



Investigación clínica y bioética

Transparencia en la investigación clínica: registro de los ensayos clínicos y publicación de resultados

Transparency in clinical research: registration of clinical trials and publication of results

Clara Pérez-Mañá^{a,b,c}, Carola Llonch^{a,c} y Magí Farré^{a,b,c,*}^aGrupo de Investigación Clínica en Farmacología Humana y Neurociencias, Instituto de Investigación Hospital del Mar-IMIM, Parc de Salut Mar, Barcelona, España^bDepartamento de Farmacología, Terapéutica y Toxicología, Universitat Autònoma de Barcelona, Cerdanyola del Vallès, Barcelona, España^cUnidades Centrales de Investigación Clínica en Ensayos Clínicos IMIM-Hospital del Mar, Consorcio de Apoyo a la Investigación Biomédica en Red (CAIBER), Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 20 de junio de 2012

Aceptado el 28 de junio de 2012

On-line el 14 de septiembre de 2012

Introducción

Existe desde hace tiempo una preocupación sobre la publicación de los resultados de los ensayos clínicos (EC) con medicamentos y de otras investigaciones con o sin estos. La publicación selectiva de resultados positivos o su divulgación parcial provoca, en parte, el llamado sesgo de publicación. Además, se conoce que los datos publicados en las revistas tienden a sobreestimar la eficacia de los tratamientos y a minimizar sus efectos adversos. La revisión de las evidencias publicadas puede estar sesgada por estos motivos y conducir a la toma de decisiones erróneas^{1,2}.

Una de las soluciones propuestas para evitar este sesgo es hacer obligatorio el registro previo y la publicación de los EC realizados. Hace al menos 30 años se propuso por primera vez el registro de los EC, tanto para aumentar el reclutamiento de pacientes como para evitar dicha infrapublicación^{3–5}. Lamentablemente no se promovió su uso hasta que saltaron a los medios de comunicación casos evidentes de mala práctica científica^{6,7}.

En los últimos años, el registro de los datos clave del protocolo de los EC ha pasado de ser una obligación moral hacia los sujetos participantes y la sociedad, a ser una obligación legal que pretende aumentar la confianza pública en este tipo de estudios. La última novedad es exigir también la publicación de los resultados en bases de datos^{8,9}, independientemente de si posteriormente se publicarán en una revista científica o de si favorecen o no al tratamiento en estudio. Todavía existen obstáculos para lograr un registro sistemático de todos los EC. Al margen de cumplir con obligaciones éticas y legales, los registros pueden tener otras utilidades.

Aspectos históricos, éticos y legales

En EE. UU. el registro de los EC está regulado por ley desde 1997, mediante el *Food and Drug Administration Modernization Act*¹⁰. Esta ley obliga a los promotores a dar acceso público a la información de los EC con fármacos, incluidos productos biológicos, para tratar trastornos o enfermedades graves o que amenacen a la vida, que vayan a ser evaluados por la FDA, en un plazo de 21 días tras la inclusión del primer paciente. Los *National Institutes of Health* desarrollaron en el año 2000 el registro *ClinicalTrials.gov* para cumplir con dicho cometido (a fecha 02-05-2012 contiene datos de 125.227 EC y otros estudios de 179 países).

Paralelamente, en Europa, en 1998, la compañía editorial *Current Controlled Trials Ltd*, con el respaldo del *Medical Research Council* y el Programa de Investigación y Desarrollo del Sistema Nacional de Salud Británico, creó la página web www.controlled-trials.com, que permite el acceso al *International Standard Randomised Controlled Trial Number* (ISRCTN), un número de identificación único para cada EC, y al metarregistro mRCT, creado para fomentar el intercambio de información sobre EC realizados en todo el mundo¹¹.

