

La declaración del conflicto de intereses en las publicaciones científicas. ¿Tiempo para las luces y los taquígrafos en la trastienda de la investigación financiada por la industria?

S. Peiró* / A. García-Altés** / R. Meneu* / J. Librero* / E. Bernal*

*Fundación Instituto de Investigación en Servicios de Salud.

**Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques.

Correspondencia: Salvador Peiró. Fundación Instituto de Investigación en Servicios de Salud. María Beneyto 2, 10. 46008 Valencia.

El artículo ha contado con una ayuda financiera, destinada a la adquisición de bibliografía, de la Fundación Instituto de Investigación en Servicios de Salud.

Recibido: 16 de mayo de 2000

Aceptado: 24 de julio de 2000

Resumen

El término conflicto de intereses se aplica, entre otras, a aquellas situaciones en que la validez e integridad de la investigación puede estar influida por un interés secundario, típicamente un beneficio económico, pero también un posicionamiento ideológico u otros intereses personales o profesionales. En este trabajo se describen y discuten algunas de las formas de conflicto de intereses —particularmente el relacionado con la publicación de trabajos de investigación clínica y epidemiológica financiados por la industria— y los intentos de regulación de este problema por parte de las revistas médicas, incluyendo referencias a la situación en España.

El conflicto de interés no es sinónimo de fraude científico ni malpraxis en investigación, pero en la literatura médica existe suficiente evidencia para considerarlo una importante fuente de sesgos. La forma usual de enfrentar el conflicto de intereses es hacerlos públicos, de forma que los lectores puedan juzgar por sí mismos su importancia. Las políticas editoriales de las revistas españolas se hallan, en general, lejos de darle importancia al conflicto de intereses, aspecto que podría favorecer una actitud de los investigadores —para mantener la financiación u obtener nuevos contratos— innecesariamente supeditada a los intereses de las empresas.

Palabras clave: Conflicto de intereses. Financiación de la investigación. Sesgo de publicación.

Abstract

The term conflict of interests is applied to those situations in which the research validity and integrity may be influenced by a secondary interest, typically an economic benefit, but also an ideological, personal or professional interest. In this work we describe some ways of conflict of interests —particularly those related with the publication of clinical and epidemiological research supported by the industry— and the regulation of this problem from medical journals, including references to the situation in Spain.

The conflict of interest is not synonymous of scientific fraud neither malpraxis in research, but in the medical literature there exists enough evidence to consider it as an important source of biases. The usual form of facing the conflict of interests is to make it public, so that readers can judge its importance. The editorial policies of the Spanish journals are, in general, far from giving importance to this problem, an aspect which could favor an attitude of the investigators, to maintain funding or to obtain new contracts, unnecessarily subordinated to the interests of the companies.

Key words: Conflict of interest. Research support. Publication bias.

El conflicto de intereses en las publicaciones científicas

El término conflicto de intereses —en clínica o en investigación— se aplica a aquellas situaciones en las que el juicio profesional sobre un interés primario —el bienestar del paciente para los clínicos, la validez de la investigación para los investiga-

dores— puede estar influido por un interés secundario¹, típicamente un beneficio económico pero también un posicionamiento ideológico u otros intereses personales o profesionales. El interés primario viene definido por las obligaciones profesionales que, aunque su contenido concreto también puede ser objeto de controversia, deberían ser la primera consideración en la toma decisiones profesionales; en su formulación más

general, quedan configuradas como el bienestar del paciente (en clínica) o la integridad de la investigación, incluyendo su publicación.

El interés secundario no tiene porqué ser ilegítimo, e incluso puede ser deseable; lo que se cuestiona es el peso relativo de estos intereses respecto al interés primordial. La presencia de conflicto de intereses, por tanto, no puede utilizarse para juzgar —o prejuzgar— la honestidad de un investigador o la validez científica de un trabajo; simplemente plantea el problema de cómo se han manejado los intereses en competencia para que el interés primario no se vea influido inadecuadamente por el secundario. Por ello, los intentos de regular el conflicto de intereses en las publicaciones científicas no intentan tanto eliminar los beneficios financieros, las posiciones ideológicas o los deseos de prestigio profesional, como procurar que estas circunstancias no predominen sobre el interés primario y, en todo caso, aportar transparencia para que los lectores puedan juzgar por sí mismos la situación.

El objetivo de este trabajo es describir y discutir algunas de las formas de conflicto de intereses —particularmente el relacionado con la publicación de trabajos de investigación clínica y epidemiológica financiados por la industria— y los intentos de regulación de este problema por parte de las revistas médicas, incluyendo referencias a la situación en España.

Evidencias sobre conflicto de intereses en las publicaciones científicas

La existencia de sesgo de publicación en la investigación clínica es conocida. Los estudios con resultados estadísticamente significativos tienen mayor probabilidad de ser publicados que aquellos que no encuentran diferencias entre los grupos de estudio. Del mismo modo, también tienen una mayor probabilidad de ser presentados en un mayor número de publicaciones y congresos, y de ser publicados en revistas con un alto factor de impacto. La mayor probabilidad de publicación también se asocia con la importancia de los resultados obtenidos y con el tamaño de la muestra utilizada. Esto hace necesario que las conclusiones derivadas de los estudios de revisión deban interpretarse con precaución, especialmente las provenientes de estudios observacionales²⁻⁴. Por otra parte, la no publicación de resultados de ensayos clínicos supone otra fuente importante de sesgo en la literatura médica sobre la efectividad de los tratamientos⁵⁻⁸, que ha sido calificada de malpraxis científica⁹.

Aunque el sesgo de publicación no es un problema exclusivo de los trabajos financiados por la industria, se ha señalado que los resúmenes a congresos fi-

nanciados por las compañías farmacéuticas son publicados en suplementos de revistas científicas sin haber pasado por un proceso de revisión por pares¹⁰ y, aunque su calidad y relevancia clínica son similares a los de otros congresos, tienen una mayor tendencia a presentar resultados favorables a la industria farmacéutica¹¹. Este hecho también se ha demostrado para los estudios de revisión, magnificándose los resultados favorables cuando los autores eran miembros de la empresa cuyos productos se analizaban, singularmente en el caso de las tabacaleras¹²⁻¹⁵, pero también en otros estudios². Además, la investigación financiada por la industria farmacéutica se ha asociado a una menor tasa de publicación^{16,17} y a una publicación parcial de los resultados⁹ y, de hecho, muchos ensayos clínicos utilizados por la industria farmacéutica para obtener las licencias de comercialización de medicamentos no han sido publicados nunca^{5,6,18}.

