

Status: Preprint has not been submitted for publication

Risk of publication bias in therapeutic interventions for COVID-19

Santiago Hasdeu, Fernando Tortosa

<https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.2511>

Submitted on: 2021-06-18

Posted on: 2021-06-23 (version 1)

(YYYY-MM-DD)

Riesgo de sesgo de publicación en intervenciones terapéuticas para el COVID-19

Risk of publication bias in therapeutic interventions for COVID-19

**Santiago Hasdeu. Rol: Autor de contacto e-mail: hasdeusanti@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1405-0303>**

**Fernando Tortosa. Rol: Autor e-mail: fernandotortosa@gmail.com ORCID:
<https://orcid.org/0000-0002-0303-6055>**

- **Todos los autores declaran no poseer conflictos de interés All the authors declared don't have any conflict of interest**

- **Declaración de contribución de los autores: Todos los autores declaran haber contribuido de manera similar al desarrollo del artículo**

Author Contribution statement: All authors declare to have contributed in a similar way to the development of the article

FULL AUTHOR NAME (INITIALS)	Conceptualization	Methodology	Software
Fernando Tortosa	X	X	n/a
Santiago Hasdeu	X	X	n/a

Riesgo de sesgo de publicación en intervenciones terapéuticas para el COVID-19

Santiago Hasdeu. RedARETS (Red Argentina Pública de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

Fernando Tortosa. Universidad Nacional de Rio Negro

Resumen

Las revisiones sistemáticas y meta-análisis son diseños de investigación secundaria que constituyen una referencia para guiar la toma de decisiones. Ante la pandemia, un gran número de investigaciones se publican a un ritmo acelerado, por lo que diversas organizaciones han propuesto mantenerlas actualizadas a través de “revisiones vivas”. Aun siendo desarrollados con gran rigor metodológico, el sesgo de publicación puede representar una amenaza a su validez.

Se describen las características de los sesgos de publicación, las vías regulatorias para evitarlo y herramientas estadísticas para sospecharlo. Se define sesgo de publicación como el hecho de ocultar o retrasar la publicación y/o retener datos surgidos de los estudios de investigación. Hasta la mitad de los ensayos controlados que se realizan permanecen sin publicarse, a causa de diversos intereses. Un ejemplo reciente e impactante fue el acontecido con oseltamivir durante la pandemia H1N1. El ocultamiento y la demora en publicar resultados de estudios financiados por la industria llevó a comprar un medicamento que, luego se supo, no tenía efectos beneficiosos relevantes.

Diversas iniciativas proponen regular la publicación y registro de ensayos clínicos, para reducir este sesgo, y algunas técnicas estadísticas permiten sospecharlo. Se ejemplifica mediante un análisis estadístico de valoración de sesgo de publicación en tres intervenciones terapéuticas relacionadas con COVID-19: corticoides, ivermectina y tocilizumab.

Palabras clave: Metaanálisis como asunto, Revisión sistemática, Sesgo de publicación, COVID-19

Abstract

Systematic reviews and meta-analyses are secondary research designs that constitute a reference to guide decision-making. Faced with the pandemic, many investigations are published at an accelerated rate, which is why various organizations have proposed to keep them updated through “live reviews”. Even if developed with great methodological rigor, publication bias can represent a threat to their validity. The characteristics of publication bias, the regulatory ways to avoid it, and statistical tools to suspect it are described. Publication bias is defined as hiding or delaying publication and / or withholding data from research studies. Up to half of the controlled trials that are conducted remain unpublished, due to various interests. A recent and shocking example was that of Oseltamivir during the H1N1 pandemic. The delay in publishing results of studies funded by the industry led to the purchase of a drug that, later, it was learned, had no relevant beneficial effects. Various initiatives propose regulating the publication and registration of clinical trials to reduce this bias, and some statistical techniques allow us to suspect it. It is exemplified by a statistical analysis to assess publication bias in three therapeutic interventions related to COVID-19: Corticosteroids, Ivermectin and Tocilizumab.

Keywords: Meta-analysis as topic, Systematic Review, Publication bias, COVID-19

Introducción

Las revisiones sistemáticas (RS) y los meta-análisis (MA) representan el más alto nivel de evidencia sobre intervenciones terapéuticas. Si están adecuadamente elaborados y actualizados, se presentan como la fuente de información con menor riesgo de sesgos acerca de la eficacia de los tratamientos.^{1 2} Una revisión sistemática tiene como objetivo reunir toda la evidencia empírica que cumple con criterios de elegibilidad previamente establecidos, con el fin de responder una pregunta específica de investigación. Utiliza métodos sistemáticos y explícitos, que se eligen con el fin de minimizar sesgos, aportando así resultados más fiables a partir de los cuales se puedan extraer conclusiones y tomar decisiones.³ El meta-análisis consiste en la aplicación de métodos estadísticos para resumir los resultados de estudios independientes.⁴ Al combinar la información de todos los estudios relevantes, el metanálisis puede obtener estimaciones más precisas de los efectos sobre la atención sanitaria que las derivadas de los estudios individuales incluidos en una revisión.⁵ También permite investigar la consistencia de la evidencia y explorar las diferencias entre estudios.

Las RS y MA son utilizadas como insumo para la elaboración de guías de práctica clínica, para la confección de listados de medicamentos esenciales y para incorporar sus resultados en las evaluaciones económicas como los estudios de costo-efectividad y costo-utilidad.

Las RS y MA pueden verse afectadas por distintos tipos de sesgos. Un sesgo es un error o desviación sistemática en los resultados. Uno de ellos es el sesgo de publicación, donde sólo un subconjunto sesgado de todos los datos relevantes está disponible.⁶ Incluso si los estudios individuales están perfectamente diseñados y ejecutados, si los autores de RS o MA no identifican alguno de los estudios realizados, existirá un sesgo que puede poner en riesgo la validez de las conclusiones. En teoría, los estudios no identificados pueden producir estimaciones mayores o menores en relación con los efectos identificados. En la práctica, es más frecuente un problema con los estudios "negativos", donde la omisión de estos estudios conduce a un sesgo que sobreestima el efecto de la intervención. La falta de identificación de los estudios se debe típicamente a que estos permanecen inéditos o se publican en "literatura gris" (por ejemplo, como resúmenes o tesis). Los metodólogos han etiquetado este

¹ Oxman AD, Clarke MJ, Stewart LA. From science to practice: meta-analyses using individual patient data are needed. *Jama*. 1995 Sep 13;274(10):845-6.

