

Financiación, autoría y responsabilidad

Frank Davidoff, Catherine D. DeAngelis, Jeffrey M. Drazen, John Hoey, Lisselotte Højgaard, Richard Horton, Sheldon Kotzin, M. Gary Nicholls, Magne Nylenna, A. John P. M. Overbeke, Harold C. Sox, Martin B. Van Der Weyden y Michael S. Wilkes

Annals of Internal Medicine, Journal of the American Medical Association, New England Journal of Medicine, Canadian Medical Association Journal, Ugeskrift for Læger, The Lancet, MEDLINE/Index Medicus, New Zealand Medical Journal, Norwegian Medical Association, Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, Medical Journal of Australia, Western Journal of Medicine

Como editores de publicaciones médicas somos conscientes de que la publicación de los resultados de investigaciones clínicas en revistas científicas con impacto constituye un factor determinante en la elección del tratamiento médico a utilizar. En el debate público sobre los resultados de seguridad y eficacia de un estudio se asume tácitamente que la recogida y tratamiento de los datos se ha realizado de forma objetiva e imparcial. El respeto de este principio es vital para la praxis científica de la medicina: la publicación de resultados influye tanto en la elección del tratamiento por parte del médico como en la política sanitaria, bien sea pública o privada. Nos preocupa especialmente que la objetividad, indispensable y valiosa, se vea amenazada por el marco intelectual en el que se conciben parte de las investigaciones clínicas actuales, por los criterios de inclusión de los participantes en los estudios y por la forma en que los datos son analizados y comunicados (o no comunicados).

Todos reconocemos que los estudios clínicos son herramientas poderosas y que, por ello, merecen ser tratados con cautela. Los estudios clínicos permiten a los investigadores comprobar en pacientes la validez de tesis biológicas, con el potencial de llevar a modificaciones del tratamiento convencional. El impacto económico de dichas modificaciones puede ser importante. Los estudios bien realizados, publicados en revistas científicas de gran alcance, son frecuentemente utilizados para la comercialización de medicamentos e instrumental médico que resulta en beneficios sustanciales para el promotor del estudio. Por otro lado, los pacientes, en general, participan en estos estudios por

razones altruistas, es decir, colaboran sin ánimo de lucro en la mejora de los tratamientos existentes. Según este hecho, la utilización de estudios clínicos con fines fundamentalmente económicos defrauda el fin propio de la investigación clínica y supone una desviación en el uso originalmente esperado de estas herramientas.

Hasta hace poco tiempo, los investigadores académicos independientes tenían un papel fundamental en el diseño y desarrollo de los estudios clínicos y en la interpretación de los datos. El ámbito de trabajo de estos investigadores, el centro médico académico, era el eje de esta actividad, de forma que muchas instituciones han desarrollado infraestructuras complejas dedicadas al diseño y desarrollo de ensayos clínicos^{1,2}. La iniciativa académica ha sido protagonista indiscutible en la introducción de nuevos tratamientos y, sin lugar a dudas, ha contribuido a la calidad, rigor intelectual e impacto de los ensayos clínicos. No obstante, debido a la creciente presión económica, esta realidad puede formar parte ya del pasado.

El objetivo último de una parte importante de los estudios clínicos actuales es facilitar la aprobación del uso de uno u otro medicamento o de este o aquel material médico. No se trata, pues, de probar la validez de una hipótesis científica innovadora. Como consecuencia del aumento de la sofisticación en el diseño y desarrollo de los ensayos clínicos y del estrechamiento del margen para introducir un nuevo producto en el mercado se ha producido un incremento en el tamaño de los estudios y, en consecuencia, un incremento en los costes del desarrollo de nuevos medicamentos. Se estima que el coste medio de la introducción de un medicamento en el mercado es de alrededor de 500 millones de dólares americanos³. La industria farmacéutica se ha visto en la necesidad de reducir gastos y ha descubierto que los grupos u organizaciones privadas de investigación (CRO, acrónimo del inglés Contract Research Organisations, organizaciones no académicas) pueden desarrollar el trabajo por menos dinero y que, además, ponen menos trabas que los investigadores académicos. Durante los últimos años, las CRO han recibido buena

VER COMENTARIO EN PÁG. 1343

Este artículo ha sido previamente publicado en inglés en las revistas mencionadas.