Los intereses comerciales y la propiedad intelectual son los principales argumentos para la no publicación de los estudios clínicos financiados por la industria^{7,8,19}. En particular, la industria farmacéutica puede tener escaso interés en publicar los resultados de estudios con resultados desfavorables a sus productos^{20,21} y, ocasionalmente, se han descrito casos en que la industria farmacéutica ha intentado bloquear o retrasar la publicación de investigaciones²²⁻²³. También se ha demostrado una relación positiva y estadísticamente significativa entre la fuente de financiación y el resultado de los ensayos clínicos²⁴⁻²⁶, siendo excepcionales los ensayos financiados por la industria farmacéutica que favorecen la terapia tradicional frente a las nuevas terapias. Bero y Rennie²⁷ han descrito los métodos utilizados por las compañías farmacéuticas para obtener estos resultados favorables, incluyendo la selección de poblaciones específicas o la comparación con productos de la competencia utilizados de forma inadecuada. Otros autores —especialmente al analizar la calidad de los trabajos incluidos en revisiones sistemáticas— han evidenciado la utilización de estos mecanismos, habiéndose señalado que poco más del 2% de los pacientes incluidos en ensayos de anti-inflamatorios no esteroideos eran mayores de 65 años²⁸, o que en el 48% de estos ensayos la dosis del fármaco de la compañía patrocinadora era mayor que la del producto de la competencia comparado²⁵. También se ha señalado que en diversos ensayos patrocinados que comparaban flucanazol con anfotericina B, esta última se administró oralmente, vía por la que se absorbe muy pobremente²⁹. Estos mecanismos también se han descrito para los estudios sobre los efectos del tabaco en fumadores pasivos^{13,15} y los estudios de evaluación económica³⁰. Igualmente, varios autores sugieren que la propia elección de los temas a estudiar (fármacos frente a otras posibles alternativas) puede ser otra importante fuente de sesgos^{31,32}.

Algunos casos conocidos de conflicto de intereses

Algunos casos de conflicto de interés rayan la anécdota. Por ejemplo, Maddox, el editor de *Nature*, al relatar su experiencia personal, cuenta cómo un revisor envió a la revista su opinión de que un artículo debía ser rechazado, junto a un trabajo propio sobre el mismo tema cuya publicación, sugería, sería preferible para la revista³³. Las experiencias que se resumen a continuación, sin embargo, señalan la presencia de situaciones en las que el conflicto de intereses muestra su cara más negativa y, además, evidencian algunos métodos —contratos de resultados, con reserva del derecho de aprobar la publicación o de retener información, envíos de cartas de respuesta, intentos de evitar la publicación y otros— que sugieren que las relaciones entre la industria y la investigación están extraordinariamente mediatizadas por intereses comerciales.

Uno de los casos más conocidos ve la luz en 1997 cuando el *Journal of the American Medical Association* (JAMA) publica un estudio sobre la bioequivalencia de un preparado de marca y varios genéricos de levotiroxina³⁴. Al margen de demostrar la bioequivalencia de los productos analizados, el artículo tenía la peculiaridad de que el estudio, encargado por el fabricante del producto de marca en 1987, se había finalizado en 1990, que JAMA había aceptado el manuscrito para su publicación en 1994 pero tuvo que retrasarla tras un requerimiento legal de la compañía fabricante, y que el trabajo había sido previamente publicado... por otros autores en otra revista. En el editorial que acompañaba la publicación²² se describían las artimañas que el fabricante del producto había utilizado para evitar la publicación del trabajo, basándose principalmente en un contrato de investigación que retenía los derechos sobre la información derivada del estudio. Miembros de la compañía reanalizaron y publicaron el estudio —sin citar a los autores reales y en una revista recién creada de cuyo Consejo Editorial formaban parte— ofreciendo resultados opuestos a los del estudio original³⁵. La publicación de un artículo periodístico en *The Wall Street Journal*, seguida de la intervención de la *Food and Drug Administration* (FDA), permitió desbloquear la publicación del trabajo original... ¡con 7 años de retraso! Hasta qué punto la situación era un caso aislado podía intuirse en otro trabajo publicado coetáneamente: de los 2.100 investigadores en ciencias de la salud que respondieron a un cuestionario, 410 relataban retrasos superiores a 6 meses en la publicación de sus trabajos, y de éstos el 28% lo atribuían a intentos de «retrasar la publicación de resultados no deseados»³⁶.

Otro conocido caso se inicia en 1995 cuando la presentación en un congreso de cardiología de un estudio de casos y controles que cuestionaba la seguridad de

los antagonistas del calcio, posteriormente publicado³⁷, desató un importante debate en la literatura médica y en los medios de comunicación. Un par de años después, su autor relataba²³ las presiones recibidas de la industria farmacéutica, incluyendo requerimientos abusivos de información y de re-análisis del estudio que llegaron a ocupar la mayor parte de su tiempo, editoriales y cartas cuestionando su honestidad y la integridad y validez de su trabajo en múltiples revistas, así como la distribución masiva de cartas a los clínicos criticando el estudio remitidas por un reconocido experto en hipertensión... pero financiadas por una compañía farmacéutica sin que esto constara en el envío³⁸. En el artículo se relata también cómo el fabricante intentó localizar la revista a la que se había remitido el trabajo para evitar su publicación. Las publicaciones que polemizaron en este tema fueron analizadas posteriormente³⁹: el 90% de los autores favorables a los calcio-antagonistas tenían relaciones financieras con la industria farmacéutica, por sólo el 60% de los que se mostraron neutrales y el 37% de los críticos y, aunque el 63% de los autores mantenía relaciones financieras con algún fabricante de calcio-antagonistas o productos competidores, sólo 2 de los 70 artículos analizados incluían una cláusula señalando la presencia de un potencial conflicto de intereses, pese a que esta cláusula está recogida desde 1993 en las Normas de Vancouver⁴⁰.

Otro ejemplo es la reciente descripción de una nueva enfermedad laboral atribuida a la exposición a fibras de nilón en la industria textil⁴¹. La historia de este trabajo incluye desde los intentos de bloquear su publicación por parte de la empresa textil donde se realizó y de la universidad y el hospital del que dependía la unidad de salud laboral (para evitar ser demandados por la empresa textil, basándose en una discutible⁴² cláusula contractual de confidencialidad de la información), a una presentación suavizada de los resultados en un congreso que fue seguida de una campaña profesional de apoyo del grupo investigador y que desembocó en el cierre de la unidad de salud laboral y la no renovación del contrato del investigador principal del proyecto. Los detalles de esta turbulenta pugna de intereses, en la que también intervienen sindicatos y la administración laboral, se relatan en un trabajo de los propios investigadores y un artículo periodístico^{43,44}, y se producen mientras miles de trabajadores están expuestos a un riesgo que los propios estudios sugieren prevenible mediante una reducción de la exposición ocupacional al nilón. La elección de los investigadores entre el interés principal (la salud de las personas y la integridad de la investigación) y los secundarios (beneficios de las empresas, posibilidad de demandas legales y despidos) tiene la virtud de recordar que la epidemiología es, todavía e incluso en aspectos de investigación, una actividad social⁴⁵.

