

## AVANCES Y RETOS EN EL REGISTRO DE ENSAYOS CLÍNICOS EN AMÉRICA LATINA Y EL CARIBE

Ludovic Reveiz<sup>1,a</sup>, Carla Saenz<sup>1,b</sup>, Renato T. Murasaki<sup>2,c</sup>,  
Luis G. Cuervo<sup>1,d</sup>, Luciano Ramalho<sup>2,e</sup>

### RESUMEN

Los registros de ensayos clínicos (EC) constituyen una de las mayores fuentes de información de investigaciones en intervenciones en salud que se han o se están llevando a cabo en el mundo. La Organización Mundial de la Salud estableció un conjunto mínimo de datos que se deben registrar (20 ítems), consensuado a nivel internacional con las partes interesadas, y estableció una red de registros primarios y de registros asociados. Existen actualmente dos registros primarios en las Américas (Brasil y Cuba) avalados por la OMS, además del registro *ClinicalTrial.Gov* (de los Estados Unidos de Norteamérica) que aportan datos a la plataforma internacional de registros de EC de la OMS (ICTRP). Adicionalmente, hay avances importantes en la región relacionados con las regulaciones, el desarrollo e implementación de registros nacionales y la adhesión de comités de ética y editores a la iniciativa.

**Palabras clave:** *Ensayo clínico; Ética; Legislación como asunto; Sesgo de publicación (fuente: DeCS BIREME).*

## PROGRESS AND CHALLENGES OF CLINICAL TRIALS REGISTRATION IN LATIN AMERICA AND THE CARIBBEAN'S

### ABSTRACT

Clinical trial registries are one of the main sources of information concerning health research interventions that have been or are being carried out throughout the world. The World Health Organization (WHO) established a minimum data set to be recorded (20 items), which was agreed upon internationally with the stakeholders, and established a network of primary and associated records. In addition to the register *ClinicalTrial.Gov* (of the United States of America), there are currently two primary registries in the Americas (from Brazil and Cuba) that meet WHO requirements and provide data to WHO's International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Furthermore, there are important advances in the region related to the regulations, development and implementation of national registries and to the support of the ethics committees and editors to this initiative.

**Key words:** *Clinical trial; Ethics; Legislation as topic; Publication bias (source: MeSH NLM).*

### INTRODUCCIÓN

El registro prospectivo de los ensayos clínicos (EC) en bases de datos públicamente accesibles ha venido cobrando especial importancia en la última década. La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera que el registro prospectivo (la información se recolecta antes de la incorporación del primer paciente al estudio) de todos los EC es una responsabilidad científica y ética <sup>(1)</sup>. El objetivo de este artículo es mostrar la iniciativa de registros de EC de la Organización Panamericana de la Salud/ Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS)

en América Latina y el Caribe (ALC). En particular, se busca exponer en qué consiste la iniciativa del registro, esbozar el funcionamiento de la plataforma internacional de registros de EC de la OMS (cuyas siglas en inglés son ICTRP), discutir acerca de su importancia y mostrar los avances en la legislación e implementación de los registros en los países de ALC. Por último, promover la implementación de registros a nivel nacional o regional en las Américas. Todos los enlaces listados en este artículo pueden visualizarse a través de la sección ICTRP de la OMS ([www.paho.org/portalinvestigacion](http://www.paho.org/portalinvestigacion)).

<sup>1</sup> Políticas Públicas e Investigación en Salud, Sistemas de Salud Basados en Atención Primaria de la Salud (HSS). Organización Panamericana de la Salud. Washington DC, EE.UU.

<sup>2</sup> Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud, Gestión del Conocimiento y Comunicación, Organización Panamericana de la Salud Sao Paulo, Brasil.

