuerdo a los [objetivos de desarrollo del milenio](#)) como salud materna y enfermedades desatendidas / HIV / malaria / tuberculosis fueron estudiados en el 6,7% y 3,8%, respectivamente. En relación a la niñez, 19 (3,6%), 2 (0,4%) y 0 ECA evaluaron temas como intervenciones en nutrición, diarrea y neumonía, respectivamente.

- Nueve ECA (1,7%) tuvieron un diseño en que se aleatorizaron grupos (*cluster*) y 20 ECA (3,8%) se enfocaron en farmacología (bioequivalencia, farmacocinética, farmacodinamia, biodisponibilidad).

- De los 526 ECA, se seleccionaron de manera aleatoria 358 de ellos para extraer información acerca de las siguientes características:

- En el análisis de una muestra aleatoria de estos ECA, se encontró que 33,9% fueron financiados exclusivamente por el sector público, 14,4% por el sector privado (p. ej. industria farmacéutica), 15,1% por otros

financiadores (ONG, mixto etc.) y en 36,6% no se reportó. Las fuentes de financiación más frecuentes en Brasil fueron: la “Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo ([FAPESP](#))”, La “Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior ([CAPES](#))”, y el “Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico ([CNPq](#))”.

- No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación a la evaluación del riesgo de sesgo según el tipo de financiamiento (público incluyendo financiamiento mixto vs. privado y otros).

- Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tipo de financiamiento según el reporte de los conflictos de interés, el registro de los EC encontrados en el registro de OMS (ICTRP) y si el estudio fue multinacional.

- El 20,8% de los ECA que reportaron haber sido financiados con recursos públicos fueron registrados versus el 35,5%, no registrados ($P=0,0164$). Similarmente, el 3,9% de los estudios financiados con recursos públicos fueron registrados prospectivamente versus el 11,8% de aquellos que no lo fueron ($P= 0,0224$).

- 10,6% de los ECA fueron del área de odontología, 8,7% de ginecología y obstetricia, 5,6% de anestesiología, 5,9% de cardiología y 5,5% de enfermedades infecciosas.

- El 7,7% de los ECA fueron multinacionales y el 12,1% multicéntricos, existiendo diferencias estadísticamente significativas entre los ECA financiados con recursos públicos (menor proporción),
- Alrededor del 10% de los estudios incluyeron un co-autor con filiación diferente a algún país de ALC.
- El 57.4% de los participantes en los ensayos eran mujeres y el 17% de los ECA incluyeron menores de 18 años.
- Las intervenciones más frecuentemente reportadas fueron farmacológicas (48,3%), procedimientos (23,2%), de modificación de comportamiento / educativas / etc. (10,1%), vacunas (3,1%) y dispositivos (2,8%).

Discusión

Evaluar las características de los ECA en ALC ha permitido presentar un panorama general de la investigación clínica, resaltando las áreas de progreso y disparidades existentes (artículo adicional, (86)). Es evidente que Brasil es el actor predominante, aportando el 70% de los ECA de nuestra muestra. Es de destacar que la población brasilera representa dos tercios de la población total de ALC (87).

Adicionalmente, los temas de investigación no corresponden frecuentemente a las prioridades regionales de investigación (88,89). Por ejemplo, la salud materna e infantil, las enfermedades infecciosas desatendidas, el HIV/SIDA, la tuberculosis y la malaria son consideradas prioritarias en ALC y son también objetivos de desarrollo del milenio (90,91) y sin embargo otros temas tuvieron mayor preponderancia. Un estudio previo que analizó la relación entre la carga de enfermedad y los ECA realizados en ALC encontró también una pobre correlación entre los temas prioritarios y aquellos investigados (92).

Por otra parte, las fuentes de financiación de los estudios fueron frecuentemente ambiguas o no estuvieron reportadas. En nuestra muestra, una proporción mayor de ECA fueron financiados por el sector público, mayoritariamente en Brasil. Sin embargo, encontramos diferencias estadísticamente significativas en la calidad del reporte de la información, siendo de mejor calidad aquellas que tuvieron financiamiento del sector público. Las causas de estas diferencias son variadas, incluyendo mejores estándares en el reporte del sector privado, mayores recursos y entrenamiento del personal (p. ej. varios ECA financiados por el sector público correspondían a tesis de maestría y doctorado de estudiantes) e incluso la existencia de sesgos, pues el 34% de los ECA no reportaron las fuentes de financiamiento. Es notorio también que los ECA

financiados por el sector público tuvieron periodos de seguimiento más cortos y menores tamaños muestrales.

Al evaluar la información acerca de los EC provenientes de ALC registrados en la ICTRP en 2010, se encontró que el 2,4% (23/950) estaban relacionados con mortalidad materna y de éstos el 65% fueron financiados por el sector público.

Algo similar ocurre cuando se evalúan los EC relacionados con HIV/SIDA, malaria, tuberculosis, dengue, lepra, leishmaniasis y enfermedades desatendidas, que suponen el 3,5% de los ECA registrados (33/950). Sin embargo, la proporción de EC financiados por el sector público es menor (46%) que los que recibieron financiación privada.

