



Revista Española de Nutrición Humana y Dietética

Spanish Journal of Human Nutrition and Dietetics

ESPECIAL – **versión post-print**

Esta es la versión aceptada. El artículo puede recibir modificaciones de estilo y de formato.

Hacia la investigación basada en la evidencia

Towards evidence based research

Hans Lund^{a,b*}, Klara Brunnhuber^c, Carsten Juhl^{a,d}, Karen Robinson^e, Marlies Leenaars^f, Bertil F Dorch^g, Gro Jamtvedt^{b,h}, Monica W Nortvedt^b, Robin Christensenⁱ, Iain Chalmers^j.

^a SEARCH Research Group, Department of Sports Sciences and Clinical Biomechanics, University of Southern Denmark, 55 DK 5230 Odense, Denmark.

^b Centre for Evidence-Based Practice, Bergen University College, Bergen, Norway.

^c Evidence Centre, BMJ, London, UK

^d Department of Rehabilitation, Copenhagen University Hospital, Herlev and Gentofte, Denmark

^e Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA

^f SYRCLE, Central Animal Laboratory, Radboud University Medical Center, Nijmegen, the Netherlands

^g University Library of Southern Denmark, University of Southern Denmark, Odense, Denmark

^h Department for Evidence Synthesis, Norwegian Knowledge Center for the Health Services, Oslo, Norway

ⁱ Musculoskeletal Statistics Unit, Parker Institute, Bispebjerg and Frederiksberg Hospital, Copenhagen, Denmark

^j James Lind Initiative, Oxford, UK

* hlund@health.sdu.dk; Hans.Lund@hvl.no

La Revista Española de Nutrición Humana y Dietética se esfuerza por mantener a un sistema de publicación continua, de modo que los artículos se publiquen antes de su formato final (antes de que el número al que pertenecen se haya cerrado y/o publicado). De este modo, intentamos poner los artículos a disposición de los lectores/usuarios lo antes posible.

The Spanish Journal of Human Nutrition and Dietetics strives to maintain a continuous publication system, so that the articles are published before its final format (before the number to which they belong is closed and/or published). In this way, we try to put the articles available to readers/users as soon as possible.

Recibido: 25/10/2017; Aceptado: 08/12/2017; Publicado: 16/03/2018

CITA: Lund H, Brunnhuber K, Juhl C, Robinson K, Leenaars M, Dorch BF, Jamtvedt G, Nortvedt MW, Christensen R, Chalmers I. Hacia la investigación basada en la evidencia. Rev Esp Nutr Hum Diet. 2017; 22(1). doi: 10.14306/renhyd.22.1.572 [ahead of print]

ARTÍCULO ORIGINAL

Lund H, Brunnhuber K, Juhl C, Robinson K, Leenaars M, Dorch BF, Jamtvedt G, Nortvedt MW, Christensen R, Chalmers I. Towards evidence based research. BMJ. 2016;355:i5440. doi: 10.1136/bmj.i5440

Fecha de publicación del artículo original: 21 de octubre de 2016

DERECHOS Y EXENCIÓN DE RESPONSABILIDADES

Traducido con el permiso de BMJ Publishing Group Ltd. Lund H, Brunnhuber K, Juhl C, Robinson K, Leenaars M, Dorch BF, Jamtvedt G, Nortvedt MW, Christensen R, Chalmers I. Towards Evidence Based Research, BMJ 2016;355 :i5440 © 2016 BMJ Publishing Group Ltd.) / Translated with permission from BMJ Publishing Group Ltd. Lund H, Brunnhuber K, Juhl C, Robinson K, Leenaars M, Dorch BF, Jamtvedt G, Nortvedt MW, Christensen R, Chalmers I. Towards Evidence Based Research, BMJ 2016;355 :i5440 © 2016 BMJ Publishing Group Ltd.

Los autores originales no han revisado ni verificado la traducción del manuscrito al español, y no necesariamente están de acuerdo con su contenido / The original authors have not revised and verified the Spanish translation, and not necessary endorse it.

BMJ no se hace responsable de la exactitud de la traducción publicada ni de los errores que pueda contener. No se asume responsabilidad alguna por parte de BMJ por cualquier lesión o daño a personas o propiedad por responsabilidad del producto, negligencia o de otra forma, ni de cualquier uso u operación de métodos, productos, instrucciones o ideas presentadas en el contenido original / BMJ takes no responsibility for the accuracy of the translation from the published English original and is not liable for any errors which may occur. No responsibility is assumed, and responsibility is hereby disclaimed, by BMJ for any injury and/or damage to persons or property as a matter of product liability, negligence or otherwise, or from any use or operation of methods, products, instructions or ideas presented in the original content.