La deferiprona, un quelante para la sobrecarga fé-

rica de la talasemia⁴⁶ también fue objeto de gran controversia. Tras prometedores resultados en trabajos preliminares, la aparición de efectos adversos y la pérdida de efectividad en el tratamiento a largo plazo llevó a los investigadores a un cambio —no autorizado por los fabricantes y financiadores del ensayo— en el formulario de consentimiento informado que desembocó en la prohibición de publicaciones —otra vez en base a una cláusula confidencial del contrato de financiación del ensayo— y a una demanda legal por incumplimiento de contrato cuando los investigadores hicieron públicos sus resultados en un congreso de hematología y en un trabajo de revisión⁴⁷. Pese a que la compañía farmacéutica cerró prematuramente el ensayo, llegando a confiscar las muestras de fármaco existentes en el hospital, y retiró a la investigadora principal de otros ensayos, los resultados definitivos fueron publicados confirmando la pérdida de eficacia del fármaco a largo plazo y abriendo dudas sobre su seguridad⁴⁸.

Otro caso de interés afecta a un ensayo clínico para valorar la eficacia de determinados preparados de zinc en el resfriado común⁴⁹, cuyos autores compraron acciones de la compañía fabricante del producto tras conocer que reducía en un 40% la duración del resfriado y previamente a la publicación de los resultados. Las acciones del fabricante experimentaron una importante subida en bolsa tras la publicación del trabajo, originándose una fuerte polémica al conocerse los hechos. Aunque este uso de información privilegiada —si no se pertenece a la plantilla de la compañía en cuestión— no es ilegal en Estados Unidos, sí es de dudosa ética⁵⁰, hasta el punto que muchos acuerdos de investigación cooperativa prohíben la compra de acciones —o la realización de consultorías— de las compañías cuyos productos se analizan hasta la publicación de los resultados⁵¹. Hay que señalar que los autores habían facilitado esta información a la revista, pero los editores no consideraron de interés su publicación⁵². En la posterior polémica se evidenciaron defectos en la realización del «ciego»^{53,54} que, aunque no era obvio cómo afectaban los resultados, sí ponían en entredicho la efectividad del fármaco^{55,56}.

El complejo y difícil mundo de las relaciones entre industria y ciencia

Diversos trabajos han analizado en los últimos años el complejo mundo de las relaciones entre la industria y las instituciones académicas u otros centros de investigación⁵⁷⁻⁶⁴, y a nadie se le escapa que la industria farmacéutica es una de las principales fuentes de financiación de la investigación, con una inversión anual

en ensayos clínicos de 6.000 millones de dólares, de los que más del 50% se gastan en Estados Unidos, país en que la industria farmacéutica financia el 70% de la inversión global en estudios clínicos⁶⁴. Tampoco puede olvidarse la cantidad —y calidad— de los investigadores que trabajan en —y para— estas industrias. De hecho, buena parte de los principales expertos en muchas áreas de las ciencias de la salud —incluyendo un buen número de premios Nobel— están incorporados a las plantillas de estas industrias y gran parte de los avances científicos salen de estos centros. Por tanto, el problema para la comunidad científica —y la sociedad— no se plantea en términos de excluir —o considerar sospechosa— la investigación que proviene de estas fuentes. Obviamente, tampoco se intenta cuestionar los beneficios que derivan del esfuerzo inversor e investigador de estos centros. El problema real es cómo conseguir que los intereses primarios para el colectivo científico, sanitario y para la sociedad (el incremento del conocimiento científico y el bienestar de las personas) no se vean burlados por los intereses comerciales de las empresas o de los investigadores que, por legítimos que sean, no deberían predominar sobre los anteriores, situación no tan ajena al mundo actual como muestran los casos relatados en el apartado anterior.

Los mecanismos que subyacen en el conflicto de intereses, y que pueden acabar sesgando los resultados de investigación, son un fenómeno complejo y muy poco estudiado aunque, en principio, no serían tan diferentes de los mejor estudiados efectos de los incentivos económicos sobre los médicos asistenciales⁶⁵⁻⁶⁸. En el apartado anterior se han mostrado algunos mecanismos utilizados por la industria para controlar la publicación de resultados de investigación. El primero parece estar conformado por las cláusulas contractuales de reserva de derechos de publicación^{64,69}. Aunque existe escasa información sobre el tema, en una reciente entrevista el responsable del comité de investigación patrocinada del Massachusetts General Hospital cifraba entre el 30% y 50% los contratos que debían ser renegociados por la existencia de cláusulas inaceptables de control de publicaciones⁶⁴. Dadas las restricciones que muchas revistas ponen a la publicación de investigaciones que incluyen este tipo de cláusulas en sus contratos de financiación —aspecto lógico ya que sugieren la presencia de un importante sesgo de publicación— actualmente parecen estar desplazándose hacia cláusulas confidenciales y fórmulas jurídicamente complejas que admiten la libertad de publicación... pero no el uso de la información del estudio^{70,71}. En otras ocasiones, estas cláusulas incluyen solamente derechos de revisión que eternizan el envío del trabajo para su publicación⁶⁴.

Otros mecanismos utilizados son la descalificación de los trabajos con resultados no favorables median-

te cartas u otras publicaciones, escritas por personal de la propia industria o investigadores afines, así como la intimidación directa mediante requerimientos legales de información, denuncias en los tribunales, exclusión de estudios y similares. Se deja fuera de este campo la contratación de autores fantasma para realizar editoriales o revisiones que serán firmados por renombrados especialistas^{72,73} dado que este mecanismo, aunque implica un sesgo de publicación, se halla más cerca del fraude científico que del conflicto de intereses.

Sin embargo, lo más probable es que los mecanismos básicos a través de los que el conflicto de intereses sesga los resultados sean tan simples como la selección inicial de investigadores previamente favorables a los productos de la compañía⁶⁴, los deseos de los investigadores de conservar un financiador que permita algún beneficio extra o la supervivencia de algunos becarios de investigación, así como el afán por investigar y publicar, aspecto que —a poco que el trabajo tenga una mínima envergadura— requiere un volumen de fondos no siempre fácil de obtener en las convocatorias de ayudas públicas de investigación.

