

Una convocatoria a la acción para mejorar la reproducibilidad de la investigación biomédica

Por las academias miembro de IAP para la Salud

Existe un creciente debate dentro de la comunidad de investigación biomédica sobre la necesidad de mejorar la reproducibilidad de los estudios de investigación con el fin de impulsar el progreso científico, acelerar la traslación a las aplicaciones clínicas y maximizar la rentabilidad de su financiación. Muchas de las mejoras en la salud nacional y mundial tienen su origen en los resultados de la investigación biomédica y es fundamental que las prácticas de investigación sean tan eficaces como sea posible.

Introducción

El fundamento de la ciencia se basa en estudios de investigación reproducibles y fiables. Existe una creciente inquietud, evidente tanto en medios científicos como generales, acerca de la falta de reproducibilidad de numerosas investigaciones biomédicas.^{1, 2, 3}

Cuando un estudio se repite en condiciones similares y no se obtienen resultados comparables, se considera 'irreproducible'. La investigación científica implica la realización de experimentos para probar y/o generar una hipótesis. Los resultados de estos experimentos se recogen, analizan e interpretan y, luego, son compartidos con la amplia comunidad de investigación a través de su publicación. La ciencia progresa cuando las hipótesis se perfeccionan y se crean y ensayan nuevas, sobre la base de los resultados existentes. Estos progresos requieren estudios rigurosos con resultados reproducibles, aunque esto no siempre sucede. La irreproducibilidad puede ocurrir por muchas razones legítimas, por ejemplo, podría deberse a la variabilidad natural en los sistemas biológicos utilizados en la investigación. Sin embargo, existe la preocupación de que la escala actual de irreproducibilidad sea mayor de lo que cabría esperar. Si bien esto puede ser el resultado de fallas éticas profesionales, por ejemplo, cuando los datos se han fabricado o falsificado, la evidencia sugiere que estas instancias son raras. Una causa mucho más común de resultados irreproducibles son las prácticas de investigación cuestionables o no satisfactorias, por ejemplo:^{4, 5}

- ✓ Información incompleta de los estudios de investigación, en particular de los detalles metodológicos.
- ✓ Diseño, metodologías y/o prácticas experimentales deficientes.
- ✓ Análisis estadístico inadecuado.

¹ Van Noorden R (2011). *Science publishing: the trouble with retractions*. Nature, **478**, 26-28.

² The Economist (2013). *Unreliable research: trouble at the lab*. <http://www.economist.com/news/briefing/21588057-scientists-think-science-self-correcting-alarming-degree-it-not-trouble>

³ Lancet (2014). *Research: increasing value, reducing waste*. <http://www.thelancet.com/series/research>

⁴ Fanelli D (2009). *How many scientists fabricate and falsify research? A systematic review and meta-analysis of survey data*. PLOS ONE **4(5)**. doi: 10.1371/journal.pone.0005738

⁵ John LK, Loewenstein G & Prelec D (2012). *Measuring the prevalence of questionable research practices with incentives for truth telling*. Psychological Science. doi: 10.1177/0956797611430953

La investigación que no puede ser reproducida obstaculiza el progreso científico, retrasa su traslación a las aplicaciones clínicas y desaprovecha recursos valiosos. También pone en peligro la reputación de la ciencia biomédica y la confianza del público en sus conclusiones. Muchas de las mejoras en la salud mundial se basan en los resultados de la investigación biomédica. Es fundamental que esos resultados sean sólidos, reproducibles y fiables.

La ciencia representa un objetivo internacional. Está claro que este tema no es específico de una sola nación, sino un desafío que debe abordarse a nivel mundial, a través de la cooperación y la colaboración. Las academias miembros del IAP para la salud están, por lo tanto, en una posición ideal para estimular y facilitar los esfuerzos destinados a mejorar las prácticas de investigación biomédica, tanto a nivel nacional como internacional.

Antecedentes:

En 2005, un documento elaborado por el profesor John Ioannidis sostuvo que la mayoría de los diseños de los estudios conducirán a conclusiones que más probablemente sean falsas que verdaderas.⁶ Sin embargo, es difícil de cuantificar realmente el nivel exacto de irreproducibilidad en la literatura publicada. Hasta el momento, solo se dispone de datos limitados, pero un ejemplo es el "Proyecto de Reproducibilidad: Psicología", publicado en 2015, que trató de replicar los resultados seleccionados a partir de 100 estudios en psicología. Se encontró que, en los estudios de replicación, el efecto tamaño promedio fue la mitad de la magnitud del efecto tamaño promedio de los estudios originales. También se informó que sólo 36% de las réplicas tuvo resultados significativos, mientras que 97% de los estudios originales había demostrado tener resultados significativos.⁷ Otros ejemplos de estudios que reflejan resultados similares provienen de la industria, lo que pone de relieve el impacto del proyecto de investigación en drogas si los resultados publicados en la literatura, que forman la base de los programas de investigación en drogas, no son reproducibles.^{8,9}