TRADUCCIÓN AL ESPAÑOL

María Elena Marqués^{a*}, Aitor Herrero^a, Eduard Baladia^{a,b}, Rodrigo Martínez-Rodríguez^a, Andrea Cervera^c, Kristian Buhning^{a,d}, Eliud Aguilar-Barrera^{a,e}, Samuel Durán-Agüero^{a,f}, Grupo de trabajo de la Red de Nutrición Basada en la Evidencia (RED-NuBE)

^a Red de Nutrición Basada en la Evidencia, Pamplona, España. ^b Centro de Análisis de la Evidencia Científica de la Academia Española de Nutrición y Dietética, Pamplona, España. ^c Centro Cochrane Iberoamérica, Barcelona, España. ^d Universidad Andres Bello - Campus Concepción, Chile. ^e Colegio de Nutriología de México, México. ^f Colegio de Nutricionistas Universitarios de Chile, Chile

* translation@rednube.net

MENSAJES CLAVE

- Aventurarse en investigación sin revisar de manera sistemática lo ya conocido, especialmente cuando la investigación implica personas o animales, no es ético, carece de rigor científico y es un desperdicio.
- Una revisión sistemática de pruebas imparciales (evidencias) relevantes puede determinar si la investigación propuesta es realmente necesaria.
- Algunos organismos de financiación ahora requieren que los solicitantes hagan referencia a revisiones sistemáticas de investigaciones existentes
- El desperdicio en investigación también se puede reducir mediante la producción, actualización y difusión eficientes de revisiones sistemáticas

Tanto si los investigadores en medicina de hoy en día,, al igual Isaac Newton, se ven a sí mismos “a hombros de gigantes” como si no, es posible que todavía se espere de ellos que se basen de forma sistemática en investigaciones previas al planificar nuevos estudios. Aunque este problema se resaltó ya en 2005^{1,2}, numerosos estudios indican que los investigadores no utilizan una metodología sistemática para identificar y citar investigaciones previas en la justificación, diseño

o discusión de nuevas investigaciones³⁻¹¹. Esto es cierto, incluso en estudios clínicos de alta calidad publicados en las revistas médicas más prestigiosas⁴⁻¹². Más bien, los investigadores médicos seleccionan los estudios a citar principalmente en base a preferencias y consideraciones estratégicas¹³⁻¹⁸.

El término “investigación basada en la evidencia” se acuñó en 2009 para indicar el enfoque necesario para reducir esta práctica, la cual es una importante fuente de desperdicio en investigación¹⁹ y pone en riesgo de sufrir daños innecesarios tanto a pacientes como a participantes de estudios.

En vista del fácil acceso, tanto a bases de datos de investigación como a revisiones sistemáticas de alta calidad—iniciadas por grupos como la Colaboración Cochrane y numerosos centros de síntesis de pruebas imparciales (evidencias) a nivel mundial—, existen pocas excusas para que los investigadores sigan sin basarse en evaluaciones sistemáticas actuales de investigaciones previas. Sin embargo, parece que hay autores que se libran por ser muy selectivos^{13,14} al citar preferentemente estudios con resultados que respaldan la intervención evaluada¹⁵⁻¹⁸. Algunos organismos que financian investigaciones han pasado ya a la acción. Por ejemplo, el Instituto Nacional de Investigación en Salud de Inglaterra exige a los solicitantes de financiación en investigación primaria que justifiquen cualquier investigación propuesta citando una revisión sistemática actual de investigación existente relevante para demostrar que han considerado los conocimientos de estudios previos²⁰. Sin embargo, aún queda mucho por hacer.

Ante tales antecedentes, un grupo de investigadores decidió iniciar una red internacional (Evidence-based Research Network; EBRNetwork, <http://ebrnetwork.org>) para concienciar y afrontar este problema en la investigación en salud. La red pretende reducir el desperdicio en investigación al no fomentar nuevos estudios sin revisiones sistemáticas de pruebas imparciales (evidencia) existentes y mediante la creación, actualización y difusión eficientes de las revisiones sistemáticas.