La primera política a nivel internacional apareció en 2004 cuando el *International Committee of Medical Journals Editors* (ICMJE) propuso el registro de los EC, previo al inicio del reclutamiento de pacientes, como requisito para considerar la publicación en sus revistas^{12,13}. El registro utilizado para ello debía ser accesible al público de forma gratuita, electrónico, abierto, manejado por una organización sin ánimo de lucro y con un mecanismo que asegurara la validez de los datos registrados. A consecuencia de ello *ClinicalTrials.gov* aumentó espectacularmente su número de entradas¹³. Actualmente el ICMJE solicita el registro

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mfarre@imim.es (M. Farré).

Tabla 1
Registros primarios de la plataforma de la Organización Mundial de la Salud

Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR); www.anzctr.org.au
Brazilian Clinical Trials Registry (ReBec); www.ensaioclinicos.gov.br
Chinese Clinical Trial Registry (ChiCTR); www.chictr.org/(S(slvzh245mdw3vcb5nmg0kqna))/Default.aspx
Clinical Research Information Service (CRiS) Republic of Korea; http://cris.nih.go.kr/cris/index.jsp
Clinical Trials Registry India (CTRI); http://ctri.nic.in/Clinicaltrials
Cuban Public Registry of Clinical Trials (RPCEC); http://registroclinico.sld.cu
EU Clinical Trials Register (EU-CTR); https://www.clinicaltrialsregister.eu
German Clinical Trials Register (DRKS); drks-neu.uniklinik-freiburg.de/drks_web
Iranian Registry of Clinical Trials (IRCT); www.irct.ir
International Standard Randomized Controlled Trial Number Register (ISRCTN Register); www.isrctn.org
Japan Primary Registries Network (JPRN); rctportal.niph.go.jp
The Netherlands National Trial Register (NTR); www.trialregister.nl/trialreg/index.asp
Pan African Clinical Trial Registry (PACTR); www.pactr.org
Sri Lanka Clinical Trials Registry (SLCTR); www.slctr.lk

de todos los estudios de intervención de cualquier fase y localización geográfica.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera el registro de los EC una obligación científica, ética y moral. En 2005 creó la *International Clinical Trials Registry Platform*, garantizando que quienes tomaran decisiones en salud tuvieran acceso a una visión completa de la investigación. Esta plataforma incluye registros primarios (cualquier EC, manejados por organizaciones sin ánimo de lucro) y registros acompañantes (EC de áreas restringidas de conocimiento, algunos de empresas privadas). Los primarios cumplen con los requisitos del ICMJE (tabla 1). La OMS también propuso el uso del *Universal Trial Number* para identificar los estudios y definió un número de campos mínimo a registrar¹⁴. En la Declaración de Ottawa de 2004 se recomendaron algunos campos más¹⁵.

En 2007 la ley *Food and Drug Amendments Act*⁸ amplió la obligación de registro a todos los EC aplicables (excluyendo fase I y viabilidad de dispositivos) de fármacos, productos biológicos y dispositivos sujetos a la regulación de la FDA. Esta ley exigía por primera vez la publicación de los resultados de los EC y de los acontecimientos adversos en *ClinicalTrials.gov* con un plazo de 12 meses tras su finalización. Al poco tiempo surgieron bases de datos de resultados de obligada cumplimentación¹⁶.

La Declaración de Helsinki de 2008 incorporó como requisito ético el registro de los EC antes del reclutamiento del primer paciente, promoviendo así el registro de los EC evaluados por un Comité Ético de Investigación. Además, incluye la obligación moral de publicar los resultados¹⁷. Esta obligación de publicación se recoge también en la legislación española de EC con medicamentos y productos sanitarios.

