

Las Buenas Prácticas de Publicación, su evolución y el impacto esperado en salud pública*

Good Publication Practice, its evolution and expected impact in Public Health

Dr. Cs. Lila Castellanos Serra

Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB). La Habana, Cuba.

RESUMEN

Los estándares internacionales para la publicación de información médica y biomédica se vuelven más exigentes. El concepto de Buenas Prácticas de Publicación se está ampliando más allá de los aspectos éticos y de estilo, para incluir aspectos relacionados con la transparencia y la confiabilidad de los resultados. Muchos nuevos requerimientos en el campo médico están recogidos en recomendaciones o guías compiladas por el grupo "Enhancing the Quality and Transparency of Health Research", mientras que las guías sobre aspectos experimentales de publicaciones biomédicas están recogidas por el grupo denominado "Minimum Information for Biological and Biomedical Investigation". Para suministrar la información requerida, los laboratorios de investigación básica y los grupos de ensayos clínicos que trabajan bajo los principios de prácticas de calidad, están en notable ventaja con respecto a aquellos que aún no han adoptado esta disciplina de trabajo. Una investigación puede ser realizada con recursos limitados. Pero, cualquiera que sean los recursos utilizados, la experimentación debe cumplir con criterios de calidad. Al requerir esta información, las nuevas exigencias para la aceptación de artículos están contribuyendo a la elevación de la calidad de la investigación médica y biomédica. En la medida en que los autores y los editores de las revistas médicas nacionales se mantengan informados sobre estas tendencias, podrán concretar acciones que repercutan positivamente en el rigor, la visibilidad y el impacto de los artículos publicados.

Palabras clave: Buenas Prácticas de Publicación, publicaciones médicas y biomédicas.

ABSTRACT

International requirements for publishing medical and biomedical information are becoming more stringent. The original scope of Good Publication Practice is evolving, including not only ethics and style aspects but also transparency and reliability of scientific information at present. New requirements for medical publications are being structured in recommendations and guidelines compiled by the Enhancing the Quality and Transparency of Health Research group, whereas guidelines for publishing experimental research in biomedical sciences are compiled by the Minimum Information for Biological and Biomedical Investigation organization. For the provision of required information, the basic research laboratories and the clinical research groups working under the principles of Good Practice are significantly better prepared than those which have not yet adopted this work discipline. A research work may be performed with shortage of resources; however, regardless of the amount of resources, the experiment should comply with quality criteria. These new requirements are expected to increase the quality of medical and biomedical research. Authors and editors of national medical journals should be aware of this evolution in publishing standards, so that they could take actions that have a positive effect on the rigor, visibility and impact of the published articles.

Key words: Good Publication Practice, medical and biomedical publications.

INTRODUCCIÓN

Unas palabras sobre el sistema de Buenas Prácticas

Los primeros documentos normativos de las Buenas Prácticas, denominados Buenas Prácticas de Producción (*Good Manufacturing Practice*, GMP) destinados a reglamentar la etapa de producción de fármacos, fueron publicados por el Registro Federal de EE. UU. en 1963.¹ Las Buenas Prácticas han evolucionado y han extendido su alcance a los productos biológicos, que incluyen los hemoderivados, las proteínas recombinantes y la extensa familia de los anticuerpos policlonales, monoclonales y obtenidos por recombinación genética.

Las Buenas Prácticas de Laboratorio (*Good Laboratory Practice*, GLP) se introdujeron por la *Food and Drug Administration* en 1978 para normar la ejecución de los estudios no clínicos (antes llamados estudios preclínicos).² En 1996 se establecieron las Buenas Prácticas Clínicas (*Good Clinical Practice*, GCP) que norman la evaluación de fármacos en ensayos clínicos.³ De esta forma, las Buenas Prácticas han expandido su cobertura hasta incluir todas las etapas del desarrollo, la producción y la evaluación de los productos farmacéuticos y los dispositivos médicos.

