

Patrocinio, autoría y responsabilidad

E. González Pérez-Yarza

Editor Jefe

(*An Esp Pediatr* 2002; 56: 497-499)

Estimado lector:

Durante los últimos meses del año 2001, numerosas revistas biomédicas¹ han publicado un artículo titulado "Sponsorship, authorship, and accountability", firmado por los editores de las revistas *Annals of Internal Medicine*, *Journal of the American Medical Association*, *New England Journal of Medicine*, *Canadian Medical Association Journal*, *Ugeskrift for Lager*, *Lancet*, *MEDLINE/Index Medicus*, *New Zealand Medical Journal*, *Tidsskrift for Den norske lægeforening*, *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, *Annals of Internal Medicine* y *Western Journal of Medicine*. Los autores de este informe, conscientes de la importancia del mismo, desean que pertenezca al dominio público.

En este sentido, como editores de ANALES ESPAÑOLES DE PEDIATRÍA, el Equipo de Dirección y Redacción se suma y asume el contenido del mismo, que pasamos a exponer a continuación.

Como redactores de revistas médicas generales, reconocemos que la publicación de los hallazgos de investigación clínica en revistas que utilizan sistemáticamente la revisión por pares independientes, constituye la base fundamental de la mayoría de las decisiones sobre el tratamiento que debe utilizarse. La aceptación universal de la publicación de esta evidencia en eficacia y seguridad, se apoya en suponer que los datos de los ensayos clínicos se han recogido y presentado de forma objetiva y desapasionada. Esta aceptación es vital para la práctica científica de la medicina, porque guía las decisiones terapéuticas tomadas por los médicos e impulsa las pautas de asistencia sanitaria, pública y privada. Como editores estamos preocupados porque el actual ambiente intelectual en el que se diseñan algunas investigaciones clínicas, se captan los sujetos del estudio y se analizan y publican (o no) los datos, pueda amenazar la rigurosa objetividad necesaria.

Los ensayos clínicos constituyen potentes ayudas y, por ello, deben utilizarse con máximo rigor. Permiten que los investigadores comprueben hipótesis biológicas en sujetos vivos y tienen capacidad para cambiar las normas de asistencia. El impacto económico de estos cambios puede ser sustancial. Los ensayos bien realizados, publicados en revistas de prestigio, pueden utilizarse para comercializar fármacos y utillajes médicos, lo que puede resultar una sustancial ganancia financiera para el patrocinador.

Pero las herramientas potentes, como los ensayos clínicos, deben utilizarse con precaución. Los pacientes participan en los ensayos clínicos principalmente por razones altruistas, es decir, para hacer avanzar las normas de asistencia. A la luz de esta verdad, el empleo de los ensayos clínicos primordialmente para la comercialización constituye, a nuestro juicio, un escarnio de la investigación clínica y un abuso de una herramienta potente.

Hasta hace poco tiempo, los investigadores clínicos independientes de la industria farmacéutica, académicos, eran actores clave en el diseño, la captación de pacientes y la interpretación de los datos de los ensayos clínicos^{2,3}. El hogar intelectual y laboral de estos investigadores, el centro médico académico, era el eje de esta empresa y muchas instituciones sanitarias han desarrollado complejas infraestructuras dedicadas al diseño y la realización de ensayos clínicos. La empresa académica fue parte fundamental del proceso que condujo a la introducción de muchos tratamientos novedosos en la práctica médica y contribuyó a la calidad, el rigor intelectual y el impacto de estos ensayos clínicos. Pero, a medida que aumentan las presiones económicas, este marco de investigación puede ser cosa del pasado.

Numerosos ensayos clínicos se realizan para facilitar la aprobación legal de un aparato o de un fármaco en lugar de utilizarse para comprobar específicamente una hipótesis científica novedosa. A medida que los ensayos se han sofisticado y es más difícil alcanzar el margen de la enfermedad no tratada, se ha producido un gran aumento del tamaño muestral de los ensayos y, por consiguiente, de los costes de desarrollo de los nuevos fármacos. Se estima que el coste medio de llevar a un nuevo fármaco hasta el mercado es, en Estados Unidos, cercano a 500 millones de dólares⁴. La industria farmacéutica ha reconocido la necesidad de controlar los costes y ha descubierto que los grupos de investigación privados, no académicos, es decir, las organizaciones de investigación por contrato (CRO), pueden realizar el trabajo por menos dinero y con menos dilemas que los investigadores académicos. Durante los últimos años, las CRO han recibido la parte del león de los ingresos por ensayos clínicos. Por ejemplo, en el año 2000, las CRO recibieron en Estados Unidos el 60% de las becas de investigación de las compañías farmacéuticas, frente a sólo el 40% para los grupos académicos².