Characteristics of randomized trials published in Latin America and the Caribbean according to funding source

Journal:	<i>Clinical Trials: Journal of the Society for Clinical Trials</i>
Manuscript ID:	Draft
Manuscript Type:	Article
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Reveiz, Ludovic; Pan American Health Organization, Public Policies and Research, Health Systems Based on Primary Health Care Sangalang, Stephanie Glujevsky, Demian Pinzon, Carlos Asenjo Lobos, Claudia Cortes, Marcela Cañón, Martin Bardach, Ariel Cardona, Andres Bonfill, Xavier
Keywords:	Randomized controlled trials, Funding, Latin America and the Caribbean, Research and development, Health policy , Prioritization
Abstract:	<p>Background Few studies have assessed the nature and quality of randomized controlled trials (RCTs) in Latin America and the Caribbean. As a result, it is uncertain whether or not RCTs are being conducted in a way that facilitates innovation, improves health outcomes, and produces socioeconomic benefits for all.</p> <p>Purpose The aims of this study are to evaluate the characteristics of randomized controlled trials (RCTs) conducted in Latin America and the Caribbean (LAC) and to provide some recommendations for the improvement of regional health research systems to better promote public health.</p> <p>Methods A review of RCTs published in 2010 in which the author's affiliation was from LAC was performed in PUBMED and LILACS. Two reviewers independently extracted key data and assessed the risk of bias. The primary outcomes were risk of bias assessment and funding source.</p> <p>Results</p>

	<p>A total of 1,695 references were found in PubMed and LILACS databases, of which 526 were RCTs (N=73,513 participants). English was the dominant publication language (93%) and most of the RCTs were published in non-LAC journals (84.2%). Only five of the 19 identified countries accounted for nearly 95% of all RCTs conducted in the region. Brazil (70.9%) represented the greatest majority, followed by Mexico (10.1%), Argentina (5.9%), Colombia (3.8%), and Chile (3.4%). Few RCTs covered high priority areas like maternal health (6.7%) or infectious neglected diseases like HIV-tuberculosis-malaria (3.8%). A comparison sample of RCTs (n=358) was assessed for funding source: exclusively public (33.9%), private (e.g. pharmaceutical company) (14.4%), and other (e.g. mixed, NGO) (15.1%) funding sources; no reporting of funding source in 36.6% of RCTs. Overall assessments for risk of bias showed no statistically significant differences between RCTs and funding source. Statistically significant differences between RCTs and funding source (public vs. private and others) were detected in the study setting, trial registration, and conflict of interest reporting.</p> <p>Limitations The search was restricted to only two databases in 2010 and we only had access to published RCTs in which the available affiliation was declared from LAC. As a result, findings may not be representative of all RCTs published in LAC.</p> <p>Conclusion Assessing characteristics of RCTs conducted in LAC has provided greater insight into the state of health research in the area, highlighting both areas of progress and areas of disparity. Findings from this study indicate the need for more research on the characteristics of studies conducted and published in LAC to improve RCT reporting, adherence to international standards, and alignment with LAC research priorities.</p>

SCHOLARONE™
Manuscripts

Characteristics of randomized trials published in Latin America and the Caribbean according to funding source

Ludovic Reveiz¹, Stephanie Sangalang¹, Demian Glujovsky², Carlos Pinzon³, Claudia Asenjo Lobos⁴, Marcela Cortes⁵, Martin Cañón⁶, Ariel Bardach², Andres Felipe Cardona⁷, Xavier Bonfill⁸

¹Public Policies and Research for Health, Health Systems Based on Primary Health Care, Pan American Health Organization (PAHO), WDC, USA

²Argentine Cochrane Centre - IECS, Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy, Buenos Aires, Argentina

³Instituto de Investigaciones, Fundación Universitaria Sanitas, Bogotá, Colombia

⁴Centro Rehabilitación Oral Avanzada e Implantología (CRAI) Universidad de Concepción (Centro Adherido Chileno de la Red Cochrane Iberoamericana), Santiago de Chile, Chile

⁵Chilean Branch of the Iberoamerican Cochrane Network, Universidad Católica de la Santísima Concepción, Santiago de Chile, Chile

⁶Facultad de Medicina, Fundación Universitaria Sanitas, Bogotá, Colombia

⁷Grupo Oncología Clínica y Traslacional, Instituto de Oncología, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia

⁸Iberoamerican Cochrane Centre. IIB Sant Pau, CIBERESP. Universitat Autònoma de Barcelona, Spain.

Key Words: Randomized controlled trials; prioritization; funding; research and development; health policy; Latin America and the Caribbean.

ABSTRACT

Background

Few studies have assessed the nature and quality of randomized controlled trials (RCTs) in Latin America and the Caribbean. As a result, it is uncertain whether or not RCTs are being conducted in a way that facilitates innovation, improves health outcomes, and produces socioeconomic benefits for all.

Purpose

The aims of this study are to evaluate the characteristics of randomized controlled trials (RCTs) conducted in Latin America and the Caribbean (LAC) and to provide some recommendations for the improvement of regional health research systems to better promote public health.

Methods

A review of RCTs published in 2010 in which the author's affiliation was from LAC was performed in PUBMED and LILACS. Two reviewers independently extracted key data and assessed the risk of bias. The primary outcomes were risk of bias assessment and funding source.

Results

A total of 1,695 references were found in PubMed and LILACS databases, of which 526 were RCTs (N=73,513 participants). English was the dominant publication language (93%) and most of the RCTs were published in non-LAC journals (84.2%). Only five of the 19 identified countries accounted for nearly 95% of all RCTs conducted in the region. Brazil (70.9%) represented the greatest majority, followed by Mexico (10.1%), Argentina (5.9%), Colombia (3.8%), and Chile (3.4%). Few RCTs covered high priority areas like maternal health (6.7%) or infectious neglected diseases like HIV-tuberculosis-malaria (3.8%). A comparison sample of RCTs (n=358) was assessed for funding source: exclusively public (33.9%), private (e.g. pharmaceutical company) (14.4%), and other (e.g. mixed, NGO) (15.1%) funding sources; no reporting of funding source in 36.6% of RCTs. Overall assessments for risk of bias showed no statistically significant differences between RCTs and funding source. Statistically significant differences between RCTs and funding source (public vs. private and others) were detected in the study setting, trial registration, and conflict of interest reporting.

