

# Tendencia de publicación de ensayos clínicos con resultados negativos financiados por industrias farmacéuticas durante el periodo 2007-2012

Publication Trend of Clinical Trials with Negative Results Funded by Pharmaceutical Industries for the 2007-2012 Period

Tendência de publicação de ensaios clínicos com resultados negativos financiados por indústrias farmacêuticas durante o período 2007-2012

Evert A. Jiménez-Cotes<sup>1</sup>, Laura Mejía-Cardona<sup>1</sup>, Jorge H. Donado-Gómez, MD, MSc<sup>2</sup>

Recibido: 14 de agosto de 2013 • Aceptado: 25 de julio de 2014

Doi: [dx.doi.org/10.12804/revsalud13.01.2015.04](http://dx.doi.org/10.12804/revsalud13.01.2015.04)

Para citar este artículo: Jiménez-Cotes EA, Mejía-Cardona L, Donado-Gómez JH. Tendencia de publicación de ensayos clínicos con resultados negativos financiados por industrias farmacéuticas durante el periodo 2007-2012. Rev Cienc Salud. 2015;13(1): 55-62. doi: [dx.doi.org/10.12804/revsalud13.01.2015.04](http://dx.doi.org/10.12804/revsalud13.01.2015.04)

## Resumen

**Objetivo:** Evaluar los resultados de ensayos clínicos financiados por la industria farmacéutica durante el periodo 2007-2012 en una revista médica general. **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio observacional de corte transversal donde se revisaron ensayos clínicos originales financiados por la industria farmacéutica publicados entre el año 2007 y 2012 en la revista *The New England Journal of Medicine* (<http://www.nejm.org>). Se empleó la prueba de Chi<sup>2</sup> de tendencia para evaluar los resultados de los estudios a través de los años. Se creó una base de datos con las diferentes variables, identificando el número de publicaciones y el periodo de mayor publicación de estudios negativos así como la especialidad médica e industria farmacéutica financiadora. **Resultados:** Se analizaron 321 ensayos clínicos. Se calculó el Odds Ratio para cada año evaluado, encontrando un Chi<sup>2</sup> de tendencia lineal en estudios negativos de 2,91 con valor p 0,08 y en los estudios positivos de 1,16 con valor p 0,28. Se encontró que en el periodo 2007-2009 se publicaron 123 estudios, de los cuales el 40 % presentaron resultados negativos; a diferencia del periodo 2010-2012 en el cual se publicaron 198 ensayos clínicos, de los cuales 142 presentaron resultados negativos. OR 1,68 IC 95 % (1,02-2,78) valor p 0,03. El mayor año de publicación de estudios negativos fue el 2007 con 44,7 %. **Conclusiones:** Se ha visto una disminución progresiva en el número de publicaciones con resultados negativos en general por año. No se encontró una

1 Semillero de Investigaciones Sifam Medellín, Colombia.

2 Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU).

diferencia estadísticamente significativa en la publicación de estudios negativos por año entre el período 2007-2012. La especialidad médica con mayor número de publicaciones totales y negativas en los dos periodos fue cardiología y las industrias farmacéuticas que más patrocinaron ensayos clínicos totales y con resultados negativos en los dos periodos fueron Merck, Glaxo SmithKline y Sanofi-Aventis. El 50 % de las publicaciones de neurología mostraron resultados negativos.

*Palabras claves:* Ensayo clínico, sesgo, sesgo de publicación, evaluación de resultado, desenlace.