No debe haber nuevos estudios sin revisión sistemática de pruebas imparciales (evidencias) existentes

La metodología de las revisiones sistemáticas requiere preguntas de investigación predefinidas, criterios de inclusión, métodos de búsqueda, procedimientos de selección, evaluación de calidad, extracción y análisis de datos, sin excluir estudios relevantes sin dar explicación alguna y que los

resultados de todos los estudios contribuyan a las conclusiones de la revisión^{21,22}. La formación científica básica para los investigadores debe incluir la comprensión de la necesidad de revisiones sistemáticas de pruebas imparciales (evidencias) existentes^{21,23} y la capacidad de evaluar, interpretar y utilizar de forma crítica estas revisiones. Debido a motivos científicos, éticos y económicos, las actuales revisiones sistemáticas de alta calidad deben tratarse como componente esencial en la toma de decisiones sobre si la realización de más estudios está justificada, sobre el diseño de nuevos estudios y sobre la interpretación de los resultados de nuevos estudios¹⁻²⁴.

La Figura 1 muestra el proceso de la investigación basada en la evidencia, desde la pregunta de investigación inicial hasta la decisión final de continuar utilizando un diseño de estudio óptimo. El proceso propuesto pretende dar apoyo a los investigadores, no oprimirles ni pretender que proporcionen todas las respuestas: un análisis sistemático es solo una de las muchas consideraciones en el planteamiento de la pregunta de investigación. Los investigadores pueden recurrir a la experiencia clínica, innovación y serendipia—similar al amplio abanico de consideraciones durante el proceso de revisión editorial de una revista²⁵.

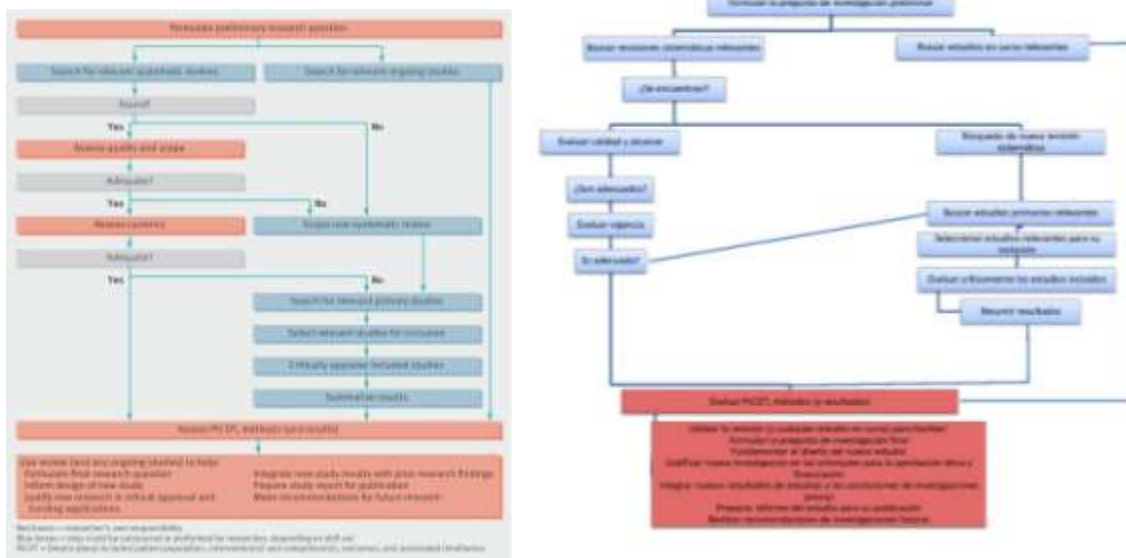


Figura 1. Diagrama de flujo de la investigación basada en la evidencia

El número de revisiones sistemáticas publicadas ha aumentado pronunciadamente en los últimos años²⁶, por lo que (en principio) los investigadores de la mayoría de las áreas deberían ser capaces de identificar al menos una revisión relevante. Sin embargo, pese a que se disponga

de revisiones sistemáticas, los investigadores aún se enfrentan a muchos retos. Por ejemplo, las revisiones sistemáticas identificadas pueden estar desactualizadas o ser de una calidad insuficiente, y necesitar por tanto un trabajo adicional (lo cual requiere habilidades pertinentes, tiempo y recursos) previo al estudio primario. Por otro lado, la falta de consideraciones y definiciones comunes en los estudios incluidos puede excluir una síntesis estadística de resultados y dificultar la integración de nuevos resultados.