Como las CRO y los centros médicos académicos compiten frente a frente por la oportunidad de incluir a los pacientes en los ensayos clínicos, las corporaciones patrocinadoras han aprovechado para dictar las condiciones de la participación en el ensayo clínico, que no siempre están de acuerdo con el mejor interés de los investigadores académicos, los participantes en el estudio o el avance de la ciencia en general⁵. En este sentido, los investigadores ejercen un efecto escaso o nulo en el diseño del ensayo, carecen de acceso a los datos brutos y poseen una limitada participación en la interpretación de los datos. Estas condiciones son draconianas para los científicos con autoestima, pero se aceptan porque saben que, si no lo hacen, el patrocinador encontrará a otro investigador que lo haga. Y, por desgracia, aunque un investigador ejerza un papel importante en el diseño del estudio y la interpretación de los datos, los resultados del ensayo finalizado pueden no publicarse si son desfavorables al producto del patrocinador. Estos temas no son teóricos. Recientemente se han conocido una serie de ejemplos públicos de estos problemas y sospechamos que son muchos más los que no se han publicado^{6,7}.

Como redactores, nos oponemos rotundamente a los acuerdos contractuales que niegan a los investigadores el derecho a examinar independientemente los datos o a remitir un manuscrito para su publicación sin la obtención previa del consentimiento del patrocinador. Estas cláusulas no sólo erosionan el trabajo de intelectual que ha fomentado tanta investigación clínica de gran calidad, sino que hace susceptibles de mala interpretación a las revistas médicas, puesto que el manuscrito publicado puede no revelar hasta qué punto los autores no pudieron controlar la realización de un estudio que lleva sus nombres.

Con motivo de esta preocupación, recientemente hemos revisado y reforzado la sección sobre ética de publicación en "Requisitos uniformes para los manuscritos remitidos a revistas biomédicas: escritura y dirección editorial para la publicación biomédica", un documento desarrollado por el International Committee of Medical Journals Editors (ICMJE) y ampliamente utilizado por las revistas como base de su conducta editorial. A este editorial sigue el anexo revisado. Como parte de los requisitos para la publicación, exigiremos rutinariamente a los autores que desvelen detalles de su propio papel en el estudio, así como del papel del patrocinador. Muchos de nosotros pediremos al autor responsable que firme un documento indicando que acepta totalmente la responsabilidad de la realización del ensayo, que tuvo acceso a los datos y que controló la decisión de publicar.

Creemos que el patrocinador debe tener derecho a revisar un manuscrito durante un período determinado (p. ej., 30 o 60 días) antes de la publicación para poder complimentar una protección adicional de la patente, si es necesario. Cuando el patrocinador emplee a alguno de

los autores, sus contribuciones y puntos de vista deben reflejarse en el trabajo final del mismo modo que los de los demás autores, pero el patrocinador no debe imponer impedimentos, directos o indirectos a la publicación de los resultados completos del estudio, incluyendo los que se consideren nocivos para el producto. Aunque habitualmente asociemos este comportamiento a los patrocinadores farmacéuticos, la investigación patrocinada por agencias gubernamentales o de otro tipo también puede sufrir este tipo de censura, en particular si los resultados de estos estudios contradicen la conducta actual.

La autoría significa tanto responsabilidad como independencia. Un manuscrito remitido para su publicación es propiedad intelectual de sus autores, no del patrocinador del estudio. No revisaremos ni publicaremos artículos basados en estudios realizados en condiciones que únicamente permitan al patrocinador ejercer el control de los datos u omitir la publicación. Animamos a los investigadores a utilizar los requisitos revisados del ICMJE sobre ética de la publicación como guía de la negociación de los contratos de investigación. Estos contratos deben otorgar a los investigadores un papel sustancial en el diseño del ensayo, el acceso a los datos brutos, la responsabilidad del análisis y la interpretación de los datos y el derecho a publicar, hitos fundamentales de la independencia y libertad de cátedra. Mediante la obligatoriedad del cumplimiento de los requisitos revisados, los redactores podremos asegurar a nuestros lectores que los autores de un artículo han desempeñado un papel significado y realmente independiente en el estudio que lleva su nombre. Así, los autores podrán responder de los resultados publicados y nosotros, como editores en biomedicina, también.