Limitations

The search was restricted to only two databases in 2010 and we only had access to published RCTs in which the available affiliation was declared from LAC. As a result, findings may not be representative of all RCTs published in LAC.

Conclusion

Assessing characteristics of RCTs conducted in LAC has provided greater insight into the state of health research in the area, highlighting both areas of progress and areas of disparity. Findings from this study indicate the need for more research on the characteristics of studies conducted and published in LAC to improve RCT reporting, adherence to international standards, and alignment with LAC research priorities.

INTRODUCTION

The science and technology divide between North and South continues to widen as research and the benefits of innovation are disproportionately generated and used by developed countries compared to developing countries. Although more investments in research and development (R+D) have recently been made in some Latin America and the Caribbean (LAC) countries like Brazil, no country has achieved the goal of allocating 2% of gross domestic product (GDP) to R+D (1). Science in Latin America has experienced growth in the past decade (i.e. the rate of world's scientific publications increased from 1.8% in 1991-1995 to 3.4% in 1999-2003; the growth in the numbers of Master Degrees and PhDs) and indicates a considerable effort to consolidate national systems of Science and Technology in the Region and to promote the development of R+D. One of the underlying causes of the growth in Latin American scientific activity is the increase in the number of Master degrees and Doctorates in science in some of the countries of the region. However, rates of scientific production and capacities are still low as compared to other regions and the relative impact of Latin American science is still below world averages (2,3). As previously pointed out by Hermes-Lima et al, there is a need to establish effective policies to increase not only the numbers of publications and highly educated researchers, but also to increase the competitiveness in terms of the quality and visibility of Latin American sciences (2). Research and development production in LAC is frequently deterred by constrained resources, lack of capacities, difficulties to accede information and brain-drain among others (2,3).

Also, few studies have assessed the nature and quality of scientific investigations, particularly randomized controlled trials (RCTs) in the region (4,5). As a result, it is uncertain whether or not RCTs in LAC are being conducted in a way that facilitates innovation, improves health outcomes, and produces socioeconomic benefits for all, especially marginalized groups whose access to innovative products and services has historically been limited (6-9). Although previous studies have assessed RCTs in countries located in different regions like Asia (10,11), Europe (12), and Sub-Saharan Africa (13), few have assessed RCTs in LAC (4,5). The lack of knowledge about the characteristics of the studies including their quality and the source of funding are policy problems for many reasons. At the individual level, it is problematic because of negative effects on producers and users of research such as ambiguity related to how to

conduct research and ensure that standards are being met; difficulty in securing and maintaining consistent funding sources; and the lack of certainty regarding the validity findings. At the population level, the lack of knowledge on research characteristics is challenging because of negative effects on health and innovation systems such as unequal resource allocation; ineffective research prioritization; decreased research capacity; lack of incentive to promote R+D in school curricula and in workplaces; decreased compensation for research professionals (giving them more reason to migrate and contribute to the brain drain). In addition, decision makers may not have the information needed to develop health policies that are based on sound evidence. If findings are based on low quality study designs, then they may or may not be reliable or valid. Other possible consequences are increased rates of mortality and morbidity due to a lack of knowledge to improve health service delivery. The health and social costs are significant considering that in 2000, for example, cancer mortality cost the public \$115.8 billion (14). On the other hand, RCTs have been effective in decreasing mortality rates (15). In addition, national research agendas frequently differ from private ones and there is an ongoing debate about which areas of research should receive public funding as well as in the amount of money that should be allocated. At the global level, the issue is problematic because of health disparities. Compared to developed regions, LAC has a higher maternal mortality ratio (MMR) and a higher under-five year's mortality rate (16). The issue is also a matter of human rights and social justice because some groups with the greatest needs are being excluded from R+D investments. The paradox is best described by the "10/90 Gap," in which less than 10% of annual research investments (\$160.3 billion in 2005) (17) are used to address the diseases that affect more than 90% of the world's poorest people (18).

The purpose of this study was to evaluate the characteristics of RCTs conducted in LAC according to funding source and provide recommendations for improving regional health research systems to better promote public health.

METHODS

1. Study Design

A review of RCTs in LAC published in 2010 was conducted using PubMed and LILACS. Databases were searched for articles that listed a first author or contact author whose affiliate institution was in LAC. A major limitation of geographic filters is that the search strategy (authors from LAC) only captures the affiliation of the main author or the contact author of the study (Appendix 1). Neither LILACS nor PUBMED allow having access to all author's affiliation. Consequently, we only had access to published RCTs in which the available affiliation was declared from LAC. A previous publication evaluating the prevalence of trial registration and comparing methodological characteristics between registered and non-registered RCT used the same set of trials (19).

2. Sample

2.1 Eligibility

Inclusion criteria: 1) published in print or published "ahead" electronically between January 1 and December 31, 2010; 2) published as an original article; 3) listed at least one author with some affiliation in a LAC institution; 4) involved human subjects or clusters of human subjects; 5) reported random assignment of study groups (explicitly using the word "random" or variations thereof); 6) conducted in at least one LAC country site. Exclusion criteria were: 1) identified duplicate RCTs; 2) published as secondary article in which study methods were not fully reported in this publication but were detailed in another publication; 3) lacked human subjects (e.g. randomization of extracted teeth, biopsies).