Finalmente, el 22 de marzo de 2011 entró en funcionamiento en Europa el Registro Europeo de EC, *EU Clinical Trials Register* o EU-CTR (el 02-05-2012 contiene datos de 17.775 EC)¹⁸. Las agencias nacionales de medicamentos obtienen los datos del registro directamente del promotor y son las encargadas de gestionarlos. Esta información es parte de los requisitos administrativos a cumplimentar durante el proceso de solicitud de aprobación de un EC. Este registro permite el acceso público a información de EC de intervención con medicamentos realizados en adultos (fases II-IV) en el área económica europea, así como de todos los EC en niños realizados en Europa o bien en terceros países si forman parte de Planes de Investigación Pediátrica. La información de EU-CTR proviene directamente de la base de datos EudraCT (creada en respuesta a la Directiva de Ensayos Clínicos 2001/20/EC¹⁹ y, hasta el momento, confidencial). El EU-CTR responde a los cambios introducidos por la legislación en 2004²⁰, en la que se estableció la

creación de una base de datos de acceso público, y por el Reglamento europeo sobre medicamentos para uso pediátrico⁹. El número EudraCT, a su vez, permite identificar los EC y se debe obtener previo a la solicitud de aprobación por parte de una agencia reguladora.

En España, el Real Decreto 223/2004 especificaba que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicaría cierta información sobre los estudios en su página web²¹. Posteriormente se exigió al promotor publicar los resultados de los EC, autorizando en su defecto a la agencia cuando se tratara de datos que permitieran concluir modificaciones en el perfil de seguridad o eficacia de los medicamentos²².

Finalmente, la Declaración CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) es otra iniciativa destacable que ha contribuido a mejorar las publicaciones de EC, en este caso en las revistas²³.

Por todo lo dicho se puede definir el registro como una base de datos que contiene entradas con información básica sobre las características de los EC (resumen del protocolo e información sobre el reclutamiento). Registrar un EC consiste en poner a disposición del público esta información básica desde el inicio del estudio^{24,25}.

Por otro lado, las bases de datos de resultados de EC contienen un resumen de los resultados de los mismos²⁶.

Algunos registros están incorporando un acceso directo a las bases de datos de resultados, de modo que ambos tipos de información de un EC son accesibles desde una misma página web.

Principales registros, bases de datos de resultados y sus características

Existen diferentes tipos de registros en función del promotor (público o privado), de la temática de los estudios (generales o específicos para una enfermedad) y según la información que contienen de los EC. Algunos registros son de obligado cumplimiento, como el *ClinicalTrials.gov* o el EU-CTR. Otros registros son meros repositorios.

Es importante destacar que la cumplimentación del EU-CTR no supone un esfuerzo adicional a los promotores/investigadores españoles o europeos más allá de facilitar los datos que las agencias requieren para la aprobación de un EC. Al ser un registro aceptado por la OMS no es necesario tampoco el uso adicional de otros registros.

En la tabla 2 proponemos una posible clasificación de los registros individuales, plataformas de registros y portales con información sobre EC.

Información del registro al inicio

Existen ligeras discrepancias entre los datos que deben introducirse en los diferentes registros. Lo que está claro es que un mismo EC puede registrarse en diversos registros, pero nunca varias veces en un mismo registro (los EC multicéntricos deben registrarse una sola vez, y no una por centro).

Según el ICMJE un registro debería contener: un número de identificación único, la intervención/es, el comparador/es en estudio, la hipótesis, las variables principal y secundarias, los criterios de selección de los sujetos, las fechas clave del estudio (fecha de registro, fecha prevista o real de inicio, fecha prevista o real del último seguimiento, fecha planeada o real de cierre de la entrada de datos, y fecha en que los datos del estudio se consideran completos), el número de sujetos a incluir, la fuente de financiación e información de contacto del investigador principal¹².

La OMS considera mínimo un conjunto de 20 campos¹⁴ que actualmente utilizan muchos de los registros.