### *Abstract*

*Objective:* To evaluate the results of clinical trials financed by the pharmaceutical industries during the period 2007-2012 in a general medical journal. *Materials and methods:* We performed an observational cross sectional study where originals clinical trials financed by the pharmaceutical industry published between 2007 and 2012 in the journal *The New England Journal of Medicine* (<http://www.nejm.org>) were reviewed. Trend Chi<sup>2</sup> test was used to evaluate the results of studies over the years. A database was created with different variables, identifying the number of publications and the period of greater publishing negatives studies, as well as the medical specialty and pharmaceutical industry funding. *Results:* 321 clinical trials were analyzed. The Odds Ratio was calculated for each year evaluated, finding a Chi<sup>2</sup> of linear trend in negatives studies of 2.91 with value p 0.08 and positive studies of 1.16 with value p 0.28. It was found that in the period 2007-2009 123 studies were published, 40 % of which presented negative results; unlike the 2010-2012 period in which 198 clinical trials where published, 142 of them, showed positive results, OR 1.68, 95 % CI (1.02-2.78) value p 0.03. The highest figures of negative results were published in 2007: 44.7 %. *Conclusions:* A progressive decrease in the number of publications with annual general negative results has been observed. A statistically significant difference in the publication of negative studies per year was not found between the periods 2007-2012. The medical specialty that showed the largest number of total and negative publications in both periods was cardiology. The pharmaceutical industry that sponsored most total clinical trials with negative results in both periods did so through Merck, Glaxo SmithKline, and Sanofi-Aventis. 50 % of neurology publications showed negative results.

*Key words:* Clinical trial, Bias, Publication bias, Outcome assessment, Outcome.

### *Resumo*

*Objetivo:* avaliar os resultados de ensaios clínicos financiados pela indústria farmacêutica durante o período 2007-2012 em uma revista médica geral. *Materiais e métodos:* realizou-se um estudo observacional de corte transversal onde revisaram-se ensaios clínicos originais financiados pela indústria farmacêutica publicados entre o ano 2007 e o ano 2012 na revista *The New England Journal of Medicine* (<http://www.nejm.org>). Empregou-se o teste do Chi<sup>2</sup> de tendência para avaliar os resultados dos estudos através dos anos. Criou-se uma base de dados com as diferentes variáveis, identificando o número de publicações e o período de maior publicação de estudos negativos assim como a especialidade médica e indústria financiadora. *Resultados:* analisaram-se 321 ensaios clínicos. Calculou-se o *Odds Ratio* para cada ano avaliado, encontrando um Chi<sup>2</sup> de tendência lineal

em estudos negativos de 2,91 com valor  $p$  0,08 e nos estudos positivos de 1,16 com valor  $p$  0,28. Encontrou-se que no período 2007-2009 se publicaram 123 estudos, dos quais o 40% apresentaram resultados negativos; ao contrário do período 2010-2012 no qual se publicaram 198 ensaios clínicos, dos quais 142 apresentaram resultados negativos 1,68 IC 95 % (1,02-2,78) valor  $p$  0,03. O ano com maior quantidade de publicações de estudos negativos foi 2007 com 44,7%. *Conclusões:* Tem-se identificado uma diminuição progressiva no número de publicações com resultados negativos em geral por ano. Não se encontrou uma diferença estatisticamente significativa na publicação de estudos negativos por ano entre o período 2007-2012. A especialidade médica com maior número de publicações totais e negativos nos dois períodos foi cardiologia e as indústrias farmacêuticas que mais patrocinaram ensaios clínicos totais e com resultados negativos nos dois períodos foram Merck, Glaxo SmithKline e Sanofi-Aventis. O 50% das publicações de neurologia mostraram resultados negativos.

*Palavras-chave:* Ensaio clínico, viés, viés de publicação, avaliação de resultado, desenlace.

### *Introducción*

La publicación selectiva de los estudios con resultados positivos y estadísticamente significativos es considerada la forma más común de sesgo de publicación (1, 2). Cuando se realizan ensayos clínicos y se obtienen los resultados para publicar, los estudios estadísticamente no significativos (estudios negativos) tienen dos veces más posibilidad de no ser publicados ante la comunidad científica, por el contrario, los estudios 'positivos' aquellos que muestran un efecto de tratamiento estadísticamente significativo tienen más probabilidades de ser publicados en inglés, de ser incluidos en revisiones sistemáticas y de ser citados por otros autores (3-6). En caso de que se publiquen ambos, los estudios con resultados positivos serán los primeros en publicarse (7, 8); además, se ha descrito que los ensayos con resultados negativos tienden a ser publicados después de seis a ocho años, generalmente influenciado por intereses económicos y de la industria farmacéutica (9, 11). Sin embargo, hay otras razones detrás de la no publicación: falta de recursos, decisión de los autores (falsa creencia de que los estudios con resultados no significativos carecen de interés), del editor de la revista o bien, en el caso de los ensayos clínicos

financiados por la industria farmacéutica, cuando los resultados no favorecen al fármaco que se quiere estudiar (8, 12). Los ensayos clínicos con resultados negativos ofrecen una información de suma importancia que actualmente es rechazada por las revistas o simplemente no publicadas por los investigadores (9).