² Antman EM, Lau J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendations of clinical experts: treatments for myocardial infarction. *Jama*. 1992 Jul 8;268(2):240-8.

³ Lasserson TJ, Thomas J, Higgins JPT. Chapter 1: Starting a review. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 6.0 (updated July 2019). Cochrane Collaboration; 2019. <http://www.training.cochrane.org/handbook>

⁴ Glass GV. Primary, secondary, and meta-analysis of research. *Educational researcher*. 1976 Nov;5(10):3-8.

⁵ Guyatt GH, Sinclair J, Cook DJ, Glasziou P, Evidence-Based Medicine Working Group, Cochrane Evidence-Based Medicine Working Group, Cochrane Applicability Methods Working Group. Users' guides to the medical literature: XVI. How to use a treatment recommendation. *Jama*. 1999 May 19;281(19):1836-43.

⁶ GRADE handbook. Accessed May 29, 2021. <https://gdt.gradeapro.org/app/handbook/handbook.html#h.ged5uqebmir9>

fenómeno como "sesgo de publicación", ^{7 8} el que incluye retrasar la publicación y la retención de datos^{9 10}.

En este artículo se describen diferentes aspectos relacionados con el riesgo de sesgo de publicación en los metaanálisis, sus características, las herramientas regulatorias para evitarlo y las técnicas estadísticas más utilizadas para sospecharlo, analizarlo y abordarlo. Se realizó un análisis estadístico para valorar riesgo de sesgo de publicación, en tres intervenciones terapéuticas relacionadas con COVID-19.

Magnitud e impacto del sesgo de publicación:

Las consecuencias del sesgo de publicación pueden ser muy serias. Puede llevar a sobrestimar los efectos de los tratamientos, pasar por alto los efectos secundarios negativos o reforzar la creencia en teorías inválidas. ¹¹ Se estima que se mantienen ocultos hasta el 50% de los estudios realizados^{12 13}. La influencia de la industria de tecnologías sanitarias debe ser mencionada, ya que la mayoría de los estudios controlados aleatorizados (ECA) publicados son financiados por la misma. Diversas investigaciones observaron una mayor tendencia a que los ECA financiados con resultados negativos se mantengan sin publicar, en comparación con los estudios independientes de la industria que encuentren resultados negativos. ^{14 15 16 17} Un estudio encontró que el 35% de centros de investigación que colaboraban en ECA habían firmado acuerdos que permitían a la industria quitar información de la publicación, 53% permitían retrasos en la publicación y 30% permitían las dos cosas.¹⁸

⁷ Rothstein, Hannah R, Alexander J Sutton, and Michael Borenstein. 2005. Publication Bias in Meta-Analysis. Publication Bias in Meta-Analysis: Prevention, Assessment and Adjustments. John Wiley & Sons.

⁸ Page, Matthew J, Jonathan AC Sterne, Julian PT Higgins, and Matthias Egger. 2020. "Investigating and Dealing with Publication Bias and Other Reporting Biases in Meta-Analyses of Health Research: A Review." Research Synthesis Methods.

⁹ Phillips RA, Hoey J. Constraints of interest: lessons at the Hospital for Sick Children. CMAJ 1998; 159: 955-957.

¹⁰ Spurgeon D. Report clears researcher who broke drug company agreement. BMJ 2001; 323:1085

¹¹ Dechartres A, Altman DG, Trinquart L, Boutron I, Ravaud P. Association between analytic strategy and estimates of treatment outcomes in meta-analyses. Jama. 2014 Aug 13;312(6):623-30.

¹² All Trials. Disponible en internet en <https://www.alltrials.net/espanol/> (Ultimo acceso 30/5/21)

¹³ The Economist 25 July 2015. Clinical trials Spilling the beans. Failure to publish the results of all clinical trials is skewing medical science. Disponible en internet en <https://www.economist.com/science-and-technology/2015/07/25/spilling-the-beans> (Ultimo acceso 30/5/21)

¹⁴ Schmucker C, Schell LK, Portalupi S, Oeller P, Cabrera L, Bassler D, Schwarzer G, Scherer RW, Antes G, Von Elm E, Meerpohl JJ. Extent of non-publication in cohorts of studies approved by research ethics committees or included in trial registries. PloS one. 2014 Dec 23;9(12):e114023.

¹⁵ GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence—publication bias - Journal of Clinical Epidemiology. Accessed March 24, 2021. [https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356\(11\)00181-8/fulltext](https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(11)00181-8/fulltext)

¹⁶ The Economist. Spilling the beans. Retrieved May 31, 2021, from <https://www.economist.com/science-and-technology/2015/07/25/spilling-the-beans>

¹⁷ Cañás, M. Medicina basada en la evidencia, conflictos de interés y ensayos clínicos. Capítulo 1 en libro: Os fármacos na atualidade: antigos e novos desafios. Edition UNESCO January 2009

¹⁸ Quick, J. Maintaining the integrity of the clinical evidence base. Bulletin of the World Health

Una encuesta sobre 108 facultades de medicina en los Estados Unidos mostró que solo el 1% de los investigadores encuestados tuvieron acceso a los datos completos del ensayo clínico y solo el 40% tenía control sobre la publicación.¹⁹ Así los investigadores tienen poca o ninguna injerencia en el diseño de los ensayos, en el acceso a los datos crudos, así como una participación limitada en la interpretación de los datos.

Historia reciente del sesgo de publicación en pandemia:

Cuando los resultados de los ensayos no se publican, se producen daños sustanciales a los pacientes, y los tratamientos ineficaces desperdician valiosos recursos sanitarios.²⁰ Cuando se realiza una RS y MA para guiar la toma de decisiones, esta puede verse seriamente afectada por este sesgo de publicación deliberado. El caso del Oseltamivir para la pandemia H1N1 es un ejemplo del gran impacto negativo de este tipo de sesgo, que debemos tener presente ante la actual pandemia. Hace unos diez años, sólo el Reino Unido gastó \$660 millones de dólares y Estados Unidos unos \$1500 millones de dólares almacenando Oseltamivir (Tamiflu), un medicamento antiviral, para la pandemia de Influenza. En el momento en que se tomó la decisión, el 60% de los datos del ensayo sobre este fármaco seguían sin publicarse.