En el EU-CTR se incluyen datos sobre el diseño del EC, el promotor, el producto en investigación y el área terapéutica. Existen 2 guías de la Comisión Europea que pueden consultarse y

Tabla 2

Clasificación de los registros y bases de datos de resultados

Registros internacionales
Plataforma de registros internacionales de EC de la OMS; http://apps.who.int/trialsearch/
ClinicalTrials.gov; www.clinicaltrials.gov
International Standard Randomized Controlled Trial Number Register (ISRCTN Register); www.isrctn.org
Metarregistro de Ensayos Clínicos (mRCT); www.controlled-trials.com/mrct
Registro Cochrane de Ensayos Controlados (CENTRAL/CCTR); www.update-software.com/Clibplus/ClibPlus.asp
Registros nacionales/regionales
Registro Europeo de Ensayos Clínicos (EU-CTR); www.clinicaltrialsregister.eu
National Research Register (Inglaterra); portal.nihr.ac.uk/Pages/NRRArchive.aspx
Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos (RPCEC); http://registroclinico.sld.cu
Centro de Información Farmacéutica de Japón; www.clinicaltrials.jp
Hong Kong Clinical Trials Register; www.hkclinicaltrials.com
Registros de organizaciones
Instituto Nacional del Cáncer de EE.UU.; www.cancer.gov/clinicaltrials
Trial Check; www.trialcheck.org/Services
Karolinska Clinical Trial Registration (KCTR); www.kctr.se
Registros de compañías farmacéuticas
IFPMA Clinical Trials Portal; www.ifpma.org/clinicaltrials
CenterWatch; www.centerwatch.com
ClinicalTrials.com; www.clinicaltrials.com
GlaxoSmithKline Clinical Study Register; www.gsk-clinicalstudyregister.com
Roche Trials Database; www.roche-trials.com
Bases de datos de resultados
ClinicalTrials.gov Results Database; clinicaltrials.gov/ct2/info/results
ClinicalStudyResults.org; www.clinicalstudyresults.org
Novartis Clinical Trials Results Database; www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/public/login.jsp

Por motivos de espacio se incluyen los más importantes en el caso de ser públicos e internacionales. Respecto a los registros por países e industrias, solo se incluyen algunos de ellos como ejemplos.

en las que se detalla la información de EudraCT a publicar mediante el registro europeo, una para los estudios pediátricos y otra general^{27,28}.

Tanto en EU-CTR como en *ClinicalTrials.gov* se debe cumplir el estado del estudio (autorizado, reclutando/en marcha, completo o terminado).

Información del registro al final y publicación de resultados

Una vez registrados los datos en *ClinicalTrials.gov* los promotores deben actualizarlos a medida que transcurre el estudio. La información debe ser actualizada periódicamente cada 6 meses mientras el estudio está activo, y en 30 días como máximo si hay algún cambio en el estado de reclutamiento o si se termina el estudio.

Entre los resultados a publicar en este registro figuran el flujo de participantes, las características basales, los resultados agregados para cada una de las variables en función del grupo y un listado de los acontecimientos adversos (graves y no graves)²⁹.

La información sobre los EC en EudraCT, que posteriormente se publica en EU-CTR, la obtienen y cumplimentan las agencias reguladoras de medicamentos de cada país. Actualmente no contiene resultados de los EC, si bien existe un documento preliminar sobre los campos que deberán ser cumplimentados³⁰.

Una vez terminados los EC, el plazo para publicar los resultados en ambas bases de datos está previsto que sea, en general, de un año.

Usos alternativos de los registros y bases de datos de resultados de ensayos clínicos

Existen otros usos potenciales de los registros/bases de datos de resultados de EC, que pueden ser útiles para la comunidad científica en general y para cada uno de los actores involucrados en los estudios²⁵.

Las ventajas que pueden suponer los registros para la comunidad científica, los pacientes y los investigadores se describen en la tabla 3.

Por parte de los Comités Éticos de Investigación y autoridades reguladoras (sin considerar los aspectos legales), los registros:

- Ayudan a decidir si un estudio a evaluar es pertinente.
- Ayudan a valorar aspectos metodológicos (comparar las variables con las utilizadas en otros estudios).
- Permiten conocer las tendencias de investigación por áreas terapéuticas, enfermedades, centros y lugares donde se realizan las investigaciones.