El considerar estudios relevantes en curso en la preparación de revisiones sistemáticas y planificación de nuevos estudios plantea un reto más para la investigación basada en la evidencia. Aunque el registro de nuevos ensayos se ha convertido en norma²⁷, ha habido menos progreso en el registro de otro tipo de estudios.

Creación, actualización y difusión eficientes

Llevar a cabo revisiones sistemáticas consume recursos y tiempo, y muchos investigadores clínicos no están formados para hacerlo. La integración de las revisiones sistemáticas en el contexto investigador no solo desafía a los investigadores a adquirir las habilidades necesarias sino también a asegurar que cualquier intento de acelerar los procesos subyacentes no perjudica la calidad. Esto requiere cambios en la formación curricular; colaboración estrecha entre investigadores y bibliotecarios, especialistas en información y expertos informáticos; e inversión centrada en la optimización y automatización de los procesos.

En los últimos años varias iniciativas han empezado a abordar el problema. Principalmente, una serie de artículos acerca de cómo evitar el desperdicio en investigación²⁸⁻³⁴, llevó a la creación de la iniciativa REWARD (Reduce Waste and Reward Diligence [Reducción del Desperdicio y Recompensa de la Diligencia]; <http://researchwaste.net/>). También se han lanzado otras iniciativas importantes para preparar, actualizar, y difundir revisiones sistemáticas de forma más eficiente, como la Colaboración Cochrane³⁵. La comprensión de que muchas de las tareas implicadas en la preparación de una revisión sistemática podrían automatizarse dio lugar a que en 2015 se estableciera la Colaboración Internacional para la Automatización de Revisiones Sistemáticas. Se han desarrollado nuevas formas para preparar y actualizar revisiones sistemáticas, como las "revisiones sistemáticas vivas"^{36,37}. Se han utilizado metanálisis acumulativos y otros métodos para identificar si se necesitan nuevas investigaciones³⁸⁻⁴¹. Existen nuevos softwares de fácil manejo (<http://systematicreviewtools.com/>) de especial interés para los investigadores que planeen llevar a cabo una revisión sistemática. Para evitar la duplicación de esfuerzos y asegurar

que todas las revisiones se publican, ahora es posible registrar revisiones sistemáticas en PROSPERO⁴², y existe otro registro destinado a revisiones sistemáticas de estudios en animales (<http://www.syrcl.nl/>).

Responsabilidades de la investigación basada en la evidencia

Nuestra declaración de investigación basada en la evidencia establece las responsabilidades de todos aquellos involucrados en la investigación en salud (recuadro). Como se muestra en la figura 1, la responsabilidad del investigador es la de planificar y llevar a cabo una nueva investigación estando al tanto de las investigaciones previas y en curso relevantes para esta nueva investigación propuesta. Resulta innecesario preparar una nueva revisión sistemática si ya existen revisiones válidas. Todos los investigadores deberían poder buscar, evaluar de forma crítica e interpretar revisiones sistemáticas en el contexto de resultados de nuevos estudios. Se puede externalizar la realización o actualización de una revisión sistemática, aunque se ha sugerido que todos los investigadores de la salud deberían empezar su formación preparando al menos una revisión sistemática para garantizar que poseen conocimientos suficientes²³.

Es crucial que, no solo los investigadores, sino todos los actores clave en el proceso científico— como pacientes, financiadores y reguladores de la investigación, comités de ética y editoriales— reconozcan su responsabilidad en la investigación basada en la evidencia. El desperdicio en investigación y el daño innecesario a pacientes puede prevenirse concediendo la aprobación solo a aquellas propuestas documentadas en una revisión sistemática actual. Exigir referencias a revisiones sistemáticas que sintetizen todos los estudios previos relevantes debe convertirse en un principio básico para todos aquellos que velen por el proceso investigador hasta su publicación.

Los investigadores y formadores con experiencia deben asegurarse de que a los nuevos investigadores se les enseña cómo llevar a cabo investigaciones basadas en la evidencia²³. Por su parte, los especialistas en información y los bibliotecarios desempeñan un papel decisivo en la enseñanza a estudiantes de búsquedas sistemáticas de revisiones sistemáticas, así como en la preparación y publicación de estudios acerca de formas mejoradas de llevar a cabo búsquedas bibliográficas.