Publicado con la autorización de Lancet 2001; 358: 854-856.

(*Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 1247-1250)

parte de los beneficios obtenidos en los estudios clínicos. Por ejemplo, en el año 2000, en los EE.UU., las CRO recibieron el 60% de los fondos destinados a investigación de la industria farmacéutica, contra el 40% que recibieron los investigadores académicos¹.

Debido a que las CRO y los centros médicos académicos compiten mano a mano por la oportunidad de incluir pacientes en estudios clínicos, las compañías promotoras tienen la libertad de decidir las condiciones de la participación en estudios, condiciones que no siempre son beneficiosas para los investigadores académicos, para los sujetos del estudio o para el avance de la ciencia en general⁴. Los investigadores tienen muy poca o ninguna participación en el diseño del estudio, ningún acceso a los datos y una participación muy limitada en la interpretación de los mismos. Dichas condiciones suelen resultar draconianas para cualquier científico que se respete, pero éstos se ven obligados a aceptar las condiciones porque, en caso contrario, el promotor siempre encontrará a alguien dispuesto a realizar dicho trabajo. Incluso en casos en que el investigador ha tenido una participación significativa en el diseño del estudio y en la interpretación de los datos, puede suceder que los resultados finales del estudio no se publiquen si son desfavorables al producto del promotor. Y no estamos hablando de situaciones teóricas. Recientemente se ha hecho pública la existencia de estudios en los que se ha dado este problema y sospechamos que existen muchos más casos que no llegan a salir a la luz^{5,6}.

Como editores nos oponemos firmemente a términos contractuales que nieguen a los investigadores el derecho a examinar los datos de forma independiente o a presentar manuscritos para publicación sin el consentimiento previo del promotor. Dichos términos no sólo perjudican y disminuyen la curiosidad intelectual que tan buenos resultados ha ofrecido a la ciencia, sino que también hace a las publicaciones médicas partícipes de una tergiversación potencial, ya que el manuscrito publicado puede no revelar el grado de participación de los autores, es decir, la falta de control de los investigadores en el desarrollo de un estudio que incluye sus nombres. Nuestra preocupación se ha plasmado en la reciente revisión y potenciación de las cuestiones éticas relativas a las publicaciones en el documento Requisitos para manuscritos presentados para publicación en diarios biomédicos: autoría y Edición de Publicaciones Biomédicas, documento elaborado por el Comité Internacional de Editores de Diarios Médicos (ICMJE), utilizado ampliamente por numerosas publicaciones médicas como base de su política editorial (la sección revisada aparece íntegramente reproducida más adelante; la versión final revisada estará disponible a principios del año 2002). Como parte de los requisitos exigidos se pedirá a los autores que desvelen información sobre su grado de responsabilidad/participación y sobre la responsabilidad del promotor en el estudio pertinen-

te. Algunas publicaciones también exigirán al autor/a la firma de una declaración en la que acepte plena responsabilidad sobre el desarrollo del estudio, en la que admita que ha tenido acceso a los datos y que ha sido independiente a la hora de publicar.

Creemos que, naturalmente, el promotor tiene derecho a revisar un manuscrito durante un período definido de tiempo (p. ej., 30 o 60 días) antes de su publicación, período que le permita realizar las gestiones oportunas para proteger sus derechos de patente. Cuando un promotor emplee a algunos autores, las contribuciones y reflexiones de estos autores deberán quedar reflejadas en el documento final, así como las de otros autores. En ningún caso el promotor pondrá impedimentos, directos o indirectos, para la publicación de la totalidad de los resultados de la investigación, incluidos los datos que podrían ir en detrimento del producto. Aunque generalmente asociamos estos patrones de conducta a promotores de la industria farmacéutica, consideramos que también la investigación financiada por el gobierno u otras instituciones puede caer en la misma forma errónea de censura, especialmente cuando los resultados de dichas investigaciones contradicen políticas vigentes.