Aunque diferentes en sus detalles, las Buenas Prácticas comparten una lógica común dada por cuatro componentes:

- especificaciones que definen la "calidad" del producto,

- procedimientos validados que, de ser seguidos, garantizan la satisfacción de las especificaciones,
- registros cruzados que testimonian cómo los procedimientos se ejecutaron en cada paso, y
- un sistema de supervisión que detecta las desviaciones entre lo que se espera que ocurra según las normas y lo que en realidad se realizó.

Las especificaciones, una vez aprobadas por las autoridades nacionales reguladoras son de obligatorio cumplimiento. Las normas están en vías de armonización internacional para facilitar la evaluación de productos con vistas al mercado en un mundo cada vez más globalizado. De esta forma construyen un ambiente altamente regulado que, mientras intenta proteger a los consumidores (pacientes), actúa como una barrera proteccionista al eliminar a los competidores incapaces de satisfacer requisitos cada vez más estrictos. Las Buenas Prácticas son esencialmente un mecanismo de estandarización que surge en respuesta a la complejidad creciente de la industria farmacéutica, en otras palabras, son una vía para manejar su complejidad. La Industria Biotecnológica Cubana funciona según este sistema de regulaciones.

Las Buenas Prácticas no hacen mejores las hipótesis de trabajo ni garantizan que la investigación médica se concentre en los problemas más importantes pero deben prevenir tanto que productos o tratamientos se den por útiles sin una sustentación rigurosa, como que se descarten por haber sido evaluados en condiciones no adecuadas.

Hacia la definición de prácticas de calidad en la investigación biomédica básica

A pesar de lo que su nombre sugiere, las Buenas Prácticas de Laboratorio no cubren la investigación básica de laboratorio, como ya se mencionó, se ocupan de la evaluación no clínica de los productos. La investigación biomédica comienza antes, por la etapa de descubrimiento, en que se descubren blancos moleculares cuya modificación o interferencia es de eventual interés terapéutico y se evidencian las propiedades de una preparación con potencial utilidad, a la que sigue el diseño del procedimiento de obtención y de caracterización de los principios activos. Ambas etapas culminan en la "prueba de concepto", que debe demostrar el efecto biológico en cultivos celulares y en animales de laboratorio. Hasta aquí se trata de una investigación no regulada, es decir no sometida al sistema de Buenas Prácticas.

Una investigación basada en una hipótesis bien fundada pero insatisfactoriamente verificada no posee credibilidad científica; por otra parte, un conjunto de experimentos ejecutados rigurosamente pero derivados de una hipótesis no sustentada científicamente tampoco los satisface. La investigación debe realizarse de modo que su fundamento sea convincente y sus resultados sean confiables, reproducibles, éticos, auditables y de público acceso.⁴ Para contribuir a ello, la OMS ha elaborado un manual de *Prácticas de Calidad en la Investigación Biomédica Básica*.⁴ Estas indicaciones incluyen procedimientos de trabajo, de registro de los datos y de su verificación que, de ser seguidos, deben conducir a resultados verosímiles. Nótese que las prácticas de calidad no conciernen *los objetos de la investigación* (la hipótesis, las preguntas) ni pueden influir en su *pertinencia*. Su propósito es incrementar *la calidad en la experimentación* con las que se evalúan las hipótesis. Es de esperar que de esta forma las Prácticas de Calidad en la investigación influyan positivamente en *la calidad de las conclusiones derivadas*. La investigación

biomédica que se realiza en las instituciones más importantes de Cuba cumple con estos procedimientos.

Actualmente crece la conciencia entre los investigadores de que es conveniente adoptar esta disciplina de trabajo. De hecho, todo investigador en ciencias biomédicas debe confrontar la pregunta: ¿Son mis resultados auditables? En otras palabras, ¿Puede un revisor ajeno al proyecto verificar la ejecución de mis experimentos y la sustentación de mis conclusiones? Más adelante veremos las implicaciones que tiene la respuesta a estas preguntas para la preparación de la publicación, conforme a los nuevos requerimientos para la aceptación de los artículos.