Por último, pero no por ello menos importante, la investigación y la financiación suficientes de la automatización en la realización de revisiones sistemáticas son cruciales para alcanzar y

preservar la investigación basada en la evidencia, debido a que el volumen creciente de bibliografía sanitaria y el aumento en la complejidad de las intervenciones estudiadas²⁶ hacen que sea imposible afrontar la carga de trabajo utilizando métodos manuales tradicionales de revisión.

Invitación a la acción

La tarea de identificar y abordar los retos de todas las partes interesadas solo puede afrontarse con eficiencia a través de la colaboración internacional. La EBRNetwork ha preparado una hoja de ruta para las publicaciones (incluyendo una revisión sistemática sobre el estado actual y los efectos de la propia investigación basada en la evidencia) para concienciar acerca de los retos de los distintos grupos interesados (artículos de implicación) y para sugerir cómo lidiar con las tareas identificadas en la declaración de la investigación basada en la evidencia, o implícitas en esta, (artículos de guía). Para más información, consultar www.ebrnetwork.org.

DECLARACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Aventurarse en la investigación cuando ninguna revisión sistemática muestre que existe una incertidumbre genuina, especialmente cuando la investigación implica personas y animales, no es ético, carece de rigor científico y es un desperdicio. Los investigadores, financiadores, entidades reguladoras y comités de ética/juntas de revisión institucional de investigación, editoriales de investigación, instituciones/formadores de investigación, y especialistas de información a menudo no utilizan sistemáticamente investigaciones previas cuando se preparan para iniciar, financiar o publicar resultados de nuevos estudios.

A continuación se establecen las responsabilidades de las partes interesadas para cumplir con los siguientes objetivos de la investigación basada en la evidencia:

- No realizar nuevos estudios sin suficientes revisiones sistemáticas de pruebas (evidencias) existentes que justifiquen nuevas investigaciones, y
- La producción, actualización y accesibilidad eficientes de las revisiones sistemáticas

Objetivo 1: No realizar nuevos estudios sin suficientes revisiones sistemáticas de pruebas (evidencias) existentes que justifiquen nuevas investigaciones

Investigadores

- Priorizar preguntas de investigación después de haber considerado sistemáticamente la totalidad de investigaciones previas y en curso relevantes
- Saber cómo buscar eficientemente revisiones sistemáticas y estudios en curso relevantes. Si la búsqueda indica que no existen revisiones sistemáticas actualizadas y relevantes, los investigadores deben conocer las opciones para preparar o actualizar la revisión necesaria
- Ser capaces de evaluar el riesgo de sesgo en revisiones sistemáticas
- Ser capaces de supervisar a estudiantes de estudios superiores en el uso y realización de revisiones sistemáticas

Organismos de financiación

- Evaluar si los candidatos para recibir financiación han utilizado revisiones sistemáticas de investigaciones previas para identificar y ayudar a priorizar preguntas de investigación o agendas
- Evaluar si los candidatos han mostrado respaldo suficiente a su investigación propuesta mediante la referencia a revisiones sistemáticas de investigaciones previas
- Evaluar si los diseños de los nuevos estudios propuestos están documentados por revisiones sistemáticas de investigaciones previas

Entidades reguladoras, incluyendo comités de ética de investigación/juntas de revisión institucional

- Evaluar si los candidatos han mostrado respaldo suficiente a sus preguntas de investigación mediante la referencia a revisiones sistemáticas de investigaciones previas. Esta expectativa se extiende más allá de ensayos con asignación aleatoria
- Evaluar si los diseños de los nuevos estudios propuestos han sido documentados mediante referencias a revisiones sistemáticas de investigaciones previas

Editores y revisores

- Evaluar si la justificación y el diseño de los estudios están adecuadamente descritos en el contexto de revisiones sistemáticas de investigaciones previas
- Evaluar si la descripción de las investigaciones previas es suficiente para posibilitar la interpretación de los resultados de los estudios entregados dentro de la totalidad de las pruebas imparciales (evidencia) relevantes
- Evaluar si las propuestas de investigaciones adicionales tienen en consideración investigaciones previas y en curso
- Evaluar si las propuestas de investigaciones adicionales incluyen descripciones claras de poblaciones objetivo, intervenciones, comparaciones, medidas de resultados, y tipos de estudio

Formadores

- Enseñar la importancia de una estrategia imparcial en la síntesis de los conocimientos (revisión sistemática)
- Enseñar cómo buscar o realizar y utilizar revisiones sistemáticas en la planificación e interpretación de la investigación adicional