<sup>a</sup> Médico, Maestría en Epidemiología; <sup>b</sup> Doctora en Filosofía; <sup>c</sup> Licenciado en Ciencias de la Computación, MBA en E-Commerce, MBA en Gestión de Proyectos; <sup>d</sup> Médico, Especialista en Medicina Familiar, Maestría en Epidemiología; <sup>e</sup> Profesional en Biblioteconomía

## ANTECEDENTES DE LA INICIATIVA

Existen registros prospectivos de EC desde hace más de tres décadas. Sin embargo, tres procesos propulsaron la importancia actual que se le concede a la iniciativa <sup>(2)</sup>:

1. La creación del registro *Clinicaltrials.gov*, hace más de una década, cuando los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos de América, mediante la Biblioteca Médica Nacional, desarrollaron el sitio [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), en colaboración con la *US Food and Drugs Administration* (FDA), y como resultado del Acta de Modernización de la FDA de noviembre de 1997 <sup>(3)</sup>.
2. La declaración del Comité Internacional de Revistas Biomédicas en 2004, que expresó que no publicarían EC que no hubieran sido anotados prospectivamente en un registro público reconocido internacionalmente <sup>(4,5)</sup>. Esta declaración fue motivada principalmente por la evidencia acumulada sobre sesgos de publicaciones (es decir que un porcentaje importante de los EC conducidos y terminados, no eran finalmente publicados); al encontrar que los resultados de los estudios publicados podrían diferir de los no publicados, lo que introduce un sesgo para la toma de decisiones. Por otra parte, diversos estudios encontraron que una proporción importante de los desenlaces primarios y secundarios en el informe de los EC publicados variaban al compararlos con los desenlaces planeados en los protocolos aprobados por los comités de ética <sup>(4-9)</sup>.
3. El liderazgo asumido por la OMS para estandarizar las variables mínimas a incluirse en un registro de EC y crear la Plataforma Internacional de Registros (ICTRP) de la OMS <sup>(10-11)</sup>.

De acuerdo con la recomendación de la Cumbre Ministerial sobre investigación en salud llevada a cabo en México en el 2004 <sup>(10)</sup>, a la resolución [WHA58.34](#) aprobada durante la 58.ª Asamblea Mundial de la Salud que exhortó al establecimiento de un enlace entre registros de EC, y con la contribución del Comité Científico Asesor de la Organización Mundial de la Salud y de varios actores relacionados con la investigación en salud, la OMS desarrolló e implementó los estándares internacionales para iniciar el registro en 2006 <sup>(11)</sup>. Estos estándares son un conjunto mínimo de datos que deben proporcionar los patrocinadores o investigadores del estudio. En el 2007 se realizó el lanzamiento del portal de registro de EC de la OMS y de la red de registros alrededor del mundo <sup>(12)</sup>. En 2008, la Declaración de Helsinki incluyó el registro de los EC <sup>(13)</sup>; que recibió el apoyo conjunto de la industria farmacéutica <sup>(14)</sup>. En 2009 las autoridades de salud de las Américas aprobaron

la Política de Investigación para la Salud de la OPS, respaldando el registro de los EC <sup>(15)</sup>.

## FUNCIONAMIENTO DE LA PLATAFORMA DE REGISTRO DE EC DE LA OMS

Hoy en día, el usuario, el público general, la comunidad científica, los comités éticos de investigación y las autoridades regulatorias, entre otros, realizan búsquedas y obtienen información básica acerca de cada ensayo clínico de forma rápida gracias a que se cuenta con un "metaregistro" que consolida en forma organizada la información de los registros primarios y del registro *clinicaltrials.gov*. Esto es posible gracias a que, bajo la coordinación de la OMS, el conjunto mínimo de datos (20 ítems) fue consensuado (listado disponible en: <http://www.who.int/ictrp/es/>) <sup>(11)</sup> y se allanó el terreno para el establecimiento de la red de registros primarios (14 actualmente) y de registros asociados aportadores de datos. La Figura 1 sintetiza el modelo de la plataforma de registros de la OMS. Como todo proceso nuevo hay terminología propia, con la que se debe familiarizar tanto el nuevo registro como el registrante o persona encargada de introducir la nueva información con respecto a un nuevo estudio clínico que se quiera registrar. Los registros primarios son avalados por la plataforma de la OMS cuando estos cumplen con criterios específicos de contenido, calidad y validez, accesibilidad, identificación inequívoca, capacidad técnica, administración o gobernanza <sup>(1,12)</sup>. La función de los registros primarios es facilitar el registro, la búsqueda, la identificación y la detección de múltiples registros del mismo ensayo a nivel mundial. Los registros asociados se relacionan directamente con los registros primarios, de tal manera que estos garantizan que se cumplan los estándares definidos. A pesar de que los registros de asociados cumplen con los mismos criterios que los registros primarios de la OMS, no es necesario que tengan jurisdicción nacional o regional o el apoyo del gobierno o que sean gestionados por un organismo sin fines de lucro. La base de datos estadounidense *clinicaltrials.gov* también aporta datos sin ser un registro primario. Ha sido gracias a esta coordinación y colaboración que se ha logrado recopilar en poco tiempo, los datos de más de 138 000 EC (hasta julio de 2011) que ya están públicamente disponibles ([http://bit.ly/ICTRP\\_OPS](http://bit.ly/ICTRP_OPS)).