Cerrando el ciclo de la Buenas Prácticas: de la investigación a la publicación

El éxito de la introducción de un producto está sometido a la influencia -buena o mala- de la información publicada. La influencia ejercida entre los profesionales a nivel internacional es "mala" cuando una búsqueda en PubMed nos descubre que un "producto" carece de un sólido aval de publicaciones científicas arbitradas en revistas de reconocida calidad y la información disponible en la web se encuentra en fuentes sin credibilidad científica. Pero aún, en las publicaciones en revistas de calidad reconocida pueden existir violaciones de aspectos éticos que lesionen la credibilidad. Entre los clínicos que conducen los ensayos de nuevos productos y la industria farmacéutica se establecen intereses que pueden causar malas conductas éticas. Se hizo necesario establecer Buenas Prácticas de Publicación (*Good Publication Practice*, GPP) que incrementaran la confiabilidad en la información publicada y que protegieran contra procedimientos no éticos. Uno de los aspectos considerados es la declaración de las relaciones entre autores y empresas, especialmente las relaciones de carácter financiero. Estas directrices aparecieron bajo la denominación de GPP en 2003,⁵ y se actualizaron en diciembre 2009 (GPP2),⁶ pero sus antecedentes datan de mucho antes y son familiares a autores y editores. Se trata de los *Requerimientos Uniformes para los Manuscritos Enviados a Revistas Biomédicas*, actualizados periódicamente,⁷ conocidos como Normas y Estilo de Vancouver, que incluyen la forma de citación de las referencias y los aspectos éticos de la ejecución y de la publicación de las investigaciones. Las *Instrucciones a los Autores* de las revistas incluyen también la mayoría de estos aspectos.

Buenas Prácticas de Publicación: un concepto en evolución

Desde fines de la década del 80 del pasado siglo el volumen, la complejidad y la velocidad de producción de la información generada en la experimentación biológica y biomédica se incrementaron abruptamente con la introducción de nuevas tecnologías llamadas "de alto flujo". Estos procedimientos, aplicados inicialmente al Proyecto de Secuenciación del Genoma Humano y extendidos muy pronto a otras áreas están generando información en una "escala industrial". Sin embargo, *la validación de los datos*, y más importante, *su interpretación*, primer paso para que los resultados puedan ser considerados como base de nuevo conocimiento, siguen al ritmo que permite el trabajo experimental a "escala de laboratorio". Existe, por tanto, una contradicción entre la velocidad de generación de datos y la capacidad de validación e interpretación de la información que es un resultado del desarrollo tecnológico. En consecuencia, ha crecido el volumen de artículos construidos sobre datos primarios que en el momento de publicarse aún no han sido validados ni ha sido posible una interpretación madura de su significado.

De modo semejante, muchos trabajos médicos no pueden ser incorporados a estudios de metanálisis por falta de rigor en la ejecución o en la publicación de la información.

Los editores de las revistas han reconocido la importancia de estas realidades y han planteado la necesidad de una "presión externa" sobre los productores de información que obligue a la transparencia y a la validación de la información. El concepto de Buenas Prácticas de Publicación se está ampliando más allá de los aspectos éticos y de estilo, para incluir aspectos relacionados con la transparencia y la confiabilidad de los resultados en la investigación médica, biomédica y biológica.

Este trabajo se propone llamar la atención de los autores y editores en el campo de las ciencias biomédicas y médicas sobre los cambios que se vienen introduciendo internacionalmente en cuanto a las exigencias para la aceptación de trabajos y las consecuencias que tienen para la organización de la investigación y su posible impacto en salud pública. En la experiencia de la autora, muchos de estos cambios son aún poco conocidos.

EQUATOR

EQUATOR,⁸ es el acrónimo de *Enhancing the Quality and Transparency of Health Research*. EQUATOR Network reúne a investigadores, editores de publicaciones médicas, especialistas en metodología de la investigación, y directivos de organismos rectores y de financiación de las investigaciones médicas que están interesados en mejorar la calidad de las publicaciones y de las investigaciones. Funciona a través de la elaboración de directrices que guían la preparación de publicaciones, fundamentalmente en lo que se refiere a los aspectos experimentales y sus resultados:

