

Universidad Ricardo Palma

Facultad De Medicina Humana

Manuel Huamán Guerrero



**Factores Asociados A La Publicacion De Ensayos
Clinicos Registrados En El Repec, 2011-2017**

Presentado Por La Bachiller En Medicina Humana

Paula Lucero Heredia Torres

Para Optar Al Titulo De Médico Cirujano

Asesores

Jhony A. De La Cruz Vargas, PhD, MCR, MD.

Antonio Marty Quispe Gutiérrez, PhD, MSc, MD

LIMA-PERÚ 2019

Agradecimientos

A Dios, quien ha cuidado de mí y guiado mis pasos a lo largo de la carrera, dándome la fuerza necesaria para nunca perder el rumbo y llegar hasta la meta.

A mi Director y Asesor, el Dr. Jhony De La Cruz Vargas, que nunca perdió la paciencia ni el buen ánimo al corregir.

A mi Asesor Dr. Antonio M. Quispe por su revisión crítica al protocolo de investigación. Gracias por su apoyo y su tiempo.

A mis compañeros y amigos Christoper, Angie y Joel en la recolección de los datos. Sin ellos el presente trabajo no sería posible.

Dedicatoria

A mi familia, en especial a mis padres, por su amor, trabajo y sacrificio en todos estos años de la carrera.

A mi tía Mercedes quien han sido el sustento y apoyo de todos los aspectos de mi vida.

A mis maestros, que con sus enseñanzas me dieron las herramientas para salir adelante en este reto.

Resumen

Objetivo: Determinar los factores asociados a la publicación de los ensayos clínicos registrados en el Registro Nacional de Ensayos Clínicos del Perú durante el período 2011 – 2017.

Material y métodos: Estudio de diseño longitudinal retrospectivo. Se extrajo la información necesaria de las fichas de registro de cada ensayo clínico. Se diseñó una metodología para la búsqueda de la publicación. Se realizó análisis descriptivo y para la estadística analítica se cruzaron las variables utilizando modelos lineales generalizados, usando familia *Poisson*, obteniendo las razones de prevalencia crudas y ajustadas, sus intervalos de confianza al 95%.

Resultados: Se registraron 228 ensayos clínicos finalizados. De ellos, el 63% fueron publicados, casi todas indizadas en Scopus o Pubmed y de acceso libre. La mayoría de autores corresponsales tienen una filiación de Estados Unidos. 27 publicaciones tienen algún autor con filiación peruana. La mediana de tiempo de publicación es de 17 meses. Finalmente, casi todos los artículos publicados tienen al menos un autor con filiación de alguna empresa farmacéutica. Los factores asociados a la publicación de los ensayos clínicos son el año de registro del ensayo clínico y su tamaño de muestra total.

Conclusiones: La tasa de publicación de ensayos clínicos realizados en Perú es aceptable, y los factores que se le asocian son el año del registro del ensayo clínico y el tamaño de muestra total. Se recomienda que el registro peruano incluya un segmento para revisar la publicación de sus resultados una vez que estén finalizados.

Palabras claves: Investigación Biomédica; Ensayo Clínico; Perú

Abstract

Objective: To determine the factors associated with the clinical trials' publication registered in the National Registry of Clinical Trials of Peru during the period 2011 - 2017.

Material and methods: Longitudinal and retrospective study. The necessary information was extracted from the registries of each clinical trial. A methodology was designed to search for the publication. A descriptive analysis was carried out and for the analytical statistics the variables were crossed using generalized linear models, using the Poisson family, obtaining the crude and adjusted prevalence ratios, with their confidence intervals at 95%.

Results: 228 completed clinical trials were included in the study. Of these, 63% were published, almost all indexed in Scopus or Pubmed and in open access journals. Most correspondent authors have a United States affiliation. Only 27 publications have an author with Peruvian affiliation. The median time of publication is 17 months. Finally, almost all articles have at least one author with affiliation from a pharmaceutical company. The factors associated with the publication of clinical trials are the year of registration of the clinical trial and its total sample size.

Conclusions: The publication rate of clinical trials conducted in Peru is acceptable, and the factors associated with it are the year of registration in the clinical trial and the total sample size. We recommended that the Peruvian registry includes a segment to review the publication of the results of clinical trials once they are finalized.

Key Word: Biomedical Research; Clinical Trials as Topic; Peru

Indice de Contenido

Agradecimientos	2
Resumen	5
Abstract	6
Indice de Contenido	7
Indice de Tablas	9
Indice de Graficos	10
Capítulo I: Introduccion	12
1.1 Planteamiento del problema.....	12
1.2 Formulación del problema	13
1.3 Justificación de la investigación	13
1.4 Delimitación del problema	14
1.5 Objetivos de investigación.....	14
1.5.1 Objetivo General	14
1.5.2 Objetivos Específicos	14
1.6 Limitaciones.....	15
1.7 Viabilidad	15
Capítulo II: Marco Teórico.....	16
2.1 Antecedentes de la Investigacion.....	16
2.2 Bases teóricas.....	18
2.3 Definiciones conceptuales	22
Capítulo III: Hipótesis.....	24
3.1 Hipotesis	24
3.2 Variables principales de investigación	24
Capitulo IV: Metodología	26
4.1 Tipo y Diseño de Investigacion	26
4.2 Universo y población.....	26
4.3 Muestra.....	26
4.4 Criterios de Inclusión	26
4.5 Criterios de Exclusión	27
4.6 Técnicas de recolección de datos e instrumentos.....	27

4.7 Técnicas para el procesamiento y análisis de datos	28
4.8 Aspectos éticos.....	29
Capítulo V: Resultados	31
5.1 Analisis descriptivo del total de EC	31
Capítulo VI: Discusion.....	47
6.1 Resumen de resultados	47
Capítulo VII: Conclusiones Y Recomendaciones	52
Referencias Bibliográficas	52
Anexos.....	58
Anexo 1. Operacionalización de variables	58
Anexo 2: Metodología de búsqueda de publicaciones de EC registrados en el REPEC	64
Anexo 3: Acta de aprobación del proyecto de tesis	65
Anexo 4: Carta de compromiso del asesor de tesis.....	66
Anexo 5: Carta de aprobación del proyecto de tesis	67
Anexo 6: Constancia de comité de ética de investigación	68
Anexo 7: Acta de aprobación de borrador de tesis	69
Anexo 8: Informe de originalidad.....	70
Anexo 9: Certificado de Curso Taller para la titulación por tesis.....	72

Indice de Tablas

Tabla 1. Características de los ensayos clínicos finalizados y registrados en el REPEC 2011-2017 (n=228).	31
Tabla 2. Características de los ensayos clínicos finalizados y publicados, registrados en el REPEC 2011-2017 (n=144).	36
Tabla 3. Asociación de variables metodológicas de ensayos clínicos finalizados y registrados en el REPEC 2011-2017 a la publicación científica (n=228).....	39
Tabla 4. Asociación de número de participantes, países y tiempo de tratamiento y seguimiento de ensayos clínicos finalizados y registrados en el REPEC 2011-2017 a la publicación científica (n=228).....	42
Tabla 5. Factores asociados a la publicación científica de ensayos clínicos finalizados y registrados en el REPEC 2011-2017.....	44

Indice de Graficos

Gráfico 1. Especialidades de ensayos clínicos finalizados y registrados en el REPEC 2011-2017 (n=228).	34
Gráfico 2. Publicación de ensayos clínicos finalizados y registrados en el REPEC 2011-2017, por año.	35
Gráfico 3. Especialidades de ensayos clínicos publicados, finalizados y registrados en el REPEC 2011-2017 (n=144).	38

Capítulo I: Introducción

1.1 Planteamiento del problema

En la última década solo la mitad de Ensayos Clínicos(EC) han sido publicados a nivel mundial.⁽¹⁾ Los EC poseen uno de los más altos niveles de evidencia científica de acuerdo al Centro de Oxford para la Medicina Basada en la Evidencia.⁽²⁾ Un EC diseñado, ejecutado y reportado adecuadamente constituye el *gold standar* en la evaluación de intervenciones médicas.⁽³⁾ Por tanto, el realizar EC y no cumplir la obligación de publicar los resultados, establece una falta ética de la Declaración de Helsinki.⁽⁴⁾ Un estudio realizado en Estados Unidos, reportó que sólo el 29% (1245/4347) de los EC ejecutados en dicho país, se publicaron dentro de los dos años de finalización del estudio y sólo el 13% (547/4347) informó los resultados en ClinicalTrials.gov, el mayor registro de EC existente.⁽⁵⁾ Así mismo otro estudio que analizó directamente ClinicalTrials.gov informó que el 26% de sus EC finalizados aún permanecen inéditos.⁽⁶⁾ En América Latina y el Caribe los datos reflejan que sólo el 15% de los EC registrados fueron publicados.⁽⁷⁾

En nuestro país la información respecto a los EC se encuentra disponible en una plataforma virtual actualizada: Registro Peruano de Ensayos Clínicos (REPEC). Un estudio que analizó dicha plataforma, reportó que durante 1995-2012 se presentaron un total de 1475 protocolos de EC, de los cuales el 85% fueron autorizados y de estos el 62% fueron finalizados.⁽⁸⁾ Sin embargo, no se conoce cuantos del total de EC finalizados llegaron a la publicación en una revista biomédica ni los posibles factores que determinaron dicha publicación.

Entre los factores que influyen en la publicación de un EC, se encuentran los resultados obtenidos o su significancia estadística.⁽⁹⁾ Los EC con resultados positivos son más publicados que los EC con resultados negativos o nulos.⁽¹⁰⁾ El sesgo al que conlleva la publicación de EC solo con resultados positivos, puede afectar también, el desarrollo de análisis más complejos como las revisiones sistemáticas y los meta-análisis.⁽¹¹⁾ Otros

factores relacionados son el tiempo de publicación, el cual es en promedio de más de 1 año y medio, así también influye el tipo de financiamiento y la cantidad de sujetos reclutados.⁽¹²⁾

A nivel nacional es necesario conocer los factores asociados a la publicación de EC registrados en el REPEC debido a la importancia de la difusión oportuna de los resultados de EC que involucran población peruana y la implicancia ética que conlleva realizar dichos estudios.

1.2 Formulación del problema

¿Cuáles son los factores asociados a la publicación de Ensayos Clínicos registrados en el Registro Nacional de Ensayos Clínicos del Perú durante el período 2011 - 2017?

1.3 Justificación de la investigación

La medicina basada en la evidencia es un enfoque para la toma de decisiones en el que un médico combina la mejor evidencia científica con su experiencia sobre un problema médico, al tiempo que toma en consideración los intereses del paciente.⁽¹³⁾ En la actualidad, el EC es considerado una de las mejores evidencias científicas, por lo que su difusión oportuna, es fundamental para asegurar que las decisiones clínicas tomadas por los médicos y pacientes reflejen la mejor evidencia disponible.⁽³⁾ Sin embargo; si la evidencia está sesgada, las decisiones basadas en dicha evidencia pueden no ser las recomendables.⁽¹⁴⁾ Frente al problema, se han establecido políticas de exigir el registro de todos los EC antes de su publicación y con ello disminuir el sesgo en la literatura.⁽¹⁵⁾

Existe una plataforma virtual para el registro de todos los EC que se realizan en nuestro país. Pero, no se sabe sobre la publicación de los mismos en revistas biomédicas y sus factores

asociados. Los resultados del presente estudio serían los primeros en el área, y darían a conocer las características de los EC que son realizados en el Perú y que finalmente son publicados. A su vez, servirían para plantear nuevas regulaciones al momento de inscribir un proyecto de EC en el REPEC. Además, se podrá proponer un modelo de actualización de la ficha de recolección de datos, en la que se incluya la publicación del EC y las características de esta.

Por tal motivo en el presente estudio vemos necesaria la identificación de estos factores para difundirlas a las entidades encargadas. Con eso mejorar la comunicación científica en beneficio de todas las personas involucradas en la investigación y a la población en general.

1.4 Delimitación del problema

El presente protocolo sigue la línea de investigación de: Políticas y Gestión en salud, la cual se encuentra dentro de las líneas de investigación prioritarias de salud del Instituto Nacional de Salud del Perú 2015-2021. De la misma manera, sigue la línea prioritaria del Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas (INICIB) de la Universidad Ricardo Palma.

1.5 Objetivos de investigación

1.5.1 Objetivo General

Determinar los factores asociados a la publicación de los ensayos clínicos registrados en el Registro Nacional de Ensayos Clínicos del Perú durante el período 2011 – 2017.

1.5.2 Objetivos Específicos

Determinar la tasa de publicaciones de EC registrados en el Registro Nacional de Ensayos Clínicos del Perú durante el período 2011 – 2017.

