

Editorial

CONFLICTO DE INTERESES EN LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

En los últimos años, ha habido preocupación creciente por la presencia de conflictos de interés que pueden influir el acto de prescribir, la adquisición de insumos médicos y también los resultados de la investigación. En el presente artículo, revisaremos la existencia de potenciales conflictos de interés en la investigación biomédica, los cuales pueden afectar tanto al investigador, como a la institución, a los sujetos de investigación y también a los editores de revistas biomédicas.

Definición de conflicto de interés: La Asociación de Sociedades Científicas-Médicas de Chile, ASOCI-MED, a la cual pertenece la Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología, define como conflicto de interés "a aquella condición donde un juicio o acción que debería estar determinado por un valor primario, definido por razones profesionales o éticas, podría estar o aparecer influido por un segundo interés" (1-3). En el caso de la investigación científica, se considera como conflicto de interés a aquellas condiciones en las cuales el juicio profesional que concierne al interés primario de la integridad científica, tiende a estar influenciado negativamente por un interés secundario, como pudiera ser el interés monetario.

Conflictos de interés del investigador y de la institución: Los investigadores están sujetos a diversas situaciones donde puede existir un conflicto de interés que haga que los resultados de sus trabajos estén o aparezcan estar subordinados a los intereses de terceros. Especialmente en la realización de investigación financiada por la industria, el investigador puede sentir la presión por reclutar a un cierto número de pacientes, puesto que recibe honorarios por cada voluntario que termina un protocolo; por tener que obtener resultados favorables o puede también ver coartada su libertad de publicar los resultados debido a las cláusulas de confidencialidad que impone el patrocinador. Asimismo, puede tener conflictos de interés de orden académico, por el deseo de obtener reconocimiento o progresión en su carrera profesional o sentir presión por sus jefes o empleadores para seguir publicando. Si bien es imposible pensar que estos conflictos no

estén presentes, una respuesta ética a ellos es la transparencia (4). Esta puede darse al inicio de la investigación, cuando el investigador comunica a su institución la existencia de potenciales conflictos; durante el proceso de investigación, cuando informa a los miembros del equipo y a los estudiantes a su cargo de la presencia de estos potenciales conflictos; y después que ésta ha terminado, al momento de enviar un trabajo a publicar (5). El revelar estos conflictos (ser dueños de patentes, percibir honorarios u otros beneficios por parte de la compañía que financia la investigación) es considerado una responsabilidad del investigador, puesto que permite que los revisores, los editores y también los potenciales lectores consideren que la postura del investigador puede haber sido modificada por sus vínculos con la industria. Asimismo, se considera un imperativo ético el que el participante de una investigación esté en conocimiento que el investigador recibe honorarios de parte del patrocinador. La omisión de estos potenciales conflictos – que más temprano que tarde igual terminan por ser revelados – determina que la fe pública en la ciencia también se vea comprometida.

Como ya mencionamos, entre las múltiples tensiones a las que se ve sometido el investigador de un estudio, está la de recibir honorarios por reclutar pacientes y también por conducir el estudio, cuestionándose su real independencia para ejercer simultáneamente el rol de médico tratante e investigador (6). Si bien el investigador clínico merece recibir justa remuneración por su trabajo, estos incentivos pueden originar conflictos de intereses reales o aparentes. Por ejemplo, al recibir un pago directo por enrolar, puede contribuir a que se haga una inadecuada representación de la verdadera naturaleza de la investigación, puede reclutar pacientes que no cumplan con todos los criterios de inclusión/exclusión señalados en el protocolo, o puede exponer a riesgos innecesarios al paciente al continuarlo en el estudio, aún cuando cumpla con algunos de los criterios de suspensión. Asimismo, la institución también está sujeta a potenciales conflictos, cuando investiga sobre dispositivos o productos médicos en los cuales tiene compromisos financieros.