## AVANCES Y ESTRATEGIAS PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE LA INICIATIVA EN LAS AMÉRICAS

Actualmente, es difícil determinar el número total de EC que se conducen a nivel global. La Colaboración

Cochrane ha desarrollado una base de datos de EC publicados (CENTRAL) que incorpora estudios de diversas fuentes (MEDLINE, EMBASE, LILACS, entre otras), incluyendo búsquedas manuales en revistas no indexadas en las principales bases de datos. Hasta julio de 2011, CENTRAL aportaba 651 035 citas e incorporaba cerca de 26 000 referencias de EC al año. Así mismo, el número de registros prospectivos avalados internacionalmente ha tenido un crecimiento importante a partir del año 2005; hasta julio de 2011, la ICTRP contenía 138 980 EC con participantes provenientes de 166 países; alrededor de un tercio de ellos informa estar reclutando actualmente participantes. Del mismo modo, el número de registros con participantes provenientes de América Latina y el Caribe ha crecido en forma importante a partir del 2005. A pesar de estos importantes avances, aún existe una brecha entre el número total de estudios que se conducen, el número reflejado en registros internacionalmente aceptados y el número de EC cuyos resultados son publicados. Alrededor de uno de cada seis EC aleatorizados publicados (cuya filiación del autor principal o de contacto proviene de ALC) en el 2010 e indexados en PUBMED o LILACS fue considerado por los patrocinadores o investigadores en un registro internacionalmente aceptado <sup>(16)</sup>.

## REGULACIÓN

Con relación al número de registros, la OMS ha avalado 14 registros primarios en el mundo; de ellos, dos son Registros Primarios en las Américas <sup>(1)</sup>, el Registro Brasileño ([www.ensaiosclinicos.gov.br](http://www.ensaiosclinicos.gov.br)) <sup>(17,18)</sup> y el Registro Público Cubano de EC (<http://registroclinico.sld.cu/>) los cuales han sido avalados por la OMS como tal <sup>(19,20)</sup>. Otros países, como por ejemplo Perú (<http://www.ins.gob.pe/registroec/>) y Argentina (Base de Consultas acerca de los Estudios en Farmacología de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica en Argentina ANMAT ([http://www.anmat.gov.ar/aplicaciones\\_net/applications/consultas/ensayos\\_clinicos/principal.asp](http://www.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/consultas/ensayos_clinicos/principal.asp)), han desarrollado registros nacionales, sin embargo, estas no forman parte de la red de registros de la OMS. El registro regional LATINREC ([www.latinrec.net](http://www.latinrec.net)) <sup>(21)</sup>, desarrollado por académicos vinculados con la Colaboración Cochrane y la Red INCLLEN tiene sede en Colombia. También algunas agencias regulatorias como el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) en Colombia proveen información acerca de los EC sometidos a evaluación <sup>(22)</sup>.

La iniciativa del registro es un componente clave de la política de investigación para la salud de la OPS que busca realzar los estándares de la investigación,

**Tabla 1.** Relevancia de la iniciativa de registros nacionales y regionales de EC para la América Latina y el Caribe.

<b>Registro Nacional de EC</b>
Repositorio de los EC en cada país en el idioma local
Contribuye a establecer las prioridades en investigación en salud para el país
Facilita los procesos de las agencias reguladoras de tecnologías sanitarias
Contribuye a la transparencia en investigación
Adaptado a las regulaciones locales
Visibilidad de la investigación y capacidades nacionales
<b>Registro Regional de EC</b>
Integración de los EC de la región en idiomas de la región
Adaptado a contexto
Detección de registros relacionados con un solo ensayo
Garantía de estándares de la plataforma de OMS
Oportunidad para el registro en países que no desarrollen su registro propio
Minimiza la duplicación de trabajo, facilita la estandarización de términos y la traducción técnica
Potencial reducción de costos de desarrollo, mantenimiento, y operación