Determinar si el año de registro, fase clínica, tipo cegamiento, tipo de asignación, tipo de participantes, número de muestra, número de países, tiempo de tratamiento y tiempo de seguimiento son factores asociados a la publicación de los ensayos clínicos registrados en el Registro Nacional de Ensayos Clínicos del Perú durante el período 2011 – 2017.

Determinar el porcentaje de EC publicados con autores peruanos y el periodo de tiempo transcurrido entre la finalización del EC y su publicación.

1.6 Limitaciones

Entre las principales limitaciones del presente estudio estudio no se puede dejar de mencionar las siguientes: la probabilidad de recolección incompleta de algunas fichas de EC registrados en el REPEC, que fueron obtenidas de manera manual. Por otra parte, el presente trabajo no abarcó todo el tiempo que existe el REPEC, sólo el correspondiente a los últimos años por la calidad aceptable de las fichas de EC registrados que se encuentran sólo a partir del 2011. Por último, no se tuvo una metodología totalmente validada para buscar las publicaciones de cada uno de los EC; sin embargo, se planteó pasos a seguir, de manera de que pueda ser replicable y factible.

1.7 Viabilidad

El Registro Peruano de Ensayos Clínicos, proporciona información actualizada sobre los ensayos clínicos llevados a cabo en el Perú. Por medio de su sitio web, se accedió a la información relacionada a los ensayos clínicos de una manera fácil y directa. Se buscó la publicación de los EC mediante la introducción del código de identificación (Propio del REPEC o el correspondiente al registro ClinicalTrials.gov) o el título del EC, y filtrando por año de publicación, según los datos de la autorización.

Capítulo II: Marco Teórico

2.1 Antecedentes de la Investigación

Suñe, Pilar et al.⁽¹⁶⁾ En su estudio “Positive Outcomes Influence the Rate and Time to Publication, but Not the Impact Factor of Publications of Clinical Trial Results” reportó que de los 945 EC incluidos en su análisis, sólo el 27% fueron registrados en ClinicalTrials.gov. Los EC completados fueron en su mayoría patrocinados por la industria (89%), controlados (75%), fase 3 (76%) y con reclutamiento entre 100 a 500 sujetos (42%). El análisis de los 515 estudios con resultados de texto completo y análisis completos, resultaron 212 estudios con resultados positivos, 186 con resultados negativos y 117 con resultados descriptivos.

Braend, Anja Maria et al.⁽¹⁷⁾ En su artículo “Publicación y no publicación de los resultados de los ensayos de drogas: una cohorte de 10 años de ensayos en la práctica general noruega” reportó que de los 196 EC identificados, 5 nunca se iniciaron. De los 191 ensayos restantes, el 71% tenía resultados publicados en una revista, el 11% tenía resultados disponibles públicamente en otras fuentes y el 18% restante no tenían resultados disponibles. La publicación más común entre los EC presentó un fármaco comparador activo, contaban con un mayor número de pacientes y con un período de ensayo más largo.

Kasenda, Benjamin et al.⁽¹⁸⁾ En su estudio “Prevalencia, características y publicación de ensayos aleatorizados descontinuados” reportó que de un total de 1017 EC incluidos, 253 fueron suspendidos tras un seguimiento de 11,6 años como media. La razón más frecuente para la discontinuación del estudio fue un reclutamiento deficiente, solo 3 EC reclutaron más del 80% del objetivo. En el multivariado el patrocinio de la industria frente al patrocinio del investigador estuvieron asociados a menor frecuencia de discontinuación. Además, los ensayos descontinuados estuvieron más asociados a permanecer sin publicar que los ensayos completos.

Ioannidis, John.⁽¹⁹⁾ Publicó el artículo “Efecto de la significación estadística de los resultados en el tiempo hasta la finalización y publicación de los ensayos aleatorizados” en el cual, encontró que la mediana del tiempo desde el registro del EC hasta su publicación fue de 5,5 años. Tiempo que fue sustancialmente más prolongado para los ensayos negativos que para los resultados que favorecen un grupo experimental (6,5 vs 4,3 años, respectivamente. Esta diferencia fue atribuible principalmente a las diferencias en el tiempo desde la finalización hasta la publicación (mediana, 3,0 vs 1,7 años para los ensayos negativos frente a los positivos). Además, reportó que los EC positivos finalizados se enviaron para su publicación significativamente más rápido que los EC negativos.

Ross, Joseph et al.⁽¹²⁾ Publicaron “Tiempo de publicación entre ensayos clínicos completados” teniendo como resultados que entre los 635 EC finalizados incluidos en el estudio, 294 (46%) se publicaron en una revista biomédica revisada por pares, indexada por Medline, dentro de los 30 meses posteriores a la finalización del ensayo. El período medio de seguimiento después de la finalización del ensayo fue de 51 meses y 432 (68%) fueron publicados en general.

Dickersin, Ket al.⁽²⁰⁾ Publicaron “Ensayos clínicos NIH y sesgo de publicación.” reportando que de los 198 EC completados, el 93% había sido publicado. Los ensayos con resultados "significativos" tenían más probabilidades de ser publicados que aquellos que mostraban resultados "no significativos" (odds ratio = 12,30, intervalo de confianza del 95%, 2,54 – 60,00). Ningún otro factor se asoció positivamente con la publicación. La mayoría de los ensayos no publicados permanecieron así porque los investigadores pensaron que los resultados "no eran interesantes" o que "no tuvieron suficiente tiempo" (43%).

McDonald, Alison et al.⁽²¹⁾ En su estudio “¿Qué influencia el reclutamiento para los ensayos controlados aleatorios?” Realizo una revisión de ensayos financiados por dos agencias de financiación del Reino Unido, donde encontró que menos de un tercio (31%) de los ensayos alcanzaron su objetivo original de reclutamiento y la otra mitad (53%) recibió una extensión. El inicio general del reclutamiento se retrasó en 47 (41%) ensayos y se identificaron

problemas iniciales de reclutamiento en 77 (63%) ensayos. La interrelación entre las características de prueba y el éxito del reclutamiento fue compleja.

Las estadísticas en Perú en el año 2005, exponían que el número de EC autorizados por el Ministerio de Salud (MINSA) desde el año 1995 hasta el primer trimestre de 2003 eran de 323, resaltando un incremento sostenido anual del número de estudios aprobados, 1 en 1995 a 83 en 2002.⁽²²⁾

2.2 Bases teóricas

Los EC son definidos por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE) como cualquier investigación que asigne a personas o un grupo de personas a una intervención, con o sin grupo control, a fin de evaluar la relación de causa y efecto entre una intervención de salud y un resultado.⁽²³⁾

Las intervenciones relacionadas con la salud son aquellas usadas para modificar un resultado biomédico o relacionado con la salud. Los ejemplos incluyen medicamentos, procedimientos quirúrgicos, dispositivos, tratamientos conductuales, intervenciones dietéticas, intervenciones de mejora de la calidad y cambios en el proceso de atención. Por otra parte, los resultados de salud son cualquier medida biomédica o relacionada, que se obtenga en pacientes o participantes, incluidas las medidas farmacocinéticas y los eventos adversos.⁽²⁴⁾

Idealmente, los resultados de las investigaciones deberían informarse a todos los que toman decisiones en salud. Sin embargo, para alcanzar este objetivo, se requiere de un acceso eficiente y equitativo a los resultados de dichas investigaciones.⁽²⁵⁾

Para mejorar el acceso, el valor ético y científico de la investigación en EC, las demandas de un registro de todos los EC antes del inicio del reclutamiento de participantes aumentaron

en entre los años 1990 y 2000.⁽²⁶⁾ Ante esta problemática, en el año 2005 el ICMJE estableció como condición de publicación, la evidencia de la inscripción de cualquier EC en un registro. Para ello, el ICMJE define un registro aceptable como aquel que incluye como mínimo un número de identificación único, la declaración de la intervención (o intervenciones) y comparación (o comparaciones) estudiadas, la hipótesis del estudio, las definiciones de medidas de resultado primarias y secundarias, los criterios de elegibilidad, fecha de registro, fecha de inicio anticipada o real, fecha de último seguimiento, fecha de cierre de entrada de datos, fuente de financiamiento e información de contacto del investigador principal.⁽²⁷⁾ Por su parte, en respuesta a lo establecido por la ICMJE, la Organización Mundial de la Salud (OMS) creó la Plataforma de Registros Internacionales de Ensayos Clínicos (ICTRP) en el año 2009, la cual establece 20 ítems indispensables para considerar un EC como correctamente registrado.⁽²⁸⁾

Cuando el ICMJE adoptó la política que exige el registro de EC, señalaron que solo ClinicalTrials.gov cumplía con sus estándares de acceso público gratuito, integridad y validez de los datos de registro. ClinicalTrials.gov es un recurso de información mantenido por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos que proporciona un registro de EC financiados tanto a nivel federal como privado desde febrero de 2000. Las revistas cuyos editores pertenecen al ICMJE solo publicarán resultados de EC si el ensayo está registrado en ClinicalTrials.gov u otro registro de ensayos aprobado por ICMJE antes de que se reclute al primer paciente.⁽²⁹⁾

A cada registro se le asigna un identificador único (número NCT) e incluye información resumida sobre el protocolo de estudio, el estado del reclutamiento del paciente y la ubicación del sitio, así como datos administrativos. Los registros son actualizados por el registrante a medida que el protocolo o el estado de contratación cambian; todos los cambios son fechados y rastreados en un sitio de archivo público.⁽³⁰⁾

En el Perú, los EC son evaluados y autorizados por el Instituto Nacional de Salud a través de la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica (OGITT), dicho registro

es el REPEC.⁽³¹⁾ El cual es una plataforma virtual que brinda información actualizada de los EC realizados en el país y forma parte del ICTRP desde 2016.⁽³²⁾ Según el último reglamento vigente en nuestro país, un EC se entiende por ensayo clínico toda investigación que se efectúe en seres humanos para determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos, y/o demás efectos farmacodinámicos; detectar las reacciones adversas; estudiar la absorción, distribución, metabolismo eliminación de uno o varios productos en investigación, con el fin de determinar su eficacia y/o su seguridad. Los sujetos de investigación son asignados previamente al producto de investigación y la asignación está determinada por el protocolo de investigación.⁽³³⁾

El registro público de EC se introdujo para satisfacer en parte, las obligaciones éticas de la experimentación humana establecidas en diversas guías éticas. Uno de los principales documentos es el Informe Belmont,⁽³⁴⁾ el cual enuncia tres principios: autonomía (respeto por las personas), beneficencia y justicia. Autonomía se refiere al paciente que, a menos que tenga una capacidad mental disminuida o bajo coacción, es capaz de autodeterminación y se le debe otorgar el ejercicio. Beneficencia se refiere a diseños de estudio que, en la mayor medida posible, maximizan los beneficios y minimizan los riesgos para el paciente. La justicia se refiere a la equidad en la distribución de los beneficios y las cargas de la investigación. La sección final del Informe Belmont señala un estándar de "voluntario razonable" y que "ningún riesgo no divulgado puede ser más que mínimo". Aún más importante, "los riesgos para los sujetos deben ser superados por la suma del beneficio anticipado para el sujeto, si lo hay, y el beneficio anticipado para la sociedad" y "la beneficencia requiere que protejamos contra el riesgo de daño a los sujetos y también que seamos preocupado por la pérdida de beneficios sustanciales que podrían obtenerse de la investigación.