El caso sin duda más paradigmático de omisión de potencial conflicto de interés en una investigación fue el de Jesse Gelsinger. En el año 1999, Gelsinger, un joven de 18 años, murió como consecuencias de su participación en un estudio Fase I de terapia génica, realizado en la Universidad de Pensilvania, Estados Unidos (7). En la investigación posterior, se descubrió que tanto el investigador como la institución tenían acciones e intereses en la empresa que fabricaba esta innovadora terapia, información que había sido omitida en el consentimiento informado presentado a Gelsinger y a sus padres. Como respuesta a esta desgracia, la Sociedad Americana de Terapia Génica adoptó como política, que todo investigador directamente involucrado en la selección de pacientes, en el proceso de obtención del consentimiento informado y/o en el manejo clínico del ensayo, no puede tener acciones en la empresa patrocinadora del estudio (7). Asimismo, la mayoría de los Comités de Ética tienen como norma el exigir en el documento de consentimiento informado que se explicita la existencia de potenciales conflictos de interés, como por ejemplo, que el investigador y/o la institución recibirán honorarios de parte del patrocinador del estudio.

Conflictos de interés del participante: Los participantes en una investigación, sean éstos voluntarios sanos o pacientes, también están sujetos a conflictos de interés que pueden alterar su voluntariedad para participar en un protocolo. Tal como lo señala Silversides (8), la mayoría de los avisos de reclutamiento para estudios en voluntarios sanos (estudios Fase I), apelan a los incentivos económicos en poblaciones vulnerables. A su vez, los participantes en estudios Fase II o III suelen ser personas que muchas veces han tenido poco éxito terapéutico con los tratamientos disponibles y ven en su participación en un nuevo estudio la única oportunidad de ganar acceso a terapia innovadora o, incluso, a cuidado médico. Si bien los pagos o compensaciones no son en sí malos, deben ser proporcionales a las molestias o riesgos y no deben constituir medidas de presión. Si el incentivo es muy importante, se puede vulnerar la seguridad del paciente, al verse éste tentado a ocultar información de que posee ciertos criterios de exclusión o que ha sido enrolado en otro estudio en fecha reciente y también puede verse vulnerada su real autonomía.

Conflicto de interés en los comités de ética en investigación (CEI): Al igual como ocurre en todo el ámbito de la investigación biomédica, los integrantes de los CEI también están expuestos a conflictos de interés que pueden influir en la decisión de aprobar o no un determinado proyecto. El interés primario de un CEI es el de asegurar los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos –sean éstos

sanos o enfermos – que participan en una investigación biomédica. Cualquier otro interés es secundario, pudiendo el miembro del CEI verse influido en sus decisiones por interés financiero, deseo de reconocimiento profesional, relaciones de amistad o familiares con el equipo investigador (9). Para cautelar la independencia de los integrantes del CEI, el Código de Regulaciones Federales y las normas de la mayoría de los CEI señalan que "...ningún CEI puede tener un miembro que participe en la reunión de aprobación inicial o en el proceso de revisión continua de un protocolo en el cual el miembro tenga un conflicto de interés". A pesar de estas normas y recomendaciones, un estudio reciente muestra que un 36% de los miembros de CEI de instituciones académicas había sostenido al menos una relación con la industria en el año anterior y, más preocupante, de éstos un 86% señalaba que nunca habían considerado que esta relación pudiera interferir con las decisiones que tomaban al interior del CEI (9). En todo caso, pareciera ser aconsejable no nombrar como integrante de un CEI a aquellos que frecuentemente participan como investigadores responsables de diversos protocolos o que tienen relaciones financieras o contractuales con patrocinadores de estudios clínicos que son revisados por el comité.

Conflicto de interés en las publicaciones biomédicas. Existe abundante evidencia que muestra que aquellos estudios que cuentan con patrocinio de la industria tienen resultados más favorables que aquellos que son financiados por fondos gubernamentales o académicos. Si bien no se ha demostrado que exista ocultamiento de la ocurrencia de efectos adversos, se ha observado que los autores que tienen financiamiento de la industria son más proclives a interpretar y concluir que una droga es segura, inclusive cuando los datos muestran que existe aumento en los eventos adversos producidos por el producto para el cual han obtenido patrocinio (10,11). Una de las formas que se han encontrado para hacer frente a los sesgos de publicación es el usar registro de los ensayos clínicos, de modo tal de evitar que sólo aquellos con resultados favorables lleguen a publicarse. Sin embargo, esta única medida parece ser insuficiente, tal como lo mostró un trabajo reciente, que evaluó de qué manera el registro previo de los estudios disminuía los sesgos de publicación (12).