EC: ensayos clínicos.

fomentar las buenas prácticas, fortalecer la gobernanza de la investigación y promover el acceso adecuado y oportuno al conocimiento científico <sup>(15)</sup>. Algunos países, como por ejemplo **Estados Unidos**, **Perú** e **India**, han regulado el registro de EC, poniendo en evidencia que la manera más eficaz para asegurar el registro de los EC es a través de la legislación <sup>(12,23-28)</sup>. Por ello, la OPS promueve que se reglamente el registro obligatorio de los EC tanto farmacológicos como no farmacológicos <sup>(15)</sup>. Los alcances de la iniciativa se ilustran en la Tabla 1.

## VINCULACIÓN DE LA BIOÉTICA, LOS COMITÉS DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN Y EL REGISTRO DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Con el objetivo de proteger a las personas que participan en investigaciones, toda investigación que involucra a personas tiene que ser aprobada por un comité de ética independiente, como se estipula en la Declaración de Helsinki desde 1963, y en las reglamentaciones de muchos países de las Américas <sup>(13)</sup>. Los comités de ética tienen la tarea de evaluar si la investigación sigue los principios éticos del respeto por las personas, beneficencia y justicia. El principio de la beneficencia requiere evitar el daño, minimizar los riesgos y maximizar los beneficios posibles.

El registro de los EC puede minimizar los riesgos que ya son conocidos y evitar el daño potencial causado

por exposiciones innecesarias<sup>(1,12)</sup>; en esa medida, se constituyen en una obligación ética que se deriva del principio de beneficencia; siendo una tarea propia de los comités de ética requerir el registro pues es consistente con el objetivo de proteger a los participantes en investigaciones. Por estos motivos el Comité de Ética de la Investigación de la OPS (PAHOERC; <http://bit.ly/PAHOERC>) exige el registro de los EC en registros acreditados por ICTRP/OMS, como condición para su aprobación. Varios comités de ética alrededor del mundo (por ejemplo en Australia, Canadá, Reino Unido), exigen el registro de los EC previo o en paralelo a la revisión (OMS; [http://www.who.int/ictcp/trial\\_reg/en/index2.html](http://www.who.int/ictcp/trial_reg/en/index2.html)). Si esta buena práctica es adoptada por los comités de ética de las Américas, se logrará obtener una mayor adherencia a la iniciativa de registro de EC, mediante un sistema más transparente y beneficioso para los usuarios y productores del conocimiento científico.

Más aun, el registro de EC concuerda con las demandas del principio de la justicia, pues el acceso a la información permite que las distintas poblaciones y grupos tengan igual oportunidad de participar en investigaciones. En conformidad con el principio del respeto de las personas, también facilita a los participantes potenciales el acceso a información que puede ser relevante para que su consentimiento a participar en una investigación sea plenamente informado. Es importante notar que la FDA ha solicitado recientemente que se incluya un nuevo elemento en el consentimiento informado para advertir a los participantes en qué consiste el EC en el que potencialmente participarán, y que este ha sido o será registrado en *clinicaltrials.gov*<sup>(29)</sup>.

## REVISTAS BIOMÉDICAS EN AMÉRICA LATINA Y EL CARIBE

En septiembre de 2006 BIREME pidió a los editores de revistas biomédicas indexadas en LILACS y SciELO apoyar la iniciativa de registro de EC, solicitando el identificador y el nombre del registro utilizado para cada ensayo clínico como requisito para la publicación<sup>(30)</sup>. Pese a que hay avances importantes<sup>(31-33)</sup> y existe el compromiso de numerosas revistas por implementar la iniciativa, con frecuencia se publican EC que no fueron registrados prospectivamente<sup>(34)</sup>; adicionalmente, un número significativo de investigadores publican los resultados de sus investigaciones en revistas que no son de la región<sup>(35)</sup>. El compromiso de los editores de exigir registrar los ensayos es parte de la cadena de pasos que aseguran mayor adherencia por parte de investigadores y patrocinadores a esta iniciativa y a la política de investigación aprobada para la región de las Américas<sup>(15)</sup>. Un estudio que evaluó la tasa de registro de los EC aleatorizados publicados en el 2010

en revistas biomédicas de ALC (indexadas en PUBMED y LILACS), encontró que apenas 15 % de los estudios fueron registrados<sup>(16)</sup>.