Un reciente informe señala un importante cambio en las fórmulas de diseño y desarrollo de los ensayos clínicos financiados por la industria, que están pasando desde los centros universitarios a empresas especializadas en la realización de ensayos. De hecho, mientras que en 1991 el 80% de los fondos de la industria destinados a realizar ensayos clínicos, en Estados Unidos, se canalizaban hacia centros académicos, esta cifra representaba sólo el 40% en 1998⁶⁴. Estas empresas, parecen realizar los ensayos de forma más ágil y menos costosa que los hospitales universitarios, pero también parecen más dóciles a las imposiciones contractuales y a los intereses comerciales, estando más interesados en los beneficios económicos y en mantener a sus clientes que en la publicación científica y en la integridad de la investigación⁶⁴. Un efecto secundario de esta nueva situación es que los centros académicos están suavizando sus protocolos de regulación de relaciones con la industria para poder competir con estas empresas por los fondos de la industria⁷⁴.

Para finalizar este apartado, cabe señalar que, aunque en los trabajos de salud pública y administración de servicios de salud están mucho menos vinculados a la financiación por la industria farmacéutica que los de investigación clínica, probablemente también existen importantes conflictos de intereses en este campo. Al margen de los ya comentados estudios sobre el tabaquismo¹²⁻¹⁵, parte de los estudios sobre efectos para la salud de los campos electromagnéticos, determinados contaminantes, vacunas y calendarios vacunales, epidemiología de la infertilidad, bondades del vino y algunos otros alcoholes, aceites vegetales y dieta mediterránea y probablemente muchos otros, están fi-

nanciados por industrias concretas con intereses concretos. Tampoco es infrecuente que la industria farmacéutica patrocine estudios de costes de algún problema de salud coincidiendo con el lanzamiento de algún producto específico. Sin embargo, y salvo para el tabaquismo, no hemos hallado trabajos que evidencien este problema.

Regulación del conflicto de intereses

Las publicaciones científicas han adoptado diversas medidas para controlar el sesgo introducido por los financiadores de la investigación. El NEJM fue la revista pionera en establecer, en 1984, una política editorial respecto al conflicto de intereses, limitada inicialmente a su declaración⁷⁵. En 1990 esta política se extiende para distinguir entre artículos originales —para los que se mantiene la política previa al considerar que el proceso de revisión permite identificar los posibles sesgos— y los editoriales y artículos de revisión, para los que se adopta la política de no permitir su publicación cuando los autores tienen intereses financieros (a favor o en contra) en el tema revisado⁷⁶. El NEJM reconocía que esta política excluiría de editoriales y revisiones a reconocidos expertos de intachable integridad, pero consideraba que cuando se utilizan los juicios subjetivos para seleccionar e interpretar la información por autores que tienen intereses específicos en un campo, crecen las dudas sobre su objetividad sin que los lectores dispongan de suficientes datos para su valoración. En 1993 el *International Committee of Medical Journal Editors* adoptó un criterio común respecto a los autores, revisores y los propios editores de revistas, responsabilizándolos de comunicar a la revista cualquier posible conflicto de intereses en relación con los manuscritos, dejando en manos de los editores juzgar si esta información debía constar o no en la publicación, con excepción de la ayuda financiera que debería constar siempre⁴⁰. El acuerdo definía la presencia de potencial conflicto de intereses en un manuscrito «cuando un participante en el proceso de revisión o publicación —autores, revisores y editores— mantiene alguna actividad que podría influir inadecuadamente sobre su objetividad, se produzca o no en la práctica esta influencia», extendiendo la política editorial a todo el proceso de publicación, y admitía, pero no generalizaba, la política del NEJM respecto a editoriales y revisiones. Poco después, el *British Medical Journal*, que había suscrito el acuerdo del *International Committee of Medical Journal Editors*, anunció un refuerzo de su política al respecto, aun enfatizando que el conflicto de interés es una condición y no necesariamente un comportamiento⁷⁷.

La polémica generada por un editorial del NEJM, que

minimizaba los efectos adversos de la fenfluramina⁷⁸⁻⁸¹, reforzó la postura de publicar las fuentes de financiación, si bien algunos editores se opusieron frontalmente a esta política^{82,83}. De hecho, el editorial había sido escrito por un investigador previamente contratado por el fabricante para defender el fármaco en el proceso de autorización por la FDA, información que no fue declarada en la cláusula de conflicto de intereses por un malentendido entre el editorialista y los editores del NEJM.

Junto a estas políticas, algunos autores han propuesto recomendaciones para evitar la publicación sesgada de los resultados³⁰ y algunas revistas científicas han optado por no publicar los estudios financiados por la industria tabacalera⁸⁴. Otras, recomiendan que los resultados de los ensayos clínicos se difundan bajo criterios de calidad, como los definidos por el grupo CONSORT⁸⁵ y se ha renovado la recomendación de registrar los ensayos clínicos⁸⁶ (algunas compañías han mostrado su intención de acogerse a esta fórmula⁸⁷), e incluso la publicación de los protocolos de los ensayos clínicos⁸⁸, así como que se permita el acceso a las bases de datos originales⁸⁹.

También para los estudios de evaluación económica se ha señalado la presencia de conflicto de intereses y la diversidad de políticas editoriales⁹⁰⁻⁹². Algunas revistas han optado por el desarrollo y uso de guías metodológicas estandarizadas para su elaboración y revisión⁹³, así como un conjunto de recomendaciones para evitar el conflicto de interés⁹⁴ y, en algún caso, se ha propuesto una revisión diferente de los estudios realizados por la industria, consultores privados sin afiliación académica, académicos contratados por la industria y académicos completamente independientes⁹⁵. No obstante, la utilidad de las guías es muy discutida^{96,97} en un tipo de trabajos cuyos resultados dependen del modelo y las alternativas elegidas, aspectos que hacen muy difícil su evaluación, máxime cuando los estudios de evaluación económica suelen ser desarrollados desde los departamentos de publicidad de la industria farmacéutica, antes que desde los de investigación. Por ello otras revistas han optado por políticas más restrictivas respecto a este tipo de estudios. Así, el NEJM y el *Medical Decision Making*^{98,99} exigen que en las evaluaciones económicas financiadas por la industria los fondos se hayan canalizado a través de una institución sin ánimo de lucro, que no exista pago directo a los investigadores, que las cláusulas del contrato garanticen expresamente la independencia de éstos en el diseño, interpretación, publicación y control de los datos, y que contenga una exposición que permita valorar todas las asunciones del modelo.

