

## Conflicto de intereses o intereses en conflicto ¿Es del autor o del patrocinador la responsabilidad y la propiedad intelectual de un ensayo clínico?

HERNAN C. DOVAL

¿A qué se debe que en los últimos años surja cierta desconfianza en la objetividad de los grandes ensayos clínicos controlados, muchos de ellos multinacionales, aun cuando todos como médicos reconocemos que son una de las herramientas más importantes para llevarnos a tomar decisiones en el tratamiento y para dar forma a los estándares del cuidado de la salud?

Hasta hace pocos años los investigadores independientes, que tenían su hogar intelectual y de trabajo en centros académicos de alta calidad en la prestación médica, tenían un papel decisivo en el diseño, el reclutamiento de los pacientes y el análisis y la interpretación de los datos de los ensayos clínicos. Esto llevó a la introducción de tratamientos y estrategias novedosas en la práctica médica, más aun en la práctica de la cardiología; a ese impacto contribuyeron la calidad y la objetividad de los estudios, la originalidad de las ideas y el rigor intelectual en su desarrollo.

El objetivo primario por el cual se utilizaba esa poderosa herramienta era el de permitirles a los investigadores poner a prueba hipótesis biológicas, observaciones interesantes no controladas y aun estrategias o conductas de la práctica médica. Los médicos planeaban los ensayos clínicos y los pacientes aceptaban participar por altruismo, para permitir que la experiencia de su enfermedad contribuyera al avance de la medicina y beneficiara (muchas veces no a él) al resto de la humanidad. Ese era el interés primario del médico investigador y su paciente.

Como efecto secundario, estos estudios bien realizados, publicados en revistas médicas de alto nivel, también facilitaban la venta en el mercado de la droga o el aparato estudiado, con el resultado de una sustancial ganancia para el patrocinador del estudio. Ese era el interés secundario de las corporaciones.

Si acordamos cuál es el objetivo primario y cuáles los efectos secundarios de la realización de los ensayos clínicos controlados, podríamos afirmar, como dice el editorial de aparición conjunta de los directores de doce de las revistas médicas de mayor

prestigio, que: "A la luz de esta verdad, la utilización de los ensayos clínicos *primariamente* para vender en el mercado, en nuestra visión, hace burla de la investigación clínica y es un mal uso de una herramienta poderosa".

Ante los "intereses en conflicto" (que se revelan en la declaración de "conflicto de intereses"), que a veces son antagónicos, y el creciente avance de las presiones económicas, este objetivo primario de los investigadores y sus pacientes, parece que ya es una cosa del pasado.

En la actualidad muchos ensayos clínicos se realizan para que las agencias reguladoras aprueben una nueva droga, que muchas veces sigue el camino seguro (desde el punto de vista comercial) de ser una variante de drogas ya en uso o complementa la acción principal de otra, para capturar una parte grande o pequeña del mercado, en lugar de arriesgarse a probar hipótesis científicas novedosas específicas.

Como la reserva de enfermedades o factores de riesgo sin tratamiento es cada vez menor y el objetivo de su tratamiento es más difícil de lograr, los estudios se volvieron más sofisticados y se produjo un gran aumento en el tamaño de la población de pacientes incluidos en la muestra, para permitir la significación estadística de efectos más pequeños o de puntos finales clínicos que no incluyen como punto final primario la disminución de la mortalidad. El editorial comenta que estos motivos han incrementado significativamente el costo de desarrollo de una nueva droga, que en los Estados Unidos se estima aproximadamente en 500 millones de dólares promedio.

Las grandes corporaciones, para poder bajar sus costos y tener bajo su control el desarrollo de los ensayos clínicos, comenzaron a contratar grupos privados no académicos —ejemplo de esto son las CRO (Contract Research Organizations)— y comentan los editorialistas que en el año 2000 se llevaron la parte del león de los ingresos por investigación clínica, aproximadamente el 60% de los subsidios de investigación de la industria farmacéutica.

Debido a esta disputa por enrolar pacientes entre

las organizaciones privadas y los centros médicos académicos, el patrocinio económico de las corporaciones les permite a éstas imponer sus condiciones, en "términos que no son siempre, por lo común, en el mejor interés de los investigadores académicos, los participantes del estudio o el adelantamiento de la ciencia".

Por ello los investigadores pueden tener poca o ninguna participación en el diseño del ensayo, el acceso y el análisis de los datos o la interpretación de los resultados, aun cuando la publicación termine llevando su nombre.

Debido a la preocupación por esta situación, los 12 directores revisaron y reforzaron la sección sobre ética de publicación del "Requerimientos Uniformes para Presentar Manuscritos a las Revistas Biomédicas: Escritura y Redacción para las Publicaciones Biomédicas", un documento desarrollado por el International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) y ampliamente utilizado por las revistas individuales como base de su política editorial. La sección revisada se tradujo y se publica al final de este editorial. La revisión completa de "Requerimientos Uniformes" será publicada por el ICMJE más adelante.