BIBLIOGRAFÍA

1. Davidoff F, Drazen JM, Hoey J, Højgaard L, Horton R, Kotzin S et al. Sponsorship, authorship, and accountability. Editorial. *N Engl J Med* 2001; 345: 825-827.
2. Henderson L, More AMC. Finding growth from reform. *Center Watch* 2000; 1: 10-13.
3. Kowalczyk L. Harvard, other medical schools aim to give drug firms faster pace for trials. *Boston Globe*, July 28, 2000; C4.
4. Mathieu MP, ed. Parexel's pharmaceutical R&D statistical sourcebook, 1998. Waltham: Parexel International Corporation, 1999.
5. Rennie D. Thyroid storm. *JAMA* 1997; 277: 1238-1243.
6. Kahn JO, Cherng DW, Mayer K, Murray H, Lagakos S. Evaluation of HIV-1 immunogen, an immunologic modifier, administered to patients infected with HIV having 300 to $549 \times 10^6/L$ CD4 cell counts: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 2193-2202.
7. Blumenthal D, Campbell EG, Anderson MS, Causino L, Louis KS. Withholding research results in academic life science: Evidence from a national survey of faculty. *JAMA* 1997; 277: 1224-1228.

ANEXO 1. Sección sobre Ética de la publicación de “Requisitos uniformes para los manuscritos remitidos a revistas biomédicas: escritura y dirección editorial para la publicación biomédica”

Conflicto de intereses

La confianza pública en el proceso de revisión por pares independientes y la credibilidad de los artículos publicados dependen, en parte, del buen manejo del conflicto de intereses durante la escritura, la revisión por pares y la toma de decisiones editoriales. Existe conflicto de intereses cuando un autor (o la institución en que trabaja), revisor o redactor tiene intereses financieros o personales con otras personas u organizaciones que modifiquen inadecuadamente (sesguen) sus acciones. La capacidad de estas relaciones para crear sesgos oscila entre despreciable a sumamente grande, por lo que la existencia de tales relaciones no necesariamente representa un verdadero conflicto de intereses. (Las relaciones que no sesgan el juicio a veces se denominan doble dedicación, competencia de intereses o competencia de lealtades.) La posibilidad de conflicto de intereses puede existir tanto si una persona cree que la relación modifica su juicio científico como si no lo cree. Las relaciones financieras (como puesto de trabajo, consultoría, propiedad de acciones, honorarios, pago por testimonio experto) constituyen los conflictos de intereses de más fácil identificación, y tienen las mayores probabilidades de minar la credibilidad de la revista, los autores y la propia ciencia. Sin embargo, pueden producirse conflictos por otras razones, como las relaciones personales y familiares, la competencia académica y la pasión intelectual.

Todos los participantes en el proceso de revisión por pares independientes y de publicación deben desvelar todas las relaciones que pudieran considerarse como un posible conflicto de intereses. Es especialmente importante desvelar estas relaciones en el caso de editoriales y artículos de revisión, porque el sesgo puede ser más difícil de detectar en estas publicaciones que en los informes de investigación original. Los redactores pueden utilizar la información desvelada en informes de conflicto de intereses y de intereses financieros como base de sus decisiones editoriales. Los redactores deben publicar esta información si la consideran importante para los lectores al enjuiciar el manuscrito.

Posibles conflictos de intereses relacionados con la dedicación de los autores

Cuando los autores remiten un manuscrito, bien sea un artículo o una carta, tienen la obligación de desvelar todas las relaciones financieras y personales que pudieran sesgar su trabajo. Para evitar la ambigüedad, los autores deben mencionar explícitamente si *existen o no* posibles conflictos. Los autores deben mencionar el conflicto de intereses en una página especial de notificación que sigue a la página del título, ofreciendo detalles adicionales, si es necesario, en la carta acompañante.