Autoría significa responsabilidad e independencia. Un manuscrito presentado para publicación es propiedad intelectual de sus autores, en ningún caso del promotor del estudio. No se aceptarán para revisión o publicación artículos basados en estudios desarrollados bajo condiciones que supongan el control absoluto de los datos por parte del promotor o que le otorguen derecho a prohibir su publicación. Animamos a los investigadores a utilizar los requisitos revisados del ICMJE relativos a cuestiones éticas como guía en la negociación de los contratos de investigación. Estos contratos deben contemplar la participación significativa de los investigadores en el diseño del estudio, el acceso a los datos, la responsabilidad sobre el análisis e interpretación de los datos y el derecho a publicar: todos ellos sellos inconfundibles de la independencia intelectual y, en último término, de la libertad académica. Exigiendo el cumplimiento de estos requisitos, nosotros, como editores, podremos asegurar a nuestros lectores que los autores de un artículo han tenido un papel significativo e independiente en el estudio que lleva su nombre. Los autores, por su parte, podrán defender y responder de los resultados publicados, y los editores también.

BIBLIOGRAFÍA

1. Henderson L. More AMCs finding growth from reform. *Centerwatch* 2000; 7:10-13.
2. Kowalczyk L. Harvard, other medical schools aim to give drug firms faster pace for trials. *Boston Globe*, 28 de julio, 2000, C4.
3. Mathieu MP. Parexel's pharmaceutical R&D statistical sourcebook, 1998. Waltham, MA: Parexel International Corporation, 1999.
4. Rennie D. Thyroid storm. *JAMA* 1997; 277: 1238-1243.

5. Kahn JO, Cherng DW, Mayer K, Murray H, Lagakos S, for the 806 Investigator Team. Evaluation of HIV-1 immunogen, an immunologic modifier, administered to patients infected with HIV having 300 to 549 \times 106/L CD4 cell counts. *JAMA* 2000; 284: 2193-2202.
6. Blumenthal D, Campbell EG, Anderson MS, Causino N, Louis KS. Withholding research results in academic life science: evidence from a national survey of faculty. *JAMA* 1997; 277: 1224-1228.

CONFLICTO DE INTERESES*

La confianza en el proceso editorial y la credibilidad de los artículos publicados dependen parcialmente en cómo se plantea y controle un posible conflicto de intereses durante la escritura, revisión y edición de un artículo. Existe conflicto de intereses cuando un/a autor/a (o su institución), un revisor o un editor mantiene relaciones económicas o personales con otras personas u organizaciones que influyen interesadamente en sus acciones. El ejercicio de esta influencia puede conducir a cometer desde negligencias leves hasta faltas muy graves, por lo que la existencia de estas relaciones no siempre conlleva un verdadero conflicto de intereses (cuando estas relaciones no influyen en el criterio o juicio del individuo se habla de compromiso doble, competencia de intereses o de lealtades). Potencialmente, el conflicto de intereses existe aunque el individuo crea que su criterio científico es objetivo. Las relaciones económicas (como contratos de empleo, consultorías, acciones, honorarios, etc.) son los conflictos de intereses más fáciles de identificar y los que, más probablemente, socaven la credibilidad de la publicación, de los autores y, en definitiva, de la ciencia. Sin embargo, pueden surgir conflictos por otras razones, como relaciones familiares o personales, rivalidad académica o ambición intelectual desmedida.

Todas las personas relacionadas con el proceso de revisión y publicación deben revelar las relaciones que pudieran suponer un posible conflicto de intereses. Esta información es particularmente importante en los artículos de revisión y en los editoriales; en este tipo de publicación resulta más difícil detectar un posible conflicto de intereses que en las publicaciones sobre investigaciones originales. Los editores podrán utilizar las declaraciones de conflicto de intereses e intereses financieros para decidir su política editorial. Esta información puede ser publicada si los editores lo consideran oportuno.

Cuando un autor presente un manuscrito para publicación (sea un artículo o una carta) deberá desvelar cualquier relación personal o económica entre él y terceras partes que pudieran influir interesadamente en su trabajo. Para evitar ambigüedades, el autor proporcionará una declaración explícita sobre la existencia o no de conflicto de intereses que se adjuntará después de la página del título. Si fuera necesario, el autor deberá proporcionar información detallada en la carta de presentación que acompaña al manuscrito.

Los investigadores deberán revelar la existencia de posibles conflictos de intereses a los participantes en

el estudio. En el manuscrito declararán si han proporcionado esta información a los participantes o no.