El informe de los resultados de un EC es una obligación importante para todos aquellos involucrados en su realización. El registro apropiado y publicación oportuna de EC puede, por tanto, considerarse una responsabilidad ética de los médicos, y es destacado como tal por la Declaración de Helsinki. La falta de publicación de EC registrados desperdicia recursos, tiempo e impide el progreso científico. A pesar de la responsabilidad de publicar

estudios, las altas tasas de no publicación han sido reportadas en una amplia gama de especialidades médicas.⁽³⁵⁾

Se han reportado factores asociados a la publicación de EC que influyen en la comunicación científica de EC. Uno de los más descritos es el sesgo de publicación, el cual es definido como la tendencia de los investigadores a presentar, o de revisores y editores para aceptar, manuscritos para publicación

basados en la dirección o fuerza de los resultados del estudio.⁽³⁶⁾ Por ejemplo, en investigaciones en las que no se han observado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento, son menos probables de ser publicadas en revistas científicas. En la investigación clínica, esta supresión selectiva de los resultados "negativos" puede conducir a la adopción de tratamientos ineficaces o peligrosos.⁽³⁷⁾

Otro factor que interviene es el reclutamiento, que en la mayoría de las veces es más lento o más difícil de lo esperado, por lo que muchos EC no logran alcanzar su tamaño de muestra planificado dentro del calendario ni los fondos previstos originalmente. Si no se logra el tamaño de muestra objetivo, los resultados generalmente serán menos confiables. Si la contratación se debe ampliar para alcanzar el tamaño de muestra requerido, esto generalmente cuesta más y el uso de los resultados en la práctica clínica se retrasará.⁽²¹⁾ Los ensayos e investigadores respaldados por las compañías farmacéuticas tienen más probabilidades de informar los resultados y las conclusiones favorables hacia el producto del patrocinador en comparación con el placebo.⁽³⁸⁾

Existe evidencia de que el solo hecho de registrar el EC, no evita la información sesgada de resultados: un estudio con EC registrados en especialidades como cardiología, reumatología y gastroenterología que se han publicado, muchos mostraron discrepancias entre los resultados primarios reportados y los resultados registrados, la gran mayoría de los cuales favorecen a los resultados estadísticamente más significativos.⁽³⁹⁾ Del mismo modo, el registro anticipado de los ensayos puede no desalentar en gran medida la publicación

selectiva: la mayoría de los ensayos registrados en todos los campos siguen sin publicarse, y es menos probable que se publiquen si la industria patrocina.⁽⁴⁰⁾

2.3 Definiciones conceptuales

Ensayo clínico: Cualquier investigación que asigne a personas o un grupo de personas a una intervención, con o sin grupo control, a fin de evaluar la relación de causa y efecto entre una intervención de salud y un resultado.

Ensayo clínico finalizado: Aquel que según los datos registrados en REPEC se encuentre en estado finalizado.

Ensayo clínico publicado: Aquel que los resultados, según el objetivo principal del ensayo clínico registrado en el REPEC, se encuentre disponibles en una revista científica.

Tipo de publicación: Tipo de publicación donde se encuentra los resultados, según el objetivo principal, del ensayo clínico registrado en el REPEC. Puede ser: Original o resumen de congreso científico.

Revista de libre acceso: Revista científica que permite acceder, leer y descargar gratuitamente a sus publicaciones, sin restricciones.

Tiempo de publicación: El periodo de tiempo, en meses, transcurrido entre la finalización del ensayo clínico, según el REPEC, y su publicación.

Autoría peruana: Presencia de al menos un autor con filiación institucional peruana, en la publicación del ensayo clínico.

Especialidad: Especialidad médica principal en la cual está involucrado el ensayo clínico.

Tipo de institución responsable en Perú: Tipo de institución que registró el EC en el REPEC.

Fase de ensayo clínico: Fase de ensayo en la que se encuentra el ensayo clínico, según el REPEC. Los ensayos clínicos a menudo se llevan a cabo en cuatro fases. Los ensayos en cada fase tienen un propósito diferente y ayudan a los científicos a responder diferentes preguntas.

Fase I: Tiene como objetivo: Seguridad y dosis. Los investigadores prueban un medicamento o tratamiento experimental en un pequeño grupo de personas por primera vez. Los investigadores evalúan la seguridad del tratamiento, determinan un rango de dosis seguro e identifican los efectos secundarios.

Fase II: Tiene como objetivo: Eficacia y efectos secundarios: Los investigadores administran el medicamento a un grupo de pacientes con la enfermedad o condición para la cual se está desarrollando el medicamento. Típicamente involucrando a unos pocos cientos de pacientes, estos estudios no son lo suficientemente grandes como para mostrar si el medicamento será beneficioso. Brindan datos de seguridad adicionales.

Fase III: Tiene como objetivo: Eficacia y monitoreo de reacciones adversas. Los investigadores diseñan estudios de Fase 3 para demostrar si un producto ofrece o no un beneficio de tratamiento a una población específica. La mayoría de estos estudios proporcionan datos de seguridad. En estudios previos, es posible que los efectos secundarios menos comunes hayan pasado desapercibidos. Debido a que estos estudios son más largos y de mayor duración, es más probable que los resultados muestren efectos secundarios a largo plazo o raros.

Fase IV: Tiene como objetivo: Seguridad y eficacia. Los ensayos de fase 4 se llevan a cabo una vez que el medicamento o dispositivo ha sido aprobado por la FDA durante el monitoreo de seguridad post-mercado.

Capítulo III: Hipótesis

3.1 Hipotesis

Factores como el año de registro, fase clínica, tipo cegamiento, tipo de asignación, tipo de participantes, número de muestra, número de países, tiempo de tratamiento y tiempo de seguimiento están asociados a la publicación de los ensayos clínicos registrados en el Registro Nacional de Ensayos Clínicos del Perú durante el período 2011 – 2017.

3.2 Variables principales de investigación

Ensayo clínico publicado

Institución responsable en Perú

Tipo de institución responsable en Perú

Fase clínica de ensayo clínico

Tipo de cegamiento de ensayo clínico

Tipo de asignación de ensayo clínico

Especialidad

Número total de muestra

Número total de muestra en Perú

Número de países

Tiempo de tratamiento

Tiempo de seguimiento

Género de participantes

Participación de adultos

Participación de adultos mayores

Participación de menores de edad

Capítulo IV: Metodología

4.1 Tipo y Diseño de Investigación

El presente estudio fue planteado con un diseño de tipo longitudinal retrospectivo. Es observacional porque no presentará intervención o no se manipulará variables. En el mismo se revisará todos los registros de los EC disponibles en el REPEC, el cual fue desarrollado por el Instituto Nacional de Salud desde el año 2007, y cuenta con información de 1748 EC desde 1995 al 2017. El presente trabajo de investigación se desarrolló en el contexto del Curso Taller de Titulación por Tesis según enfoque y metodología publicada (41).

Población de estudio, selección y tamaño de muestra, unidad de análisis y observación.

4.2 Universo y población

El universo del estudio está definido como todos los ensayos clínicos registrados en el REPEC; mientras que la población de estudio estará constituida por todos los ensayos clínicos finalizados y registrados en el REPEC durante los años 2011 – 2017.

4.3 Muestra

La muestra del presente estudio está representada por la totalidad de la población que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

4.4 Criterios de Inclusión

Ensayos clínicos registrados en el REPEC que cuenten con la ficha de datos disponible en el portal web y que cuenten con el estado de finalizado, a la fecha de la recolección de datos.

4.5 Criterios de Exclusión

Ensayos clínicos con estado de activo, suspendido o no autorizado.

Ensayos clínicos con ficha de datos incompleta

La unidad de análisis del estudio en general estará definida por cada uno de los ensayos clínicos finalizados registrados en el REPEC durante los años 2011-2017.

4.6 Técnicas de recolección de datos e instrumentos

Se utilizó una base de datos primaria de registros de EC en el REPEC. Esta base de datos fue realizada durante mayo- junio del 2017 y actualizada en marzo del 2018. La base original recolectó la información de todos los EC registrados hasta la fecha: 1992-2017. Para la realización de la base de datos el grupo investigador elaboró una base en el programa Microsoft Excel la cual fue llenada con información de los EC. Así mismo, a fin de disminuir al mínimo los errores de digitación previo al análisis se realizó un control de calidad de los datos por doble digitación. Y en todos los casos en los que se detectaron divergencias en los datos fueron contrastados con la fuente original por parte de la investigadora principal del estudio. De cada EC registrado se extrajeron todas las variables que proporcionaban sus fichas de datos.

Para efectos del presente trabajo, sólo se tomó en cuenta los EC registrados durante el año 2011-2017, porque son los que poseen su ficha de datos más completa. Además, también solamente se tomó en cuenta los EC que se encuentren en estado “finalizado” según su ficha de datos al momento de la actualización de la base primaria en marzo del 2018. De los EC seleccionados, se tomó en cuenta para el análisis del presente trabajo las siguientes variables: Año de registro, fase clínica, tipo cegamiento, tipo de asignación, tipo de participantes, número de muestra, número de países, tiempo de tratamiento y tiempo de seguimiento

Para la búsqueda de publicaciones científicas de los ensayos clínicos se diseñó una metodología *ad hoc* (Anexo 1). Se realizó las búsquedas en las bases de datos Medline, a través de PubMed, Scopus y Google Scholar. En caso la búsqueda inicial en Google no arrojaba ningún resultado, se buscó en Google Scholar por medio de la siguiente estrategia: “Institución solicitante” + “Nombre del autor responsable” + “Intervención”. Esta metodología fue diseñada en base a publicaciones previas.^(6, 42, 43)

Se evaluó las concordancias entre los ensayos clínicos a evaluar y las publicaciones identificadas basándonos en las siguientes características del ensayo: título del estudio, objetivo, diseño del ensayo, intervenciones, número de muestra y ubicación. Por lo menos, la publicación identificada y el EC a evaluar deben tener el mismo objetivo principal. Además, se consideró como una publicación del EC evaluado, a aquella publicación de un análisis agrupado, sólo si en el manuscrito incluía resultados no agrupados del EC en evaluación. También, se incluyeron los resúmenes de congresos científicos donde se informen los resultados del EC evaluado, siempre y cuando se encuentre publicada en una revista científica. Se excluyeron las publicaciones no registradas en una revista científica, y las publicaciones que describían los métodos del estudio sin informar de los resultados del EC.

Una vez confirmado que no existe publicación científica o de haber encontrado el artículo científico, se procedió a recolectar la información pertinente en la base de datos actualizada. La búsqueda se realizó por doble para poder eliminar cualquier tipo de sesgo.

4.7 Técnicas para el procesamiento y análisis de datos

Una vez controlada la calidad de los datos se procedió a realizar un análisis descriptivo de nuestros resultados. Las variables cualitativas fueron resumidas según su frecuencia relativa y frecuencia absoluta, mientras que las variables cuantitativas fueron resumidas según su media \pm desviación estándar. Para la evaluar las pruebas de hipótesis por cada una de las

variables se realizaron pruebas estadísticas de chi-cuadrado o exacta de fisher para variables cualitativas, según el cumplimiento de los supuestos de cada uno de ellos, y la prueba de Ranksum para variables cuantitativas.

Para realizar la estadística bivariada y multivariada se incluyó al modelo estadístico sólo las variables que hayan obtenido un $p < 0.1$ en la prueba de hipótesis. Se analizó las variables categóricas utilizando modelos lineales generalizados, usando la familia *Poisson* y la función de enlace log para obtener las razones de prevalencia crudas (RPC) y ajustadas (RPa). Los intervalos de confianza se reportaron con un valor de 95% (IC 95%). Debido a la distribución de las variables cuantitativas: “Número de muestra total”, “Número de muestra Perú”, “Países”, “Tiempo de tratamiento”, y “Tiempo de seguimiento”, se realizó dos modelos estadísticos. El modelo 1 incluía el análisis con las variables mencionadas en forma cuantitativa, y el modelo 2 incluía el análisis con las variables mencionadas en forma cualitativa. Los rangos de las variables cualitativas se obtuvieron a la distribución por cuartiles.

Todos estos datos fueron analizados usando el paquete estadístico STATA MP v14.0 (*Stata Corp LP, College Station, Texas*).

4.8 Aspectos éticos

El presente estudio es un análisis de una base de datos pública, todos los datos recolectados están disponibles al público a través de la página web del REPEC (<http://www.ensayosclnicos-repec.ins.gob.pe/>), por lo cual no fue necesario solicitar el

consentimiento a los patrocinadores de los EC para analizar y presentar la información. Los resultados de esta investigación serán publicados en una revista científica y serán enviados a las instituciones pertinentes para que puedan tener en consideración los resultados obtenidos.

Capítulo V: Resultados

5.1 Analisis descriptivo del total de EC

Durante los años 2011 y 2017, se registraron en el REPEC 228 EC finalizados. De ellos, se observó una tendencia decreciente de EC finalizados, registrando 69 (30,3%) EC en el 2011 y 3 (1,3%) en el 2016. Durante el 2017, ningún EC registrado en el REPEC se encontraba con estado finalizado. Ciento cuarenta y ocho (64,9%) EC corresponde a estudios de fase III, 199 (92,6%) son aleatorizados, 197 (86,4%) son controlados, 150 (67,6%) presentan cegamiento doble y 133 (84,7%) presentan un tipo de asignación paralela. La mediana del tiempo de tratamiento fue de 6 meses (RI: 3-13) y de 3 meses (RI: 1-12) para el tiempo de seguimiento (Tabla 1).

Tabla 1. Características de los ensayos clínicos finalizados y registrados en el REPEC 2011-2017 (n=228).