Aunque ya en 1995 el Departamento de Sanidad de Estados Unidos desarrolló una serie de criterios para regular el conflicto de intereses en la investigación financiada por los *Public Health Service*¹⁰⁰, no es hasta

muy recientemente que la FDA ha comenzado a exigir de los solicitantes de autorizaciones para la comercialización de medicamentos que el dossier de registro incluya información sobre los acuerdos e intereses financieros que los investigadores clínicos tengan con la empresa, incluyendo a los investigadores residentes en otros países¹⁰¹. Esta nueva norma implica que los investigadores españoles que participen en ensayos clínicos de fármacos que se pretendan comercializar en Estados Unidos deberán cumplimentar formularios sobre posible conflicto de intereses¹⁰².

Los problemas de la transparencia: juzgar los trabajos o juzgar a los autores

Las políticas de declaración del conflicto de intereses o de exclusión de autores en algunos tipos de artículo tampoco están exentas de problemas y efectos adversos. Rothman se ha opuesto en numerosas ocasiones a estas políticas editoriales^{82,103,104}, señalando que se trata de una forma de censura —McCartismo, en sus propios términos¹⁰⁴— que pretende juzgar a los autores antes que la calidad científica de sus trabajos. Los argumentos de Rothman en esta línea incluyen: 1) la frase «conflicto de intereses» tiene una connotación peyorativa que sugiere a los lectores un mayor riesgo de «sesgo» con independencia de que este sesgo exista o no; 2) las cláusulas de conflicto de intereses marcarían como trabajos posiblemente sesgados —falsos positivos— muchos trabajos bien realizados; 3) el conflicto de intereses no se refiere al fraude deliberado sino a un «sesgo sutil» e «inconsciente» del que los autores son «acusados» sin que, por las propias características de este sesgo intangible, puedan defenderse; 4) la objetividad en la ciencia se basa en la libre discusión antes que en la «sospecha»; 5) la «censura» respecto a los autores con «intereses» en algún campo impediría el conocimiento de trabajos de autores relevantes; 6) los lectores sólo pueden usar esta información para adoptar una actitud escéptica hacia los trabajos de investigación, no basada en el trabajo sino en la cláusula de potencial conflicto de intereses; 7) juzgar a los autores basándose en las fuentes de financiación es un comportamiento no ético; y 8) el conflicto de intereses no se limita a la financiación, sino que está ampliamente difundido y la aplicación generalizada de las cláusulas de declaración obligaría ocasionalmente a los autores a hacer públicas sus orientaciones políticas, religiosas o sexuales (Rothman utiliza los ejemplos de un homosexual estudiando comportamientos homosexuales o un adventista estudiando los efectos del alcohol).

Estas argumentaciones son relevantes ya que afectan a aspectos básicos del debate científico, por lo que

no deberían dejar de tenerse en cuenta. Subyace en ellas la idea de que los trabajos científicos pueden — y deben— ser valorados en sí mismos y, en el fondo, el «conflicto de intereses» sólo sería un reflejo del fraude científico (cuando el investigador deliberadamente altera su trabajo para favorecer un resultado concreto) o la incompetencia, tanto de los autores como — y sobre todo— de los procesos de revisión por expertos en las revistas científicas que permitirían la publicación de trabajos de calidad cuestionable. En cierto modo, el material y método de un trabajo no es más que la explicación de cómo los autores han lidiado con los posibles sesgos que podrían afectar a la validez de sus resultados y, si existiera un sesgo de conflicto de intereses más allá de los aspectos valorables por los revisores, habría que pedir a los autores que explicaran —también en el material y métodos— qué medidas adoptaron para evitar que los intereses del financiador influyeran en el interés principal de la investigación.

Aunque no se han hallado estudios al respecto, probablemente Rothman tiene razón en que buena parte de los «sesgos» realmente introducidos en muchos trabajos científicos habrían podido ser evitados por un proceso de revisión más depurado. Algunas expresiones del tipo «*redujo la incidencia de fracturas clínicas desde 312 en el grupo placebo a 272 en el grupo intervención, aunque no de forma significativa*»¹⁰⁵, que en lenguaje científico habría que leer simplemente como «no se hallaron diferencias significativas», sólo son explicables por un proceso de revisión defectuoso. Y el hecho de que la publicación del trabajo citado incluyera una cláusula de conflicto de intereses señalando que «el ensayo clínico fue financiado por el fabricante del fármaco, con la participación de miembros de la compañía en el grupo investigador, y que los borradores de las publicaciones fueron revisados —previamente a su remisión— por personal de la industria, tras lo que se introdujeron cambios», no exonera a los revisores de evitar una redacción favorable a la efectividad del fármaco no soportada por los resultados.

Pero en otras ocasiones la situación no es tan obvia. Por ejemplo, en los trabajos de revisión, editoriales, cartas, evaluaciones económicas y algunas partes de la discusión de los resultados de los ensayos clínicos, especialmente las que tienen que interpretar la relevancia de los resultados obtenidos a la luz de la información pre-existente, la posibilidad de diferentes interpretaciones es obvia. Esto mismo sucede cuando se interpretan los resultados de algunos diseños más débiles —y difíciles de interpretar— que el ensayo clínico. Y es aquí —antes que en el material y método— donde funcionan los mecanismos «sutiles» del conflicto de intereses.

Obviamente la regulación del conflicto de intereses adoptada por los editores de revistas médicas, y es-

pecialmente por el NEJM, no es la única opción posible y el debate abierto sería preferible a informaciones poco interpretables como las cláusulas de conflicto de intereses. Tampoco están reñidos. En todo caso, un requisito esencial para que la política de transparencia en la financiación ayuden a mejorar el juicio de los lectores —y no a crear nuevos problemas— es que todos comprendan que la existencia de conflicto de intereses es, como señalaba Rothman, una situación usual en investigación que no tiene connotaciones peyorativas. Y que su publicidad, antes que un aviso a los navegantes de que el trabajo contiene sesgos, es una señal de que los autores no tenían nada que ocultar. De hecho, lo único que implica un conflicto de intereses real es aquello que al hacerse público pondría en un compromiso a los autores de los trabajos.

El conflicto de intereses en España

En la revisión realizada sólo se han hallado dos trabajos españoles sobre conflicto de intereses en relación con la financiación por la industria: una documentada revisión del tema —centrada en los ensayos clínicos— publicada en 1995¹⁰⁶ y un reciente trabajo dedicado a clarificar las implicaciones para los investigadores españoles que participen en ensayos clínicos de productos sometidos a registro en Estados Unidos¹⁰². Otros trabajos han tratado aspectos relacionados, como el conflicto de intereses en la evaluación de proyectos de investigación¹⁰⁷ y los derivados de la promoción farmacéutica^{108,109}.