El trabajo previo por parte de las academias

Las academias miembros del IAP para la salud han comenzado a poner de relieve este problema. En 2014, la Academia Nacional de Ciencias, Ingeniería y Medicina de los Estados Unidos organizó un taller que trató sobre "Cuestiones de reproducibilidad en la investigación con animales y en modelos animales".¹⁰ Los investigadores de todo el mundo exploraron las múltiples facetas de la investigación basada en animales que podría contribuir con resultados irreproducibles para proveer perspectivas en la mejora de la planificación experimental, el diseño y la ejecución. Hizo hincapié en la importancia de informar todos los detalles metodológicos y recomendó el establecimiento de principios de armonización de la información sobre la atención y uso de animales en los estudios de investigación.

⁶ Ioannidis JP (2005). *Why most published research findings are false*. PLOS Medicine **2(8)**, e124.

⁷ Open Science Collaboration (2015). *Estimating the reproducibility of psychological science*. Science **349(6251)**

⁸ Prinz F, et al. (2011). *Believe it or not: how much can we rely on published data on potential drug targets?* Nature Reviews Drug Discovery **10**, 712.,

⁹ Begley CG & Ellis LM (2012). *Drug development: raise standards for pre-clinical cancer research*. Nature **483**, 531-533.

¹⁰ <http://www.nap.edu/catalog/21835/reproducibility-issues-in-research-with-animals-and-animal-models-workshop>

En abril de 2015, la Academia de Ciencias Médicas del Reino Unido organizó un simposio conjuntamente con el Consejo de Investigaciones en Ciencias Biológicas y Biotecnología del Reino Unido (BBSRC), el Consejo de Investigación Médica del Reino Unido (MRC) y el Wellcome Trust. Un informe de esta reunión llegó a la conclusión de que no existe una causa única de irreproducibilidad y que el abordaje de “una medida para todos” es improbablemente efectivo.¹¹ Identificaron que una serie de medidas puede ayudar a mejorar la reproducibilidad, incluyendo:

- ✓ Una mayor apertura y transparencia de los métodos y los datos.
- ✓ Una mejor utilización de la opinión de otros expertos, por ejemplo, mediante la colaboración.
- ✓ Directrices de informes para asegurar el tipo adecuado de información que se incluya en las publicaciones.
- ✓ Nuevos enfoques para la publicación, tales como el pre-registro de protocolos de investigación para que los estudios publicados puedan compararse con los planes originales y la revisión por pares, luego de la publicación, para fomentar la continúa evaluación de la investigación anterior. Es importante que los estudios se informen de una manera rigurosa que permita a los investigadores reproducir los experimentos de otros.
- ✓ Un mejor uso de las normas y medidas de control de calidad, tal vez incluso a través de la automatización en algunos casos.

Una serie de factores globales impulsará la aplicación de medidas específicas y, en última instancia, mejorará la reproducibilidad, incluyendo:

- ✓ La educación y el entrenamiento de los individuos en todos los niveles de las carreras para mejorar los métodos de investigación, diseño y conocimiento experto estadístico.
- ✓ La necesidad de concientizar a los investigadores acerca de la importancia de la reproducibilidad y la forma de lograrla.
- ✓ El ambiente y la cultura de la investigación biomédica en las que deben priorizarse las ciencias duras y la validez de los resultados de la investigación.
- ✓ Los esfuerzos activos por parte de los investigadores para discutir este tema abiertamente, dentro y fuera de la comunidad.
- ✓

Recomendaciones

IAP para la Salud apoya firmemente las conclusiones derivadas del trabajo previo de las academias y otras instituciones para llamar la atención acerca de esta importante cuestión e identificar las formas de mejorar la reproducibilidad de los estudios biomédicos. Las academias miembros de IAP para la Salud están integradas por líderes nacionales e internacionales de las comunidades académicas y científicas con relevante acceso a otras organizaciones participantes, a los hacedores de políticas y al público interesado. Deben utilizar su posición privilegiada para promover activamente las mejores prácticas de investigación.