Posteriormente se han analizado esos datos, y ese análisis ha planteado dudas sobre la eficacia de Oseltamivir para reducir las admisiones hospitalarias y, por lo tanto, sobre si la inversión de dinero, que podría haberse destinado a otras necesidades, fue bien gastado. Pero el sesgo afectó también a las instituciones independientes más prestigiosas. La Colaboración Cochrane inició una actualización de una RS para determinar la eficacia del Oseltamivir para el virus influenza ante la pandemia H1N1. Cuando el equipo de revisión comenzó su trabajo, un pediatra japonés señaló que la pieza clave de evidencia que sustentaba la conclusión de la revisión Cochrane anterior, que Oseltamivir reducía el riesgo de complicaciones secundarias como la neumonía, se basó en un análisis combinado elaborado por el fabricante de 10 ensayos financiados por el fabricante, 8 de los cuales eran estudios no publicados. El equipo Cochrane solicitó a los autores de cada estudio los datos primarios para analizarlos, pero no logró obtenerlos, sino hasta muchos años más tarde (luego de expirada la patente).²¹ Aún sin contar con todos los resultados solicitados, se publicó la RS informando un beneficio clínico con el uso de Oseltamivir. Esto fue tomado como insumo para que la OMS decidiera incorporar el Oseltamivir en su Listado de Medicamentos Esenciales, y a una compra en gran escala por muchos países del mundo. La mayoría de los ensayos de tratamiento de fase III del laboratorio seguían sin publicarse una década después de su finalización.²² Este sesgo determinó un impacto muy elevado en la salud pública, distrajo recursos limitados y generó

Organization, Geneva, v. 79, n. 12, p. 1093, Dec. 2001.

¹⁹ Schulman, K. A. et al. A national survey of provisions in clinical-trial agreements between medical schools and industry sponsors. *N Engl J Med*, Boston, v. 347, n. 17, p. 1335-1341, Oct. 2002.

²⁰ Carl Heneghan, Director, Centre for Evidence-Based Medicine, University of Oxford. En <https://www.alltrials.net/news/open-letter-to-ema-from-clinical-trial-participants/> (Último acceso 30/5/21)

²¹ Jefferson T, Jones M, Doshi P, Spencer EA, Onakpoya I, Heneghan CJ. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ* 2014;348:g2545. doi:10.1136/bmj.g2545

²² BMJ. Tamiflu campaign. Disponible en <https://www.bmj.com/tamiflu>

expectativas en el personal de salud y en la población. En un nuevo metanálisis publicado en 2013 se encontró que Oseltamivir tiene una reducción media de 20 horas de la duración de los síntomas y ninguna prueba de reducción del riesgo de neumonía, ingreso hospitalario ni complicaciones que requirieron la administración de un antibiótico. La nueva revisión Cochrane confirmó estos resultados y dio más información sobre efectos indeseados como náusea, vómito y problemas mentales.²³

Existen múltiples constataciones de gastos innecesarios y de daño demostrable a los pacientes, a causa del sesgo de publicación. Algunos pacientes pueden haber muerto porque no se publicaron datos sobre efectos secundarios potencialmente peligrosos y los voluntarios en los ensayos clínicos pueden haber sufrido daños evitables.^{24 25}

El riesgo de sesgo de publicación en el contexto de la actual pandemia:

Ante la pandemia por COVID-19 diversos factores deben alertar sobre la potencial existencia de sesgos de publicación:

- Ante la aparición de este nuevo virus y nueva enfermedad, en sólo un año y medio se han publicado cientos de miles de artículos científicos, de diversa calidad metodológica. Se ha incrementado la utilización de preprints, que representan una forma acelerada de dar a conocer investigaciones científicas que aún no cuentan con revisión editorial de pares.
- Pese a la existencia de investigaciones impulsadas por los Estados, centros académicos y la OMS, como el caso del estudio Solidarity, la mayoría de los estudios clínicos para COVID son financiados y dirigidos por la industria farmacéutica.
- Intereses de mercado: una intervención para el COVID contaría con una enorme cantidad de potenciales usuarios, por lo que la pandemia representa una oportunidad única para los fabricantes y comercializadores de tecnologías sanitarias. Ante la mencionada demanda y las limitaciones para facilitar el acceso a todos los potenciales usuarios, los precios de venta de las tecnologías pueden presentar enormes incrementos, variaciones y distorsiones.²⁶
- Intereses geopolíticos: Más allá del interés de los laboratorios, muchos países y bloques han mostrado comportamientos de defensa cerrada de las tecnologías producidas en sus países, impactando negativamente en la investigación²⁷.

²³ SIETES. Fundació Instituto Catalá de Farmacología. Ref. ID 101981. Disponible en internet en <http://www.sietes.org/buscar/cita/101981> (Ultimo acceso 30/5/21)

²⁴ The Economist. Drug testing Trials and errors The evidence base for new medicines is flawed. Time to fix it. July 25, 2015. Disponible en internet en <https://www.economist.com/leaders/2015/07/25/trials-and-errors> (Ultimo acceso 30/5/21)

²⁵ Kondro W, Sibbald B. Drug company experts advised staff to withhold data about SSRI use in children. CMAJ 2004;170:783

²⁶ WHO. Shortage of personal protective equipment endangering health workers worldwide. 3 March 2020 <https://www.who.int/news-room/detail/03-03-2020-shortage-of-personal-protective-equipment-endangering-health-workers-worldwide>

²⁷ Nature Editorial. Protect precious scientific collaboration from geopolitics. Nature 593, 477 (2021) doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-021-01386-0>

- Proceso de toma de decisiones bajo gran presión y urgencia: Los decisores se encuentran presionados por la escasez de recursos monetarios y tiempo, a la vez que sus sociedades y medios de comunicación los presionan por los resultados sanitarios.

Una mirada crítica:

Los antecedentes mencionados, y el contexto actual, deben llevarnos a una actitud crítica, o de “sano escepticismo”²⁸, manteniendo una elevada sospecha de posible existencia de sesgo de publicación, especialmente ante nuevas tecnologías o nuevas indicaciones para tecnologías ya conocidas, cuando se trata de tecnologías costosas y protegidas por patentes.