Variable	n; mediana	%; RI
Año de registro en REPEC		
2011	69	30,3
2012	68	29,8
2013	37	16,2
2014	35	15,4
2015	16	7,0
2016	3	1,3
2017	0	0
Fase		

I	7	3,1
II	52	22,8
III	148	64,9
IV	21	9,2
Aleatorización (n=215)	199	92,6
Controlado	197	86,4
Tipo de cegamiento (n=222)		
Simple	5	2,3
Doble	150	67,6
Triple	1	0,5
Abierto	66	29,7
Tipo de asignación (n=157)		
De un brazo	13	8,3
Paralelo	133	84,7
Cruzado	4	2,6
Factorial	2	1,3
Otro	5	3,2
Tiempo de tratamiento (meses) (n=220)	6	3-13
Tiempo de seguimiento (meses) (n=209)	3	1-12

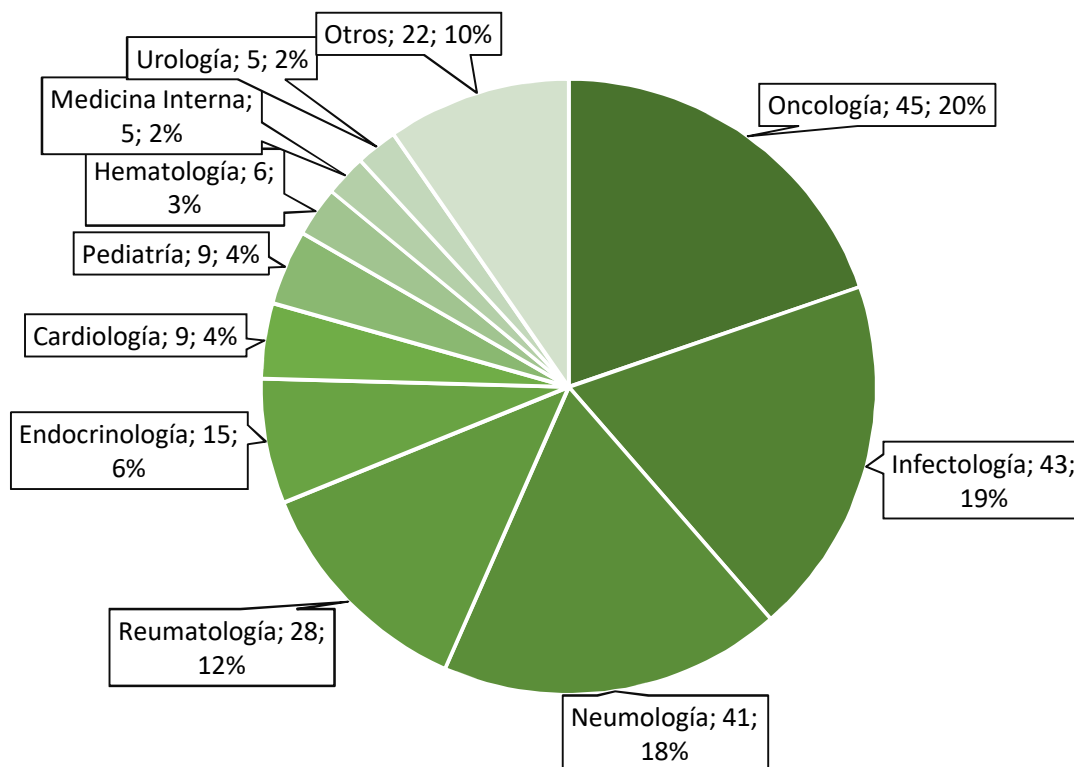
RI: Rango intercuartílico; REPEC: Registro Peruano de Ensayos Clínicos

Con respecto al género de los participantes en los EC registrados y finalizados durante el 2011 y 2017 (n=66), 56 incluyeron a ambos géneros (84,9%), 5 incluyeron sólo mujeres

(7,6%) y 5 incluyeron sólo hombres (7,6%). De los ensayos clínicos registrados y finalizados durante el 2011 y 2017, 222 EC reportaron el tipo de participantes según su edad, siendo que 196 EC (88,3%) se realizaron en adultos, 173 EC (77,9%) se realizaron en adultos mayores, y 44 EC (19,8%) se realizaron en menores de edad. Con respecto al tamaño de muestra de los EC registrados y finalizados durante el 2011 y 2017, la mediana del número de muestra total fue de 544 (RI: 300-922), y la mediana del número de muestra en Perú fue de 33 (RI: 20-76). Finalmente, la mediana del total de países incluidos en los EC de 14 (RI:6-23)

Entre las instituciones que más registraron un EC y lo finalizaron durante el 2011 y el 2017 se encuentra PPD Perú S.A.C. con 35 (15,4%) EC, seguida de Merck Sharp & Dohme Peru S.R.L con 24 (10,5%), Glaxosmithkline Perú S.A. con 16 (7%), Quintiles Perú S.R.L. con 14 (6,1%), y Novartis Bioscience Perú S.A. con 13 (5,7%). Entre los tipos de instituciones solicitantes que más registraron un EC y lo finalizaron durante el 2011 y el 2017 (n=227), se encuentra los Laboratorios (Industria Farmacéutica) con 100 EC (44,1%), seguido por Empresas (Compañía) con 91 (40,1%), Asociaciones Civiles 10 (4,4%), y Universidades 8 (3,5%). Del total de EC finalizados que se registraron durante el 2011 y 2017, la mayoría de ellos abarcaron la especialidad de oncología 45 (19,7%). Seguido por infectología 43 (18,9%), neumología 41 (18,0%), reumatología 28 (12,3%), y endocrinología 15 (6,6%). (gráfico 1)

Gráfico 1. Especialidades de ensayos clínicos finalizados y registrados en el REPEC 2011-2017 (n=228).

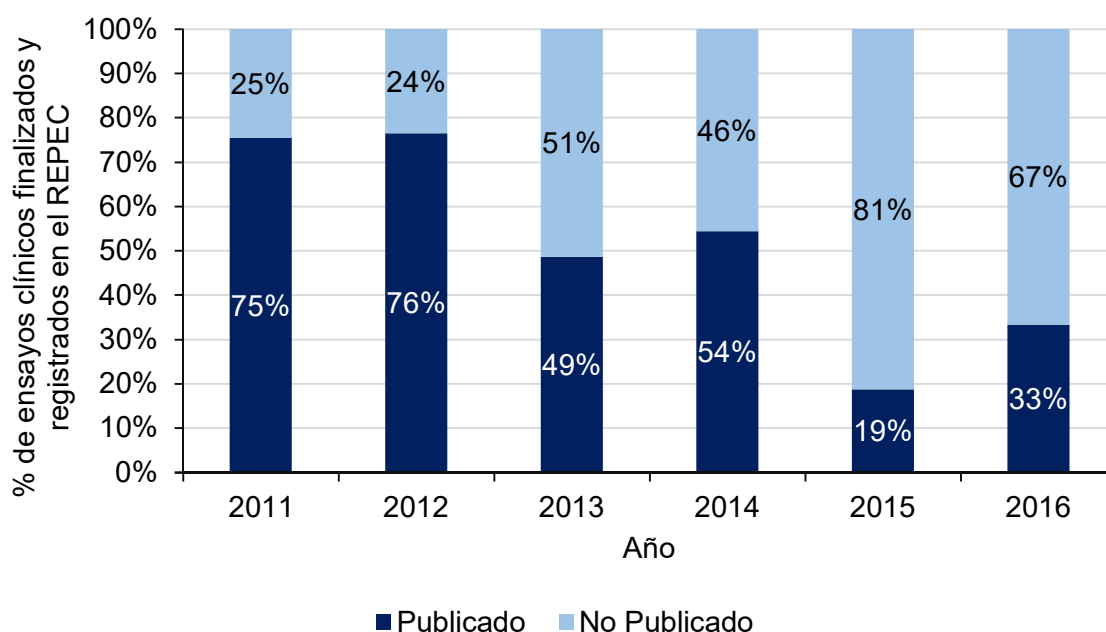


Análisis descriptivo de EC publicados

Del total de EC finalizados y registrados en el REPEC del 2011 al 2017, 144 (63,2%) fueron publicados. Tres cuartas partes de los EC finalizados y registrados en los años 2011 y 2012 se han publicado, mientras que la mitad de los EC finalizados y registrados en los años 2013-2014 se ha publicado. Sin embargo, sólo un quinto de los EC finalizados y registrados en el

2015 se han publicado, mientras que los registrados en el 2016 es un tercio de ellos (grafico 2).

Gráfico 2. Publicación de ensayos clínicos finalizados y registrados en el REPEC 2011-2017, por año.



Del total de publicaciones provenientes de EC finalizados y registrados en el REPEC, 134 (93,1%) son publicaciones originales y el resto son publicación de resúmenes. La mayoría de ellos están indizadas en Scopus o Pubmed (95,1%) y son de acceso libre (59,7%). Sin embargo, 27 publicaciones (18,8%) tienen algún autor con filiación peruana, y de ellos, 5 publicaciones tienen al autor corresponsal con filiación peruana. La mediana de tiempo de publicación es de 17 meses (RI: 12-26). La mayoría de autores corresponsales tienen una filiación de Estados Unidos (57,6%), han sido publicados en el año 2017 (28,5%) y 2016 (25,5%), y en el New England Journal of Medicine (11,8%). Casi todos los artículos

publicados tienen al menos un autor con filiación de alguna empresa farmacéutica (91,7%). De los 12 artículos que no tienen autor con filiación de alguna empresa farmacéutica, 4 tienen como autor corresponsal un peruano; 3, uno canadiense; y 3, uno de Estados Unidos (Tabla 2).

Tabla 2. Características de los ensayos clínicos finalizados y publicados, registrados en el REPEC 2011-2017 (n=144).

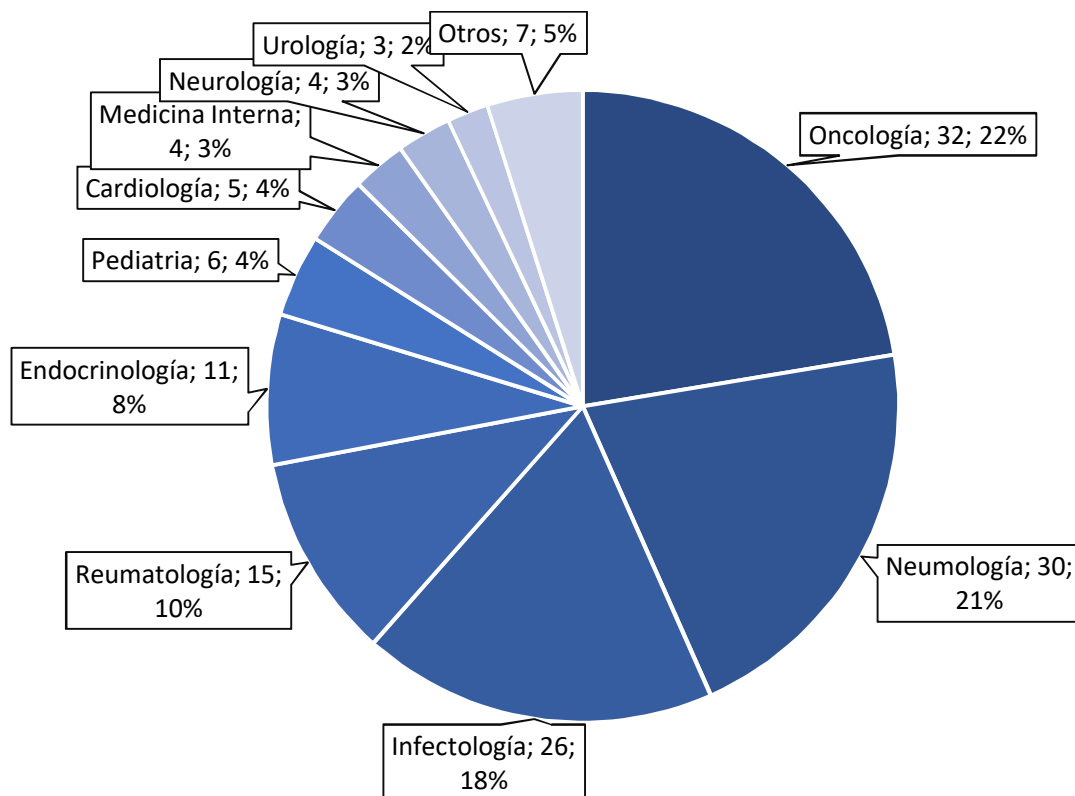
Variable	n; mediana	%; RI
Artículo original	134	93,1
Indizado en Scopus o Pubmed	137	95,1
Tiempo de publicación, meses (n=139)	17	12 - 26
Acceso libre	86	59,7
Autor peruano	27	18,8
Autor con filiación farmacéutica	132	91,7
Filiación de autor corresponsal		
Estados Unidos	83	57,6
Canadá	11	7,7
Reino Unido	11	7,7
Perú	5	3,5
Alemania	4	2,8
España	4	2,8