De acuerdo a las normas que establece el International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), en el párrafo IIIA, se enuncia que los autores deben considerar seriamente para la publicación cualquier estudio realizado acerca de una pregunta importante, pertinente para sus lectores, tanto si los resultados son negativos (no permiten rechazar convincentemente la hipótesis de nulidad) como si son positivos (permiten rechazar dicha hipótesis) (13). Por otro lado, muchos estudios que afirman tener resultados negativos, en realidad no son concluyentes; la publicación de estos estudios es problemática, ya que agregan poco al conocimiento biomédico y consumen los recursos de las revistas; sin embargo, según la declaración de Helsinki, los autores, directores y editores tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación de los resultados de su investigación (14):

(...) los autores tienen el deber de tener a la disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos y son responsables de la integridad y exactitud de sus informes. Deben aceptar las normas éticas de entrega de información. Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público.

El no someter a publicación o, en particular, no publicar estudios con resultados negativos y solo publicar aquellos estadísticamente significativos contribuye al sesgo de publicación que puede causar un efecto negativo en el progreso de la ciencia y crear confusión en el manejo médico de las enfermedades con implicaciones negativas para la salud humana, debido a que las decisiones que se toman acerca del cuidado del paciente, la protección contra agentes nocivos y las recomendaciones en estilo de vida, se fundamentan en la literatura médica publicada, que ante la presencia de sesgo de publicación muchas veces sobreestima la eficacia de la intervención médica (15).

El objetivo del presente estudio es evaluar los resultados de ensayos clínicos financiados por la industria farmacéutica que se encontraron durante el periodo 2007-2012 en una revista médica general y nuestra hipótesis de estudio es que en los años recientes se ha aumentado el número de publicaciones negativas, debido a la mayor conciencia de la importancia de este tipo de publicación entre los investigadores, patrocinadores, editores de revistas y comunidad científica en general.

### *Materiales y métodos*

Se realizó un estudio observacional de corte transversal, donde el criterio de inclusión fueron ensayos clínicos publicados entre 2007 y 2012 en la revista *The New England Journal of*

*Medicine* (NEJM) y financiados por la industria farmacéutica; en caso de que la investigación fuera financiada por dos o más industrias farmacéuticas o por una industria y una entidad pública, se calificaría como patrocinio mixto. Los criterios de exclusión fueron aquellos estudios con información incompleta o no disponible acerca de la fuente financiadora y tipo de resultado clínico. La significancia estadística de los ensayos clínicos fue determinada según el valor de  $p$  reportado en la publicación, lo cual indica si existe o no una asociación estadísticamente significativa, considerando como resultado negativo aquellos estudios con valor de  $p > 0,05$  donde no se rechaza la hipótesis nula del investigador.

Las variables que se midieron fueron: empresa patrocinadora, año de publicación y tipo de resultado (positivo o negativo) dependiendo si los resultados respondían o no la hipótesis de los investigadores. Igualmente, se realizó un análisis por subgrupo según la especialidad médica.

### *Recolección de datos*

Se realizó a través de la página web del NEJM y dos autores (LMC y EJC), y la información se recolectó en una base de datos en Excel. El análisis estadístico se realizó en el programa SPSS® Statdistics 17.0. Las variables categóricas se presentan como frecuencias absolutas y relativas. Se empleó la prueba de  $\chi^2$  de tendencia para evaluar los resultados de los estudios según el año de publicación, a partir de 2007, como referencia. A su vez, se categorizó en periodos de tres años (2007 a 2009) y (2010 a 2012) para estimar la relación entre los resultados de estudios negativos, se obtuvo el valor de Odds Ratio (OR) con su intervalo de confianza del 95 % y el valor de  $p$  corregido con Mantel y Haenszel.

Este estudio se llevó a cabo de acuerdo con los lineamientos de la Resolución 8430 de 1993 de la República de Colombia expedida por el Ministerio de Salud donde se califica como un estudio sin riesgo (16).