Vías regulatorias para evitar el sesgo de publicación:

Se describen diferentes aspectos relacionados con herramientas regulatorias para evitar este sesgo, como las iniciativas de OMS/OPS para otorgar un número de identificación a los ensayos controlados randomizados (International Standard Randomised Controlled Trial Number, o ISRCTN)²⁹ y para llevar un registro del grado de avance de cada uno de los países³⁰, iniciativas de OPS sobre las políticas de investigación^{31 32 33}, Open Data, All Trials, publicaciones conjuntas de revistas científicas y otros registros de estudios de investigación desde la etapa de protocolo, como clinical trials, que buscan transparentar los resultados del mundo académico, reduciendo el riesgo de sesgo de publicación. AllTrials es una iniciativa internacional de la Cochrane Collaboration, BMJ y otras instituciones, bajo la consigna “Todos los ensayos registrados, todos los resultados informados”

En la Región de las Américas, las diferencias existentes en las regulaciones sobre transparencia en la investigación entre los distintos países se reflejan en diferencias en los sistemas de gobernanza de los Comités de Ética de la investigación (CEI)³⁴. Mientras que en países como en Brasil, la interrupción de la investigación y la falta de publicación deben explicarse al CEI y al organismo nacional que los regula, eso no ocurre en todos los países, ni está establecido claramente un mecanismo punitivo para desalentar que conductas antiéticas se repitan.

²⁸ Moreno Rodríguez, Miguel Ángel. (2005). La medicina basada en la evidencia y la práctica médica individual. Revista Cubana de Medicina, 44(3-4)

²⁹ WHO. La OMS encabeza la coordinación internacional de la investigación clínica. Nota de prensa. <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2004/pr23/es/>

³⁰ Krleža-Jerić K, Lemmens T, Reveiz L, Cuervo LG, Bero LA. Prospective registration and results disclosure of clinical trials in the Americas: a roadmap toward transparency. Rev Panam Salud Publica. 2011;30:87-96.

³¹ Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. Política de Investigación para la Salud. Documento CD49/10, 49.º Consejo Directivo, 61.ª sesión del Comité Regional de la OMS para las Américas. 2009. <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2009/CD49-10-s.pdf> .

³² Rodríguez-Feria P, Cuervo LG. Progress in trial registration in Latin America and the Caribbean, 2007-2013. Rev Panam Salud Publica. 2017;41:e31.

³³ Organización Mundial de la Salud. Pharmaceutical sector country profiles data and reports. Región de las Américas. OPS, 2010. www.who.int/medicines/areas/coordination/coordination_assessment/en/index1.html .

³⁴ Trudo Lemmens y Carlos Herrera Vacaflor. Transparencia sobre los ensayos clínicos en la Región de las Américas: necesidad de coordinar las esferas regulatorias. Rev Panam Salud Publica 43, 2019

Herramientas técnicas para reducir el riesgo de sesgo de publicación:

En los metanálisis, podemos aplicar técnicas que pueden, hasta cierto punto, reducir el riesgo de distorsiones debido al sesgo de publicación y notificación. Algunos de estos enfoques pertenecen a la búsqueda de estudios, mientras que otros son métodos estadísticos. Se recomienda a los autores de meta-análisis utilizar de forma sistemática una serie de técnicas para identificar ensayos no publicados: búsquedas en registros de ensayos, contactos con otros investigadores y con el fabricante.³⁵ El enfoque más confiable para la síntesis de evidencia en los metanálisis es utilizar los datos de participantes individuales^{36 37 38}, pero esto no garantiza que estén libres de sesgos.

Herramientas estadísticas para detectar riesgo de sesgo de publicación: Interpretación de gráficos de embudo (funnel plot) y test estadísticos

Existen varios métodos de efectos de estudios pequeños para evaluar y corregir el sesgo de publicación en los metanálisis. Como dice el nombre, estos enfoques están particularmente relacionados con estudios pequeños. Desde un punto de vista estadístico, esto se traduce en estudios con un alto error estándar. Los métodos de efectos de estudios pequeños asumen que los estudios pequeños tienen más probabilidades de ser víctimas del sesgo de publicación.

Es convencional inspeccionar los efectos de estudios pequeños a través de gráficos de embudo. Un gráfico de embudo es un gráfico de dispersión de los tamaños de efecto observados de los estudios en el eje x contra una medida de su error estándar en el eje y. Por lo general, el eje y en los gráficos de embudo está invertido (lo que significa que los valores "más altos" en el eje y, representan errores estándar más bajos). Cuando no hay sesgo de publicación, los puntos de datos en dicha gráfica deben formar un embudo invertido aproximadamente simétrico, de ahí su denominación. Los estudios en la parte superior de la gráfica (aquellos con errores estándares bajos) deben estar muy juntos y no muy lejos del tamaño del efecto agrupado. En la parte inferior de la gráfica, con errores estándares crecientes, el embudo "se abre" y se espera que los tamaños de los efectos se dispersen más a la izquierda y a la derecha del efecto agrupado.

El error estándar es indicativo de la precisión de un estudio: con el error estándar decreciente, esperamos que el tamaño del efecto observado se convierta en un estimador cada vez mejor del tamaño del efecto real. Cuando el error estándar es alto, el tamaño del efecto tiene una precisión baja y, por lo tanto, es mucho más probable

³⁵ Ikhlaaq Ahmed, Alexander J Sutton, Richard D Riley. Assessment of publication bias, selection bias, and unavailable data in meta-analyses using individual participant data: a database survey. *BMJ* 2012;344:d7762 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.d7762> (Published 03 January 2012)

³⁶ Stewart LA, Tierney JF. To IPD or not to IPD? Advantages and disadvantages of systematic reviews using individual patient data. *Eval Health Prof*2002;25:76-97

³⁷ Simmonds MC, Higgins JPT, Stewart LA, Tierney JF, Clarke MJ, Thompson SG. Meta-analysis of individual patient data from randomized trials: a review of methods used in practice. *Clin Trials*2005;2:209-17.

³⁸ Stewart LA, Parmar MK. Meta-analysis of the literature or of individual patient data: is there a difference? *Lancet*1993;341:418-22

que esté lejos del efecto real en la población. Para facilitar la interpretación, la trama también incluye la forma de embudo idealizada que esperamos que sigan nuestros estudios. La línea vertical en el medio del embudo muestra el tamaño medio del efecto.

El gráfico con contornos nos permite una interpretación visual de la significancia estadística de los estudios. Estudios con grandes errores estándar pueden caer en zonas de significancia estadística relevante y viceversa.

El tamaño de la intersección de regresión nos brinda información sobre la asimetría en el gráfico de embudo. En cada modelo de regresión lineal, la intersección representa el valor de y cuando todos los demás predictores son cero. El predictor en nuestro modelo es la precisión de un estudio, por lo que la intersección muestra el esperado, puntaje cuando la precisión es cero (es decir, cuando el error estándar de un estudio es infinitamente grande).