En la citada revisión se concluía que la «mejor forma de prevenir estos conflictos es exponer públicamente los intereses existentes...» y que, pese a que las publicaciones en España no se caracterizaban por esta transparencia «... existen oportunidades para que nuestro sistema se sensibilice y para que se promueva el debate abierto de nuevas costumbres»¹⁰⁶. Es difícil valorar si en los cinco años pasados desde la publicación de este trabajo la situación ha cambiado. En una revisión de las normas de publicación disponibles en Internet de una treintena de revistas científicas españolas, realizada por los autores durante el mes de marzo del año 2000, la mayor parte señala expresamente que los artículos deben seguir las Normas de Vancouver, pero apenas la mitad especifican que los autores deben indicar las fuentes de financiación de la investigación, y sólo un porcentaje mínimo requiere una declaración expresa de conflicto de intereses. También se han revisado los editoriales y artículos de opinión publicados en 1999 en cuatro revistas españolas (*Atención Primaria, Gaceta Sanitaria, Medicina Clínica y Revista Española de Salud Pública*) sin encontrar ninguna cláusula de conflicto de intereses. Respecto a la

evaluación económica, una reciente revisión de trabajos españoles¹¹⁰ señalaba que de los 87 estudios revisados, sólo 15 explicitaban cláusulas de conflicto de interés (5 con financiación vinculada a becas y 10 con financiación de la industria), en otros 10 estudios había algún autor afiliado a consultoras o a la industria farmacéutica sin que declararan fuentes de financiación ni conflicto de intereses, y en el resto no se reseñaban estos aspectos.

Indudablemente —y excepto para la revisión de evaluaciones económicas— no son indicadores que puedan definir la situación actual. La revisión de normas de publicación realizada puede no ser adecuada porque muchas publicaciones sólo incluyen en sus páginas electrónicas un resumen de éstas. Y la revisión de determinados artículos en cuatro revistas tampoco puede considerarse representativa. No obstante, sí sugieren que la transparencia respecto a las conexiones financieras de los autores con los temas tratados en los artículos con mayores contenidos de opinión no es una preocupación importante de los editores y que la sensibilidad hacia el tema es todavía muy escasa.

Conclusiones: tiempo para la transparencia en la investigación financiada por la industria

El conflicto de interés no debería confundirse con el fraude científico ni la malpraxis en investigación, pero en la literatura médica existe suficiente evidencia sobre su importancia como para considerarlo una po-

sible fuente de sesgos. La forma usual de enfrentar el conflicto de intereses es hacerlos públicos, de forma que los lectores puedan juzgar por sí mismos su importancia. La declaración del conflicto de intereses es más relevante en los artículos de opinión, editoriales, revisiones no sistemáticas, cartas al director y algunos tipos de investigación como la evaluación económica, cuya calidad es más difícil de valorar por los revisores y los lectores, aspecto que sugiere la necesidad de políticas editoriales más estrictas en estos trabajos que en los diseños clásicos de investigación.

Las políticas editoriales de las revistas españolas se hallan, en general, lejos de darle importancia al conflicto de intereses, aspecto que podría —no hay datos al respecto— propiciar situaciones poco recomendables como contratos de obtención de determinados resultados, reservas de derechos de publicación y otras prácticas inaceptables, además de favorecer una actitud de los investigadores —para mantener la financiación u obtener nuevos contratos— innecesariamente supeditada a los intereses de las empresas. Es esperable que el abordaje serio del conflicto de intereses por parte de las publicaciones científicas redunde no sólo en una mejora en la calidad y transparencia de estas publicaciones, sino en una mayor libertad y objetividad de los investigadores, así como en una mayor confianza en la investigación financiada por la industria. Requisito imprescindible para que tales políticas cumplan esta función, en lugar de fomentar los prejuicios y levantar sospechas infundadas, es una consideración positiva de la transparencia en la financiación que, lejos de ser incómoda o prejuzgar a los autores, muestre que no queda nada que ocultar en la trastienda de los trabajos cien-

Bibliografía

1. Thompson DF. Understanding financial conflicts of interest. *N Engl J Med* 1993;329:573-6.
2. Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR. Publication bias in clinical research. *Lancet* 1991;337:867-72.
3. Dickersin K, Min YI. Publication bias and the editorial process. *J Am Med Assoc* 1992;267:2891-2.
4. Dickersin K, Min YI, Meinert CL. Factors influencing publication of research results. Follow-up of applications submitted to two institutional review boards. *J Am Med Assoc* 1992;267:374-8.
5. Hemminki E. Study information submitted by drug companies to licensing authorities. *Br Med J* 1980;833:6.
6. Bardsley AH. Report bias in drug research. *Therapie* 1996;51:382-3.
7. Roberts I, Li Wan Po A, Chalmers I. Intellectual property, drug licensing, freedom of information and public health. *Lancet* 1998;352:726-9.
8. Abraham J, Lewis G. Secrecy and transparency of medicines licensing in the EU. *Lancet* 1998;352:480-2.
9. Chalmers I. Underreporting research is scientific misconduct. *J Am Med Assoc* 1990;263:1405-8.
10. Bero LA, Galbraith A, Rennie D. The publication of sponso-

- red symposiums in medical journals. *N Engl J Med* 1992;327:1135-40.
11. Cho MK, Bero LA. The quality of drug studies published in symposium proceedings. *Ann Intern Med* 1996;124:485-9.
12. Bero LA, Galbraith A, Rennie D. Sponsored symposia on environmental tobacco smoke. *J Am Med Assoc* 1994;271:612-7.
13. Bero LA, Glantz SA, Rennie D. Publication bias and public health policy on environmental tobacco smoke. *J Am Med Assoc* 1994;272:133-6.
14. Barnes DE, Bero LA. Industry-funded research and conflict of interest: an analysis of research sponsored by the tobacco industry through the Center for Indoor Air Research. *J Health Politics Policy Law* 1996;21:515-42.
15. Barnes DE, Bero LA. Why review articles on the health effects of passive smoking reach different conclusions. *J Am Med Assoc* 1998;279:1566-70.
16. Egger M, Davey Smith G. Misleading in meta-analysis. *Br Med J* 1995;310:752-4.
17. Wise P, Drury M. Pharmaceutical trials in general practice: the first 100 protocols. An audit by the clinical research ethics committee of the Royal College of General Practitioners. *Br Med J* 1996;313:1245-8.
18. Bardsley AH. Bias in reporting clinical trials. *Br J Pharmacol*

1998;46:147-50.