### Resultados

Se analizaron 321 ensayos clínicos publicados en la revista *The NEJM*. La distribución de los artículos de publicación por año entre 2007 y 2012 de resultados negativos y positivos se presenta en las tablas 1 y 2. Se calculó el Odds Ratio para cada año evaluado (teniendo como referencia el año 2007), encontrando un Chi<sup>2</sup> de tendencia lineal en estudios negativos de 2,91 con valor p 0,08 y en los estudios posi-

vos de 1,16 con valor p 0,28. El mayor año de publicación de estudios negativos fue 2007 con 44,7 % y de estudios positivos fue 2012 con 73,9 % (tabla 2).

Se encontró que en el periodo 2007-2009 se publicaron 123 estudios, de los cuales el 40 % presentaron resultados negativos; a diferencia del periodo 2010-2012 en el cual se publicaron 198 ensayos clínicos, de los cuales 142 presentaron resultados negativos, OR para resultados negativos fue 1,68 (IC 95 % 1,02-2,78) p = 0,03 (tabla 1).

De los 321 artículos publicados que se estudiaron, la especialidad médica con mayor número de publicaciones fue cardiología con 28,34 %, seguido por oncología 15,26 % (tabla 3).

Tabla 1. Ensayos clínicos con resultados negativos por año de publicación

Año de publicación	Estudios negativos / Total de estudios / %	OR
2007	17/38 (44.7%)	1,00
2008	18/46 (34.78%)	0,87
2009	14/39 (35.9%)	0,80
2010	22/68 (32.3%)	0,72
2011	16/61 (26.2%)	0,59
2012	18/69 (26%)	0,58

Chi cuadrado de tendencia lineal 2.91. p = 0.08.

Tabla 2. Ensayos clínicos con resultados positivos por año de publicación

Año de publicación	Estudios positivos / Total de estudios / %	OR
2007	21/38 (55.2%)	1,00
2008	28/46 (60.8%)	1,10
2009	25/39 (64.1%)	1,16
2010	46/68 (67.6%)	1,22
2011	45/61 (73.7%)	1,33
2012	51/69 (73.9%)	1,34

Chi cuadrado de tendencia lineal 1.16. p = 0.28.

Tabla 3. Especialidades médicas del total de 321 artículos publicados entre los años 2007-2012

Especialidad médica	Frecuencia total %	Resultados negativos
Cardiología	91 (28,34%)	42 (40%)
Oncología	49 (15,26%)	8 (7,61%)
Infectología	48 (14,95%)	15 (14,2%)
Endocrinología	25 (7,78%)	6 (5,71%)
Neurología	18 (5,60%)	9 (8,57%)
Reumatología	18 (5,60%)	1 (0,95%)
Neumología	17 (5,29%)	6 (5,71%)
Otros*	55 (17,1%)	18 (17,1%)

\*Cirugía, Anestesiología, Gastroenterología, Ginecología, Ortopedia, Nefrología, Inmunología, Otorrinolaringología, Urología, Psiquiatría, Cuidado Crítico, Dermatología, Oftalmología.

Tabla 4. Empresas farmacéuticas patrocinadoras del total de 321 artículos publicados entre los años 2007-2012

Patrocinadores	Frecuencia total	Resultados negativos
Mixto*	86 (26,79%)	35 (33,3%)
Novartis	19 (5,91%)	4 (3,80%)
Sanofi-Aventis	17 (5,29%)	5 (4,76%)
Glaxo SmithKline	14 (4,36%)	5 (4,76%)
Merck	14 (4,36%)	5 (4,76%)
Pfizer	13 (4,04%)	1 (0,95%)
Otros**	158 (49,2%)	50 (47,6%)

\* Mixto: dos o más empresas farmacéuticas o un una empresa farmacéutica y otra entidad