Por parte de los editores de revistas, son convenientes ya que:

- Ayudan a entender el contexto de los resultados de un estudio.
- Permiten contrastar la información del protocolo con la que se pretende publicar, evitar la publicación parcial de resultados, o el cambio de variable principal en la publicación.
- Permiten detectar revisiones sistemáticas incompletas (EC no publicados).
- Permiten distinguir estudios originales de copias de otros estudios registrados ya finalizados.
- Permiten identificar estudios completados, no citados en los antecedentes, o la discusión de artículos que tratan los mismos temas.

Registrar desde el punto de vista de los organismos que financian la investigación puede servir para:

- Promover una distribución más equitativa de las ayudas de investigación.
- Identificar investigadores con mucha experiencia en determinadas áreas de conocimiento.
- Conocer si los investigadores cumplen con los planes de ejecución de los EC previstos (si se actualiza debidamente el estado del estudio en los registros).
- Identificar si los investigadores son responsables de varios proyectos de forma simultánea y, por tanto, si dispondrán de tiempo suficiente para un nuevo EC.
- Identificar qué investigaciones, *a priori*, pueden tener un mayor impacto en la comunidad científica (distinguir las novedosas de las copias).
- Identificar tendencias de investigación (fármacos y patologías estudiadas y países donde se realizan los estudios)^{31,32}.

Inconvenientes para el uso de los registros

El principal obstáculo para el uso de los registros es que pueden llegar a atentar contra el derecho de la propiedad intelectual. A su vez, pueden reducir la competencia natural que se crea entre compañías farmacéuticas/investigadores que trabajan en las mismas áreas de conocimiento. El investigador puede plantearse no empezar un estudio al conocer que existe un EC similar más avanzado que puede restarle originalidad.

La resistencia por parte de la industria tiene varios aspectos. La industria farmacéutica ha creado sus propios registros y bases de

Tabla 3

Ventajas que pueden suponer los registros desde el punto de vista de los pacientes, investigadores y la comunidad científica en general

<i>Pacientes</i>
Cumplen las obligaciones éticas hacia los participantes
Permiten que identifiquen estudios en los que pueden participar y que contacten con los investigadores para obtener información sobre los mismos
Pueden aumentar la información que reciben (detalles no incluidos en la hoja de información al paciente)
Permiten que aquellos con enfermedades raras puedan encontrar posibles tratamientos
Posibilitan el acceso a información no publicada sobre riesgos y efectos adversos
Permiten que conozcan los resultados de los estudios en los que han participado
<i>Investigadores/clínicos</i>
Permiten conocer los estudios previos para evitar la duplicación de esfuerzos
Permiten identificar estudios no publicados para revisiones sistemáticas de EC
Permiten un posible aumento del reclutamiento de pacientes
Facilitan la identificación de lagunas en el conocimiento y planear nuevos estudios
Pueden aumentar la colaboración entre centros e investigadores
Ayudan a contextualizar los resultados de un estudio
Identifican expertos en ciertas áreas de conocimiento
Identifican al tipo de promotor o financiación de los estudios. Pueden dar ideas sobre cómo financiar un estudio propio
<i>Comunidad científica</i>
Cumplen con las obligaciones éticas hacia la comunidad científica
Pueden aumentar la transparencia y responsabilidad en la investigación
Pueden reducir el sesgo de publicación, así como la publicación selectiva de resultados
Facilitan que las decisiones sobre la salud se tomen teniendo en cuenta toda la evidencia disponible
Facilitan el conocimiento sobre el estado de la investigación respecto a un medicamento o producto en una o varias enfermedades, así se pueden evitar duplicados de EC y seleccionar lo realmente novedoso. Ahorra, además, costes innecesarios
Pueden mejorar la calidad de los EC ya que permiten detectar fallos tempranos en el diseño de los protocolos
Permiten la revisión independiente de los resultados en investigación

datos de resultados. Sin embargo, sostiene que algunos de los campos mínimos del registro de la OMS son sensibles debido a razones de competencia, por lo que deberían ser revelados con un poco de retraso³³. En una postura conjunta de 2010 acordó publicar los resultados de los estudios de fase III y los de importancia médica significativa en las revistas en un plazo de 12 meses tras su finalización para los fármacos aprobados (para los productos en investigación, después de su aprobación o de la discontinuación de la investigación del producto)³⁴.