Con demasiada frecuencia una buena evidencia en una investigación pierde su valor por una deficiente publicación. La red EQUATOR Network, es una iniciativa internacional cuyo objetivo es mejorar la confiabilidad y el valor de las publicaciones de investigación médica por medio de la promoción de prácticas claras y precisas para la presentación de informes de estudios de investigación.⁸

Las directrices "especifican un conjunto mínimo de aspectos requeridos para una descripción clara y transparente de lo que se hizo y los hallazgos en una investigación y detallan particularmente aquellos aspectos que pudieran introducir un sesgo en la investigación" y "no sustituyen sino que complementan los principios básicos de la escritura de artículos, el estilo de las publicaciones y las instrucciones a los autores" suministradas por las revistas.⁸

Este esfuerzo internacional surgió bajo el auspicio del *National Knowledge Service del National Health Service*, del Reino Unido en Londres, 2008. Como punto de partida se utilizó la experiencia acumulada por grupos de expertos que habían confeccionado directrices CONSORT para la publicación de ensayos clínicos aleatorizados. Los orígenes de CONSORT se remontan a 1993, cuando un grupo de epidemiólogos, editores de revistas médicas, especialistas en metodología de la investigación médica y en dirección de ensayos clínicos, coincidieron en la necesidad de disponer de guías que permitieran una evaluación objetiva de la calidad de los ensayos clínicos publicados en la literatura. En 1996 se dispuso de la primera versión de Estándares Consolidados para el Reporte de Ensayos Clínicos (*Consolidated Standards of Reporting Trials*, CONSORT).⁹ El documento elaborado en 2001,¹⁰ ha servido de base para un perfeccionamiento sostenido; hoy está vigente la edición correspondiente a 2010.^{11,12}

Las guías se han extendido más allá de los ensayos clínicos aleatorizados. Se dispone de guías para la publicación de estudios observacionales, estudios longitudinales,

series de casos, reporte de casos aislados, revisiones sistemáticas, metanálisis, evaluaciones económicas de las intervenciones, y evaluaciones cualitativas. Por ejemplo, existen guías para campos en los que una evaluación objetiva puede más ser difícil:

- la acupuntura (CONSORT STRICTA),¹³
- los tratamientos con medicina verde (CONSORT HERBAL),¹⁴
- la terapia ocupacional,¹⁵ y
- los tratamientos homeopáticos (guías RedHot y REHBaR).¹⁶

Así, las directrices para la publicación de tratamientos homeopáticos (*Guideline for Reporting Experiments in Homeopathic Basic Research, REHBaR*),¹⁶ constan de 23 acápite que cuyo contenido se resume a continuación:

Los antecedentes, los objetivos y las posibles hipótesis deben suministrarse en la Introducción del artículo. Se pone especial énfasis en la sección Materiales y Métodos, donde se pide una descripción detallada de los controles seleccionados, del objeto bajo investigación, del diseño experimental, del número de réplicas del estudio, de la definición de los parámetros, de la intervención, de la forma de enmascaramiento seguida y de los métodos estadísticos utilizados. La sección de Resultados debe suministrar suficiente información descriptiva y deductiva sobre los datos bajo análisis. Los autores deben discutir sus resultados e interpretarlos en el contexto de la evidencia existente.¹⁶

La lista de las guías,¹⁷ sus adiciones más recientes y sus enlaces puede encontrarse en el sitio EQUATOR.⁸ No obstante, los avances en esta dirección, es de notar que hay directrices que no están publicadas en revistas de libre acceso ni están disponibles directamente desde el sitio, lo que dificulta su consulta.

MIBBI

Mientras EQUATOR se propone incrementar la calidad y la transparencia en los reportes médicos, un esfuerzo similar se ha iniciado en el área de la investigación biológica y biomédica. MIBBI,¹⁸ es el acrónimo de *Minimum Information for Biological and Biomedical Investigation*, descrito por primera vez en Nature Biotechnology en Agosto de 2008.¹⁹