Francia	4	2,8
Otros	22	15,3
Año de publicación		
2012	1	0,7
2013	3	2,1
2014	17	11,7
2015	21	14,5
2016	37	25,5
2017	41	28,5
2018	24	16,6
Revista Científica		
New England Journal of Medicine	17	11,8
Lancet Oncology	11	7,6
Journal of Clinical Oncology	9	6,3
Clinical Infectious Diseases	8	5,6
Lancet	6	4,2
Otros	93	64,6
RI: Rango intercuartílico		

Entre las instituciones que más registraron un EC durante el 2011 y el 2017, lo finalizaron y lo publicaron (n=144) se encuentra PPD Perú S.A.C. con 22 (15,3%) EC, seguida de Merck Sharp & Dohme Peru S.R.L con 14 (9,7%), Glaxosmithkline Perú S.A. con 13 (9%), Novartis Bioscience Perú S.A. con 11 (7,6%) y Covance Perú Servicios con 10 (6,9%). Entre los tipos de instituciones solicitantes que más registraron un EC durante el 2011 y el 2017,

lo finalizaron y lo publicaron (n=143), se encuentra las Empresas (Compañía) con 63 (44,1%), y los Laboratorios (Industria Farmacéutica) con 61 EC (42,7%), seguido por Asociaciones Civiles 5 (3,5%), y Universidades 3 (2,1%). El 69,2% de los EC registrados por las Empresas (Compañía) han sido publicados, seguido por el 61% de los EC registrados por los Laboratorios (Industria Farmacéutica), el 50% registrados por las Asociaciones Civiles y el 37,5% de EC registrados por Universidades. Del total de EC que se registraron durante el 2011 y 2017, finalizados y publicados, la mayoría de ellos abarcaron la especialidad de oncología 32 (22,2%). Seguido por neumología 30 (20,8%), infectología 26 (18,1%), reumatología 16 (11,1%), y endocrinología 11 (7,6%). (grafico 3)

Gráfico 3. Especialidades de ensayos clínicos publicados, finalizados y registrados en el REPEC 2011-2017 (n=144).



Análisis bivariado de EC publicados

En el análisis de pruebas de hipótesis, se incluyeron todas las variables que son comunes a todos los EC publicados. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el año de registro en REPEC y la participación de adultos mayores, con la publicación de los EC. Aquellos EC que registraban la participación de adultos mayores, el 67,1% habían sido publicados, en comparación con el 51% de los EC que no tenían participantes adultos mayores (Tabla 3).

Tabla 3. Asociación de variables metodológicas de ensayos clínicos finalizados y registrados en el REPEC 2011-2017 a la publicación científica (n=228).

	No Publicado*	Publicado*	p**
Año de registro en REPEC			
2011	17 (24,6)	52 (75,4)	<0,001
2012	16 (23,5)	52 (76,5)	
2013	19 (51,4)	18 (48,7)	
2014	16 (45,7)	19 (54,3)	
2015	13 (81,3)	3 (18,8)	
2016	2 (66,7)	1 (33,3)	
Fase			
I	4 (57,1)	3 (42,9)	0,184
II	24 (46,2)	28 (53,9)	

III	47 (31,8)	101 (68,2)	
IV	8 (38,1)	13 (61,9)	
Tipo de cegamiento (n=222)			
Simple	2 (40,0)	3 (60,0)	0,792
Doble	52 (34,7)	98 (65,3)	
Triple	0 (0,0)	1 (100,0)	
Abierto	27 (40,9)	39 (59,1)	
Tipo de asignación (n=157)			
De un brazo	8 (61,5)	5 (38,5)	0,128
Paralelo	50 (37,6)	83 (62,4)	
Cruzado	2 (50,0)	2 (50,0)	
Factorial	1 (50,0)	1 (50,0)	
Otro	4 (80,0)	1 (20,0)	
Aleatorización (n=215)			
No	7 (43,8)	9 (56,3)	0,546
Sí	72 (36,2)	127 (63,8)	
Controlado			
No	14 (45,2)	17 (54,8)	0,276
Sí	69 (35,0)	128 (65,0)	
Género			
Ámbos	22 (39,3)	34 (60,7)	0,45
Sólo varones	1 (20,0)	4 (80,0)	

Sólo mujeres	3 (60,0)	2 (40,0)
Adultos		0,276
No	12 (46,2)	14 (53,9)
Sí	69 (35,2)	127 (64,8)
Adultos mayores		0,04
No	24 (49,0)	25 (51,0)
Sí	57 (33,0)	116 (67,1)
Menores de edad		0,712
No	66 (37,1)	112 (62,9)
Sí	15 (34,1)	29 (65,9)

*Se presentan el número de observaciones y porcentaje. **Obtenido mediante prueba de chi-cuadrado o exacta de fisher para pruebas.

Además, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el número de muestra total, número de muestra en Perú y el número de países (medidos de manera cuantitativa) y la publicación científica. La mediana del número de muestra total, número de muestra en Perú, y países de los EC publicados es 600, 40 y 15, respectivamente. Mientras de los EC no publicados es 318, 30 y 12, respectivamente.

Por otro lado, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el número de muestra total, número de muestra en Perú y el tiempo de tratamiento (medidos de manera cualitativa) y la publicación científica. La mediana del número de muestra total, número de muestra en Perú, y países de los EC publicados es 600, 40 y 15, respectivamente. Mientras de los EC no publicados es 318, 30 y 12, respectivamente. El 74% de los EC con 900 de número de muestra o más, fueron publicados, mientras que el 64,3% de los EC con menos de 300 de número de muestra en total no fueron publicados. El 74,6% de los EC con 75 de número de muestra en Perú o más, fueron publicados, mientras que el 55,8% de los EC con

un número de muestra en Perú menor a 20 no fueron publicados. El 76,9% de los EC con 7-14 meses de tratamiento, fueron publicados, mientras que el 54,7% de los EC con menos de 4 meses de tratamiento no fueron publicados (Tabla 4).

Tabla 4. Asociación de número de participantes, países y tiempo de tratamiento y seguimiento de ensayos clínicos finalizados y registrados en el REPEC 2011-2017 a la publicación científica (n=228).

	No Publicado*	Publicado*	p**
Número de muestra total	318 (188-744)	600 (349-1025)	0,0001
Numero de muestra Perú	30 (17-62)	40 (20-87)	0,0397
Países (n=222)	12 (3-20)	15 (7-24)	0,0334
Tiempo tratamiento, meses (n=220)	6,0 (1,0-18,0)	7,5 (3,2-13,0)	0,1403
Tiempo seguimiento, meses (n=209)	4,0 (1,0-12,0)	3,0 (1,0-12,0)	0,7222
Número de muestra total			<0,001
<300	36 (64,3)	20 (35,7)	
300-549	18 (30,5)	41 (69,5)	
550-889	15 (29,4)	36 (70,6)	
>=900	16 (25,8)	46 (74,2)	
Número de muestra de Perú (n=228)			0,061
<20	23 (44,2)	29 (55,8)	
30-34	30 (46,2)	35 (53,9)	

35-74	16 (33,3)	32 (66,7)	
>=75	16 (25,4)	47 (74,6)	
Países (n=222)			0,259
<6	25 (45,5)	30 (54,6)	
6-15	28 (39,4)	43 (60,6)	
16-24	16 (32,7)	33 (67,4)	
>=25	13 (27,7)	34 (72,3)	
Tiempo de tratamiento, meses (n=220)			0,070
<4	29 (45,3)	35 (54,7)	
4-6	19 (37,3)	32 (62,8)	
7-14	12 (23,1)	40 (76,9)	
>=15	23 (43,4)	30 (56,6)	
Tiempo de seguimiento, meses (n=209)			0,900
<=1	30 (35,3)	55 (64,7)	
2-3	8 (36,4)	14 (63,6)	
4-12	23 (39,0)	36 (61,0)	
>12	18 (41,9)	25 (58,1)	

*Se presentan el número de observaciones y porcentaje en variables cualitativas, y mediana y rango intercuartílico en variables cuantitativas. **Obtenido mediante prueba de chi-cuadrado o exacta de Fisher para pruebas cualitativas y prueba de ranksum en pruebas cuantitativas

En el análisis con la prueba de Poisson, para determinar la fuerza de asociación entre las variables de interés y la publicación de los EC, se realizaron dos modelos de análisis. El modelo 1 incluía las variables año de registro en REPEC, adultos mayores, y además a las variables número de muestra total, número de muestra Perú, países, y tiempo de tratamiento, como variables numéricas. Mientras que el modelo 2 incluía a las variables año de registro en REPEC, adultos mayores, número de muestra total, número de muestra Perú, países, y tiempo de tratamiento, todas como variables categóricas.

En el modelo 1 se encontró una asociación inversa entre haberse registrado en el REPEC en el año 2013 (RPa: 0,61; IC95%: 0,43-0,86), 2014 (RPa: 0,68; IC95%: 0,49-0,94), y 2015 (RPa: 0,16; IC95%: 0,04-0,58), el número de muestra total (RPa: 1,01; IC95%: 1,00-1,01), y el número de países (RPa: 1,00; IC95%: 1,00-1,00), con la publicación científica del EC. Mientras tanto en el modelo 2 se encontró una asociación inversa entre haberse registrado en el REPEC en el año 2015 (RPa: 0,19; IC95%: 0,05-0,69), y tener un número de muestra total entre 300 y 549 (RPa: 1,80; IC95%: 1,25-2,59), 550 y 889 (RPa: 2,01; IC95%: 1,38-2,92), y más de 900 (RPa: 1,68; IC95%: 1,14-2,27), con la publicación científica del EC (Tabla 5).

Tabla 5. Factores asociados a la publicación científica de ensayos clínicos finalizados y registrados en el REPEC 2011-2017.

	RPc (Modelo 1)	RPa (Modelo 1)	RPc (Modelo 2)	RPa (Modelo 2)
Año de registro en REPEC				
2011	1	1	1	1

2012	1,03 (0,85-1,25)	0,97 (0,80-1,18)	1,03 (0,85-1,25)	1,18 (0,97-1,43)
2013	0,66 (0,46-0,94)*	0,61 (0,43-0,86)*	0,66 (0,46-0,94)*	0,78 (0,55-1,11)
2014	0,73 (0,53-1,03)	0,68 (0,49-0,94)*	0,73 (0,53-1,03)*	0,78 (0,58-1,05)
2015	0,17 (0,05-0,62)*	0,16 (0,04-0,58)*	0,17 (0,05-0,62)*	0,19 (0,05-0,69)*
2016	0,45 (0,09-2,26)	0,45 (0,09-2,28)	0,45 (0,09-2,26)	0,46 (0,11-1,97)
Adultos Mayores				
No	1		1	
Sí	1,29 (0,96-1,74)		1,29 (0,96-1,74)	
Países	1,01 (1,00-1,01)*	1,01 (1,00-1,01)**		
<6			1	
6-15			1,11 (0,82-1,51)	
16-24			1,23 (0,90-1,68)	
>=25			1,33 (0,98-1,79)	
Número de muestra total	1,00 (1,00-1,00)**	1,00 (1,00-1,00)**		
<300			1	1
300-549			1,95 (1,32-2,88)**	1,80 (1,25-2,59)**
550-889			1,98 (1,33-2,93)**	2,01 (1,38-2,92)***
>=900			2,08 (1,42-3,04)***	1,68 (1,14-2,47)**
Número de muestra Perú	1,00 (1,00-1,00)			
<20			1	1

30-34	0,97 (0,69-1,34)	0,86 (0,64-1,15)
35-74	1,20 (0,87-1,64)	1,00 (0,76-1,32)
>=75	1,34 (1,01-1,77)*	1,10 (0,85-1,43)
Tiempo de tratamiento	1,00 (0,99-1,01)	
<4	1	1
4-6	1,15 (0,84-1,56)	1,05 (0,79-1,39)
7-14	1,41 (1,08-1,84)*	1,23 (0,97-1,56)
>=15	1,04 (0,75-1,43)	0,95 (0,71-1,27)

RPC: Razón de prevalencia cruda; RPa: Razón de prevalencia ajustada; Modelo 1: Incluye variables año de registro en REPEC, adultos mayores y las variables número de muestra total, número de muestra Perú, países, y tiempo de tratamiento como variables numéricas; RPa del Modelo 1: Ajustado por año de registro en REPEC, número de muestra total, y países; Modelo 2: Incluye año de registro en REPEC, adultos mayores, número de muestra total, número de muestra Perú, países, y tiempo de tratamiento, todas como variables categóricas; RPa del Modelo 2: Ajustado por año de registro en REPEC, número de muestra total, número de muestra Perú y tiempo de tratamiento; *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Capítulo VI: Discusion

6.1 Resumen de resultados

El presente estudio encontró que, durante los años 2011 y 2017, se registraron en el REPEC 228 EC finalizados. De ellos, el 63,2% fueron publicados, la mayoría como publicaciones originales, indizadas en Scopus o Pubmed y de acceso libre. La mayoría de los autores corresponsales tienen una filiación de Estados Unidos. Sólo 27 publicaciones tienen algún autor con filiación peruana, y de ellos, 5 tienen al autor corresponsal con filiación peruana. La mediana de tiempo de publicación es de 17 meses. La mayoría han sido publicados en el año 2017 y 2016, y en el New England Journal of Medicine. Finalmente, casi todos los artículos publicados tienen al menos un autor con filiación de alguna empresa farmacéutica (91,7%). Entre los tipos de instituciones solicitantes que más registraron un EC durante el 2011 y el 2017, lo finalizaron y lo publicaron (n=143), se encuentra las Empresas (Compañía) y los Laboratorios (Industria Farmacéutica). La mayoría de todos ellos abarcaron la especialidad de oncología 32 (22,2%).