Cuando no hay sesgo de publicación, la puntuación debe estar esparcida alrededor de cero. Sin embargo, cuando el gráfico de embudo es asimétrico, por ejemplo debido al sesgo de publicación, esperamos que los estudios pequeños con tamaños de efecto muy altos estén considerablemente sobrerrepresentados en nuestros datos, lo que lleva a un número sorprendentemente alto de estudios de baja precisión con valores mayores o iguales a 1,96, lo que resultará en una intersección significativa.

Otra forma de calcular una estimación del tamaño del efecto ajustado es realizar un metanálisis de límites de Rücker. Tenemos en cuenta el hecho de que los tamaños del efecto y los errores estándar de los estudios no son independientes cuando hay efectos de estudios pequeños.

Métodos de estudio de riesgo de sesgo en tres intervenciones para COVID-19:

Se realizó un análisis del riesgo de sesgo de publicación de tres intervenciones terapéuticas relacionadas con COVID-19 en las que exista un efecto beneficioso aún con baja certeza en los efectos de la intervención: esteroides sistémicos, tocilizumab e ivermectina. Para este propósito se realizó una búsqueda de ECA que valoren intervenciones y que estén incluidos en RS vivas con alto rigor metodológico para una intervención terapéutica relacionada con COVID-19. Los estudios incluidos y sus efectos corresponden a los que se encuentran incluidos en dichas revisiones hasta el día 1ero de Junio de 2021.³⁹ Para el análisis de estudios no publicados y ensayos en curso registrados, también se buscó en medRxiv, bioRxiv, arXiv, International Clinical Trials, plataforma de registro (<http://apps.who.int/trialsearch>), plataforma Epistemonikos COVID-19 LOVE (<http://app.iloveevidence.com/loves/>) y ClinicalTrials.gov (<http://clinicaltrials.gov/>).

Para cada intervención analizada se realizó un funnel plot y análisis estadístico del riesgo de sesgo de publicación: asimetría funnel plot de contornos resaltados, test de

³⁹ Pan American Health Organization. (2021, March 26). Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics Options: Summary of Evidence. Rapid Review. <https://iris.paho.org/>. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719>. Published 2021. Accessed: May 19, 2021.

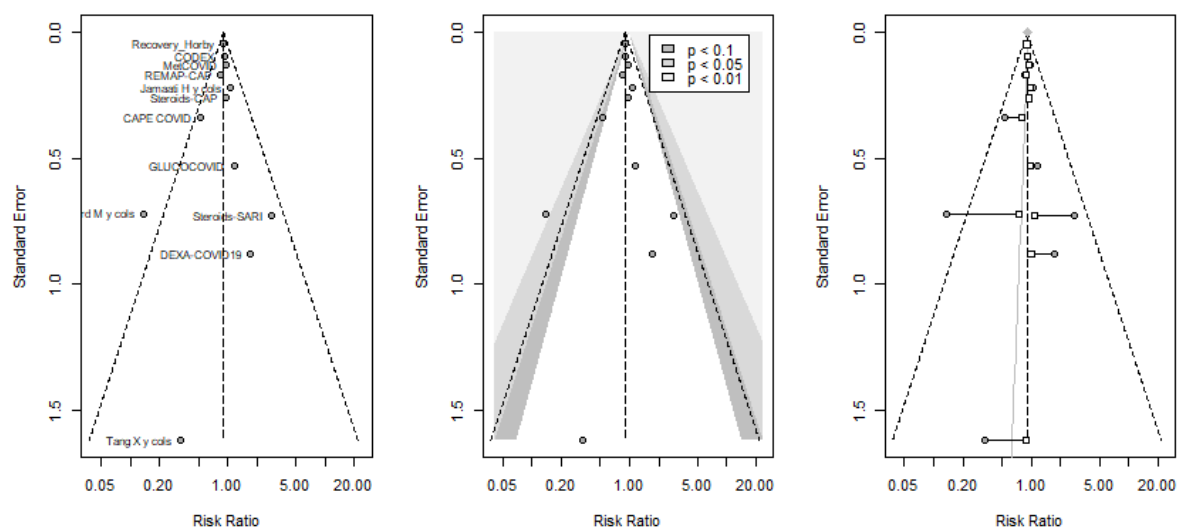
regresión lineal, test de Eggers y meta-análisis de límites de Rucker.^{40 41} Los cálculos y gráficos estadísticos fueron realizados en el software R.

Resultados del estudio de riesgo de sesgo en tres intervenciones para COVID-19:

Esteroides sistémicos

En el caso de los esteroides sistémicos, observamos en el gráfico de funnel plot (gráfico 1) que los estudios se distribuyen alrededor de la estimación media del efecto, lo que es corroborado por los hallazgos en el gráfico de contornos. Se observa en los límites del metaanálisis que los efectos de la mayoría de los estudios se encuentran por debajo del área del embudo. Los test estadísticos de regresión y de Eggers (ver Tabla 1) con un valor de la intersección en ambos casos que no se aleja del cero y una $p = 0.48$, corrobora la simetría de la distribución de los efectos de los estudios observada en el gráfico de embudo. Se encuentran registrados 200 ensayos clínicos relacionados con el uso de esteroides sistémicos (Tabla 2) de los cuales, 15 se encuentran publicados o pre publicados, mientras que 115 (57%) no ofrecen datos. La sospecha de sesgo de publicación es baja en el caso de los esteroides.

Gráfico 1. Funnel plot, de contornos y de límites del metaanálisis: esteroides sistémicos



Ivermectina

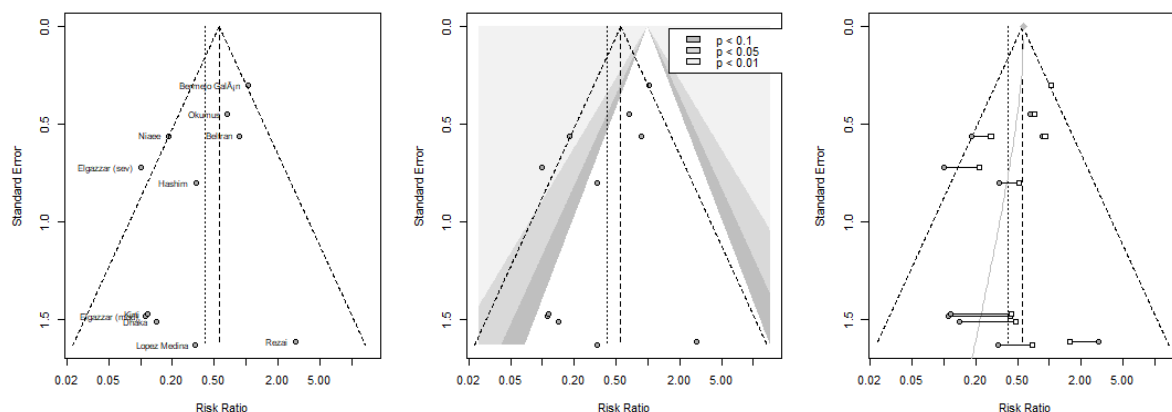
En el caso de la ivermectina, el gráfico de embudo (gráfico 2) nos muestra una distribución asimétrica de los efectos, con una agrupación de varios estudios pequeños y con menor precisión, ubicados en la base del embudo y en la zona de efecto beneficioso muy significativo (en la zona de RR menor de 1). Los estudios más

⁴⁰ Borenstein, Michael, Larry V Hedges, Julian PT Higgins, and Hannah R Rothstein. 2011. Introduction to Meta-Analysis. John Wiley & Sons.