19. Dent THS, Hawke S. Too soon to market: doctors and patients need more information before drugs enter routine use. *Br Med J* 1997;315:1248-9.
20. Lauritsen K, Kavelund T, Larsen LS, Rask-Madsen J. Withholding unfavourable results in drug company sponsored clinical trials. *Lancet* 1987;i:1091.
21. Liebeskind DS, Kidwell CS, Saber JI. Empiric evidence of publication bias affecting acute stroke clinical trials. *Stroke* 1999;30:268.
22. Rennie D. Thyroid storm. *J Am Med Assoc* 1997;277:1238-43.
23. Deyo RA, Psaty BM, Simon G, Wagner EH, Omenn GS. The messenger under attack — intimidation of researchers by special-interest groups. *N Engl J Med* 1997;336:1176-80.
24. Davidson RA. Source of founding and outcome of clinical trials. *J Gen Intern Med* 1986;1:155-8.
25. Rochon PA, Gurwiltz JH, Simms RW. A study of manufacturer-supported trials of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of arthritis. *Arch Intern Med* 1994;154:157-63.
26. Dieppe P, Chard J, Tallon D, Egger M. Funding Clinical Research. *Lancet* 1999;353:1626.
27. Bero LA, Rennie D. Influences on the quality of published drug studies. *Int J Technol Assess Health Care* 1996;12:209-37.
28. Rochon PA, Berger PB, Gordon M. The evolution of clinical trials: inclusion and representation. *Can Med Assoc J* 1998;137:3-4.
29. Johansen HK, Gotzsche PC. Problems in the design and reporting of trials of antifungal agents encountered during meta-analysis. *J Am Med Assoc* 1999;282:1752-9.
30. Friedberg M, Saffran B, Stinson TJ, Nelson W, Bennett CL. Evaluation of conflict of interest in economic analyses of new drugs in oncology. *J Am Med Assoc* 1999;282:1453-7.
31. Dieppe PA, Frankel SJ, Toth B. Is research into the treatment of osteoarthritis with nonsteroidal anti-inflammatory drugs misdirected? *Lancet* 1993;341:867-72.
32. Warlow C, Sandercock P, Dennis M, Wardlaw J. Research Funding. *Lancet* 1999;353:2250.
33. Maddox J. Conflict of interest declared. *Nature* 1992;360:205-7.
34. Dong BJ, Hauck WW, Gambertoglio JG, Gee L, White JR, Bubp JL, et al. Bioequivalence of generic and brand-name Levothyroxine products in the treatment of hypothyroidism. *J Am Med Assoc* 1997;277:1205-13.
35. Mayor GH, Orlando T, Kurtz NM. Limitations of levothyroxine bioequivalence evaluation: analysis of an attempted study. *Am J Ther* 1995;2:417-32.
36. Blumenthal D, Campbell EG, Anderson MS, Causino N, Louis KS. Withholding research results in academic life science. Evidence from a national survey of faculty. *J Am Med Assoc* 1997;277:1224-8.
37. Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, Siscovick DS, Raghunathan TE, Weiss NS et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *J Am Med Assoc* 1995;274:620-5.
38. Horton R. Bayer accused of desinformation. *Lancet* 1995;346:891-2.
39. Stelfox HT, Chua G, O'Rourke K, Detsky AS. Conflict of interest in the debate over calcium-channel antagonists. *N Engl J Med* 1998;338:101-6.
40. International Committee of Medical Journal Editors. Conflict of interest. *Lancet* 1993;341:742-3.
41. Kern DG, Crausman RS, Durand KTH, Nayer A, Kuhn C. Flock Worker's Lung: Chronic Interstitial Lung Disease in the Nylon Flocking Industry. *Ann Int Med* 1998;129:261-72.
42. Kern DG. Confidentiality agreements and scientific independence. *Med Decis Making* 1998;18:239.
43. Kern DG. The unexpected result of an investigation of an outbreak of occupational lung disease. *Int J Occup Med Environ Health* 1998;4:19-32.
44. Schuchman M. Secrecy in science: the flock worker's lung investigation. *Ann Intern Med* 1998;129:341-4.
45. Davidoff F. New Disease, Old Story. *Ann Int Med* 1998;129:327-8.
46. Olivieri NF, Brittenham GM, Matsui D, Berkovitch M, Blendis LM, Cameron Rg et al. Iron-chelation therapy with oral deferoxamine in patients with talassemia major. *N Engl J Med* 1995;332:918-22.
47. Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood* 1997;89:739-61.
48. Olivieri NF, Brittenham GM, McLaren CE, Templeton DM, Cameron RG McClelland RA et al. Long-term safety and effectiveness of iron-chelation therapy with deferoxamine for thalassemia major. *N Engl J Med* 1998;339:417-23.
49. Mossad SB, Macknin ML, Medendorp SV, Mason P. Zinc gluconate lozenges for treating the common cold. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Intern Med* 1996;125:81-8.
50. Relman AS. Economic incentives in clinical investigation. *N Engl J Med* 1989;320:933-4.
51. Healy B, Campeau L, Gray R. Conflict-of-interest guidelines for a multicenter clinical trial of treatment after coronary-artery bypass-graft surgery. *N Engl J Med* 1989;320:949-51.
52. Davidoff F. Where's the bias? *Ann Intern Med* 1997;126:986-8.
53. Farr BM, Hayden FG, Gwaltney J. Zinc gluconate lozenges for treating the common cold. *Ann Intern Med* 1997;126:738.
54. Zinc gluconate lozenges for treating the common cold. *Ann Intern Med* 1997;126:739.
55. Gwaltney JM. Where's the bias? *Ann Intern Med* 1998;128:75.
56. Davidoff F. where's the bias? *Ann Intern Med* 1998;128:75.
57. Relman AS. The new medical-industrial complex. *N Engl J Med* 1980;303:963-70.
58. Blumenthal D, Gluck M, Louis KS, Wise D. Industrial support of university research in biotechnology. *Science* 1986;231:242-6.
59. Blumenthal D, Gluck M, Louis KS, Stoto MA, Wise D. University-industry research relationships in biotechnology: implications for the university. *Science* 1986;232:1361-6.
60. Council on Scientific Affairs and Council on Ethical and Judicial Affairs. Conflicts of interest in medical center/industry research relationships. *J Am Med Assoc* 1990;263:2790-93.
61. Blumenthal D. Academic-industry relationships in the life sciences: extent, consequences and management. *J Am Med Assoc* 1992;268:3344-9.
62. Blumenthal D. Growing pains for new academic/industry relationships. *Health Aff (Millwood)* 1994;13:176-93.
63. Blumenthal D, Causino N, Campbell E, Louis SH. Relationship between academic institutions and industry in the life sciences — an industry survey. *N Engl J Med* 1996;334:368-73.
64. Bodenheimer T. Uneasy Alliance — Clinical investigators and the pharmaceutical industry. *N Engl J Med* 2000;342:1539-44.
65. Eisenberg JM. Doctor's decisions and the cost of medical care. Ann Arbor, MI: Health Administration Press, 1986.
66. Meneu R. Sistemas de pago a médicos ¿qué? ¿Cuánto? ¿Cómo? *Var Pract Med* 1995;6:1-3.
67. Hillman AL, Pauly MV, Kerstein JJ. How do financial incentives affect physicians' clinical decisions and the financial performance of health maintenance organizations? *N Engl J Med* 1989;321:86-92.
68. Bindman AB, Grumbach K, Vranizan K, Jaffe D, Osmond D. Selection and exclusion of primary care physicians by managed

care organizations. *J Am Med Assoc* 1998;279:675-9.