Ensayos clínicos registrados en el REPEC

Se observó una decreciente tendencia del registro de ensayos clínicos en el REPEC durante los años 2011 al 2017, apoyando lo previamente reportado por la OGITT en el 2012.⁽⁸⁾ Por otro lado, como sólo se incluyó EC terminados, mientras más lejos esté el año de registro, más probable sea que este EC se haya terminado, por ende, se observaría una tendencia decreciente en números absolutos. Sin embargo, es importante señalar que este registro decreciente del total de EC probablemente se deba al último reglamento de EC peruanos, los cuales hacen más difícil su registro en el REPEC.⁽³³⁾

La mayoría de los ensayos clínicos registrados y finalizados en el REPEC fueron registrados por la industria farmacéutica y por empresas privadas. Esto es similar a lo reportado por un

estudio que evaluaba los EC aprobados por un comité de ética de un hospital de Barcelona, donde el 89% de sus EC registrados fueron financiados por la industria farmacéutica ⁽¹⁶⁾, y en un estudio de EC registrados en ClinicalTrials.gov, donde el 80% estaban financiados por la industria farmacéutica.⁽⁶⁾ Esta situación llama la atención, pues el financiamiento por la industria farmacéutica puede influenciar negativamente en diferentes aspectos (como la alteración de la base de datos) de la publicación de EC, ocasionando sesgo de publicación y problemas de autoría.⁽⁴⁴⁾

Adicionalmente, la mayoría de ensayos clínicos registrados y finalizados en el REPEC fueron de la especialidad de oncología. Esto coincide con el estudio de un hospital de Barcelona, donde la especialidad más estudiada era oncología.⁽¹⁶⁾ Sin embargo, difiere con lo reportado por un estudio que incluía EC realizados en Sudáfrica, donde la especialidad más estudiada era neumología y las infecciones por VIH/SIDA.⁽⁴³⁾ Esto podría deberse a que los problemas prioritarios de salud varían entre diferentes regiones del mundo y por ende sus estudios deberían ser realizados en base a ellos. Sin embargo, en nuestro país, la mayor mortalidad y carga de enfermedad lo causan las enfermedades respiratorias agudas, enfermedades cardiovasculares y accidentes de tránsito.⁽⁴⁵⁾ Estas no se abordan en los EC realizados y terminados en los últimos años en nuestro país. Además, si bien la infectología y neumología fueron especialidades estudiadas en los EC realizados en el Perú, se observó que las enfermedades neumológicas que más se estudiaron fueron crónicas, como el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Ensayos clínicos registrados en el REPEC publicados

Más de la mitad (63%) de los EC registrados en el REPEC se publicaron. Esto varía en otros estudios donde se reportan diferentes porcentajes como 46% de EC registrados en ClinicalTrials.gov,⁽⁴⁶⁾ 93% de los EC financiados por el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos,⁽²⁰⁾ 71% de los EC registrados en la base de datos de Noruega,⁽⁴²⁾ y 49% de los EC realizados en Sudáfrica.⁽⁴³⁾ La tasa de publicaciones de EC es un buen indicador de seguimiento de para los registros nacionales o regionales. Sin embargo, los factores responsables de esa tasa variarán según el contexto y la región de los registros.

Menos de la quinta parte de los EC publicados cuentan con alguna autoría peruana, y de ellos, sólo 5 tienen como autor corresponsal a un investigador de Perú. Esto evidencia el bajo liderazgo de los autores peruanos en los EC realizados en nuestro país y la dependencia por los EC importados de países del primer mundo, que en su mayoría son multicéntricos. Una similar situación se presenta en países que tradicionalmente no lideran EC globales. Los investigadores clínicos de estos países son menos experimentados, por lo que participan principalmente como reclutadores de pacientes. Y su participación es más limitada tanto en el planteamiento del EC, análisis de datos y en la redacción del manuscrito final.⁽⁴⁷⁾ En teoría, un beneficio de realizar EC globales en países de mediano y bajo ingreso es la capacitación en investigación para los recursos humanos del país, sin embargo, nuestros resultados evidencian que esta capacitación puede no estar sucediendo, y que los investigadores clínicos en el país no participan más allá del reclutamiento de pacientes.

Casi todos los EC registrados y publicados presentaban al menos un autor con filiación institucional de una empresa farmacéutica. Esta situación refleja un potencial conflicto de interés en el desarrollo, ejecución y publicación del EC. Esto es similar a lo reportado por un estudio que incluyó EC registrados en ClinicalTrials.gov y publicados, donde el 80% tenían un autor con filiación de la industria farmacéutica.⁽⁴⁷⁾ Un escenario preocupante debido a que la intervención de la industria farmacéutica en EC podría influir en múltiples aspectos del desempeño de los EC de medicamentos y, a menudo, conduce a un resultado favorable para el patrocinador del estudio.

Por otro lado, se debe garantizar el acceso público a los protocolos de EC y a los resultados de estos. Pues es importante que se puedan realizar re-análisis de la base de datos, y posteriormente poder replicar los EC.⁽⁴⁸⁾ Además, se debe hacer un mayor esfuerzo para llevar a cabo EC de forma independiente, sin el apoyo financiero de las compañías farmacéuticas.⁽⁴⁴⁾ En el presente estudio, reportamos que casi el 60% de los EC registrados y publicados están en formato de acceso libre. Esto es similar a lo reportado por un estudio que incluía EC en lumbalgia publicados, donde el 58% de ellos estaban en acceso público. Esta tasa es aceptable, sin embargo, considerando que el financiamiento de los EC es

mayoritariamente por la empresa farmacéutica, esta debería también financiar la publicación en revistas de acceso libre donde no cobran por página, sino por el proceso editorial. Estas revistas *online* son una de las mejores opciones para publicar EC.⁽⁴⁹⁾

Reportamos la mediana del tiempo de publicación en 17 meses. Esto es similar a lo reportado en un estudio que examinó EC publicados en varias revistas de alto impacto con una media de 15 meses⁽⁵⁰⁾ y a lo reportado por otro estudio que evaluó durante 1 año EC indexados a Medline y registrados en *clinicaltrial.gov* con una mediana de 21 meses⁽¹²⁾. Sin embargo, es mucho menor a lo reportado por Considerando la velocidad y el constante cambio de las ciencias médicas, esperar más de año y medio para la divulgación formal de los resultados de un EC podría ser excesivo. Welsh y colaboradores recomiendan que los autores del EC tengan preparado ciertas partes de la redacción del manuscrito como la introducción y la metodología, previo al análisis de datos, para ahorrar tiempo en el proceso de redacción.⁽⁵⁰⁾ Además, se podría optar por revistas que tienen un sistema de revisión de pares post-publicación y de acceso libre. En estas revistas, la publicación *online* del manuscrito demora pocos días, y la revisión de pares es abierta. Los autores que publicaron en una de estas revistas, la consideraron por su acceso libre, revisión de pares post-publicación y su corta velocidad de aceptación de 6 meses aproximadamente.⁽⁵¹⁾

Factores asociados a la publicación de ensayos clínicos registrados en el REPEC

Los factores asociados a la publicación científica de los EC registrados en el REPEC durante los años 2011 y 2017 son el año de registro del EC en el REPEC (inversamente) y el tamaño de la muestra total del EC (directamente). La asociación con el año de registro se explica porque mientras el intervalo de tiempo entre la fecha de registro y la fecha de búsqueda de publicación sea más grande, aumenta la probabilidad que esté publicado porque ha pasado más tiempo.

Un mayor tamaño de muestra total aumenta la probabilidad de que el EC se publique, similar a lo reportado en un estudio que evaluó EC en el registro de Noruega⁽⁴²⁾, a lo reportado en un estudio que evaluó resúmenes de congresos en oncología⁽⁵²⁾. Esto podría deberse a la mayor posibilidad de encontrar resultados estadísticamente significativos con mayor cantidad de muestra en los EC, asumiendo que los EC con resultados positivos son los que más se publican^(20, 36), ocasionando un sesgo de publicación⁽⁵³⁾.

Capítulo VII: Conclusiones Y Recomendaciones

Los factores asociados a la publicación de los ensayos clínicos registrados en el Registro Nacional de Ensayos Clínicos del Perú durante el período 2011 – 2017 son el año del registro del ensayo clínico y su tamaño de muestra total.

La tasa de publicaciones de EC registrados en el Registro Nacional de Ensayos Clínicos del Perú durante el período 2011 – 2017 es de 63,2%

El porcentaje de EC publicados con autores peruanos es de 3,5% y la mediana de tiempo transcurrido entre la finalización del ensayo clínico y su publicación es de 17 meses.

Se recomienda que el REPEC incluya en su ficha de registro de ensayos clínicos un segmento para revisar la publicación de sus resultados una vez que estén finalizados.

Se recomienda motivar a las instituciones peruana, especialmente a las universidades, a formular, registrar, ejecutar y publicar ensayos clínicos en el país, siguiendo las principales prioridades de salud.

Referencias Bibliográficas

1. Dwan K, Altman DG, Arnaiz JA, Bloom J, Chan A-W, Cronin E, et al. Systematic Review of the Empirical Evidence of Study Publication Bias and Outcome Reporting Bias. *PLoS One*. 2008;3(8):e3081.
2. Howick JCI, Glasziou P, Greenhalgh T, Heneghan C, Liberati A, et al. The Oxford Levels of Evidence 2. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. [Acceso 01 de mayo 2018]. Disponible en: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653> [
3. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Ann Intern Med*. 2010;152(11):726-32.
4. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *HIV Clin Trials*. 2001;2(1):92-5.
5. Chen R, Desai NR, Ross JS, Zhang W, Chau KH, Wayda B, et al. Publication and reporting of clinical trial results: cross sectional analysis across academic medical centers. *BMJ*. 2016;352:i637.
6. Jones CW, Handler L, Crowell KE, Keil LG, Weaver MA, Platts-Mills TF. Non-publication of large randomized clinical trials: cross sectional analysis. *BMJ*. 2013;347.
7. Reveiz L, Bonfill X, Glujovsky 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.
8. Minaya G, Fuentes D, Obregón C, Ayala-Quintanilla B, Yagui M. Características de los ensayos clínicos autorizados en el Perú, 1995-2012. *Rev Per Med Exp Salud Publica*. 2012;29:431-6.
9. Song F, Parekh S, Hooper L, Loke YK, Ryder J, Sutton AJ, et al. Dissemination and publication of research findings: an updated review of related biases. *Health Technol Assess*. 2010;14(8):9-11.
10. 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.
11. Stern JM, Simes RJ. Publication bias: evidence of delayed publication in a cohort study of clinical research projects. *BMJ*. 1997;315(7109):640-5
12. Ross JS, Mocanu M, Lampropulos JF, Tse T, Zarin DA, Krumholz HM. Time to publication among completed clinical trials. *JAMA Intern Med*. 2013;173(9):825-8.