2.2 Selection of RCT reports

A structured search for identifying RCTs was conducted; the search strategy involved PubMed (Appendix 1) and LILACS (using filter as proposed by BIREME's webpage <http://lilacs.bvsalud.org/>) databases. Specific filters for country and language were not used. Titles and abstracts from references were identified and screened. When there was uncertainty, the full paper was obtained to determine inclusion.

2.3 Data extraction

Two reviewers extracted data from full papers of abstracts about RCTs that were deemed appropriate for inclusion. They assessed the risk of bias using an instrument described in the

Cochrane Collaboration Handbook (20). The assessment instrument was evaluated during a pilot test by all assessors. Disagreements were resolved by a third reviewer. Taking into account the amount of work and resources required to assess the risk of bias of all studies, a representative random sample was analyzed.

3. Outcomes

The primary outcomes were: risk of bias measured by the instrument proposed by the Cochrane Collaboration (20) and funding source. Secondary outcomes were: publication language, first author or contact author affiliation country, intervention type, follow up, scope, study setting (country, multinational, multi-center), sample size, sex (of subject), ethical considerations, and conflict of interest.

4. Criteria for establishing categories

RCTs were categorized according to funding source: public, private, or other. This categorization was based on findings from previous studies about corporate influence on health, which noted the importance of identifying research funding sources (21-23).

5. Statistical analysis

A descriptive analysis of all evaluated articles was performed using SPSS version 17.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA). In order to assess differences according to the Risk of Bias instrument, the number and proportion of reports describing each item was calculated. Chi square (X^2) statistics and 2-tailed Fisher exact tests were used to examine the significance of the association between categorical variables. The Holm-Bonferroni method for multiple testing procedures was used (24). A difference was considered to be statistically significant when $P \leq 0.05$.

RESULTS

A total of 1,695 references were found in the PubMed and LILACS databases, of which 526 were RCTs (N=73.513 participants) that were included and analyzed in this study. An average of 139.8 participants (SD=284.53) were recruited in each trial. English was the dominant publication language (93%), followed by Spanish (3.4%) and Portuguese (2.9%). Most of the

RCTs were published in non-LAC journals (84.2%). Authors' affiliate institutions were in 19 LAC countries. However, just five of the 19 countries accounted for nearly 95% of all RCTs conducted in the region. Brazil (70.9%) represented the greatest majority, followed by Mexico (10.1%), Argentina (5.9%), Colombia (3.8%), and Chile (3.4%). Few RCTs covered high priority areas like maternal health (6.7%) or infectious neglected diseases/HIV/tuberculosis/malaria (3.8%). Nine studies (1.7%) were cluster RCTs and 20 (3.8%) focused on pharmacology (i.e. bioequivalence, pharmacokinetics, pharmacodynamics, bioavailability). A flow diagram of the process for identifying and selecting studies for analysis is shown in Figure 1.

A comparison sample of RCTs (n=358) was assessed for select characteristics:

1. Primary outcomes

1.1 Funding. Source of funding was not reported in 36.6% of RCTs. When funding was reported, the most frequent sources were: exclusively public (33.9%), private (e.g. pharmaceutical company) (14.4%), and other (e.g. mixed, NGO) (15.1%). The most frequent public funding sources were in Brazil: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), and Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

1.2 Risk of bias. Overall assessments for risk of bias showed no statistically significant differences ($P>0.05$) between RCTs and funding source. Publicly funded RCTs had the following overall assessment for risk of bias scores: low (24.7%), unclear (58.4%), and high (16.9%). Non-publicly funded RCTs had the following overall assessment for risk of bias scores: low (36.9%), unclear (52.6%), and high (10.5%). Areas where publicly and non-publicly funded RCTs differed significantly were in the "high" and "unclear" categories of the Free of Selective Reporting assessment. High-scoring publicly funded RCTs had a 22.1% risk for bias compared to high-scoring non-publicly funded RCTs which had a 7.9% risk ($P<0.05$). Unclear-scoring publicly funded RCTs had a 76.6% risk for bias compared to unclear-scoring non-publicly funded RCTs which had 89.55% risk ($P<0.05$).

Statistically significant differences between RCTs and funding source were detected in the following characteristics: study setting, trial registration, and conflict of interest reporting. These will be explained below in more detail along with other RCT characteristics.

2. Secondary outcomes

2.1 Trial registration: Statistically significant differences ($P= 0.0164$) were detected in trial registration status depending on funding source: 20.8% of publicly funded RCTs compared to 35.5% of non-publicly funded RCTs. Similarly, significant differences ($P= 0.0224$) were detected in prospective trial registration status depending on funding source: 3.9% of publicly funded RCTs compared to 11.8% of non-publicly funded RCTs.

2.2 Scope, setting, and subjects. The scope of RCTs covered the following specialty areas: dentistry (10.6%), gynecology-obstetrics (8.7%), anesthesia (5.61%), cardiology (5.9%), and infectious diseases (5.5%). The setting of most RCTs was one country and one center only. Multinational (7.7%) and multi-center (12.1%) RCTs were less common, although differences between publicly and non-publicly funded RCTs that were multinational ($P<0.001$) and multi-center ($P<0.0001$) were statistically significant. About one-tenth of RCTs (10.5%) were co-authored by foreigners (most frequently from the USA, Canada and European countries). More than half of all participants (57.4%) were female and 17% of RCTs involved children less than 18 years old. More than $\frac{3}{4}$ of RCTs (75.4%) recruited males and females while 5.2% and 19.4% of RCTs recruited exclusively males or females respectively. Sex/gender analysis (e.g. subgroup, multivariate) was performed in 6.8% of RCTs.