Para comprender completamente el contexto, los métodos, los datos y las conclusiones de un experimento es necesario poder acceder a una amplia información básica. Sin embargo, la gran diversidad de diseños experimentales y de técnicas analíticas unido a la velocidad creciente de generación de datos complica el descubrimiento y la evaluación de la data experimental. La comunidad internacional está a favor de la existencia de un conjunto reglamentado de metadatos (datos sobre los datos) pertenecientes a un experimento y asociado a sus resultados, que haga explícito tanto el contexto biológico como el metodológico de la investigación. Estos requisitos mínimos de información promueven la transparencia, incrementan la accesibilidad a los datos y sirven de base para una evaluación efectiva de la calidad de la investigación, que se traduce en un incremento del valor general del trabajo y de la competitividad de los investigadores.¹⁹

En marzo 2012, el sitio¹⁸ contaba con guías -que ellos denominan proyectos- para la publicación en 35 tipos de experimentos. Gran parte de la información solicitada en las guías MIBBI se publica como anexos a las ediciones electrónicas de las Revistas. Las revistas más importantes en ciencias biomédicas y biológicas están adoptando estas recomendaciones.

Los requerimientos recogidos en EQUATOR y en MIBBI no tienen el carácter de obligatorio cumplimiento que tienen las Buenas Prácticas de Producción, de Laboratorio o Clínicas. Sin embargo, cuando el Consejo Editorial de una revista las considera como *requisitos* para la aceptación de un artículo, les está confiriendo, de esta forma, carácter de obligatoriedad.

EL IMPACTO ESPERADO (Y EL QUE NO DEBEMOS ESPERAR) EN SALUD

Una buena investigación puede terminar en una deficiente publicación. Pero una investigación mal fundamentada o carente de rigor experimental no conduce a un buen artículo. Las directrices recogidas en EQUATOR y en MIBBI no incluyen recomendaciones sobre el diseño de los ensayos. Solo influyen en la calidad de la ciencia publicada en la medida en que exigen transparencia en cuanto a la *ejecución* de la investigación. De esta forma, ponen en evidencia los aspectos deficientes de existir estos, pero también respaldan un buen trabajo, al permitir su evaluación más profunda. Aunque la *calidad de las hipótesis* no es el objetivo de estas recomendaciones, la necesidad de publicar de modo transparente los resultados influye positivamente en la creación de *conocimiento nuevo* al incrementar la confianza en las *conclusiones*, confianza que depende directamente del rigor experimental.

Retomemos aquí la pregunta: ¿Son mis resultados auditables?

Para suministrar la información requerida por MIBBI y EQUATOR, los laboratorios de investigación básica y los grupos de ensayos clínicos que trabajan bajo los principios de Prácticas de Calidad están en notable ventaja con respecto a aquellos que aún no han adoptado esta disciplina de trabajo.

Una investigación puede ser realizada con recursos limitados nótese que las guías no imponen requerimientos en cuanto al tipo del equipamiento, ni sobre el diseño experimental. Pero, cualquiera que sean los recursos utilizados, la experimentación debe cumplir con criterios de calidad. Al requerir esta información, tanto EQUATOR como MIBBI, están contribuyendo a la elevación de la calidad de la investigación médica y biomédica. El impacto de estos requerimientos está siendo monitoreado por ambos grupos gestores. Aún su introducción es reciente y es muy temprano para poder evaluarlo.

Implicaciones para nuestros autores, revisores y editores

Actualmente (2012) más de 400 revistas -entre las que se encuentran las internacionales más importantes pero también revistas nacionales de ciencias médicas- han expresado su apoyo a los nuevos requerimientos.⁹ En la medida en que editores y revisores de las revistas médicas nacionales se mantengan informados sobre estas tendencias, podrán concretar acciones que repercutan positivamente en el rigor, la visibilidad y el impacto de los artículos publicados. Sería conveniente que la formación en ciencias biológicas y médicas, especialmente en la enseñanza de

posgrado, incorporara información sobre las tendencias actuales para la publicación científica. Este conocimiento beneficiaría tanto el trabajo de investigación como las publicaciones derivadas y en consecuencia, la visibilidad de nuestra ciencia.