13. Avsar UZ, Avsar U, Cansever Z, Acemoglu H, Cayir Y, Khan AS. Evidence based medicine: teaching, learning and practice: results of a cross-sectional study from Turkey. *J Pak Med Assoc.* 2014;64(7):762-5.
14. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med.* 2008;358(3):252-60.
15. Scott A, Rucklidge JJ, Mulder RT. Is Mandatory Prospective Trial Registration Working to Prevent Publication of Unregistered Trials and Selective Outcome Reporting? An Observational Study of Five Psychiatry Journals That Mandate Prospective Clinical Trial Registration. *PLoS One.* 2015;10(8):e0133718.
16. Suñé P, Suñé JM, Montoro JB. Positive Outcomes Influence the Rate and Time to Publication, but Not the Impact Factor of Publications of Clinical Trial Results. *PLoS One.* 2013;8(1):e54583.
17. Braend AM, Jensen KB, Klovning A, Straand J. Clinical drug trials in general practice: a 10-year overview of protocols. *Trials.* 2013;14(1):162.
18. Kasenda B, von Elm E, You J, et al. Prevalence, characteristics, and publication of discontinued randomized trials. *JAMA.* 2014;311(10):1045-52.
19. Ioannidis JA. Effect of the statistical significance of results on the time to completion and publication of randomized efficacy trials. *JAMA.* 1998;279(4):281-6.
20. Dickersin K, Min YI. NIH clinical trials and publication bias. *Online J Curr Clin Trials.* 1993;50.
21. McDonald AM, Knight RC, Campbell MK, Entwistle VA, Grant AM, Cook JA, et al. What influences recruitment to randomised controlled trials? A review of trials funded by two UK funding agencies. *Trials.* 2006;7:9-.
22. Lecca Garcia L, Llanos-Zavalaga F, Ygnacio Jorge E. Características de los Comités de Ética en Investigación del Perú autorizados para aprobar ensayos clínicos. *Rev Med Hered.* 2005;16:3-10.
23. Taichman DB, Backus J, Baethge C, Bauchner H, de Leeuw PW, Drazen JM, et al. Sharing Clinical Trial Data: A Proposal From the International Committee of Medical Journal Editors. *JAMA.* 2016;315(5):467-8.
24. Cook C, Jull G, Moore A. Registration of clinical trials for publication. *Man Ther.* 2014;19(4):279-80.
25. Evans T, Gülmezoglu M, Pang T. Registering clinical trials: an essential role for WHO. *The Lancet.* 363(9419):1413-4.

26. Viergever RF, Li K. Trends in global clinical trial registration: an analysis of numbers of registered clinical trials in different parts of the world from 2004 to 2013. *BMJ Open*. 2015;5(9).
27. De Angelis 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. *The Lancet*. 364(9438):911-2.
28. World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform [Internet]. [Acceso 01 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/ictrp/en/> [cited 2017 01 de junio].
29. Vawdrey DK, Hripcsak G. Publication Bias in Clinical Trials of Electronic Health Records. *Journal of biomedical informatics*. 2013;46(1):139-41.
30. Zarin DA, Ide NC, Tse T, Harlan WR, West JC, Lindberg DA. Issues in the registration of clinical trials. *Jama*. 2007;297(19):2112-20.
31. Instituto Nacional de Salud. Manual de procedimientos para conducir ensayos clínicos en Perú. 2012. Lima, Perú. Disponible en: http://www.ins.gob.pe/repositorioaps/0/2/not/not_mapro/MAPRO%20NUEVO%204.pdf.
32. Instituto Nacional de Salud. El REPEC es ahora un Registro Primario de la OMS [Internet]. Lima, Perú: Registro Peruano de Ensayos Clínicos (REPEC) [acceso 01 de abril de 2018]. 2016. Disponible en: <http://www.ensayosclinicos-repec.ins.gob.pe/acerca-del-repec/acreditacion-repec> [
33. Reglamento de Ensayos Clínicos. Decreto Supremo N° 021-2017-SA. Disponible en: <http://www.ensayosclinicos-repec.ins.gob.pe/images/REC-021-2017-sa-1538902-2.pdf>.
34. The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research. Washington, DC: Government Printing Office; 1979.
35. Roddick AJ, Chan FTS, Stefaniak JD, Zheng SL. Discontinuation and non-publication of clinical trials in cardiovascular medicine. *Int J Cardiol*. 2017;244:309-15.
36. Dickersin K, Min Y, Meinert C. Factors influencing publication of research results: Follow-up of applications submitted to two institutional review boards. *JAMA*. 1992;267(3):374-8.

37. Hetherington J, Dickersin K, Chalmers I, Meinert CL. Retrospective and Prospective Identification of Unpublished Controlled Trials: Lessons From a Survey of Obstetricians and Pediatricians. *Pediatrics*. 1989;84(2):374.
38. Als-Nielsen B, Chen W, Gluud C, Kjaergard LL. Association of funding and conclusions in randomized drug trials: a reflection of treatment effect or adverse events? *Jama*. 2003;290(7):921-8.
39. 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.
40. 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.
41. De La Cruz-Vargas JA, Correa-Lopez LE, Alatriza-Gutierrez de Bambaren MS, Sanchez-Carlessi HH, Asesores Participantes del Curso-Taller. Promoviendo la investigación en estudiantes de Medicina y elevando la producción científica en las universidades: experiencia del Curso Taller de Titulación por Tesis. *Educ Med*. 2018.
42. Braend AM, Straand J, Jakobsen RB, Klovning A. Publication and non-publication of drug trial results: a 10-year cohort of trials in Norwegian general practice. *BMJ Open*. 2016;6(4):e010535.
43. Sibanda M, Summers RS, Meyer JC. Publication trends of clinical trials performed in South Africa. *S Afr Med J*. 2016;106(5):61.
44. Schott G, Pacht H, Limbach U, Gundert-Remy U, Lieb K, Ludwig WD. The financing of drug trials by pharmaceutical companies and its consequences: part 2: a qualitative, systematic review of the literature on possible influences on authorship, access to trial data, and trial registration and publication. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107(17):295-301.
45. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Ministerio de Salud. Análisis de causa de mortalidad en el Perú, 2006-2015 [Informe]. Lima, 2018. Disponible en: http://www.dge.gob.pe/portal/docs/asis/Asis_mortalidad.pdf.
46. Ross JS, Mulvey GK, Hines EM, Nissen SE, Krumholz HM. Trial Publication after Registration in ClinicalTrials.gov: A Cross-Sectional Analysis. *PLoS Medicine*. 2009;6(9):e1000144.
47. Hoekman J, Frenken K, de Zeeuw D, Heerspink HL. The geographical distribution of leadership in globalized clinical trials. *PLoS One*. 2012;7(10):e45984.

48. Krumholz HM, Peterson ED. Open access to clinical trials data. *JAMA*. 2014;312(10):1002-3.
49. Johnson RT, Dickersin K. Publication bias against negative results from clinical trials: three of the seven deadly sins. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007;3(11):590-1.
50. Welsh J, Lu Y, Dhruva SS, Bikdeli B, Desai NR, Benchetrit L, et al. Age of Data at the Time of Publication of Contemporary Clinical Trials. *JAMA Network Open*. 2018;1(4):e181065.
51. Kirkham J, Moher D. Who and why do researchers opt to publish in post-publication peer review platforms? - findings from a review and survey of F1000 Research. *F1000Res*. 2018;7:920.
52. Massey PR, Wang R, Prasad V, Bates SE, Fojo T. Assessing the Eventual Publication of Clinical Trial Abstracts Submitted to a Large Annual Oncology Meeting. *Oncologist*. 2016;21(3):261-8.
53. Ekmekci PE. An increasing problem in publication ethics: Publication bias and editors' role in avoiding it. *Med Health Care Philos*. 2017;20(2):171-8.

Anexos

Anexo1. Operacionalización de variables

Variable	Indicador	Categorías o rangos	Criterios de medición	Tipo	Escala
Ensayo clínico publicado	Resultados que responden al objetivo principal del ensayo clínico se encuentra publicado en una revista científica	Sí No	Existe una publicación que responde al objetivo principal del EC registrado	Categórica	Dicotómica
Tipo de publicación	Tipo de publicación científica	Original Resumen	Según publicación encontrada	Categórica	Dicotómica
Tiempo de publicación	Años transcurridos entre fecha de última actualización de EC y fecha de la publicación	1 - 200	Meses	Numérica	Cuantitativa continua

Revista de libre acceso	Revista científica que permite acceder, leer y descargar gratuitamente a sus publicaciones, sin restricciones.	Sí No	Según publicación encontrada	Categoría	Dicotómica
Autoría peruana	Presencia de al menos un autor con filiación institucional peruana, en la publicación del ensayo clínico.	Sí No	Según publicación encontrada	Categoría	Dicotómica
Autor con conflicto de interés	Presencia de al menos un autor con filiación institucional de una compañía farmacéutica en la publicación del ensayo clínico.	Sí No	Según publicación encontrada	Categoría	Dicotómica
País de filiación del autor corresponsal	País de la filiación institucional del autor corresponsal de la publicación del ensayo clínico.		Según publicación encontrada	Categoría	Politómica
Año de la publicación	Año en el que fue publicado, según la revista científica, la publicación del ensayo clínico.	2012 2013 2014	Según publicación encontrada	Categoría	Politómica

		2015 2016 2017			
Revista Científicas	Revista científica de la publicación del ensayo clínico.		Según publicación encontrada	Categoría	Politécnica
Institución responsable en Perú	institución solicitante que es responsable del registro del EC en el REPEC		Según registro REPEC	Categoría	Politécnica
Tipo de institución responsable en Perú	Tipo de institución solicitante que es responsable del registro del EC en el REPEC	Asociación civil Empresa (Compañía) Entidad gubernamental del país Fundación Laboratorio (Industria Farmacéutica) Red de Investigación clínica	Según registro REPEC	Categoría	Politécnica

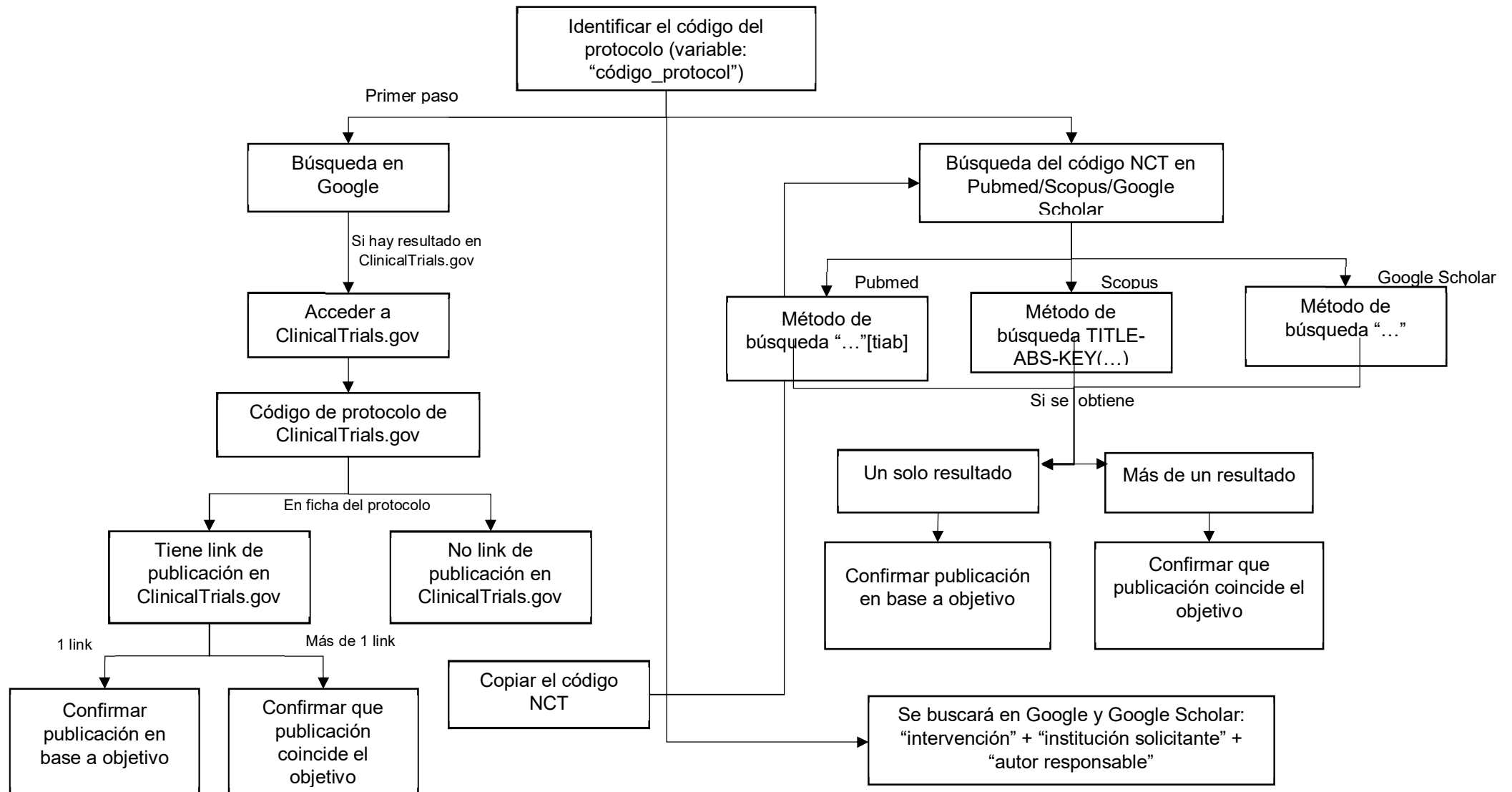
		Universidad Otro			
Fase clínica de ensayo clínico	Fase clínica que se encuentra el ensayo clínico	Fase I Fase II Fase III Fase IV	Según registro REPEC	Categoría	Politémica
Tipo de cegamiento de ensayo clínico	Tipo de cegamiento que se realiza en el ensayo clínico	Simple Doble Triple Abierto	Según registro REPEC	Categoría	Politémica
Tipo de asignación de ensayo clínico	Tipo de asignación que se realiza en el ensayo clínico	De un brazo Paralelo Cruzado Factorial	Según registro REPEC	Categoría	Politémica