2.3 Intervention and follow up. The most frequent intervention types involved drugs (48.3%), followed by procedures (23.2%), behavior modification, education, counseling (10.1%), vaccines (3.1%), and devices (2.8%). The most frequent follow up period, accounting for nearly $\frac{3}{4}$ (72%) of all RCTs was short term: less than one month (38%) and 1-6 months (39%). Only 15 (4.2%) RCTs had a follow up period longer than three years.

2.4 Ethics and conflicts of interest. Nearly all RCTs reported an informed consent process (92.2%) and even more reported approval by an ethics review committee (94.7%). The presence of conflict of interest statements differed significantly ($P<0.001$) between publicly and non-publicly funded RCTs. Although 42.2% of RCTs contained no declaration whatsoever, those that

did were mostly non-publicly funded (35.5%). Less than half (46.9%) of all RCTs contained an author's declaration of no conflict of interest. Of note, 10.9% of RCTs affirmatively declared conflict of interest.

DISCUSSION

Main findings

Assessing characteristics of RCTs conducted in LAC has provided greater insight into the state of health research in the area, highlighting both areas of progress and areas of disparity. First, Brazilian researchers were by far the dominant actors, producing more than 70% of all RCTs in LAC in our sample. Of note, the population of Brazil represents roughly one third of the total population of LAC (25). Second, the selection of health topics for RCTs does not completely correspond to regional health priorities (26) as described in the Health of the Americas 2007 publication (27). Maternal health and infectious neglected diseases, like HIV/AIDS, TB, and malaria, have been identified as high priority health issues to address in LAC. They are also Millennium Development Goals (MDGs) defined by the United Nations (16). Yet they are not being studied in RCTs conducted in LAC as frequently as expected (28). A previous study analyzing the relationship between the global burden of disease and RCTs conducted in Latin America also found a poor correlation (29). Third, the nature of RCT funding in LAC is sometimes ambiguous or not reported. When it is, most RCTs are found to be publicly funded. However, RCTs funded by private or mixed sources are characterized differently (often reporting more information compared to publically funded RCTs) in terms of study setting, trial registration status, and conflict of interest declaration. Differences between publicly and non-publicly funded RCTs in these key areas were found to be statistically significant.

Fourth, the reporting of RCTs is inconsistent. While the amount of reporting about ethics and informed consent was high, the amount of reporting about other important information remains lacking. For example, not enough reporting is done about funding source and declaration of conflict of interest. Fifth, the methodology of RCTs is variable. For example, it is uncertain whether appropriate measures are taken to decrease bias or limit threats to validity. Most RCTs had short-term follow up periods, so little is known about long-term effects of research. Though no statistically significant differences were found in RCT funding source and risk of bias, the

most frequent score for all RCTs assessed was “unclear,” regardless of assessment type. In addition, differences between study subjects are not always accounted for. More women than men subjects, and more adults than children (less than 18 years old), were involved in RCTs. Few RCTs report information about gender analysis. Therefore, it is uncertain whether or not findings from RCTs could be generalized to the rest of the population.

Health policy implications

Findings from this review of the literature indicate the need for more research on the characteristics of studies from LAC. For example, it is important to better understand RCT reporting, adherence to international standards, and alignment with LAC research priorities. Strengthening research systems is also a key component of the Pan American Health Organization Policy on Research for Health aimed at fostering best practices and enhanced standards for research (30). Implications for health policy include: implementing and developing guidelines for monitoring and evaluating RCT reporting; developing strategies to improve adherence to international reporting standards; promoting intra-regional, South-South collaboration through knowledge sharing, networking, participating in conferences, and co-writing articles for publication. Another study that provided a geographic overview of clinical cancer research indicates that multinational collaboration is increasing (31). Other health policy implications include: creating reliable funding streams for strengthening national health research systems and addressing regional health research priorities; promoting early registration of RCTs; promoting training and education in science and technology; providing incentives for innovation. Ultimately, the main implications for health policy are: 1) to facilitate the translation of research activity into tangible outputs of innovation (e.g. products, services, therapies, patents, publications) and 2) to promote the development and implementation of policy that is based on sound research evidence. The impact of LAC science is still below world averages and indicates the need to establish effective policies to enhance competitiveness in terms of quality and international recognition (2,3)

Although progress has been made in several areas, many gaps in knowledge remain. These gaps, if not addressed promptly and effectively, can become problem areas with severe consequences for the health and socioeconomic development of LAC countries. Perhaps the most serious consequence is the decreased capacity to conduct research and translate knowledge into

innovation (32). This hurts not only research producers and users but also many marginalized groups who are in desperate need of access to basic care, never mind innovative products and services.

Strengths and limitations

The search was restricted to only two databases and one calendar year. In addition, we only had access to published RCTs in which the available affiliation was declared from LAC. As a result, findings may not be representative of all RCTs published in LAC. We based results on a structured search strategy to identify articles and we included two reviewers to assess and extract data, with a third reviewer available to resolve any conflicts. The study used explicit inclusion and exclusion criteria and applied a formal measurement tool to assess risk of bias. Ultimately, the strength of this study lies in its unique contribution to the field. Previously, little was known about the characteristics of RCT in LAC.