69. Rosenberg SA. Secrecy in medical research. *N Engl J Med* 1996;334:392-4.

70. Larkin M. Whose article is it anyway? *Lancet* 1999;354:136.

71. Elstein AS. MDM policy regarding financial support of authors. *Med Decis Making* 1997;17:497-8.

72. Flanagan A, Carey LA, Fontanarosa PB, Phillips SG, Pace BP, Lundberg GD, Rennie D. Prevalence of articles with honorary authors and ghost authors in peer-reviewed medical journals. *J Am Med Assoc* 1998;280:222-4.

73. Larkin M. Whose article is it anyway. *Lancet* 1999;354:136.

74. Angell M. Is academic medicine for sale? *N Engl J Med* 2000;342:1516-18.

75. Relman AS. Dealing with conflicts of interests. *N Engl J Med* 1984;310:1182-3.

76. Relman AS. New «information for authors» —and readers. *N Engl J Med* 1990;263:56.

77. Smith R. Conflict of interest and the BMJ. Time to take it more seriously. *Br Med J* 1994;308:4-5.

78. Manson JE, Faich GA. Pharmacotherapy for obesity — do the benefits outweigh the risks? *N Engl J Med*. 1996;335:659-60.

79. Angell M, Kassirer JP. Editorials and conflict of interest. *N Engl J Med* 1996;335:1055-6.

80. Manson JE, Faich GA. Conflict of interest — editorialist respond. *N Engl J Med* 1996;335:1064-5.

81. *Lancet*. The politics of disclosure. *Lancet* 1996;348:627.

82. Rothman KJ, Cann CI. Judging words rather than authors. *Epidemiology* 1997;8:223-5.

83. Welch SJ. Conflict of interest and financial disclosure: judge the science, not the author. *Chest* 1997;112:865-7.

84. Rutter J, Smith R. Publishing research supported by the tobacco industry. Journals should reverse ban on industry sponsored research. *Br Med J* 1996;312:133-4.

85. Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. *J Am Med Assoc* 1996;276:637-9.

86. Kleijnen J, Knipschild P. Review articles and publication bias. *Drug Res* 1992;42:587-91.

87. Sykes R. Being a modern pharmaceutical company. Involves making information available on clinical trial programmes. *Br Med J* 1998;317:1172.

88. Chalmers I, Altman DG. How can medical journals help prevent poor medical research? Some opportunities presented by electronic publishing. *Lancet* 1999;353:490-3.

89. Davey Smith, G. Increasing the accesibility of data. *Br Med J* 1994;308:1519-20.

90. Schulman K, Sulmasy DP, Roney D. Ethics, economics, and the publication policies of major medical journals. *J Am Med Assoc* 1994;272:154-6.

91. Marwick C. Pharmaeconomics: is a drug worth its costs? *J Am Med Assoc* 1994;272:1395-8.

92. Krimsky S. Conflict of interest and cost-effectiveness analy-

sis. *J Am Med Assoc* 1999;282:1474-5.

93. Drummond MF, Jefferson TO and BMJ Economic Evaluation Working Party. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. *Br Med J* 1996;313:275-83.

94. Hillman AL, Eisenberg JM, Pauly M, Bloom BS, Glick H, Kinoshian B, et al. Avoiding bias in the conduct and reporting of cost-effectiveness research sponsored by pharmaceutical companies. *N Engl J Med* 1991;324:1362-5.

95. Ontario Ministry of Health. Ontario guidelines for economic analysis of pharmaceutical products. Toronto:Ontario Ministry of Health, 1994.

96. Evans R. Manufacturing consensus, marketing truth: guidelines for economic evaluation. *Ann Intern Med* 1995;123:59-60.

97. Jefferson T, Demicheli V. Are guidelines for peer-reviewing economic evaluations necessary? A survey of current editorial practice. *Health Economics* 1995;4:383-8.

98. Kassirer JP, Angell M. The Journal's policy on cost-effectiveness analyses. *N Engl J Med* 1994;331:669-70.

99. Neumann PJ. Paying the piper for pharmaeconomic studies. *Med Dec Making* 1998;18 (suppl):S23-S26.

100. Department of Health and Human Services— Public Health Service, National Science Foundation. Objectivity in research. Investigatory financial disclosure policy: Final rule and notice. Washington: Federal Register 1995;60:35810-9.

101. Department of Health and Human Services. Food and Drugs Administration. Financial disclosure by clinical investigators. Washington: Federal Register 1998;63:5233-54.

102. Dal-Ré R. Declaración de intereses financieros de los investigadores de ensayos clínicos. *Med Clin (Barc)* 1999;113:743-5

103. Rothman KJ. The ethics of research sponsorship. *J Clin Epidemiol* 1991;44:25S-8S.

104. Rothman KJ. Conflict of interest. The new McCarthyism in Science. *J Am Med Assoc* 1993;269:2782-84.

105. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. Results from the Fracture Intervention Trial. *J Am Med Assoc* 1998;280:2077-82.

106. Camí J. Conflicto de intereses e investigación clínica. *Med Clin (Barc)* 1995;105:174-9.

107. Guallar E, Conde J, de la Cal MA, Martín-Moreno JM. Guía para la evaluación de proyectos de investigación en ciencias de la salud. Grupo de Evaluación de la Actividad del Fondo de Investigaciones Sanitarias entre 1988 y 1995. *Med Clin (Barc)* 1997;108:460-71.

108. Olalla JF, Gervas JJ. Relaciones entre la industria farmacéutica y los profesionales sanitarios. *Gac Sanit* 1989;3:389-91.

109. Camí J. Promoción de medicamentos, promoción científica y conflicto de intereses. A propósito del real decreto 1416/1994, por el que se regula la publicidad de los medicamentos. *Gac Sanit* 1995;9:273-5.