\*\*Medtronic cardiovascular, Boston scientific, AstraZenca, Vertes pharmaceuticals, Given imaging, Schering Plough, Bristol Myers Squibb, Amgen, Auxilium pharmaceuticals financially, Boehringer Ingelheim, The medicine company, Vifor pharma, Bard peripheral vascular, Saliz pharmaceuticals, Vertex pharmaceutical, Abbott vascular, Dendreon, Viropharma Biologics, Dyax, Jerini, Rigel, Edwards lifesciences, Cogentus pharmaceuticals, Eli Lilly, Hoffmann La Roche, Optimer pharmaceuticals, Ortho McNeil Janssen Scientific Affairs, Daiichi Sankyo, Takeda pharmaceuticals, Ethicon, Cougar biotechnology, Scios, Reata pharmaceuticals, Ironwood pharmaceuticals, Genentech, Nycomed, Ligocyte, St Jude Medical, Preglem, Diamyd Medical, Wellcome Trust and compagnia di San Paulo, Incyte, NMT medical, Teva pharmaceutical industries, LEO pharma, Janssen pharmaceuticals, Shin Poong pharmaceutical Company, GE Healthcare medical diagnosis, Celgene, Otsuka pharmaceutical, ThromboGenics, Biogen Idec, Medivation and Astellas Pharma Global development, Janssen Research.

Las especialidades médicas con mayor número de estudios negativos fueron cardiología con 42 (40 %) resultados negativos, infectología con 15 (14,2 %) y neurología con 9 (8,57 %) (tabla 3).

El mayor número de estudios patrocinados fue en forma mixta con 26,79 %. Las industrias farmacéuticas que más número de estudios patrocinaron fue Novartis con 5,91 %, Sanofi-

Aventis con 5,29 %, Merck y Glaxo SmithKline con 4,36 % (tabla 4).

### Discusión

Nuestros resultados muestran que no existe una tendencia estadísticamente significativa del aumento de la publicación de ensayos clínicos financiados por industria farmacéutica con resultados negativos en una revista médica

general durante los últimos seis años y, de hecho, cuando agrupamos en dos periodos de tiempo (2007-2009 y 2010-2012), se evidencia un aumento en la publicación de estudios positivos, contrario a nuestra hipótesis de trabajo.

Se encontró una disminución progresiva en el número de publicaciones de ensayos clínicos con resultados negativos desde el año 2007 al 2012 publicados en la revista *NEJM*, mostrando que por cada estudio con resultado negativo entre 2010 a 2012 hay 1,68 estudios entre los años 2007 a 2009. Esto posiblemente explicado por el desinterés de las industrias farmacéuticas de hacer público los ensayos con tendencia a dar resultados negativos lo cual sugiere que sigue existiendo la creencia de que los estudios con resultados negativos carecen de valor científico y son menos atractivos para los patrocinadores o lectores de las revistas (17-22).

Las especialidades de cardiología e infectología mostraron mayor número de resultados negativos, esto posiblemente explicado por el aumento del volumen de sus publicaciones en las últimas décadas según los índices *h* reportados por *SCImago Journal and Country Rank*, el cual combina en un solo valor la productividad científica; es decir, el número de artículos publicados y su repercusión (número de citas) (23). Otra de las posibles explicaciones es el aumento en el gasto mundial en investi-

gación y desarrollo, lo cual ha incrementado el número de investigadores y de publicaciones científicas (24).

El número de publicaciones negativas encontradas durante el primer periodo (2007 a 2009) del estudio se cree es un reflejo de un pico al cual llegaron la cantidad de publicaciones negativas, esto debido posiblemente a que en el año 2004 se realizó una nota de clarificación del párrafo 30 de la Declaración de Helsinki versión 2000 (Edimburgo, Escocia), que hace énfasis especial en que se deben publicar tanto los estudios con resultados positivos como negativos. No obstante, el segundo periodo muestra una disminución en el número de estudios con resultados negativos posiblemente explicado porque sigue vigente la creencia de que es más importante el resultado positivos de los ensayos clínicos; sin embargo, el número total de dichas publicaciones es una cifra no despreciable, ya que es una cuarta parte del total.

En resumen, nuestros hallazgos demuestran que en una revista médica general, la publicación de ensayos clínicos financiados por la industria farmacéutica con resultados negativos en los últimos seis años ha variado entre un 25 a 45 % por año y la frecuencia muestra tendencia a la disminución de la publicación de estudios con resultados no estadísticamente significativos.