CONFLICT OF INTERESTS

The authors declare that they do not have any conflict of interest. The views expressed by authors reflect their personal expert views and do not necessarily reflect the official position or policy of their employers. Ludovic Reveiz is a PhD candidate at the Universitat Autònoma de Barcelona. Stephanie Sangalang contributed to the project during her internship at the Pan-American Health Organization.

AUTHOR'S CONTRIBUTION STATEMENT

Searching for studies (contribution from all)

Extracting data from trials (contribution from all)

Evaluating and summarizing data (LR, AFC)

Carry out analysis (LR, AFC)

Interpretation data (contribution from all)

Draft final review (contribution from all)

FUNDING

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

ACKNOWLEDGEMENT

We are grateful to Daniel Comande for his assistance with trials search and to Omar Sued from the Pan American Health Organization for his helpful commentaries.

REFERENCES

1. Landriault, E. & Matlin, S. (Eds.) (2009). Monitoring financial flows for health research 2009. Global Forum for Health Research. Available at: http://www.globalforumhealth.org/layout/set/print/content/download/7330/47593/file/MF_Fen_web.pdf (Accessed July 2011).
2. Hermes-Lima M, Santos NCF, Alencastro ACR, Ferreira ST. Whither Latin America? Trends and Challenges of Science in Latin America. *IUBMB Life*, 59(4 – 5): 199 – 210, April –May 2007.
3. Hermes-Lima M, Alencastro AC, Santos NC, Navas CA, Belebony RO. The relevance and recognition of Latin American science. Introduction to the fourth issue of CBP-Latin America. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*. 2007 Jul-Aug;146(1-2):1-9
4. de Souza RF, Chaves Cde A, Nasser M, Fedorowicz Z. A quantitative and qualitative evaluation of reports of clinical trials published in six Brazilian dental journals indexed in the Scientific Electronic Library Online (SciELO). *J Appl Oral Sci*. 2010;18(2):104-9.
5. Manríquez M J, Valdivia C G, Rada G G, Letelier S LM. Critical assessment of randomized controlled trials published in biomedical Chilean journals. *Rev Med Chil*. 2005;133(4):439-46.
6. Kuang-Yao Pan W, Erlie, C, Bilborrow R. Morbidity and mortality disparities among colonist and indigenous populations in the Ecuadorian Amazon. *Soc Sci Med* (2010).;70(3):401-11. Epub 2009 Nov 10.
7. LeMarchand G. (Ed.) (2010). *Sistemas nacionales de ciencia, tecnología e innovación en America Latina y el Caribe*. UNESCO. Available at:

<http://www.unesco.org.uy/institucional/fileadmin/ciencias%20naturales/Políticas%20Científicas/EYDPCALC-Vol-1.pdf> (Accessed 15 July 2011).

8. Reyes-Morales, H., Gómez-Dantés, H., Torres-Arreola Ldel, P., Tomé-Sandoval, P., Galván-Flores, G., & Gutiérrez-Trujillo, G. Health needs in marginalized urban areas in Mexico. *Rev Panam Salud Publica*.2009;25(4):328-36.
9. Wheby G, Murray J, McCarthy A, Castilla E. Racial Gaps in Child Health Insurance Coverage in Four South American Countries: The Role of Wealth, Human Capital, and Other Household Characteristics. *Health Serv Res* 2011. doi: 10.1111/j.1475-6773.2010.01225.x.
10. Chen Y, Li J, Ai C, Duan Y, Wang L, Zhang M, Hopewell S. Assessment of the quality of reporting in abstracts of randomized controlled trials published in five leading Chinese medical journals. *PLoS One* 2010.;5(8):e11926
11. Uetani K, Nakayama T, Ikai H, Yonemoto N, Moher D. Quality of reports on randomized controlled trials conducted in Japan: evaluation of adherence to the CONSORT statement. *Intern Med* 2009;48(5):307-13.
12. Galandi D, Schwarzer G, Antes G. The demise of the randomised controlled trial: bibliometric study of the German-language health care literature, 1948 to 2004. *BMC Med Res Methodol* 2006; 6;6:30.
13. Isaakidis P, Ioannidis J. Evaluation of cluster randomized controlled trials in Sub-Saharan Africa. *Am J Epidemiol* 2003;1;158(9):921-6.
14. Bradley C, Yabroff K, Dahman B, Feuer E, Mariotto A, Brown M. Productivity costs of cancer mortality in the United States: 2000-2020. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(24):1763-70.
15. Severe P, Juste MA, Ambroise A, Eliacin L, Marchand C, Apollon S, et al. Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. *N Engl J Med* 2010; 363(3):257-65
16. United Nations (2011). *The Millennium Development Goals Report 2011*.
17. Burke, M.A. & Matlin, S. (2008). *Monitoring Financial Flows for Health Research 2008*. Global Forum for Health Research.
18. Viergever R, Olifson S, Ghaffar A, Terry R. A checklist for health research priority setting: nine common themes of good practice. *Health Research Policy and Systems* 2010; 8:36.