		Otro			
Especialidad	Especialidad médica principal en la cual está involucrado el ensayo clínico.		Según registro REPEC	Categorica	Politómica
Número total de muestra	Cantidad de sujetos incluidos en todo el mundo en el ensayo clínico	1 – 15 000	Sujetos incluidos, según registro REPEC	Numérica	Cuantitativa discreta
Número total de muestra en Perú	Cantidad de sujetos incluidos en el Perú en el ensayo clínico	1 – 15 000	Sujetos incluidos, según registro REPEC	Numérica	Cuantitativa discreta
Número de países	Número de países que incluirán sujetos en el ensayo clínico	1 - 100	Países incluidos, según registro REPEC	Numérica	Cuantitativa discreta
Tiempo de tratamiento	Tiempo programado de tratamiento que recibirán los sujetos en el ensayo clínico	1 - 100	Meses, según registro REPEC	Numérica	Cuantitativa continua
Tiempo de seguimiento	Tiempo total programado que serán seguidos los sujetos en el ensayo clínico	1 - 200	Meses, según registro REPEC	Numérica	Cuantitativa continua

Género de participantes	Género de los participantes en el ensayo clínico	Ambos géneros Mujeres Hombres	Según registro REPEC	Categoría	Politémica
Participación de adultos	Participantes entre 18 y 64 años de edad en el ensayo clínico	Sí No	Según registro REPEC	Categoría	Dicotómica
Participación de adultos mayores	Participantes mayores de 64 años de edad en el ensayo clínico	Sí No	Según registro REPEC	Categoría	Dicotómica
Participación de menores de edad	Participantes menores de 18 años de edad en el ensayo clínico	Sí No	Según registro REPEC	Categoría	Dicotómica

EC: Ensayo Clínico; REPEC: Registro Peruano de Ensayos Clínicos.

Anexo 2: Metodología de búsqueda de publicaciones de EC registrados en el REPEC



Anexo 3: Acta de aprobación del proyecto de tesis



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
MANUEL HUAMÁN GUERRERO
Oficina de Grados y Títulos

ACTA DE APROBACIÓN DE PROYECTO DE TESIS

Los miembros que firman la presente acta en relación al Proyecto de Tesis “FACTORES ASOCIADOS A LA PUBLICACION DE ENSAYOS CLINICOS REGISTRADOS EN EL REPEC, 2011-2017”, que presenta el(la) Sr(Srta.) PAULA LUCERO HEREDIA TORRES, para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, declaran que el referido proyecto cumple con los requisitos correspondientes, tanto en forma como en fondo; indicando que se proceda con la ejecución del mismo.

En fe de lo cual firman el siguiente docente:

Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas
ASESOR Y DIRECTOR DEL CURSO-TALLER

Lima, 12 de Julio de 2018

Anexo 4: Carta de compromiso del asesor de tesis

Carta compromiso del Asesor de Tesis

Por la presente acepto el compromiso para desempeñarme como asesor de tesis de estudiante de Medicina Humana: Paula Lucero Heredia Torres

Me comprometo a:

1. Seguir los lineamientos y objetivos establecidos en el reglamento de grados y títulos de la Facultad de Medicina Humana- URP, capítulo V sobre el Proyecto de Tesis.
2. Respetar los lineamientos y políticas establecidos por la Facultad de Medicina Humana y el INICIB, así como al Jurado de Tesis designado por ellos.
3. Propiciar el respeto entre el estudiante, Director de Tesis, Asesores y Jurados de Tesis.
4. Considerar **6 meses como tiempo máximo** para concluir en su totalidad la tesis, motivando a l estudiante a finalizar y sustentar oportunamente.
5. Cumplir los principios éticos que correspondan a un proyecto de investigación científica y con la tesis.
6. Guiar, supervisar y ayudar en el desarrollo del proyecto de tesis .brindando asesoramiento para superar los puntos críticos o no claros.
7. Revisar el trabajo escrito final del estudiante y que cumplan con la metodología establecida.
8. Asesorar al estudiante para la presentación de su información ante el jurado del examen profesional.
9. Atender de manera cordial y respetuosa a los alumnos.

ATENTAMENTE



DR. Jhony A. De la Cruz Vargas

Lima, 12 Julio del 2018

Anexo 5: Carta de aprobación del proyecto de tesis



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

LICENCIAMIENTO INSTITUCIONAL RESOLUCIÓN DEL CONSEJO DIRECTIVO N° 040-2016-SUNEDU/CD

Facultad de Medicina Humana
Manuel Huamán Guerrero

Oficio N° 1965-2018-FMH-D

Lima, 20 de julio de 2018

Señorita
PAULA LUCERO HEREDIA TORRES
Presente.-

ASUNTO: Aprobación del Proyecto de Tesis

De mi consideración:

Me dirijo a usted para hacer de su conocimiento que el Proyecto de Tesis "**FACTORES ASOCIANDOS LA PUBLICACION DE ENSAYOS CLINICOS REGISTRADOS EN EL REPEC, 2011-2017** ", presentando ante la Facultad de Medicina Humana para optar el Título Profesional de Médico Cirujano ha sido aprobado por el Consejo de Facultad en sesión de fecha jueves 19 de julio del 2018.

Por lo tanto queda usted expedita con la finalidad de que prosiga con la ejecución del mismo, teniendo en cuenta el Reglamento de Grados y Títulos.

Sin otro particular,

Atentamente,



Hilda Jurupe Chico
ra. Hilda Jurupe Chico
Secretaría Académica

c.c.: Oficina de Grados y Títulos.

"Formamos seres humanos para una cultura de Paz"

Av. Benavides 5440 - Urb. Las Gardenias - Surco | Central: 708-0000

Anexo 6: Constancia de comité de ética de investigación

**UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
MANUEL HUAMÁN GUERRERO**

COMITÉ DE ETICA DE INVESTIGACIÓN

CONSTANCIA

El Presidente del Comité de Ética de Investigación de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma deja constancia de que el proyecto de investigación, titulado

Factores asociados a la publicación de ensayos clínicos registrados en el REPEC, 2011-2017

PAULA LUCERO HEREDIA TORRES

Código: 001-2018

Ha sido revisado y evaluado por los miembros del Comité que presido, concluyendo que le corresponde la categoría de EXENTO DE REVISIÓN, por un período de 2 años.

El investigador podrá continuar con su proyecto de investigación y deberá presentar un informe escrito a este Comité al finalizar el mismo. Así mismo, la publicación del presente proyecto quedará a criterio del investigador.

Lima, 10 de setiembre de 2018



Menandro Ortiz

Dr. Menandro Ortiz
Comité de Etica de Investigación
PRESIDENTE

Paula Lucero Heredia Torres

Anexo 7: Acta de aprobación de borrador de tesis



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMNA
Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas
Oficina de Grados y Títulos
FORMAMOS SERES HUMANOS PARA UNA CULTURA DE PAZ

ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS

Los abajo firmantes, director/asesor y miembros del Jurado de la Tesis titulada "FACTORES ASOCIADOS A LA PUBLICACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS REGISTRADOS EN EL REPEC, 2011-2017", que presenta la Señorita PAULA LUCERO HEREDIA TORRES para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, dejan constancia de haber revisado el borrador de tesis correspondiente, declarando que este se halla conforme, reuniendo los requisitos en lo que respecta a la forma y al fondo.

Por lo tanto, consideramos que el borrador de tesis se halla expedito para la impresión, de acuerdo a lo señalado en el Reglamento de Grados y Títulos, y ha sido revisado con el software Turnitin, quedando atentos a la citación que fija día, hora y lugar, para la sustentación correspondiente.

En fe de lo cual firman los miembros del Jurado de Tesis:

Dr. Jhony De La Cruz Vargas
PRESIDENTE

Dr. Sonia Indacochea Cáceda
MIEMBRO

Dr. Rocio Guillen Ponce
MIEMBRO

Dr Jhony De La Cruz Vargas
Director de Tesis

Dr. Jhony De La Cruz Vargas
Asesor de Tesis

Lima, 14 de diciembre del 2018

Anexo 8: Informe de originalidad



Recibo digital

Este recibo confirma que su trabajo ha sido recibido por Turnitin. A continuación podrá ver la información del recibo con respecto a su entrega.

La primera página de tus entregas se muestra abajo.

Autor de la entrega: **PAULA LUCERO HEREDIA TORRES**
Título del ejercicio: **Titulación x Tesis 2018**
Título de la entrega: **FACTORES ASOCIADOS A LA PUB...**
Nombre del archivo: **Tesis_Publicaci_nEC_HerediaTorr...**
Tamaño del archivo: **269.16K**
Total páginas: **51**
Total de palabras: **10,284**
Total de caracteres: **58,995**
Fecha de entrega: **14-dic-2018 12:55a.m. (UTC-0500)**
Identificador de la entrega: **1056901344**

UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA



FACTORES ASOCIADOS A LA PUBLICACION DE ENSAYOS
CLINICOS REGISTRADOS EN EL REPEC, 2011-2017

TESIS PARA OPTAR AL TITULO PROFESIONAL DE MÉDICO
CIRUJANO

PRESENTADO POR: PAULA LUCERO HEREDIA TORRES

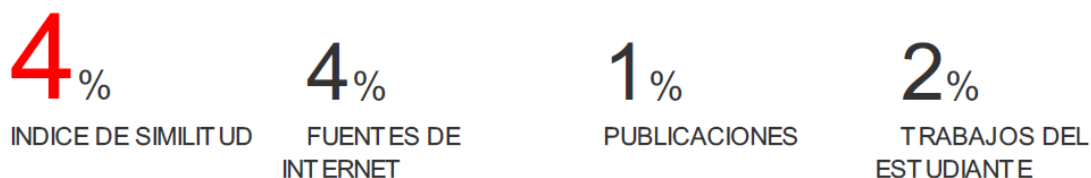
ASESOR

Jhony A. De La Cruz Vargas, PhD, MEd, MD

LIMA-PERO 2018

FACTORES ASOCIADOS A LA PUBLICACION DE ENSAYOS CLINICOS REGISTRADOS EN EL REPEC, 2011-2017

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	cybertesis.urp.edu.pe Fuente de Internet	1%
2	www.scielo.org.ve Fuente de Internet	1%
3	Submitted to Universidad Ricardo Palma Trabajo del estudiante	1%
4	www.ins.gob.pe Fuente de Internet	1%
5	Submitted to Universidad de San Martín de Porres Trabajo del estudiante	1%
6	documents.mx Fuente de Internet	1%

Anexo 9: Certificado de Curso Taller para la titulación por tesis



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
MANUEL HUAMÁN GUERRERO

IV CURSO TALLER PARA LA TITULACIÓN POR TESIS

CERTIFICADO

Por el presente se deja constancia que la Srta.

HEREDIA TORRES PAULA LUCERO

Ha cumplido con los requerimientos del curso-taller para la Titulación por Tesis, durante los meses de Junio, Julio, Agosto y Setiembre del presente año, con la finalidad de desarrollar el proyecto de Tesis, así como la culminación del mismo, siendo el Título de la Tesis:

“FACTORES ASOCIANDOS LA PUBLICACION DE ENSAYOS CLINICOS REGISTRADOS EN EL REPEC, 2011-2017”

Por lo tanto, se extiende el presente certificado con valor curricular de **06 créditos académicos**, de acuerdo a artículo 15° del Reglamento de Grados y Títulos de la Facultad de Medicina Humana (aprobado mediante Acuerdo de Consejo Universitario N° 2717-2015), considerándosele apta para la sustentación de tesis respectiva.

Lima, 04 de octubre de 2018



De La Cruz Vargas
Director del Curso Taller



Dra. María del Socorro Matrista Gutiérrez Vda. de Bambarén
Decana