## Referencias

1. Abaid LN, Grimes DA, Schulz KF. Reducing publication bias of prospective clinical trials through trial registration. *Contraception*. 2007;76(5):339-41.
2. Siddiqi N. Publication bias in epidemiological studies. *Cent Eur J Public Health*. 2011;19(2):118-20.
3. Egger M, Zellweger-Zähner T, Schneider M, Junker C, Lengeler C, Antes G. Language bias in randomised controlled trials published in English and German. *Lancet*. 1997;350(9074):326-9.
4. Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR. Publication bias in clinical research. *Lancet*. 1991;337(8746):867-72.
5. Stern JM, Simes RJ. Publication bias: evidence of delayed publication in a cohort study of clinical research projects. *BMJ*. 1997;315(7109):640-5.

6. Jannot AS, Agoritsas T, Gayet-Ageron A, Perneger TV. Citation bias favoring statistically significant studies was present in medical research. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(3):296-301.
7. Callaham ML, Wears RL, Weber EJ, Barton C, Young G. Positive-outcome bias and other limitations in the outcome of research abstracts submitted to a scientific meeting. *JAMA*. 1998;280(3):254-7.
8. Dickersin K. How important is publication bias? A synthesis of available data. *AIDS Educ Prev*. 1997;9 (1 Suppl):15-21
9. Butler PA. Sesgo de publicación en estudios clínicos debido a la significancia estadística o la dirección de los resultados del estudio [internet] 2009. [citado 2014 oct 8]. Disponible en [http://apps.who.int/rhl/education/MR000006\\_butlerpa\\_com/es/](http://apps.who.int/rhl/education/MR000006_butlerpa_com/es/)
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. Begg CB, Berlin JA. Publication bias: a problem in interpreting medical data. *J R Statist Soc A*. 1988;151:419-63.
12. Freemantle N, Mason J. Publication bias in clinical trials and economic analyses. *Pharmacoeconomics*. 1997;12(1):10-6.
13. Richards SM, Burrett JA. A proposal for reducing the effect of one of many causes of publication bias. *Trials*. 2013;14:41.
14. World Medical Association. Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [internet]. 2013 [citado 2014 jul 1]. Disponible en: <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/>
15. ICMJE. Publishing and editorial issues related to publication in Biomedical Journals. Obligation to publish negative studies. En: Uniform requirements for manuscripts submitted to Biomedical Journals: writing and editing for Biomedical Publication [internet]. 2004 oct [citado 2014 jul. 1]. Disponible en: [http://www.icmje.org/recommendations/archives/2004\\_urm.pdf](http://www.icmje.org/recommendations/archives/2004_urm.pdf)
16. Colombia, Ministerio de Salud. Resolución 8430 de 1993, Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud [internet]. 1993 [citado 2014 jun. 18] (1993 oct 4). Disponible en: [http://www.unisabana.edu.co/fileadmin/Documentos/Investigacion/comite\\_de\\_etica/Res\\_8430\\_1993\\_-\\_Salud.pdf](http://www.unisabana.edu.co/fileadmin/Documentos/Investigacion/comite_de_etica/Res_8430_1993_-_Salud.pdf)
17. Montori VM, Smieja M, Guyatt GH. Publication bias: a brief review for clinicians. *Mayo Clin Proc*. 2000;75(12):1284-8.
18. 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.
19. Schott G, Pacht H, Ludwig WD. The relation between publication bias and clinical trials funding. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes*. 2010;104(4):314-22.
20. Thornton A, Lee P. Publication bias in meta-analysis: its causes and consequences. *J Clin Epidemiol*. 2000;53(2):207-16.
21. Dwan K, Altman DG, Arnaiz JA, Bloom J, Chan AW, Cronin E, et al. Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias. *PLoS One*. 2008;3(8):e3081.
22. Moreno SG, Sutton AJ, Ades AE, Cooper NJ, Abrams KR. Adjusting for publication biases across similar interventions performed well when compared with gold standard data. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(11):1230-41.
23. Hirsch JE. An index to quantify an individual's scientific research output. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(46):16569-72.
24. Loughlin S, Rodríguez GA. Análisis de la producción científica latinoamericana en medicina. *Revista Argentina de Cardioangiología*. 2013;4(3):164-9.