19. Reveiz L, Bonfill X, Glujovsky D, Pinzon CE, Asenjo-Lobos C, Cortes M, Canon M, Bardach A, Comandé D, Cardona AF. Trial registration initiative in Latin America and the Caribbean's: a study of randomized controlled trials published in 2010. [conditionally accepted for publication in the Journal Clinical Epidemiology]
20. Higgins JPT, Green S, editors. (2009) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.1. The Cochrane Collaboration. Available from www.cochrane-handbook.org. Accessed in July 30, 2011.
21. Etter J, Burri M, Stapleton J. The impact of pharmaceutical company funding on results of randomized trials of nicotine replacement therapy for smoking cessation: a meta-analysis. *Addiction* 2007;102(5):815-22.
22. Jones R, Younie S, Macallister A, Thornton J. A comparison of the scientific quality of publicly and privately funded randomized controlled drug trials. *J Eval Clin Pract* 2010.;16(6):1322-5. doi: 10.1111/j.1365-2753.2009.01335.x.
23. Montgomery J, Byerly M, Carmody T, Li B, Miller D, Varghese F, Holland R. An analysis of the effect of funding source in randomized clinical trials of second generation antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Control Clin Trials* 2004;25(6):598-612
24. Holm S. A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scand J Stat* 1979;6:65e70.
25. The World Bank (2010). Latin America and the Caribbean, population total. Available from <http://data.worldbank.org/region/LAC> . Accessed in July 30, 2011.
26. Alger J, Becerra-Posada F, Kennedy A, Martinelli E, Cuervo LG; Grupo Colaborativo de la Primera Conferencia Latinoamericana de Investigación e Innovación para la Salud. National health research systems in Latin America: a 14-country review. *Rev Panam Salud Publica*. 2009;26(5):447-57
27. The Pan American Health Organization (PAHO) (2007/8?). Agenda de Salud para las Américas 2008-2017 expresa compromiso y consenso panamericano. Retrieved 08/09, 2011, from <http://www.paho.org/hia/documentos/Esp/HIAComunicadoDePrensa07.pdf>
28. Moran M, Guzman J, Ropars A-L, McDonald A, Jameson N, et al. Neglected Disease Research and Development: How Much Are We Really Spending? *PLoS Med* 2009;6(2): e1000030. doi:10.1371/journal.pmed.1000030
29. Perel P, Miranda JJ, Ortiz Z, Casas JP. Relation between the Global Burden of Disease and Randomized Clinical Trials Conducted in Latin America Published in the Five Leading Medical Journals. *PLoS ONE*. 2008; 3(2): e1696.

30. Pan American Health Organization. Policy on Research for Health. Washington, D.C.: OPS; 2009 (Document CD49/10). Available at <http://new.paho.org/hq/dmdocuments/PolicyResearchHealthENG.pdf>. Accessed in July 30, 2011.
31. Saad ED, Mangabeira A, Masson AL, Prisco FE. The geography of clinical cancer research: analysis of abstracts presented at the American Society of Clinical. *Annals of Oncology* 21: 627–632, 2010
32. DeMets DL, Califf RM. A Historical Perspective on Clinical Trials Innovation and Leadership Where Have the Academics Gone? *JAMA* 2011;305(7):713-14

For Peer Review

Appendix 1. Search strategy

((randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR randomly [tiab]) NOT (animals [mh] NOT (humans [mh] AND animals [mh]))) AND (Latin america* [ad] OR South America* [ad] central America* [ad] OR caribbean* [ad] OR Anguilla [ad] OR Antigua and Barbuda [ad] OR Argentina [ad] OR Aruba [ad] OR Bahamas [ad] OR Barbados [ad] OR Belize [ad] OR Bermuda [ad] OR Bolivia* [ad] OR Brazil* [ad] OR brasil* [ad] OR British Virgin Islands [ad] OR Cayman Islands [ad] OR Chile* [ad] OR Colombia* [ad] OR Costa Rica [ad] OR Cuba [ad] OR Dominica [ad] OR Dominican Republic [ad] OR El Salvador [ad] OR Ecuador [ad] OR French Guiana [ad] OR Grenada [ad] OR Guadalupe [ad] OR Guatemala [ad] OR Guyana [ad] OR Haiti [ad] OR Honduras [ad] OR Jamaica* [ad] OR Martinique [ad] OR Mexico [ad] OR Montserrat [ad] OR Netherlands Antilles [ad] OR Nicaragua [ad] OR Panama [ad] OR Paraguay [ad] OR Peru [ad] OR Puerto Rico [ad] OR Saint Kitts and Nevis [ad] OR Saint Lucia [ad] OR Saint Vincent and the Grenadines [ad] OR Suriname [ad] OR Trinidad and Tobago [ad] OR Uruguay* [ad] OR Venezuela [ad] OR el Valle [ad] OR Saint John's [ad] OR Buenos Aires [ad] OR Oranjestad [ad] OR Nassau [ad] OR Bridgetown [ad] OR Belmopán [ad] OR sucre [ad] OR la paz [ad] OR Brasilia [ad] OR sao paulo [ad] OR rio de janeiro [ad] OR belo horizonte [ad] OR Maceió [ad] OR manaus [ad] OR Goiânia [ad] OR belem [ad] OR porto alegre [ad] OR Florianópolis [ad] OR George Town [ad] OR santiago [ad] OR valparaiso [ad] OR Concepción [ad] OR temuco [ad] OR bogota [ad] OR cali [ad] OR medellin [ad] OR barranquilla [ad] OR san jose [ad] OR la habana [ad] OR Santo Domingo [ad] OR San Salvador [ad] OR Quito [ad] OR guayaquil [ad] OR Saint George's [ad] OR port au prince [ad] OR Tegucigalpa [ad] OR Kingston [ad] OR Willemstad [ad] OR managua [ad] OR asuncion [ad] OR lima [ad] OR San Juan [ad] OR Santo Domingo [ad] OR Kingstown [ad] OR Marigot [ad] OR Castries [ad] OR Paramaribo [ad] OR Montevideo [ad] OR Caracas [ad] OR Road Town [ad] OR Mexicali [ad] OR Tuxtla Gutiérrez [ad] OR chihuahua [ad] OR Guanajuato [ad] OR guadalajara [ad] OR toluca [ad] OR morelia [ad] OR Monterrey [ad] OR puebla [ad] OR argentinean [ad] OR mexican [ad] OR bolive* [ad] OR costaric* [ad])

Table 1. Characteristics of RCTs according to reported type of funding*.