## COOPERACIÓN DE OPS/OMS EN AMÉRICA LATINA Y EL CARIBE

Existen varias opciones para lograr implementar la iniciativa del registro en aquellos países interesados en adherirse a ella. Listamos algunos ejemplos<sup>(36)</sup>:

- Promover que los registros nacionales existentes (por ejemplo en Perú y Argentina) se vinculen a la red de registros primarios de la OMS.
- Desarrollar registros nacionales vinculados a la red de registros primarios de la OMS, como vienen haciendo Brasil o Cuba.
- Optar por desarrollar registros nacionales que aporten los datos esenciales a un registro regional donde estos serían revisados, certificados (traducidos, de ser necesario) y enviados a la plataforma ICTRP de la OMS.
- Establecer legislación que exija a los patrocinadores o investigadores, que registren los EC de forma que aparezca reflejada en un registro primario o la base ICTRP de la OMS.
- Establecer acuerdos con algún registro existente para que sirva de registro primario regional (por ejemplo como ha hecho el Reino Unido con ISRCTN), cubriendo el costo del registro para científicos y patrocinadores radicados en el Reino Unido.

## DESARROLLO DE UNA PLATAFORMA INFORMÁTICA COMPARTIDA

BIREME/OPS es el Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud, integrado en el área de gestión del conocimiento y comunicación de la OPS, y ha participado, desde 2007, en las discusiones acerca del desarrollo de una plataforma de registros de EC para la Región<sup>(37)</sup>. BIREME/OPS, en coordinación con la Unidad de Promoción y Desarrollo de Investigación y el área de Gestión del Conocimiento y Comunicación de la Sede de la OPS y la Representación de OPS/OMS en Brasil, ha desarrollado, con apoyo del gobierno de Brasil, a través del Ministerio de Salud y la Fundación Oswaldo Cruz (Fiocruz), un *software* de código libre y abierto, denominado *OpenTrials*<sup>(38)</sup>, al que se puede acceder sin costo para ser utilizado o adaptado a las necesidades de cada país u organización (por ej. con una interfaz propia, agregando variables, etc.). La plataforma ha sido utilizada, inicialmente, por el Registro Brasileño de EC (<http://www.ensaiosclinicos.gov.br/>), lanzado

en diciembre de 2010. Toda la interfaz de usuario es multilingüe (disponible en español, inglés y portugués), pudiendo ser traducida a otros idiomas fácilmente. La información técnica acerca de la plataforma está disponible en <http://reddes.bvsalud.org/projects/clinical-trials/>, la cual incluye planificación, documentación, registro de actividades de desarrollo y mantenimiento del *software* y sus códigos fuente. La plataforma *OpenTrials* sigue los criterios de la ICTRP de la OMS para descripción e intercambio de los registros de EC, con una extensión en el modelo de datos para permitir el llenado de campos descriptivos en varios idiomas. Además de ser libre y abierta tiene, como valor agregado, la integración con servicios *Web* del *thesaurus* Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS), disponible en los tres idiomas, así como de la Categoría Internacional de Enfermedades (CIE-10) y su traducción al español, disponibles en BIREME/OPS, en el ámbito de la Biblioteca Virtual en Salud.

La OPS promueve el desarrollo de un registro primario regional que permita capturar la información en los idiomas oficiales de la región y alimentar la plataforma ICTRP de la OMS; esta iniciativa puede resultar económica e idónea para los países que quieran concentrar sus esfuerzos en la adherencia mas no en el desarrollo de registros.