La resistencia también está presente en el mundo académico debido a la competitividad científica (los investigadores compiten por las fuentes de financiación). En una encuesta reciente se detectó cierta reticencia a revelar el protocolo completo y la fuente de financiación por parte de los investigadores³⁵. Otros inconvenientes para el registro sistemático son la falta de conciencia de la importancia del sesgo de publicación, el desconocimiento de la existencia de los registros, la falta de financiación para mantenerlos y la impunidad que existe ante el incumplimiento de los plazos para registrar³⁶.

Limitaciones de los registros en la actualidad y perspectivas futuras

Desafortunadamente, el sistema actual de registro, tanto por el número de registros disponibles como por los diferentes requisitos de cada uno de ellos, no es una panacea. No todos los registros cumplen con todos los criterios exigidos a nivel internacional. A su vez, incrementan los trámites burocráticos para la investigación, pueden suponer una pérdida de ventajas para las compañías que invierten en innovación frente a sus competidores, y su información puede ser mal interpretada por el público en general. Los resultados publicados mediante bases de datos no han sido revisados por pares, cosa que sí sucede cuando se publican los EC en las revistas³⁷.

Algunos estudios demuestran que no existe un compromiso suficiente con el registro prospectivo de los EC por parte de la comunidad científica, persistiendo la publicación selectiva de resultados³⁸⁻⁴⁰. De seguir esta tendencia, puede llegar a ser necesario que el registro sea exigido por ley en todos los países, con la consecuente penalización de aquellos que no cumplan con dichas obligaciones.

Respecto a la publicación de los resultados de los EC, los datos no son más esperanzadores, pues menos de una cuarta parte de los EC registrados en *ClinicalTrials.gov* tienen publicados sus resultados al año de su finalización⁴¹.

Exigir la publicación de los protocolos completos podría ser el golpe de gracia definitivo. De hecho, algunas revistas de acceso libre obligan a que el protocolo del EC o proyecto de investigación, tal como se diseñó, sea accesible en el momento de la publicación. Algunos autores incluso han sugerido la publicación de la hoja de información al paciente a favor de una práctica científica más transparente⁴².

Del mismo modo que para los EC, en los últimos años han ido apareciendo registros para otros tipos de estudios, como son los observacionales y las revisiones sistemáticas. Cabe destacar que *ClinicalTrials.gov* también acepta el registro de estudios observacionales, además de los EC. No obstante, para estos otros registros son esperables similares dificultades de implantación.

Finalmente, artículos recientes demuestran la mencionada utilidad de los registros para conocer el diseño y las características de los EC, los campos de investigación, los países donde se realizan o su estado, así como las tendencias temporales^{43,44}.

Conclusiones

Para aumentar la transparencia en la investigación clínica, el registro y la publicación de los resultados de los EC deberían ser de obligado cumplimiento a escala mundial.

La reciente creación del EU-CTR permite que un EC con medicamentos realizado en Europa quede registrado sin la necesidad de un esfuerzo adicional al propio proceso de aprobación del estudio. Al tratarse de un registro aceptado por la OMS no requiere añadir los datos en otros registros alternativos.

Como se ha descrito previamente, los registros de EC, al margen de cumplir con las obligaciones éticas de la investigación, pueden ser utilizados para fines diversos.

Información adicional

La sección Investigación clínica y bioética (ICB) es una iniciativa de la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC) dirigida a

todos aquellos profesionales interesados en la investigación clínica y la ética de la investigación. El objetivo del ICB es apoyar el adecuado desarrollo de la investigación clínica en España (<http://www.icbdigital.org/>).