Los productores de información médica y biomédica vivimos en un contexto en el que los estándares para la publicación de nuestros resultados se vuelven más restrictivos y exigentes. Los científicos en los países en desarrollo debemos prepararnos para estos retos. El propósito de estas indicaciones es bueno pero su aplicación pudiera distorsionarse si diera margen a políticas excluyentes de la ciencia procedente de los países menos desarrollados, por ejemplo, si derivara hacia requerimientos sobre marcas de equipamientos o si derivara a cuestionamientos sobre los objetos de investigación. Habrá que mantenerse alerta en cuanto a cómo se ejecuta en la práctica su instrumentación.

Agradecimientos

Agradezco a los Drs. *P. Urra* y *A. Lage* por la lectura crítica del manuscrito y por sus recomendaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Drugs: Current Good Manufacturing Practice in Manufacture, Processing, Packing or Holding. Federal Register Part 133. 1963;28:6385.
2. Food and Drug Administration. Nonclinical Laboratory Studies: Good Laboratory Practice Regulations. Federal Register. 1978;43:247:59986-60025.
3. ICH. Guide for Industry: E6, Good Clinical Practice, Consolidated Guidance, ICH. Federal Register. 1997;62(90):25691-25709.
4. TDR-WHO. Quality practices in basic biomedical research [Internet]. 2006 [cited 2012 Mar 12]. Available from: <http://www.who.int/tdr/publications/training-guideline-publications/handbook-quality-practices-biomedical-research/en/>
5. Wager E, Field E, Grossman L. Good publication practice for pharmaceutical companies. *Curr Med Res Opin*. 2003;19(3):149-54.
6. Graf C, Coordinator. Good publication practice for communicating company sponsored medical research: the GPP2 guidelines. *BMJ*. 2009;339:b4330
7. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: Writing and editing for biomedical publication [Internet]. [cited 2012 Mar 10]. Available from: http://www.nlm.gov/bsd/uniform_requirements.html
8. EQUATOR-network [Internet]. [cited 2012 Mar 3]. Available from: <http://www.equator-network.org>
9. Begg C, Cho M, Eastwood S. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA*. 1996;276:637-9.

10. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel group randomized trials. *Ann Intern Med.* 2001;134:657-62.
11. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *BMC Medicine* [Internet]. 2010 [cited 2012 Mar 3];8: 18. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/8/18>
12. Estándares Consolidados para el Reporte de Ensayos Clínicos, CONSORT [Internet]. 2010 [cited 2012 Mar 3]. Available from: <http://www.consort-statement.org>
13. MacPherson H, Altman D, Hammerschlag R, Youping L. STRICTA Revision group. Revised standards for reporting interventions in clinical trials of acupuncture (STRICTA): extending the CONSORT statement. *PLoS Med.* 2010;7(6):e1000261.
14. Gagnier J, Boon H, Rochon P, Moher D. Reporting randomized, controlled trials of herbal interventions: an elaborated CONSORT statement. *Ann Intern Med.* 2006;144(5):364-7.
15. Nelson DL, Mathiowetz V. Randomized controlled trials to investigate occupational therapy research questions. *Am J Occup Ther.* 2004;58(1):24-34.
16. Stock-Schroer B, Albrecht H, Betti L, Endler PC. Reporting experiments in homeopathic basic research (REHBaR) -a detailed guideline for authors. *Homeopathy.* 2009;98(4):287-98.
17. Simera I, Moher D, Hoey J, Schulz KF. A catalogue of reporting guidelines for health research. *Eur J Clin Invest.* 2010;40(1):35-53.
18. Minimum Information for Biological and Biomedical Investigation, MIBBI portal [Internet]. [cited 2012 Mar 3]. Available from: http://www.mibbi.org/index.php/MIBBI_portal
19. Taylor C. Promoting coherent minimum reporting guidelines for biological and biomedical investigations: the MIBBI Project. *Nature Biotechnol.* 2008;26(8):889-96.

* Parte del contenido de este trabajo fue incluido en una conferencia de la autora en el congreso BioVision NXT 2010 efectuado en la Biblioteca de Alejandría, Egipto.

Lila Castellanos Serra. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. Ave. 31 e/ 158 y 190, Playa. La Habana, Cuba
Correo electrónico: lilacastellanos@infomed.sld.cu