Pacientes y consumidores

- Antes de acceder a participar en la investigación, los pacientes deberían exigir que los proyectos de investigación hayan sido documentados por revisiones sistemáticas de lo que ya se conoce

Objetivo 2: Producción, actualización y accesibilidad eficientes de las revisiones sistemáticas

Especialistas en revisiones sistemáticas

- Participar en actividades de investigación y desarrollo para:
 - a. Mejorar la realización y actualización de revisiones sistemáticas
 - b. Desarrollar la automatización en la realización de revisiones sistemáticas
 - c. Desarrollar herramientas para realizar revisiones sistemáticas con más eficiencia

Especialistas en información y bibliotecarios

- Ayudar a desarrollar métodos para aumentar la calidad y actualización de las búsquedas bibliográficas
- Participar en la enseñanza a los investigadores de cómo realizar búsquedas de calidad alta de estudios relevantes
- Participar en actividades de investigación y desarrollo para:
 - a. Mejorar la producción y actualización de revisiones sistemáticas
 - b. Desarrollar la automatización en la realización de revisiones sistemáticas
 - c. Desarrollar herramientas para realizar revisiones sistemáticas con más eficacia

Informáticos, programadores e ingenieros de inteligencia artificial

- Participar en actividades de investigación y desarrollo para:
 - a. Mejorar la producción y actualización de revisiones sistemáticas
 - b. Desarrollar la automatización en la realización de revisiones sistemáticas
 - c. Desarrollar herramientas para realizar revisiones sistemáticas con más eficacia

Organismos de financiación

- Respalidar el desarrollo y la investigación para:
 - a. Mejorar la producción y actualización de revisiones sistemáticas
 - b. Desarrollar la automatización en la realización de revisiones sistemáticas
 - c. Desarrollar herramientas para realizar revisiones sistemáticas con más eficacia

Recomendaciones

- Las instrucciones para los autores deberían incluir requisitos de pruebas imparciales (evidencia) que justifiquen la investigación para la que se solicita la publicación
- Las revisiones sistemáticas deberían reconocerse como investigación por derecho propio, comparables con otro tipo de actividad investigadora
- Se debería preparar, acordar y promover una clara definición de revisión sistemática de alta calidad

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la ayuda por parte de los participantes del encuentro en Bergen y los miembros del EBRNetwork en la creación de esta declaración. También estamos muy agradecidos de la ayuda económica prestada por el Research Council of Norway, Bergen University College, Norwegian Knowledge Centre for the Health Services, Musculoskeletal Statistics Unit, Parker Institute (respaldado por la Oak Foundation), y el grupo de investigación SEARCH (Synthesis of Evidence and Research / Síntesis de Evidencia e Investigación) de la University of Southern Denmark, por convertir esta declaración y la EBRNetwork en una realidad.

COLABORADORES Y FUENTES

Esta declaración surgió en una reunión inaugural del EBRNetwork en Bergen en diciembre de 2014, organizada por MWN, GJ, y HL. Todos los autores participaron en el encuentro y en el desarrollo de la declaración de la investigación basada en la evidencia.

CONFLICTOS DE INTERESES

Hemos leído y comprendido la política de BMJ sobre la declaración de intereses y no tenemos intereses relevantes que declarar. La EBRNetwork no acepta financiación de empresas de tecnología sanitaria.