⁴¹ Rücker G, Schwarzer G, Carpenter JR, Binder H, Schumacher M. Treatment-effect estimates adjusted for small-study effects via a limit meta-analysis. Biostatistics. 2011;12(1):122-142. doi:10.1093/biostatistics/kxq046

precisos, en este caso 3 (tres) con intervalos de confianza angostos, se ubican en la punta del gráfico y en el área de un RR mayor de 1. Los test estadísticos para detectar asimetría, muestran una intersección que se aleja significativamente del 0 (-1,9 , intersección -1,38) con una $p = 0,08$ (Tabla 1). La distribución asimétrica de los gráficos de embudo, se debe a los estudios pequeños de baja precisión, con amplios intervalos de confianza mostrando un efecto beneficioso ($n=5$), mientras que los estudios más precisos con límites angostos se ubican en el vértice de los gráficos. Los test de regresión, confirman la asimetría observada en los gráficos y nos hacen presumir que en el caso de la ivermectina, podría existir sesgo de publicación, en favor de estudios pequeños con resultados positivos y ausencia de estudios pequeños con resultados negativos. Por otro lado, se encuentran registrados 139 ensayos clínicos relacionados con el uso de ivermectina (Tabla 2), de los cuales, 11 se encuentran publicados o pre publicados, mientras que 88 (63%) no ofrecen datos. En el caso de la ivermectina, existe una sospecha alta de sesgo de publicación.

Gráfico 2. Funnel plot, de contornos y de límites del metaanálisis: ivermectina



Tocilizumab

En el caso de tocilizumab, la mayor parte de los estudios presentan una estimación central del efecto alrededor de la media del mismo. Los límites de los estudios más imprecisos y con errores estándares mayores, se encuentran alrededor del no efecto (RR mayor a la media del efecto) con uno de los estudios en el área no significativa de la gráfica de contornos. Los estudios más imprecisos (mayor error estándar) y con límites más amplios (mayor dispersión del efecto), se encuentran en el área del gráfico con ausencia de beneficio (mayor riesgo relativo). En este caso, los estudios con mayor número de pacientes y más precisos ($n=2$) se encuentran en el vértice del embudo, pero en el límite de la significancia estadística ($p < 0,1$ ver sector de contornos). Los test de regresión lineal para detectar la asimetría del embudo y el test de Eggers, mostraron una intersección diferente de cero (2,61 y 1,06 respectivamente) con una $p = 0,04$ que confirma la asimetría de la distribución de los estudios. Se encuentran registrados 108 ensayos clínicos relacionados con el uso de ivermectina (Tabla 2), de los cuales, 10 se encuentran publicados o pre publicados, mientras que 81 (75%) no ofrecen datos. En el caso del tocilizumab, no puede descartarse el sesgo de publicación.

Gráfico 3. Funnel plot, de contornos y de límites del metaanálisis: tocilizumab

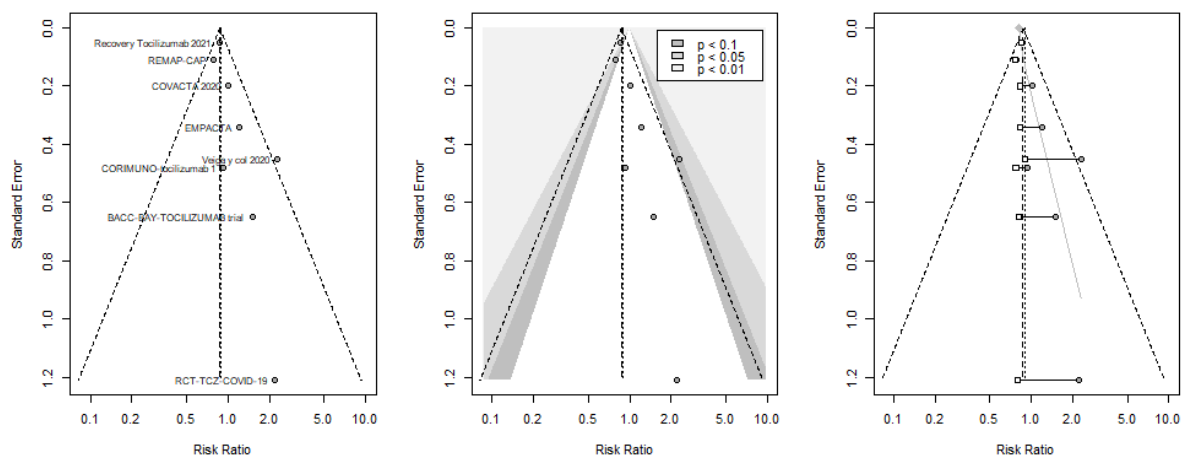


Tabla 1. Test de regresión lineal para detectar asimetría del funnel plot y test de Eggers: esteroides sistémicos, tocilizumab e ivermectina

		Esteroides sistémicos	Tocilizumab	Ivermectina
Regresión lineal	test	-0,3	2,61	-1,97
	sesgo	-0,14	1,006	-13,8
	error standard	0,47	0,38	0,72
Test Eggers	intersección	-0.142	1,006	-1,38
	IC95%	-1.06 a 0,78	0,25 a 1,76	- 2,8 a 0,03
	<i>p</i>	0,78	0,04	0,08

Tabla 2. Ensayos clínicos aleatorizados registrados, publicados y sin datos

	esteroides	tocilizumab	ivermectina
Ensayos clínicos registrados	200	108	139
Ensayos clínicos prepublicados y publicados	15	10	11
Ensayos clínicos sin datos (%)	115 (57%)	81 (75%)	88 (63%)

Discusión:

El sesgo de publicación representa una amenaza a la validez de las RS y MA, y por extensión a la toma de decisiones basadas en evidencias. Su frecuencia es tan elevada que se estima que cerca de la mitad de los ensayos controlados se mantienen sin publicar. Esto ha provocado daños a la salud y enormes costos de oportunidad asignando recursos limitados a intervenciones ineficaces, como se describió en el caso del Oseltamivir durante la pandemia por virus Influenza H1N1.