Recomendaciones: Tal como lo menciona Groeger, la integridad en la investigación científica se funda en el desarrollo de un sistema transparente para "identificar, minimizar y manejar conflictos", sin que esto signifique extinguir la curiosidad científica de los investigadores o alterar las justas recompensas

financieras y personales relacionadas con su trabajo (7). Es necesario dejar en claro que si bien la mayoría de las veces asociamos a conflictos de interés con un interés secundario primariamente financiero, el conflicto también se puede producir por otras razones, tales como relaciones personales, rivalidad académica, o deseos de desarrollo profesional (2). Por otra parte, la existencia de conflictos de interés en la investigación biomédica es una realidad cada día más frecuente, especialmente debido a que el número de relaciones entre investigadores e industria ha experimentado un aumento explosivo. Así, parece difícil llegar a suprimirlos. En consecuencia, se han sugerido diversas formas para controlarlos:

1. Declarar públicamente la existencia de potenciales conflictos, tanto en el consentimiento informado como en las actividades docentes, presentaciones o publicaciones.
2. Solicitar que el ensayo clínico tenga un monitoreo independiente de datos.
3. Suspender las relaciones económicas que crean conflictos reales o potenciales, que ponen en riesgo la independencia del investigador.
4. La FDA (Food and Drug Administration) exige que al momento del registro de un producto, se revele todo tipo de arreglos financieros entre el patrocinador y el investigador clínico, que puedan ser interpretados como incentivos vinculados a resultados favorables o que sean de un monto importante.
5. Se ha sugerido que cada institución tenga un comité para el manejo de los conflictos de interés, independiente de los CEI, lo que no siempre es factible de hacer cuando los CEI no son institucionales.

Dra. Sofía P. Salas.
Directora Escuela de Medicina.
Universidad Diego Portales.

REFERENCIAS

1. Heerlein A. Recomendaciones para un control de los conflictos de interés en medicina. *Rev Chil Neuro-Psiquiatr* 2005;43: 83-7.
2. Recomendaciones para un control de los conflictos de interés en medicina. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2004;69:407-10.
3. Salas SP. Recomendaciones de la Asociación Americana de Escuelas de Medicina al apoyo de la industria a la educación médica. *Rev Med Chil* 2008;136:1085-6.
4. Krinsky S. The ethical and legal foundations of scientific "conflict of interest". Publicado en *Law and ethics in biomedical research*. Editado por T. Lemmens y D.R. Waring. 2006, University of Toronto Press Incorporated, Toronto.
5. Boyd EA, Bero LA. Defining financial conflicts and managing research relationships: an analysis of university conflict of interest committee decisions. *Sci Eng Ethics* 2007;13:415-35.
6. Puttagunta PS, Caulfield TA, Griener G. Conflict of interest in clinical research: direct payment to the investigators for finding human subjects and health information. *Health Law Rev* 2002;10:30-2.
7. Groeger JS, Barnes M. Conflict of interest in human subjects research. *Crit Care Med* 2003;31:S137-42.
8. Silversides A. Clinical trials: chasing recruits. *CMAJ* 2009;180:375-8.
9. Campbell EG, Weissman JS, Vogeli C, Clarridge BR, Abraham M, Marder JE, Koski G. Financial relationships between institutional review board members and industry. *N Engl J Med* 2006;355:2321-9.
10. Golder S, Loke YK. Is there evidence for biased reporting of published adverse effects data in pharmaceutical industry-funded studies? *Br J Clin Pharmacol* 2008;66:767-73.
11. Sismondo S. Pharmaceutical company funding and its consequences: a qualitative systematic review. *Contemp Clin Trials* 2008;29:109-13.
12. Rasmussen N, Lee K, Bero L. Association of trial registration with the results and conclusions of published trials of new oncology drugs. *Trials* 2009;10:116. Hallado en: <http://www.trialsjournal.com/content/pdf/1745-6215-10-116.pdf>