REFERENCIAS

- (1) Young C, Horton R. Putting clinical trials into context. *Lancet*. 2005;366:107-8. doi:10.1016/S0140-6736(05)66846-8 PMID:16005318.
- (2) Chalmers I. Academia's failure to support systematic reviews. *Lancet*. 2005;365:469. doi:10.1016/S0140-6736(05)70260-9 PMID:15705448.
- (3) Robinson KA, Goodman SN. A systematic examination of the citation of prior research in reports of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 2011;154:50-5. doi:10.7326/0003-4819-154-1-201101040-00007 PMID:21200038.
- (4) Clarke M, Chalmers I. Discussion sections in reports of controlled trials published in general medical journals: islands in search of continents? *JAMA*. 1998;280:280-2. doi:10.1001/jama.280.3.280 PMID:9676682.
- (5) Clarke M, Alderson P, Chalmers I. Discussion sections in reports of controlled trials published in general medical journals. *JAMA*. 2002;287:2799-801. doi:10.1001/jama.287.21.2799 PMID:12038916.
- (6) Cooper NJ, Jones DR, Sutton AJ. The use of systematic reviews when designing studies. *Clin Trials*. 2005;2:260-4. doi:10.1191/1740774505cn090oa PMID:16279149.
- (7) Fergusson D, Glass KC, Hutton B, Shapiro S. Randomized controlled trials of aprotinin in cardiac surgery: could clinical equipoise have stopped the bleeding? *Clin Trials*. 2005;2:218-29, discussion 229-32. doi:10.1191/1740774505cn085oa PMID:16279145.
- (8) Clarke M, Hopewell S, Chalmers I. Clinical trials should begin and end with systematic reviews of relevant evidence: 12 years and waiting. *Lancet*. 2010;376:20-1. doi:10.1016/S0140-6736(10)61045-8 PMID:20609983.
- (9) Sheth U, Simunovic N, Tornetta P 3rd, Einhorn TA, Bhandari M. Poor citation of prior evidence in hip fracture trials. *J Bone Joint Surg Am*. 2011;93:2079-86. doi:10.2106/JBJS.J.01274 PMID:22262379.
- (10) Habre C, Tramèr MR, Pöpping DM, Elia N. Ability of a meta-analysis to prevent redundant research: systematic review of studies on pain from propofol injection. *BMJ*. 2014;348:g5219. doi:10.1136/bmj.g5219 PMID:25161280.

- (11) Sawin VI, Robinson KA. Biased and inadequate citation of prior research in reports of cardiovascular trials is a continuing source of waste in research. *J Clin Epidemiol.* 2016;69:174-8. PMID:26086727.
- (12) Clarke M, Hopewell S, Chalmers I. Reports of clinical trials should begin and end with up-to-date systematic reviews of other relevant evidence: a status report. *J R Soc Med.* 2007;100:187-90. doi:10.1258/jrsm.100.4.187 PMID:17404342.
- (13) Greenberg SA. How citation distortions create unfounded authority: analysis of a citation network. *BMJ.* 2009;339:b2680. doi:10.1136/bmj.b2680 PMID:19622839.
- (14) Bastiaansen JA, de Vries YA, Munafò MR. Citation distortions in the literature on the serotonin-transporter-linked polymorphic region and amygdala activation. *Biol Psychiatry.* 2015;78:e35-6. doi:10.1016/j.biopsych.2014.12.007 PMID:25866295.
- (15) Thornley C, Watkinson A, Nicholas D, et al. The role of trust and authority in the citation behaviour of researchers. *Information Research.* 2015;20: 677.
- (16) Perino AC, Hoang DD, Holmes TH, et al. Association between success rate and citation count of studies of radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: possible evidence of citation bias. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2014;7:687-92. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.114.000912 PMID:25205786.
- (17) Jannot AS, Agoritsas T, Gayet-Ageron A, Perneger TV. Citation bias favoring statistically significant studies was present in medical research. *J Clin Epidemiol.* 2013;66:296-301. doi:10.1016/j.jclinepi.2012.09.015 PMID:23347853.
- (18) Fiorentino F, Vasilakis C, Treasure T. Clinical reports of pulmonary metastasectomy for colorectal cancer: a citation network analysis. *Br J Cancer.* 2011;104:1085-97. doi:10.1038/sj.bjc.6606060 PMID:21386844.
- (19) Robinson KA. Use of prior research in the justification and interpretation of clinical trials. Johns Hopkins University, 2009.
- (20) National Institute for Health Research. Guidance notes for applicants: outline applications. NIHR, 2016.