Las vías normativas y regulatorias serían las adecuadas para evitarlo, pero esto requiere una articulación y colaboración internacional para presentar una estrategia homogénea y estricta que pueda desincentivar seriamente el sesgo de publicación. Diversas iniciativas de OMS/OPS han logrado avances a nivel mundial y en la región, y hacen sinergia con registros internacionales de ensayos clínicos e iniciativas como la de AllTrials.

Hasta que se logre la obligación del registro de todo ensayo clínico, y la publicación a tiempo de todos los resultados de los ensayos realizados, sólo contamos con algunas técnicas que nos permiten sospechar y detectar riesgo de sesgo de publicación en las RS y MA. Se describen las estrategias de búsqueda exhaustivas, el análisis a partir de los datos individuales de los participantes de cada uno de los estudios, el test de Eggers y el funnel plot. El análisis del riesgo de sesgo de publicación sigue siendo un tema de investigación muy activo, y muchos estudios han evaluado el rendimiento de

diferentes enfoques a lo largo de los años.^{42 43} Por desgracia, ningún método de análisis supera sistemáticamente a todos los demás.⁴⁴ A menudo es difícil, sino imposible, saber qué enfoque se adapta mejor a nuestros datos y si sus resultados son fiables. Siempre se desconocerá el grado exacto en que la publicación selectiva ha afectado nuestros resultados. Sin embargo, al aplicar varias técnicas destinadas a detectarlo, podemos producir algo similar a una variedad de efectos verdaderos creíbles.

Los ejemplos provistos permiten observar como el MA sobre el tratamiento de covid-19 con corticoides sistémicos no parece sugerir la existencia de sesgo de publicación. Por otro lado, los ejemplos del análisis estadístico de los MA de Ivermectina y Tocilizumab nos hacen sospechar distintos tipos de sesgo de publicación.

La sospecha a priori, especialmente en los casos de intervenciones costosas, y protegidas por patentes, debe acompañar un “sano escepticismo” al momento de interpretar las evidencias publicadas, y en el proceso de toma de decisiones sanitarias.

Conflicto de intereses. Hemos leído y comprendido la política sobre el conflicto de intereses y no tenemos intereses pertinentes que declarar.

Referencias

1. Oxman AD, Clarke MJ, Stewart LA. From science to practice: meta-analyses using individual patient data are needed. *Jama*. 1995 Sep 13;274(10):845-6.
2. Antman EM, Lau J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendations of clinical experts: treatments for myocardial infarction. *Jama*. 1992 Jul 8;268(2):240-8.
3. Lasserson TJ, Thomas J, Higgins JPT. Chapter 1: Starting a review. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 6.0 (updated July 2019). Cochrane Collaboration; 2019. <http://www.training.cochrane.org/handbook>
4. Glass GV. Primary, secondary, and meta-analysis of research. *Educational researcher*. 1976 Nov;5(10):3-8.

⁴² Rücker, Gerta, Guido Schwarzer, James R Carpenter, Harald Binder, and Martin Schumacher. 2011. “Treatment-Effect Estimates Adjusted for Small-Study Effects via a Limit Meta-Analysis.” *Biostatistics* 12 (1): 122–42.

⁴³ Peters, Jaime L, Alex J Sutton, David R Jones, Keith R Abrams, and Lesley Rushton. 2006. “Comparison of Two Methods to Detect Publication Bias in Meta-Analysis.” *JAMA* 295 (6): 676–80.

⁴⁴ Harrer, M., Cuijpers, P., Furukawa, T.A., & Ebert, D.D. (2021). *Doing Meta-Analysis with R: A Hands-On Guide*. Boca Raton, FL and London: Chapman & Hall/CRC Press. ISBN 978-0-367-61007-4.

5. Guyatt GH, Sinclair J, Cook DJ, Glasziou P, Evidence-Based Medicine Working Group, Cochrane Evidence-Based Medicine Working Group, Cochrane Applicability Methods Working Group. Users' guides to the medical literature: XVI. How to use a treatment recommendation. *Jama*. 1999 May 19;281(19):1836-43.
6. GRADE handbook. Accessed May 29, 2021. <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html#h.ged5uqebmir9>
7. Rothstein, Hannah R, Alexander J Sutton, and Michael Borenstein. 2005. *Publication Bias in Meta-Analysis. Publication Bias in Meta-Analysis: Prevention, Assessment and Adjustments*. John Wiley & Sons.
8. Page, Matthew J, Jonathan AC Sterne, Julian PT Higgins, and Matthias Egger. 2020. "Investigating and Dealing with Publication Bias and Other Reporting Biases in Meta-Analyses of Health Research: A Review." *Research Synthesis Methods*.
9. Phillips RA, Hoey J. Constraints of interest: lessons at the Hospital for Sick Children. *CMAJ* 1998; 159: 955-957.
10. Spurgeon D. Report clears researcher who broke drug company agreement. *BMJ* 2001; 323:1085
11. Dechartres A, Altman DG, Trinquart L, Boutron I, Ravaud P. Association between analytic strategy and estimates of treatment outcomes in meta-analyses. *Jama*. 2014 Aug 13;312(6):623-30
12. All Trials. Disponible en internet en <https://www.alltrials.net/espanol/> (Ultimo acceso 30/5/21)
13. The Economist 25 July 2015. Clinical trials Spilling the beans. Failure to publish the results of all clinical trials is skewing medical science. Disponible en internet en <https://www.economist.com/science-and-technology/2015/07/25/spilling-the-beans> (Ultimo acceso 30/5/21)
14. Schmucker C, Schell LK, Portalupi S, Oeller P, Cabrera L, Bassler D, Schwarzer G, Scherer RW, Antes G, Von Elm E, Meerpohl JJ. Extent of non-publication in cohorts of studies approved by research ethics committees or included in trial registries. *PloS one*. 2014 Dec 23;9(12):e114023.

15. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence—publication bias - Journal of Clinical Epidemiology. Accessed March 24, 2021. [https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356\(11\)00181-8/fulltext](https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(11)00181-8/fulltext)
16. The Economist. Spilling the beans. Retrieved May 31, 2021, from <https://www.economist.com/science-and-technology/2015/07/25/spilling-the-beans>
17. Cañás, M. Medicina basada en la evidencia, conflictos de interés y ensayos clínicos. Capítulo 1 en libro: Os fármacos na atualidade: antigos e novos desafios. Edition UNESCO January 2009
18. Quick, J. Maintaining the integrity of the clinical evidence base. Bulletin of the World Health Organization, Geneva, v. 79, n. 12, p. 1093, Dec. 2001.
19. Schulman, K. A. et al. A national survey of provisions in clinical-trial agreements between medical schools and industry sponsors. N Engl J Med, Boston, v. 347, n. 17, p. 1335-1341, Oct.2002.
20. Carl Heneghan, Director, Centre for Evidence-Based Medicine, University of Oxford. En 27 <https://www.alltrials.net/news/open-letter-to-ema-from-clinical-trial-participants/> (Ultimo acceso 30/5/21)
21. Jefferson T, Jones M, Doshi P, Spencer EA, Onakpoya I, Heneghan CJ. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. BMJ 2014;348:g2545. doi:10.1136/bmj.g2545
22. BMJ. Tamiflu campaign. Disponible en <https://www.bmj.com/tamiflu> SIETES. Fundació Instituto Catalá de Farmacologia. Ref. ID 101981. Disponible en internet en <http://www.sietes.org/buscar/cita/101981> (Ultimo acceso 30/5/21)
23. The Economist. Drug testing Trials and errors The evidence base for new medicines is flawed. Time to fix it. July 25, 2015. Disponible en internet en
24. <https://www.economist.com/leaders/2015/07/25/trials-and-errors> (Ultimo acceso 30/5/21) Kondro W, Sibbald B. Drug company experts advised staff to withhold data about SSRI use in children. CMAJ 2004;170:783
25. WHO. Shortage of personal protective equipment endangering health workers worldwide. 3 March 2020 <https://www.who.int/news-room/detail/03-03-2020-shortage-of-personal-protective-equipment-endangering-health-workers-worldwide>
26. Nature Editorial. Protect precious scientific collaboration from geopolitics. Nature (2021) doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-021-01386-0>

27. Moreno Rodríguez, Miguel Ángel. (2005). La medicina basada en la evidencia y la práctica médica individual. *Revista Cubana de Medicina*, 44(3-4)
28. WHO. La OMS encabeza la coordinación internacional de la investigación clínica. Nota de prensa.
<https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2004/pr23/es/>
29. Krleža-Jerić K, Lemmens T, Reveiz L, Cuervo LG, Bero LA. Prospective registration and results disclosure of clinical trials in the Americas: a roadmap toward transparency. *Rev Panam Salud Publica*.2011;30:87-96.
30. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. Política de Investigación para la Salud. Documento CD49/10, 49.º Consejo Directivo, 61.ª sesión del Comité Regional de la OMS para las Américas. 2009.
<https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2009/CD49-10-s.pdf> .
31. Rodríguez-Feria P, Cuervo LG. Progress in trial registration in Latin America and the Caribbean, 2007-2013. *Rev Panam Salud Publica*. 2017;41:e31. Organización Mundial de la Salud. Pharmaceutical sector country profiles data and reports. Región de las Américas. OPS,2010.
32. Trudo Lemmens y Carlos Herrera Vacaflor. Transparencia sobre los ensayos clínicos en la Región de las Américas: necesidad de coordinar las esferas regulatorias.*Rev Panam Salud Publica*, 2019
33. Ikhlaaq Ahmed, Alexander J Sutton, Richard D Riley. Assessment of publication bias, selection bias, and unavailable data in meta-analyses using individual participant data: a database survey. *BMJ* 2012;344:d7762 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.d7762> (Published 03 January 2012)
34. Stewart LA, Tierney JF. To IPD or not to IPD? Advantages and disadvantages of systematic reviews using individual patient data. *Eval Health Prof* 2002;25:76-97
35. Simmonds MC, Higgins JPT, Stewart LA, Tierney JF, Clarke MJ, Thompson SG. Meta-analysis of individual patient data from randomized trials: a review of methods used in practice. *Clin Trials*2005;2:209-17.
36. Stewart LA, Parmar MK. Meta-analysis of the literature or of individual patient data: is there a difference? *Lancet*1993;341:418-22
37. Pan American Health Organization. (2021, March 26). Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics Options: Summary of Evidence. Rapid Review. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719>. Published 2021. Accessed: May 19, 2021.

38. Borenstein, Michael, Larry V Hedges, Julian PT Higgins, and Hannah R Rothstein. 2011. *Introduction to Meta-Analysis*. John Wiley & Sons.
39. Rücker G, Schwarzer G, Carpenter JR, Binder H, Schumacher M. Treatment-effect estimates adjusted for small-study effects via a limit meta-analysis. *Biostatistics*. 2011;12(1):122-142. doi:10.1093/biostatistics/kxq046
40. Rücker, Gerta, Guido Schwarzer, James R Carpenter, Harald Binder, and Martin Schumacher. 2011. "Treatment-Effect Estimates Adjusted for Small-Study Effects via a Limit Meta-Analysis." *Biostatistics* 12 (1): 122–42.

This preprint was submitted under the following conditions:

- The authors declare that they are aware that they are solely responsible for the content of the preprint and that the deposit in SciELO Preprints does not mean any commitment on the part of SciELO, except its preservation and dissemination.
- The authors declare that the necessary Terms of Free and Informed Consent of participants or patients in the research were obtained and are described in the manuscript, when applicable.
- The authors declare that the preparation of the manuscript followed the ethical norms of scientific communication.
- The submitting author declares that the contributions of all authors and conflict of interest statement are included explicitly and in specific sections of the manuscript.
- The authors agree that the approved manuscript will be made available under a [Creative Commons CC-BY](#) license.
- The deposited manuscript is in PDF format.
- The authors declare that the data, applications, and other content underlying the manuscript are referenced.
- The authors declare that the manuscript was not deposited and/or previously made available on another preprint server or published by a journal.
- If the manuscript is being reviewed or being prepared for publishing but not yet published by a journal, the authors declare that they have received authorization from the journal to make this deposit.
- The submitting author declares that all authors of the manuscript agree with the submission to SciELO Preprints.
- The authors declare that the research that originated the manuscript followed good ethical practices and that the necessary approvals from research ethics committees, when applicable, are described in the manuscript.
- The authors agree that if the manuscript is accepted and posted on the SciELO Preprints server, it will be withdrawn upon retraction.