Las siguientes instituciones colaboran de forma desinteresada en esta sección: Chiesi España, Grupo Ferrer Internacional, Grünenthal España, Bayer HealthCare, PharmaMar, Roche Farma y AstraZeneca.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos la contribución parcial en personal del Consorcio de Apoyo a la Investigación Biomédica en Red (CAIBER, ISCIII-FIS-CAIBER CAI08/01/0024).

Bibliografía

- Chalmers I. Underreporting research is scientific misconduct. *JAMA*. 1990;263:1405–8.
- McGauran N, Wieseler B, Kreis J, Schuler YB, Kolsch H, Kaiser T. Reporting bias in medical research - a narrative review. *Trials*. 2010;11:37.
- Chalmers TC. Randomize the first patient. *N Engl J Med*. 1977;296:107.
- Simes RJ. Publication bias: the case for an international registry of clinical trials. *J Clin Oncol*. 1986;4:1529–41.
- Hubbard SM, DeVita VT. PDQ: an innovation in information dissemination linking cancer research and clinical practice. *Important Adv Oncol*. 1987;263–77.
- Marshall E. Antidepressants and children. Buried data can be hazardous to a company's health. *Science*. 2004;304:1576–7.
- McCormack JP, Rangno R. Digging for data from the COX-2 trials. *CMAJ*. 2002;166:1649–50.
- Food and Drug Administration. FDA Amendments Act (FDAAA) of 2007, public law 110-85 [consultado 02 May 2012]. Disponible en: <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCA/SignificantAmendmentsstotheFDCA/FoodandDrugAdministrationAmendmentsActof2007/FullTextofFDAAALaw/default>
- Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending regulation (EEC) No 1768/92, directive 2001/20/EC, directive 2001/83/EC and regulation (EC) No 726/2004. *Official J Eur Commun*. 2006;49:L378/1-L378/19.
- Food and Drug Administration. FDA Modernization Act (FDAMA) of 1997 public law 105-115 [consultado 02 May 2012]. Disponible en: <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCA/SignificantAmendmentsstotheFDCA/FDAMA/FullTextofFDAMALaw/default.htm>
- Cuervo LG, Valdés A, Clark ML. El registro internacional de ensayos clínicos. *Rev Panam Salud Pública*. 2006;19:365–70.
- De Angelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, et al.; International Committee of Medical Journal Editors. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *JAMA*. 2004;292:1363–4.
- Zarin DA, Tse T, Ide NC. Trial Registration at ClinicalTrials.gov between May and October 2005. *N Engl J Med*. 2005;353:2779–87.
- 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;352:2436–8.
- Krleza-Jeric K, Chan AW, Dickersin K, Sim I, Grimshaw J, Gluud C. Principles for international registration of protocol information and results from human trials of health related interventions: Ottawa statement (part 1). *BMJ*. 2005;330:956–8.
- Hirsch L. Trial registration and results disclosure: impact of US legislation on sponsors, investigators, and medical journal editors. *Curr Med Res Opin*. 2008;24:1683–9.
- Krleza-Jeric K, Lemmens T. 7th revision of the Declaration of Helsinki: good news for the transparency of clinical trials. *Croat Med J*. 2009;50:105–10.
- Pharmaceuticals: today, the EU Register of Clinical Trials is launched Online. Brussels, 22nd March 2011 [consultado 02 May 2012]. Disponible en: <http://europa.eu/rapid/pressReleasesAction.do?reference=IP/11/339&format=HTML&aged=0&language=en&guiLanguage=en>
- Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. *Official J Eur Commun*. 2001;44:L121/34-L121/44.
- Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency. *Official J Eur Commun*. 2004;47:L136/1-L136/33.
- Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. *BOE núm 33 de 7/2/2004*. p.5429–43.
- Boletín Oficial del Estado. Ley 29/2006 de 26 de julio, de Garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios. *BOE núm 178 de 27/7/2006*. p.28122–65.