Estos requerimientos piden que el autor, en forma sistemática y explícita, revele los detalles de su propio papel y el del patrocinador, y a su vez hace extensivo este requerimiento a los revisores, directores y al equipo editorial de la revista.

Los requerimientos especifican explícitamente que: "Si un estudio es financiado por un medio con la propiedad o interés financiero en el resultado, los directores deben pedirles a los autores que firmen una declaración tal como "Yo tuve completo acceso a todos los datos en este estudio y me hago completamente responsable por la integridad y la seguridad del análisis de los datos". Los editores deberían ser alentados a revisar las copias del protocolo y/o los contratos asociados con los estudios de proyectos específicos antes de aceptar esos estudios para la publicación. Los directores pueden optar por no considerar un artículo si un patrocinador ha afirmado el control a publicar sobre los derechos del autor".

Por fin ha aparecido una declaración clara y tajante sobre la inmoralidad de comprometer a pacientes en estudios que nunca se publicarán y que sesgan la libertad de información de los médicos asistenciales.

El editorial termina tan contundentemente, que vale la pena reproducirlo: "La paternidad del autor significa tanto responsabilidad como independencia. Un manuscrito enviado a publicar es de la propiedad intelectual de sus autores, no del patrocinante del estudio. No revisaremos o publicaremos artículos basados en estudios que son conducidos en condiciones que permiten al patrocinante por sí solo

tener el control de los datos o poder para retirarlo de la publicación. Alentamos a los investigadores a utilizar los requerimientos revisados del ICMJE sobre la ética de las publicaciones para guiar la negociación de los contratos de investigación. Esos contratos deberán darles a los investigadores una palabra sustancial en el diseño de los ensayos clínicos, acceso a los datos producidos, responsabilidad por el análisis y la interpretación de los datos, y el derecho a publicar —las marcas de pureza de la independencia del erudito y, en su esencia, la libertad académica—. Reforzando la adherencia a estos requerimientos revisados, podemos como directores asegurar a nuestros lectores que los autores de un artículo han tenido un papel significativo y verdaderamente independiente en el estudio que lleva sus nombres. Los autores pueden, entonces, sostenerse detrás de los resultados publicados, y nosotros también podemos".

Agradecemos a los 12 directores de las revistas médicas involucradas, por hacer entrar la bocanada de aire fresco de la ética de publicación en el ambiente enrarecido del patrocinio de los grandes ensayos clínicos multinacionales.

*La sección sobre ética de publicación de "Requerimientos Uniformes para Presentar Manuscritos a las Revistas Biomédicas: Escritura y Redacción para las Publicaciones Biomédicas" se transcribe a continuación. La revisión completa de "Requerimientos Uniformes" se publicará más adelante.*

### **Conflictos de intereses**

La confianza del público en el proceso de revisión por los pares y la credibilidad de los artículos publicados depende, en parte, de cuán bien están manejados los conflictos de intereses durante la escritura, revisión por los pares y toma de decisiones editoriales. Los conflictos de intereses existen cuando un autor (o la institución del autor), el revisor o el editor tienen relación financiera o personal con otras personas u organizaciones que influyen (pre-disponen) en forma no apropiada su acción. El potencial para crear sesgos de dichas relaciones varía desde despreciable hasta extremadamente grande; en consecuencia, la existencia de esas relaciones no representa necesariamente verdaderos conflictos de intereses. (Las relaciones que no producen sesgos en el juicio son conocidas a veces como compromisos duales, competencia de intereses, o competencia de lealtades.) La potencialidad para conflictos de intereses puede existir aun cuando un individuo crea o no que la relación afecta su juicio científico. Las relaciones financieras (como ser empleado, consultoría, propiedad de acciones, honorarios, pago por testimonio de experto) son las más fácilmente identifi-

cables como conflictos de intereses y las que más probablemente minan la credibilidad de la revista, de los autores, y de la misma ciencia. Sin embargo, los conflictos pueden ocurrir por otras razones, como relaciones personales o familiares, competencia académica y pasión intelectual.

Todos los participantes de la revisión por pares y del proceso de publicación deben revelar todas las relaciones que puedan ser vistas como presentando potenciales conflictos de intereses. El revelamiento de estas relaciones es particularmente importante en conexión con editoriales y artículos de revisión, porque el sesgo puede ser más difícil de detectar en esas publicaciones que en los informes de investigaciones originales. Los directores pueden utilizar la información revelada en los conflictos de intereses y las declaraciones de intereses financieros como una base para las decisiones editoriales. Los directores deberían publicar esta información si creen que será importante para que los lectores se hagan un juicio del manuscrito.

#### **Conflictos de intereses potenciales relacionados con los compromisos individuales de los autores**

Cuando los autores presentan un manuscrito, ya sea un artículo o una carta, son responsables de revelar todas las relaciones financieras y personales entre ellos y otros que puedan producir sesgos en su trabajo. Para prevenir la ambigüedad, los autores deben declarar explícitamente si el conflicto potencial existe *o no existe*. Los autores deberían hacerlo así en el manuscrito de la página de notificación sobre conflictos de intereses que sigue a la página del título, suministrando detalles adicionales, si es necesario, en la carta de presentación acompañante.

Los investigadores deberían revelar los conflictos potenciales a los participantes del estudio y deberían declarar en el manuscrito si así lo han hecho.

Los directores también necesitan decidir cuándo publicar la información revelada por los autores acerca de conflictos potenciales. Si existe duda, es mejor errar por el lado de la publicación.

#### **Conflictos de intereses potenciales relacionados con el apoyo del proyecto**

Los estudios biomédicos, cada vez más, reciben fondos de firmas comerciales, fundaciones privadas y el gobierno. Las condiciones que imponen estos fondos tienen la potencialidad de producir sesgos y, si no, desacreditar la investigación.

Los científicos tienen la obligación ética de presentar resultados de investigación creíbles para la publicación. Como las personas son directamente responsables por su trabajo, los investigadores por lo tanto no deberían entrar en acuerdos que interfieran con su acceso a los datos o su habilidad para

analizar los datos independientemente, preparar manuscritos y publicarlos. Los autores deben describir el papel del(los) patrocinador(es) del estudio, si tiene alguno, en el diseño del estudio; en la recolección, análisis e interpretación de los datos; en la escritura del informe y en la decisión de presentar el informe para su publicación. Si la fuente del sostenimiento no está involucrada, los autores así lo deben declarar. Los sesgos potencialmente introducidos cuando los patrocinadores están directamente comprometidos en la investigación son análogos a las otras clases de sesgos metodológicos; por lo tanto, algunas revistas prefieren incluir la información acerca del compromiso del patrocinador en la sección métodos del artículo publicado.

Si un estudio es financiado por un medio con la propiedad o interés financiero en el resultado, los directores deben pedirles a los autores que firmen una declaración tal como: "Yo tuve completo acceso a todos los datos en este estudio y me hago completamente responsable por la integridad y la seguridad del análisis de los datos". Los editores deberían ser alentados a revisar las copias del protocolo y/o los contratos asociados con los estudios de proyectos específicos antes de aceptar esos estudios para la publicación. Los directores pueden optar por no considerar un artículo si un patrocinador ha afirmado el control a publicar sobre los derechos del autor.

#### **Conflictos de intereses relacionados con los compromisos de los editores, equipo de la revista o revisores**

Los editores deberían evitar seleccionar revisores externos con obvios conflictos de intereses potenciales; por ejemplo, aquellos que trabajan en el mismo departamento o institución de algunos de los autores. Los autores a menudo proveen a los directores los nombres de las personas que ellos sienten que no deberían ser invitadas a realizar la revisión del manuscrito debido a conflictos de intereses potenciales, habitualmente profesionales. Cuando resulta posible, los autores deberían ser preguntados para que expliquen o justifiquen su inquietud; esa información es importante para que los editores decidan si distinguen tal requerimiento.

Los revisores deben revelar a los editores cualquier conflicto de intereses que pueden producir un sesgo en sus opiniones del manuscrito, y se deberían descalificar ellos mismos del proceso de revisión de manuscritos específicos si creen que tal descalificación es apropiada. Como en el caso de los autores, el silencio por parte de los revisores concierne a conflictos potenciales puede significar, ya sea que tales conflictos existen y que fallaron en revelarlos o que el conflicto no existe. Por lo tanto, los revisores deben también ser preguntados para que

declaren explícitamente si el conflicto existe *o no existe*. Los revisores no deben utilizar el conocimiento del trabajo antes de su publicación, para sus propios intereses.

Los directores que toman la decisión final sobre los manuscritos no deben tener compromiso personal, profesional o financiero en ninguno de los asuntos que deben juzgar. Otros miembros del equipo, si participan en la decisión editorial, deben suministrar a los directores una descripción actualizada de sus intereses financieros (ya que ellos pueden relacionarse con el juicio editorial) y descalificarse ellos mismos de cualquier decisión donde tengan conflictos de intereses. El equipo editorial no debe utilizar

la información lograda por medio del trabajo con los manuscritos para obtener una ganancia privada.

Los directores deberían evitar presentar a sus propias revistas informes de investigaciones originales a las cuales ellos hayan contribuido como autores. Si lo hacen, deberían recusarse a sí mismos del proceso y delegar la decisión editorial de sus manuscritos en otros miembros del equipo editorial.

Los editores deberían publicar regularmente las declaraciones de revelamiento acerca de conflictos de intereses potenciales relacionados con los compromisos del equipo de la revista.

(N Engl J Med, 13 de septiembre de 2001, Vol. 345: 825-827)