## CONCLUSIÓN

Existe una gran acogida mundial a la iniciativa de los registros públicos de EC, propuesta como una manera de reducir el sesgo de publicación e informe. En un tiempo relativamente corto se han establecido 14 registros primarios y otros registros asociados que han logrado identificar, en forma creciente, más de 138 980 EC en tres años; al identificarlos, y aportar un conjunto de datos básicos, los registros facilitan que estos puedan ser identificados en revisiones de la literatura y así promover el uso adecuado de las evidencias científicas que informan las decisiones en salud. También resalta las contribuciones a la ciencia, por parte de los patrocinadores e investigadores de la región además de aportar elementos para un mejor monitoreo y gobernanza de los sistemas nacionales de investigación para la salud. Los esfuerzos actuales proponen que se cuente con un registro regional que permita un igual acceso (y en el idioma oficial de cada país) al registro en la plataforma ICTRP de la OMS tanto para quienes contribuyen desde países con registros nacionales como para quienes están en países que no cuentan con un registro nacional. Se promueve, además, la adopción de regulaciones nacionales concordantes con esta iniciativa y la colaboración de los comités de

ética en beneficio de las poblaciones y los estándares éticos de la investigación.

## Conflictos de Interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

## Contribuciones de Autoría

LR, LGC, CS y RT escribieron el artículo. LR aportaron ideas que aparecen reflejadas en el artículo y aportaron una revisión y sugerencias editoriales.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Organización Mundial de la Salud.** *International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)*. Geneva: WHO; c2011.
2. **Krleza-Jerić K, Lemmens T, Revez L, Cuervo LG, Bero LA.** *Prospective registration and results disclosure of clinical trials in the Americas: a roadmap toward transparency.* Rev Panam Salud Publica. 2011;30(1):87-96.
3. **Clinicaltrials.gov.** *About clinicaltrials.gov.* Bethesda: National Institutes of Health; c2008.
4. **De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, Haud C, Hoey J, Horton R, et al.** *Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors.* N Engl J Med. 2004;351:1250-1.
5. **De Angelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, et al.** *Is this clinical trial fully registered? A statement from the International Committee of Medical Journal Editors.* N Engl J Med. 2005;352(23):2436-8.
6. **Chan AW.** *Bias, spin, and misreporting: time for full access to trial protocols and results.* PLoS Med 2008;25;5(11):e230.
7. **Chan AW, Hróbjartsson A, Haahr MT, Gøtzsche PC, Altman DG.** *Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles.* JAMA. 2004;26;291(20):2457-65.
8. **Chan AW, Krleza-Jerić K, Schmid I, Altman DG.** *Outcome reporting bias in randomized trials funded by the Canadian Institutes of Health Research.* CMAJ. 2004;171:735-40.
9. **Scharf O, Colevas AD.** *Adverse event reporting in publications compared with sponsor database for cancer clinical trials.* J Clin Oncol. 2006;24:3933-8.
10. **World Health Organization.** *The Mexico Statement on Health Research. Knowledge for better health: strengthening health systems.* Geneva: WHO; c2011.
11. **World Health Organization.** *The World Health Organization announces new standards for registration of all human medical research.* Geneva: WHO; c2011.
12. **Ghershi D, Pang T.** *From Mexico to Mali: four years in the history of clinical trial registration.* J Evid Based Med. 2009;2(1):1-7. doi: 10.1111/j.1756-5391.2009.01014.x.
13. **World Medical Association.** *Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects.* Ferney-Voltaire: WMA; c2011.
14. **EFPIA-PHRMA-IFPMA-JPMA.** *Joint Position on the Disclosure of Clinical Trial Information via Clinical Trial Registries and Databases.* Geneva: IFPMA; 2008.