- Schulz KF, Altman DG, Moher D, CB CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *J Clin Epidemiol*. 2010;63:834–40.
- Tonks A. Registering clinical trials. *BMJ*. 1999;319:1565–8.
- Zarin DA, Keselman A. Registering a clinical trial in ClinicalTrials.gov. *Chest*. 2007;131:909–12.
- Fisher CB. Public health. Clinical trials results databases: unanswered questions. *Science*. 2006;311:180–1.
- Guidance on the information concerning paediatric clinical trials to be entered into the EU Database on Clinical Trials (EudraCT) and on the information to be made public by the European Medicines Agency (EMA), in accordance with Article 41 of Regulation (EC) No 1901/2006. *Official J Eur Commun*. 2009;52:C28/1-28/4.
- Communication from the Commission regarding the guideline on the data fields contained in the clinical trials database provided for in Article 11 of Directive 2001/20/EC to be included in the database on medicinal products provided for in Article 57 of Regulation (EC) No 726/2004. *Official J Eur Commun*. 2008;51:C168/3-168/4.
- Zarin DA, Tse T, Williams RJ, Califf RM, Ide NC. The ClinicalTrials.gov results database—update and key issues. *N Engl J Med*. 2011;364:852–60.
- Implementing technical guidance-List of fields for result-related information to be submitted to the EudraCT clinical trials database, and to be made public, in accordance with article 57(2) of regulation (EC) No 726/2004 and article 41 of regulation (EC) No 1901/2006 and their implementing guidelines 2008/C168/02 and 2009/C28/01 [consultado 02 May 2012]. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/technical_guidance_en.pdf
- Karlberg JP. Trends in disease focus of drug development. *Nat Rev Drug Discov*. 2008;7:639–40.
- Thiers FA, Sinske AJ, Berndt ER. Trends in the globalization of clinical trials. *Nat Rev Drug Discov*. 2008;7:13–4.
- IFPMA, EFPIA, JPMA & PhRMA Joint Industry Position on the Disclosure of Clinical Trial Information via Clinical Trial Registries and Databases, 10 November 2009 [consultado 02 May 2012]. Disponible en: http://clinicaltrials.ifpma.org/clinicaltrials/fileadmin/files/pdfs/EN/November_10_2009_Updated_Joint_Position_on_the_Disclosure_of_Clinical_Trial_Information_via_Clinical_Trial_Registries_and_Databases.pdf
- IFPMA, EFPIA, JPMA & PhRMA Joint Industry Position on the Publication of Clinical Trial Results in the Scientific Literature, 10 June 2010 [consultado 02 May 2012]. Disponible en: http://clinicaltrials.ifpma.org/clinicaltrials/fileadmin/files/pdfs/20100610_Joint_Position_Publication_10Jun2010.pdf
- Scherer M, Trelle S. Opinions on registering trial details: a survey of academic researchers. *BMC Health Serv Res*. 2008;8:18.
- Dickersin K, Rennie D. Registering clinical trials. *JAMA*. 2003;290:516–23.
- Alfonso F, Segovia J, Heras M, Bermejo J. Publicación de ensayos clínicos en revistas científicas: consideraciones editoriales. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:1206–14.
- 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.
- 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:e1000144.
- Jones CW, Platts-Mills TF. Quality of Registration for Clinical Trials Published in Emergency Medicine Journals. *Ann Emerg Med*. 2012 [Epub ahead of print].
- Kuehn BM. Few studies reporting results at US government clinical trials site. *JAMA*. 2012;307:651–3.
- Menikoff J. Making research consent transparent. *JAMA*. 2010;304:1713–4.
- Dickersin K, Rennie D. The evolution of trial registries and their use to assess the clinical trial enterprise. *JAMA*. 2012;307:1861–4.
- Califf RM, Zarin DA, Kramer JM, Sherman RE, Aberle LH, Tasneem A. Characteristics of clinical trials registered in ClinicalTrials.gov, 2007–2010. *JAMA*. 2012;307:1838–47.