Los investigadores deben aclarar los posibles conflictos a los participantes en el estudio, y deben indicar en el manuscrito si lo han hecho. Los redactores también deben decidir si publicar o no la información desvelada por los autores acerca de los posibles conflictos. En caso de duda, es preferible errar por el lado de la publicación.

Posibles conflictos de intereses relacionados con el apoyo al proyecto

Cada vez es mayor la financiación que reciben los estudios biomédicos de las firmas comerciales, las fundaciones privadas y el gobierno. Las condiciones de esta financiación pueden sesgar o desacreditar de otra manera la investigación.

Los científicos tienen la obligación ética de remitir para la publicación los resultados acreditados de la investigación. Por lo tanto, como personas directamente responsables de su trabajo, los investigadores no deben aceptar acuerdos que interfieran con su acceso a los datos o su capacidad de analizarlos de forma independiente, con la preparación de manuscritos y con su publicación. Los autores deben describir el papel, si lo hay, del patrocinador(es) del estudio en su diseño, en la recogida, análisis e interpretación de los datos, en la escritura del informe y en la decisión de remitir el informe para su publicación. Si la fuente de financiación no participó en estos puntos, los autores deben indicarlo. Los sesgos posiblemente introducidos cuando los patrocinadores intervienen directamente en la investigación son análogos a los sesgos metodológicos de otro tipo; por ello algunas revistas optan por incluir información acerca de la intervención del patrocinador en la sección de métodos del trabajo publicado.

Si un estudio está financiado por una agencia con interés comercial o financiero en el resultado, los redactores pueden solicitar a los autores que firmen una declaración como “he tenido pleno acceso a todos los datos de este estudio y acepto la total responsabilidad de la integridad de los datos y la exactitud de su análisis”. Se debe recomendar a los redactores que revisen copias del protocolo y los contratos relacionados con estudios específicos de proyecto antes de aceptar estos estudios para su publicación. Los redactores pueden descartar un artículo si un patrocinador se ha reservado el control sobre el derecho a publicar de los autores.

Conflicto de intereses relacionado con las dedicaciones de los redactores, el personal de la revista o los revisores

Los redactores deben evitar la selección de revisores externos con evidentes conflictos potenciales de intereses, por ejemplo, los que trabajan en el mismo departamento o institución que cualquiera de los autores. Los autores suelen indicar a los redactores los nombres de las personas a quienes creen que no debe solicitarse la revisión de un manuscrito a causa de posibles conflictos de intereses, habitualmente profesionales. Siempre que sea posible, debe pedirse a los autores que expliquen o justifiquen sus preocupaciones; esta información es importante a la hora que los redactores decidan a quién honrar con tales solicitudes.

Los revisores externos deben desvelar a los redactores cualquier conflicto de intereses que pudiera sesgar sus opiniones sobre el manuscrito, y deben autodescalificarse de la revisión de manuscritos específicos si lo creen adecuado. Como en el caso de los autores, la omisión de los revisores de los posibles conflictos de intereses puede indicar o bien la existencia de tales conflictos sin haberla desvelado o bien que no existen. Por lo tanto, también debe solicitarse a los revisores que indiquen explícitamente si *existen o no* conflictos. Los revisores no deben utilizar el conocimiento del trabajo, antes de su publicación, para sus propios intereses.

Los redactores que toman decisiones finales sobre los manuscritos no deben tener participación personal, profesional o financiera en ninguno de los temas que puedan juzgar. Los demás miembros del personal editorial, si participan en decisiones editoriales, deben entregar a los redactores una descripción actual de sus intereses financieros (que pudieran relacionarse con los juicios editoriales) y autodescalificarse en cualquier decisión en la que aparezca un conflicto de intereses. El personal editorial no debe utilizar la información obtenida en el trabajo con los manuscritos para una ganancia privada.

Los redactores deben evitar remitir a su propia revista informes de investigación original a la que hayan contribuido como autores. Si lo hacen, deben recusarse del proceso editorial y delegar las decisiones editoriales sobre estos manuscritos a otros miembros del personal editorial.

Los redactores deben publicar informes regulares que desvelen los posibles conflictos de intereses relacionados con las dedicaciones del personal de la revista.