Los editores tendrán que decidir cuándo publicar la información desvelada por los autores sobre conflictos potenciales. En caso de duda se recomienda a los editores pecar por exceso.

CONFLICTO DE INTERESES RELATIVOS A LA FINANCIACIÓN DEL PROYECTO

De forma creciente, los estudios biomédicos reciben financiación de firmas comerciales, fundaciones privadas e instituciones gubernamentales. Las condiciones de esta financiación podrán potencialmente conducir a la manipulación del desarrollo de la investigación y, por tanto, desacreditarla.

El científico tiene la obligación ética de presentar resultados fidedignos de la investigación para su publicación. Como responsable directo de su trabajo, el investigador no debería aceptar condiciones que interfieran en el acceso a los datos o en su capacidad para analizarlos de forma independiente, en la preparación de manuscritos y en su publicación. Los autores deberán describir el papel del promotor(es) del estudio en el diseño del mismo; en la recogida, análisis e interpretación de los datos; en la elaboración del informe final; y en la decisión de presentar el informe final para publicación. Si la fuente de financiación no ha participado en todo este proceso, el autor deberá reflejarlo también. Potencialmente, el sesgo introducido cuando el promotor participa de manera directa en la investigación es análogo a sesgos metodológicos de otros tipos. Por esta razón, algunas publicaciones han decidido solicitar información sobre la participación del promotor en los aspectos metodológicos del artículo publicado.

En caso de que un estudio esté financiado por una agencia con intereses de propiedad o financieros en los resultados, los editores podrán pedir al autor que firme una declaración como la que se lee a continuación: «He tenido acceso sin restricciones a los datos de este estudio y acepto plena responsabilidad por la integridad y precisión del análisis de los mismos». Se recomienda a los editores revisar el protocolo y/o los contratos asociados a los estudios específicos de un proyecto, antes de aceptar dichos estudios para publicación. Los editores podrían rechazar la publicación de un artículo si el promotor admite el control sobre el derecho de publicación de un autor.

CONFLICTO DE INTERESES RELATIVOS A LOS COMPROMISOS DE LOS EDITORES, EQUIPO EDITORIAL Y REVISORES

Los editores deberán evitar seleccionar revisores externos que puedan presentar un potencial conflicto de intereses –por ejemplo, revisores que trabajen en el

mismo departamento o institución que alguno de los autores. Frecuentemente los propios autores proporcionan al editor los nombres de las personas que, en su opinión, no deberían revisar el manuscrito, generalmente por conflicto de intereses profesionales. En la medida de lo posible, los autores deberían explicar sus razones; según esta información, el editor decidirá si acepta o no la propuesta.

Los revisores deberán informar a los editores sobre cualquier conflicto de intereses que pudiera influir en su opinión sobre un manuscrito o, incluso, deberán rechazar la revisión de determinados manuscritos si lo consideran oportuno. Como en el caso de los autores, la ausencia de una declaración sobre este punto puede dar lugar a ambigüedades. Por tanto, se recomienda que los revisores declaren explícitamente si existe o no conflicto de intereses. De ningún modo los revisores podrán utilizar su conocimiento del trabajo, antes de su publicación, en su propio interés.

Los editores que decidan sobre la publicación de manuscritos no deberán mantener ningún tipo de interés personal, profesional o económico en los temas sobre los que opinan. Otros miembros del equipo edito-

rial, si participan de las decisiones editoriales, deben proporcionar al editor una descripción actualizada de sus intereses económicos (que pudiesen influir en su criterio editorial) y apartarse de la toma de decisiones en caso de existir conflicto de intereses. El equipo editorial no podrá utilizar la información obtenida en los manuscritos para su propio beneficio.

Los editores deberán refrenarse de presentar en su propia publicación informes sobre investigación original en la que ellos hayan contribuido como autores. Si lo hacen, deberán abstenerse de participar en el proceso editorial de dichos manuscritos, delegando las decisiones editoriales a otros miembros del equipo.

Los editores deben publicar regularmente declaraciones sobre potenciales conflictos de intereses relacionados con los cometidos del equipo editorial.

*Del documento Requisitos para manuscritos presentados para publicación en diarios biomédicos: Autoría y Edición de Publicaciones Biomédicas (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication).