



QUARK

Quark 1995; 1: 96-101.

Investigación clínica y conflicto de intereses

Jordi Camí

Los conflictos de intereses son aquellas circunstancias en las que la integridad de una investigación puede ser puesta en duda por la existencia de intereses secundarios del científico, de tipo económico o personal. Son una consecuencia inevitable de la necesaria cooperación entre la investigación académica y el sector productivo. Su reconocimiento y gestión en nuestro medio es inexistente ya que la comunidad científica no se ha dotado de sus propios códigos de conducta.

Una buena parte del quehacer científico se basa en la búsqueda de respuestas. Para ello se diseñan ensayos y experimentos cuyos resultados se analizan, discuten y difunden, generalmente, a través de las publicaciones propias de la comunidad científica. En principio se sobrentiende que el conjunto de tareas y actividades que conforman la construcción de los hechos científicos se efectúa con la mayor independencia posible. Sin embargo, cualquier observador realista nos invitará a reflexionar acerca de nuestra ingenuidad. Analicemos, a título de ejemplo, el alcance y consecuencias de los conflictos de intereses, una de las controversias más destacadas sobre la integridad de la ciencia.

Los conflictos de intereses son aquellas situaciones en las que el juicio del científico concerniente a su interés primario, la integridad de una investigación, tiende a estar indebidamente influenciado por un interés secundario, de tipo económico o personal (1). Es importante diferenciar entre los actos de mala conducta científica -piratería, plagio o fraude- en los que se compromete sistemáticamente la integridad de la investigación y los conflictos de intereses que, "a priori", sólo comportan un conjunto de riesgos. Estos conflictos pueden aparecer en cualquier tipo de relación científica, pero son más frecuentes cuando los investigadores establecen algún tipo de relación personal con una compañía comercial. En estas circunstancias las responsabilidades profesionales del investigador pueden entrar en colisión con su deseo particular de incrementar los ingresos económicos. Sin duda, los mayores conflictos se presentan cuando el diseño de la investigación y la obtención y presentación de resultados están vinculados a unas compensaciones relacionadas con el grado de éxito del proyecto. Afortunadamente, en la mayoría de los casos las relaciones establecidas no comprometen la independencia del investigador, aunque ello no evita que la mera percepción de una situación de conflicto potencial genere dudas acerca de la integridad de la investigación. Por este motivo estas relaciones de "difícil salida" deben ser reconocidas, declaradas y analizadas en cada caso.

Un fenómeno consustancial al sistema ciencia-tecnología

Los conflictos de intereses son un subproducto inevitable de la necesaria cooperación entre la investigación científica y el sector productivo, una relación cuyo fomento constituye uno de los ejes básicos de la política científica contemporánea (2). Además, cada vez hay mayor competitividad para obtener recursos públicos de investigación, unos recursos que no crecen proporcionalmente al incremento del potencial investigador del país, de manera que los investigadores y las instituciones deben diversificar su estrategia de financiación. En consecuencia, pueden observarse situaciones conflictivas en todos los ámbitos de la ciencia, desde la física hasta el medio ambiente, pasando por la investigación biomédica. Por ejemplo, la financiación de proyectos de investigación clínica depende progresivamente de los recursos procedentes de la industria farmacéutica y sanitaria (3).

Tanto es así que algunas áreas de progreso en medicina ni existirían ni seguirían desarrollándose si no fuera por la financiación directa del sector industrial. Como resultado de esta cooperación, las entidades sanitarias y las instituciones académicas y de investigación obtienen unos beneficios económicos directos, reciben mayores recursos para investigación propia y se facilita la transmisión de conocimiento de la práctica clínica al laboratorio y viceversa.

Pero junto a estos beneficios indiscutibles deben afrontarse simultáneamente diversos riesgos (2). Desde un punto de vista genérico, se ha denunciado que una excesiva "comercialización" de la ciencia comporta un inadecuado desequilibrio de las prioridades de la investigación hacia programas de mayor aplicabilidad en detrimento de la investigación básica. Otros también consideran que las exigencias de la investigación comercial pueden degradar la naturaleza esencial de la ciencia en tanto que empresa abierta, no secreta y colegiada. Sirva como ejemplo la exigencia cada vez más frecuente de retrasar considerablemente la publicación de los resultados o incluso el derecho que se otorga el promotor a no publicarlos nunca, con el fin de proteger la información científica dirigida a la comercialización del futuro producto. En estas circunstancias, los conflictos se multiplican si en la investigación intervienen estudiantes o becarios en formación, hecho considerado como una nueva forma de explotación (4).

Durante la última década, el principal debate sobre la importancia y consecuencias de los conflictos de intereses se ha producido entre la comunidad científica norteamericana, nada extraño si se tiene en cuenta tanto el volumen de su actividad investigadora como la estructura económica de la financiación de la investigación en este país. Por ejemplo, desde el Public Health Service norteamericano se calcula que, cada año, unos 20.000 investigadores (cerca de la mitad de los que reciben subvenciones de investigación del propio PHS) tendrán que declarar algún conflicto de intereses, aunque las instituciones sólo encontrarán unos 200 casos en los que el conflicto realmente existe. En cambio, desde la National Science Foundation se calcula que sólo el 23 % de los 10.000 investigadores que financia tendrán que efectuar alguna declaración, para luego tener que resolverse un número significativamente más pequeño de casos conflictivos, ya que el tipo de investigación que se financia desde la NSF tiene muchas menos probabilidades de verse afectada por problemas de intereses financieros de los investigadores (5).

Prevención y tratamiento de los conflictos de intereses

El principal remedio para la prevención de los conflictos de intereses es su declaración pública (1,6-7). En los Estados Unidos y en algunos países de Europa, las organizaciones estatales, las instituciones y centros y las asociaciones científicas han establecido sus propios reglamentos y códigos de conducta (4,8-12). Entre ellos se observa un denominador común (6): exigencia de declaración pública de los actuales y potenciales intereses económicos, estricta regulación de la participación financiera o adquisición y venta de acciones en bolsa -sobre todo en el caso de investigadores que participan en ensayos clínicos-, permisividad en la percepción de honorarios o pagos por servicios y, sobre todo, establecimiento de comités institucionales para la revisión de las declaraciones. Así, en la Escuela de Medicina de Harvard, todo facultativo debe remitir una declaración de intereses anual al comité de integridad de la investigación. Aún más, para realizar investigaciones o negocios en los que los profesores de Medicina de Harvard o alguno de sus familiares tengan algún interés, debe obtenerse una autorización previa (10).

Visto el principal mecanismo de prevención, es decir la necesidad de su reconocimiento y declaración previa, veamos a continuación las medidas que suelen tomar los comités institucionales ante situaciones de conflicto potencial o existente. Según los criterios del PHS norteamericano, una gestión adecuada de estos conflictos debe permitir la posible adopción de diferentes medidas, desde la declaración pública de los intereses financieros significativos, el seguimiento de la investigación por revisores independientes, la modificación del plan de investigación, la descalificación para la participación en toda o parte de la investigación financiada, hasta el desposeimiento de los intereses financieros significativos o la ruptura de las relaciones que crean el actual o potencial conflicto (8). El lector habrá observado que el principal instrumento de gestión de estos conflictos o de las situaciones de conflicto potencial es fundamentalmente interno y entre colegas, reside en las propias instituciones y se basa en unos comités "ad hoc" (13).

Mientras en los Estados Unidos y en algunos países de Europa existen comités de este tipo en todos los ámbitos de la ciencia académica, en España no existe esta tradición, ni en los centros sanitarios ni en la Universidad, centros del CSIC u otros organismos públicos de investigación. Dada la creciente interrelación en España de la investigación académica con la del sector productivo, los investigadores tenemos la responsabilidad de promover que, tanto en nuestros centros como en nuestros ámbitos asociativos, se comiencen a discutir abiertamente estos temas con el fin de disponer de nuestros propios códigos de conducta. Sólo así y de forma complementaria, las instituciones de nuestro país podrán dotarse de comités independientes para canalizar las declaraciones de intereses y velar por la integridad de la investigación.

Etapas y consecuencias de la declaración pública de intereses

Aun cuando no existan intereses en conflicto, la neutralidad de los resultados y conclusiones de una investigación sólo puede ser contrastada tras su exposición pública y su juicio y discusión por terceros. Cuando concurren múltiples intereses, parece necesario que se exponga con absoluta transparencia tanto el motivo como el contexto en el que se ha desarrollado la investigación, es decir dando una publicidad íntegra de los intereses existentes. Por ello no existe ninguna justificación para que se establezca secreto alguno en el contenido de los acuerdos económicos que se establecen para la realización de los proyectos de investigación.

Con independencia de que haya habido o no una revelación de las relaciones económicas antes del inicio de la investigación, la declaración de intereses se considera inexcusable cuando se publican los resultados. En efecto, los editores de las revistas científicas de mayor prestigio ya exigen a los autores una declaración previa y por escrito al editor de cualquier conflicto posible (14). Además, existe el compromiso creciente de los editores de invitar a los autores para que, en el texto de la publicación, declaren la relación de todas las ayudas financieras recibidas. Y es probable que en un futuro no muy lejano estas exigencias se extiendan hacia otras áreas como la personal, la política, la académica o la religiosa, cuando sea el caso (15).

Pero la declaración previa de intereses económicos, en opinión de algunos, puede comprometer la viabilidad de determinadas investigaciones en su fase de ejecución. Por ejemplo, en el caso de los ensayos clínicos, algunos consideran imprescindible incluir los pactos económicos alcanzados con el promotor, en el texto que se facilita a los enfermos cuando se les invita a participar en la investigación (16). En la propia comunidad anglosajona la propuesta es objeto de numerosas controversias, quedando enfrentadas las posiciones de los representantes de los usuarios con la de algunos investigadores, sobre todo cuando fruto del contrato entre promotor e investigador se deriva la percepción directa y personal de incentivos económicos. Una reciente encuesta sobre ensayos posteriores a la comercialización (17) es extraordinariamente reveladora, mientras la mayoría de investigadores consideran aceptable recibir un emolumento específico por enfermo reclutado, la mayoría de enfermos encuestados consideran que esta percepción es inaceptable.

Los ensayos clínicos como paradigma de conflictos potenciales

Los ensayos clínicos son investigaciones imprescindibles para el desarrollo de medicamentos, productos e instrumentos sanitarios ya que, por ahora, no existen otras alternativas seguras y efectivas. Pero a su vez, los ensayos clínicos son un tipo de investigaciones que provocan con frecuencia circunstancias potencialmente conflictivas. Para realizar ensayos clínicos en España, la industria sanitaria debe recurrir a los centros públicos y atraer con diversos incentivos a los profesionales más competentes y más capaces para este tipo de investigación clínica (18). El problema del sistema sanitario español es que, para la retribución de sus profesionales, aún impera el salario homogéneo con independencia de su productividad y eficiencia. Podría afirmarse que estamos en una etapa previa a poder considerar la existencia propiamente dicha de conflictos de intereses, ya que la ineficiencia del sistema fomenta las prácticas sin transparencia. Ello es debido a la falta de sensibilidad y a la escasa organización de los aspectos administrativos y de gestión de la investigación clínica en el sistema asistencial sanitario.

Afortunadamente, con la promulgación del Real Decreto de Ensayos Clínicos de 1993 (19) se sientan las bases para normalizar y hacer transparentes las relaciones económicas entre los promotores de un ensayo y los centros sanitarios. Junto a esta norma, la mayor confianza hay que depositarla en la consolidación y en la experiencia que adquirirán los Comités Éticos de Investigación Clínica en España, unos órganos independientes que deben velar por la adecuación metodológica y ética de los ensayos clínicos y en cuya composición participan miembros ajenos a la profesión sanitaria. Los CEIC tienen algunas responsabilidades parciales en la prevención de estos conflictos, como evitar que determinados investigadores acumulen un número excesivo de ensayos bajo su responsabilidad o que debido a las contraprestaciones, los investigadores tengan un mayor celo para forzar la inclusión inadecuada de enfermos en un estudio. En cualquier caso, lo más importante es que desde los CEIC se promoverán valiosas reflexiones dirigidas al establecimiento consensuado de futuras normas de conducta.

¿Hacia un nuevo mundo feliz?

El debate sobre la bondad del reconocimiento y declaración de los conflictos de intereses no es ni mucho menos un asunto de consenso generalizado (20). Sobre todo al haberse concentrado excesivamente toda esta problemática en los aspectos monetarios de las relaciones de los científicos. En realidad, no existe ninguna investigación que no tenga patrocinador, ni ningún proyecto que se diseñe de forma absolutamente desinteresada. Incluso, las principales revistas de ciencia no existirían sino fuera por la publicidad que incluyen. En cuanto al promotor de un proyecto de investigación comercial, lo que verdaderamente le interesa es obtener un nuevo producto o instrumento con el que ocupar una cuota de mercado, amortizar la inversión realizada y conseguir los mayores beneficios económicos posibles. En la misma línea, lo que motiva al investigador clínico para la realización de ensayos clínicos, es la posibilidad de obtener unos incentivos personales y profesionales (18). Entre ellos destaca la obtención de reconocimiento y notoriedad en su sector profesional y la posibilidad de reunirse con colegas, viajar a reuniones internacionales y compartir con líderes científicos de la especialidad. A ello debe sumársele el reconocimiento que conlleva la publicación de los resultados en revistas científicas de gran difusión.

En definitiva, la promoción personal, la consecución de una carrera personal, la exposición favorable a la notoriedad en los medios de comunicación y el reconocimiento público son estímulos o móviles que pueden ser tanto o más tentadores que los incentivos económicos. Al fin y al cabo son la esencia de la carrera del investigador, basada en la obtención progresiva de un mayor prestigio, reputación y poder de investigación. Por lo tanto, es lógico que existan opiniones críticas ante un tratamiento reduccionista o peyorativo de los conflictos de intereses. Son opiniones críticas dirigidas a aquellos partidarios de un reglamentismo a ultranza, una posición paternalista que sólo considera aceptable las investigaciones realizadas por supuestos científicos anónimos, que no aceptan ascensos, cuyos proyectos de investigación no tienen ningún tipo de relaciones o que trabajan cobrando únicamente el salario mínimo. Unos supuestos científicos que ni existen ni se desean. Al contrario, las relaciones que desarrolla todo investigador son relaciones humanas, por lo tanto están plagadas de intereses, y en consecuencia aparecerán circunstancias en las que estos intereses entrarán en colisión. El análisis y gestión de los conflictos de intereses requiere enormes dosis de sentido común, cautela, diálogo y consenso entre todas las partes. Lo más importante es valorar si comprometen la integridad de la investigación y, muy especialmente si los intereses secundarios conculcan principios éticos fundamentales. Es probable que estemos ante un debate inagotable, sobre todo porque en el fondo todos nosotros tenemos la tendencia a pensar que no seremos nunca objeto de su influencia, y habitualmente no es así.

Nota: parte de este artículo se ha basado en otro texto anterior publicado en Medicina Clínica, 105 (1995) 174-179

Bibliografía

- 1.- Thompson DF: "Understanding financial conflicts of interest". New Engl J Med, 329(1993),573-576.
- 2.- Korenman SG: "Conflicts of interest and commercialization of research". Acad Med, 68(Suppl.3)(1993),S18-S22.
- 3.- Sykes R: "Innovation in the pharmaceutical industry". BMJ, 309(1994), 422-3.
- 4.- "American Federation for Clinical Research guidelines for avoiding conflict of interest". J Clin Res, 38(1990), 239-240.

- 5.- Mervis J: "Final rules put Universities in charge". *Science*, 269(1995), 294.
- 6.- Witt MD, Gostin LO: "Conflict of interest dilemmas in biomedical research". *JAMA*, 271(1994), 547-551.
- 7.- Relman AS: "Economic incentives in clinical investigation". *New Engl J Med*, 320(1989), 933-934.
- 8.- "PHS Grants Policy Statement, Revised". Washington, DC: US Public Health Service 1991. Dept. of Health and Human Services publication 82-50,000. (Véase el texto ulterior publicado oficialmente en el *Federal Register* de 11 de julio de 1995)
- 9.- "Request for comment on proposed guidelines for policies on conflicts of interest. NIH Guide to Grants and Contracts". Bethesda, MD:National Institutes of Health 1989;18(No.32):3-4. (La versión oficial corregida ha sido publicada en el *Federal Register* de 28 de junio de 1994)
- 10.- Harvard University, Faculty of Medicine. "Policy on conflicts of interest and commitment". Boston: Harvard Medical School, March 22, 1990.
- 11.- Council on Scientific Affairs and Council on Ethical and Judicial Affairs. American Medical Association. "Conflicts of interest in medical center/industry research relationships". *JAMA*, 263(1990), 2790-2793.
- 12.- Guidelines for dealing with faculty conflicts of commitment and conflicts of interest in research. *Acad Med*, 65(1990), 485-495.
- 13.- Gunsalus CK: "Institutional structure to ensure research integrity". *Acad Med*, 68(Suppl.3)(1993), S33-S38.
- 14.- International Committee of Medical Journal Editors: "Conflict of interest". *Lancet*, 341(1993), 742-743.
- 15.- Smith R: "Conflict of interest and the BMJ". *BMJ*, 308(1994), 4-5.
- 16.- Shimm DS, Spece RG: "Ethical issues and clinical trials". *Drugs*, 46(1993), 579-584.
- 17.- La Puma J, Stocking CB, Rhoades WD, Darling CM: "Financial ties as part of informed consent to postmarketing research. Attitudes of american doctors and patients". *BMJ*, 310(1995), 1660-1663.
- 18.- Stamler J: "Effective clinical trials investigators and adequate incentives". *Clin Pharmacol Ther*, 25(1979), 666-670.
- 19.- Ministerio de Sanidad y Consumo. "Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos". *BOE* de 13 de mayo de 1993;114:14346-64
- 20.- Rothman KJ: "Conflict of interest. The new McCarthyism in science". *JAMA*, 269(1993), 2782-2784.