- (21) Chalmers I. The lethal consequences of failing to make full use of all relevant evidence about the effects of medical treatments: the importance of systematic reviews. In: Rothwell PM, ed. Treating individuals—from randomised trials to personalised medicine. Lancet. 2007: 37-58.
- (22) Lund H, Juhl C, Christensen R. Systematic reviews and research waste. Lancet. 2016;387:123-4. doi:10.1016/S0140-6736(15)01354-9 PMID:26841992.
- (23) Mahtani KR. All health researchers should begin their training by preparing at least one systematic review. J R Soc Med. 2016;109:264-8. doi:10.1177/0141076816643954 PMID:27118697.
- (24) Kleinert S, Benham L, Collingridge D, Summerskill W, Horton R. Further emphasis on research in context. Lancet. 2014;384:2176-7. doi:10.1016/S0140-6736(14)62047-X PMID:25625383.
- (25) Jefferson T, Deeks J. The use of systematic reviews for editorial peer reviewing: a population approach. In: Godlee F, Jefferson T, eds. Peer review in health sciences. BMJ Books, 1999: 224-34.
- (26) Bastian H, Glasziou P, Chalmers I. Seventy-five trials and eleven systematic reviews a day: how will we ever keep up? PLoS Med. 2010;7:e1000326. doi:10.1371/journal.pmed.1000326 PMID:20877712.
- (27) Dickersin K, Rennie D. Registering clinical trials. JAMA. 2003;290:516-23. doi:10.1001/jama.290.4.516 PMID:12876095.
- (28) Chalmers I, Glasziou P. Systematic reviews and research waste. Lancet. 2016;387:122-3. doi:10.1016/S0140-6736(15)01353-7 PMID:26841991.
- (29) Macleod MR, Michie S, Roberts I, et al. Biomedical research: increasing value, reducing waste. Lancet. 2014;383:101-4. doi:10.1016/S0140-6736(13)62329-6 PMID:24411643.
- (30) Ioannidis JP, Greenland S, Hlatky MA, et al. Increasing value and reducing waste in research design, conduct, and analysis. Lancet. 2014;383:166-75. doi:10.1016/S0140-6736(13)62227-8 PMID:24411645.
- (31) Glasziou P, Altman DG, Bossuyt P, et al. Reducing waste from incomplete or unusable reports of biomedical research. Lancet. 2014;383:267-76. doi:10.1016/S0140-6736(13)62228-X PMID:24411647.

- (32) Chan AW, Song F, Vickers A, et al. Increasing value and reducing waste: addressing inaccessible research. *Lancet*. 2014;383:257-66. doi:10.1016/S0140-6736(13)62296-5 PMID:24411650.
- (33) Al-Shahi Salman R, Beller E, Kagan J, et al. Increasing value and reducing waste in biomedical research regulation and management. *Lancet*. 2014;383:176-85. doi:10.1016/S0140-6736(13)62297-7 PMID:24411646.
- (34) Chalmers I, Glasziou P. Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. *Lancet*. 2009;374:86-9. doi:10.1016/S0140-6736(09)60329-9 PMID:19525005.
- (35) Starr M, Chalmers I, Clarke M, Oxman AD. The origins, evolution, and future of The Cochrane Database of Systematic Reviews. *Int J Technol Assess Health Care*. 2009;25(Suppl 1):182-95. doi:10.1017/S026646230909062X PMID:19534840.
- (36) Elliott JH, Turner T, Clavisi O, et al. Living systematic reviews: an emerging opportunity to narrow the evidence-practice gap. *PLoS Med*. 2014;11:e1001603. doi:10.1371/journal.pmed.1001603 PMID:24558353.
- (37) Vandvik PO, Brignardello-Petersen R, Guyatt GH. Living cumulative network meta-analysis to reduce waste in research: A paradigmatic shift for systematic reviews? *BMC Med*. 2016;14:59. doi:10.1186/s12916-016-0596-4 PMID:27025849.
- (38) Clarke M, Brice A, Chalmers I. Accumulating research: a systematic account of how cumulative meta-analyses would have provided knowledge, improved health, reduced harm and saved resources. *PLoS One*. 2014;9:e102670. doi:10.1371/journal.pone.0102670 PMID:25068257.
- (39) Siebert U, Rochau U, Claxton K. When is enough evidence enough? - Using systematic decision analysis and value-of-information analysis to determine the need for further evidence. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes*. 2013;107:575-84. doi:10.1016/j.zefq.2013.10.020 PMID:24315327.
- (40) Garner P, Hopewell S, Chandler J, et al. Panel for updating guidance for systematic reviews (PUGs). When and how to update systematic reviews: consensus and checklist. *BMJ*. 2016;354:i3507. doi:10.1136/bmj.i3507 PMID:27443385.

- (41) Wetterslev J, Thorlund K, Brok J, Gluud C. Trial sequential analysis may establish when firm evidence is reached in cumulative meta-analysis. *J Clin Epidemiol.* 2008;61:64-75. doi:10.1016/j.jclinepi.2007.03.013 PMID:18083463.
- (42) Booth A, Clarke M, Dooley G, et al. The nuts and bolts of PROSPERO: an international prospective register of systematic reviews. *Syst Rev* 2012;1:2. doi:10.1186/2046-4053-1-2 PMID:22587842.