15. **Pan American Health Organization.** *Policy on Research for Health.* Washington, D.C.: OPS; 2009.
16. **Reveiz L, Bonfill X, Glujovsky D, Pinzon CE, Asenjo-Lobos C, Cortes M, et al.** Impact of the trial registration initiative in Latin America and the Caribbean's: a study of randomized controlled trials published in 2010. *J Clin Epidemiol.* [in press].
17. **Departamento de Ciência e Tecnologia, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Ministério da Saúde.** *Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (Rebrac): fortalecimento da gestão de pesquisa clínica no Brasil.* *Rev Saúde Pública.* 2009;43(2):387-8.
18. **BIREME/PAHO/WHO.** *Clinical trials registry advances in Latin America and the Caribbean.* Newsletter VHL 086 21/ January/2009. São Paulo: BIREME/PAHO/WHO; 2009.
19. **Jiménez Rivero G, Pascual MA, Cobas Rodríguez J, Torres Pombert A, Fors López M, Cachimaille Benavides Y, et al.** *Desarrollo e implementación del Registro Público Cubano de EC.* *Rev Cubana Farm.* 2010;44 (Suppl 2):1-12.
20. **Rivero GJ, López MA, Fors M, Cobas J, Torres A, Cachimaille Y, et al.** *The Cuban Public Registry of Clinical Trials: primary registry of World Health Organization.* *J Evid Based Med.* 2011;4(3):161-4. doi: 10.1111/j.1756-5391.2011.01140.x.
21. **Reveiz L, Delgado MB, Urrutia G, Ortiz Z, Garcia Dieguez M, Martí-Carvajal A, et al.** *The Latin American Ongoing Clinical Trial Register (LATINREC).* *Rev Panam Salud Publica.* 2006;19(6):417-22.
22. **INVIMA.** *Registro de protocolos de investigación clínica aprobados y rechazados por el INVIMA en el año 2010.* Bogotá: INVIMA; 2010.
23. **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.
24. **Zarin D, Ide N, Tse T.** *Issues in the Registration of Clinical Trials.* *JAMA.* 2007;297(19):2112-20
25. **Tuma RS.** *New law may be having some effect on publication bias.* *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(5):290-2.
26. **U.S. Food and Drug Administration.** *Implementation Chart.* Silver Spring: FDA; c2011.
27. **Tharyan P.** *Prospective Registration of Clinical Trials in India: Strategies, Achievements & Challenges.* *J Evid Based Med.* 2009;2(1):19-28.
28. **Bian ZX, Wu TX.** *Legislation for trial registration and data transparency.* *Trials.* 2010;11:64.
29. **U.S. Food and Drug Administration.** *Informed Consent Elements.* 21 CFR Part 50 [Docket No. FDA-2009-N-0592] RIN No. 0910-AG32. Silver Spring: FDA; c2011.
30. **BIREME/PAHO/WHO.** *Clinical trials should be registered before publication in LILACS and SciELO journals.* Newsletter 2006 VHL 059 01/September. São Paulo: BIREME/PAHO/WHO; 2006.
31. **Peccin MS.** *Clinical trial registration: when to and why register.* *Rev bras fisioter.* 2007;11(6):5-6 .
32. **Palacios M, Ramírez JH.** *El registro de EC y el fenómeno de las investigaciones «ya que».* *Colomb Med.* 2007;38(1):5.
33. **Castro RCF.** *Registros de ensaios clínicos e as conseqüências para as publicações científicas.* *Medicina.* *Medicina (Ribeirão Preto).* 2009;42(1):31-35.
34. **Reveiz L, Cortés-Jofré M, Asenjo-Lobos C, Nicita G, Ciapponi A, Garcia-Dieguez M, et al.** *Influence of trial registration on reporting quality of randomized trials: study from highest ranked journals.* *J Clin Epidemiol.* 2010;63(11):1216-22.
35. **Perel P, Miranda JJ, Ortiz Z, Casas JP.** *Relation between the Global Burden of Disease and Randomized Clinical Trials Conducted in Latin America Published in the Five Leading Medical Journals.* *PLoS ONE.* 2008;3(2):e1696. doi:10.1371/journal.pone.0001696
36. **Reveiz L, Cuervo LG.** *Implementación de la iniciativa de registro de EC\*.* *Rev Col Anest.* 2011;39(1):21-26
37. **BIREME/PAHO/WHO.** *Clinical Trials Register Platform for Latin America and the Caribbean.* São Paulo: BIREME/PAHO/WHO; 2007.
38. **BIREME/PAHO/WHO.** *OpenTrials: a multilingual Clinical Trials Registration system.* São Paulo: BIREME/PAHO/WHO; 2009.

---

**Correspondencia:** Ludovic Reveiz

*Dirección:* 525 23rd St NW, Washington, DC 20037. EE.UU.

*Teléfono:* (+1) 202 9743128

*Correo electrónico:* [reveizl@paho.org](mailto:reveizl@paho.org)