Characteristic	Public (received exclusively or partially public funding) (N=154)	Others** (N=76)	Significance
Multinational	5 (3.3%)	18 (23.7%)	P= 0.001
Multicenter	21 (13.6%)	27 (35.5%)	P= 0.0001
Infectious diseases such as neglected, HIV, Malaria, Tuberculosis	14 (9.1%)	2 (2.6%)	Ns
No report of ERC approval	7 (4.6%)	3 (4.0%)	Ns
No report of Informed consent	9 (5.8%)	5 (6.6%)	Ns
Children	27 (17.5%)	12 (15.8%)	Ns
Conflict of interest reporting	8 (5.2%)	27 (35.5%)	P = 0.0001
Trial registration	32 (20.8%)	27 (35.5%)	P= 0.0164
Prospective trial registration	6 (3.9%)	9 (11.8%)	P= 0.0224
Sample size > 100 participants	37 (24%)	27 (35.5%)	P= 0.0671
Follow-up longer than 6 months	35 (22.7%)	23 (30.3%)	Ns
Pharmacological intervention	79 (51.3%)	41 (54.0%)	Ns

* RCTs not reporting the type of funding were excluded from the analysis

** Includes private, NGO

Table 2. Risk of bias assessment of RCTs according to reported type of funding*.

Characteristic	Public (received exclusively or partially public funding) (N=154)	Others** (N=76)	Significance
<i>Sequence generation</i>			
High	71 (46.1%)	42 (55.3%)	Ns
Unclear	80 (51.9%)	32 (42.1%)	Ns
No	3 (2.0%)	2 (2.6%)	Ns
<i>Allocation concealment</i>			
High	49 (31.8%)	34 (44.4%)	Ns
Unclear	93 (60.4%)	38 (50%)	Ns
No	12 (7.8%)	4 (5.3%)	Ns
<i>Blinding of participants, personnel, and outcome assessors</i>			
High	70 (45.5%)	35 (46.1%)	Ns
Unclear	62 (40.2%)	34 (44.7%)	Ns
No	22 (14.3%)	7 (9.2%)	Ns
<i>Incomplete outcome data and Withdrawals</i>			
High	113 (73.4%)	55 (72.4%)	Ns
Unclear	23 (14.9%)	16 (21.1%)	Ns
No	18 (11.7%)	5 (6.6%)	Ns

<i>Free of selective reporting</i>			
High	34 (22.1%)	6 (7.9%)	P<0.05
Unclear	118 (76.6%)	68 (89.5%)	P<0.05
No	2 (1.3%)	2 (2.6%)	Ns
<i>Other sources of bias and Commentaries</i>			
High	95 (61.7%)	49 (64.5%)	Ns
Unclear	42 (27.3%)	22 (28.9%)	Ns
No	17 (11.0%)	5 (6.6%)	Ns
<i>Overall assessment</i>			
High	26 (16.9%)	8 (10.5%)	Ns
Unclear	90 (58.4%)	40 (52.6%)	Ns
Low	38 (24.7%)	28 (36.9%)	Ns

- Anexo 2: Otras publicaciones del autor relacionadas con el tema de la tesis

1. Reveiz L, Cardona AF, Ospina EG. Clinical trial registration. N Engl J Med. 2005;352(2):198-9.
2. Reveiz L, Delgado MB, Urrutia G, Ortiz Z, Garcia Dieguez M, Marti-Carvajal A et al. The Latin American Ongoing Clinical Trial Register (LATINREC). Rev Panam Salud Publica. 2006;19(6):417-22.
3. Reveiz L, Cardona AF, Ospina EG, de Aguiar S. An e-mail survey identified unpublished studies for systematic reviews. J Clin Epidemiol. 2006;59(7):755-8.
4. Reveiz L, Krleža-Jeric K, Chan AW, De Aguiar S. Do trialists endorse clinical trial registration? Survey of a PubMed sample. Trials. 2007;8:30.
5. Reveiz L, Cuervo LG. Implementación de la iniciativa de registro de ensayos clínicos. Rev Col Anest. 2011;39(1):21-26.
6. Krleža-Jerić K, Lemmens T, Reveiz L, Cuervo LG, Bero LA. Prospective registration and results disclosure of clinical trials in the Americas: a roadmap toward transparency. Rev Panam Salud Publica. 2011;30(1):87-96.
7. Reveiz L, Saenz C, Murasaki RT, Cuervo LG, Ramalho L. Avances y retos en el registro de ensayos clínicos en América Latina y el Caribe. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2011;28(4):676-81.
8. White L, Ortiz Z, Cuervo LG, Reveiz L. Clinical trial regulation in Argentina: overview and analysis of regulatory framework, use of existing tools, and

researchers' perspectives to identify potential barriers. Rev Panam Salud Publica 2011;30(5):445-452.

9. Reveiz L, Saenz C. El registro de ensayos clínicos en el marco del consentimiento informado: aplicando la declaración de Helsinki. Rev Med Hondur 2011;79(4):213-14.