¹¹ Academy of Medical Sciences *et al.* (2015). *Reproducibility and reliability of biomedical research: improving research practice*. <http://www.acmedsci.ac.uk/researchreproducibility>

Al firmar esta declaración, las academias miembros de IAP para la Salud reconocen que:

- ✓ Es de vital importancia para el progreso de la ciencia que la reproducibilidad de la investigación sea óptima. En lo concerniente a las políticas para mejorar la salud nacional y global, deben estar basadas sobre la mejor evidencia disponible. El valor de la investigación y el uso eficiente de los recursos solamente pueden maximizarse a través de las ciencias más duras.
- ✓ No hay una sola causa de irreproducibilidad y se requiere una serie de medidas para hacerle frente. Estas medidas se basarán en múltiples acciones de muchas organizaciones participantes. Por ejemplo:
 - Las universidades y las instituciones de investigación deben adoptar un cambio de cultura que recompense tanto los métodos sólidos como los nuevos resultados, sobre todo cuando se tomen decisiones sobre la evolución profesional. Las instituciones deben fomentar el uso de infraestructuras de mejora de la calidad (por ejemplo, ordenadores de los laboratorios electrónicos, sistemas electrónicos de evaluación de calidad), así como el asesoramiento de expertos (por ejemplo, en bioestadística).
 - Las entidades donantes deben aprovechar su posición en el inicio del proceso de investigación para establecer el estilo de la investigación reproducible, por ejemplo, mediante la evaluación rigurosa del diseño experimental para minimizar el sesgo y mejorar el poder estadístico.
 - Las revistas y sus editores deben posibilitar una mayor apertura y transparencia en los métodos, los resultados y los datos y estar dispuestos a publicar réplicas y resultados neutros o negativos (“nulos”) a partir de estudios adecuadamente ponderados. Deberán tomar medidas para asegurar que la revisión por pares se centre en la calidad de la ciencia en lugar de centrarse en la emoción generada por los resultados. Esto puede incluir medidas para reducir el potencial de parcialidad, por ejemplo, mediante la aplicación de la revisión ciega por pares en la que los revisores no conozcan los nombres o las afiliaciones de los autores.
 - Los investigadores deben asumir la responsabilidad de representar con precisión sus resultados, junto a los comunicadores científicos cuando los casos sean relevantes, y participar en la comunicación abierta y el diálogo en torno a los intentos de réplica.

A nivel nacional, las academias miembros del IAP para la Salud deberán considerar este tema dentro de sus propios liderazgos para establecer el rol más efectivo que puedan desempeñar en los esfuerzos efectuados para mejorar la reproducibilidad, entre otras cosas:

- Creando una mayor conciencia sobre el desafío de la irreproducibilidad y sus posibles causas, inicialmente entre sus integrantes elegidos - que tienen que desempeñar una importante tarea de liderazgo - pero, extendiéndose, con posterioridad, a la comunidad de la investigación biomédica, incluyendo a los investigadores que inician su carrera y a la sociedad en general.
- Reuniendo a las organizaciones afines nacionales para crear conciencia y discutir las medidas que deben tomarse a fin de mejorar la práctica de la investigación. Estas incluirán a los líderes en el marco de las

agencias de financiación de la investigación, publicaciones científicas, instituciones y organismos profesionales. Siempre que sea posible, las academias miembros del IAP para la Salud tratarán, también, de coordinar las discusiones *entre* estas organizaciones afines.

- Promoviendo la importancia de un ambiente y una cultura de la investigación que valore tanto la solidez de los estudios como su originalidad.
- Trabajando para asegurar que la comunidad de la investigación biomédica se comprometa en las discusiones así como en el desarrollo e implementación de las soluciones.
- Apoyando a la educación y el entrenamiento en torno a estándares óptimos de diseño e integridad de la investigación.

La ciencia es un esfuerzo global y la reproducibilidad presenta un desafío global, que debe abordarse mediante la colaboración y la cooperación. Por lo tanto, a nivel regional y global:

- Las academias miembros del IAP para la Salud, incluidas las redes regionales de academias, deben trabajar en conjunto para llamar la atención sobre este tema y promover medidas para mejorar las prácticas de investigación y compartir las experiencias de sus propios esfuerzos en estos empeños.
- IAP para la Salud, en colaboración con sus academias miembros a nivel nacional, debe unirse a los esfuerzos de la comunidad científica internacional para fomentar discusiones entre sus asociados, incluidas las entidades donantes internacionales de fondos para investigación, los editores y las publicaciones científicas, sobre la forma de abordar este problema, buscando oportunidades para facilitar estas discusiones, cuando corresponda.

Miembros del grupo de trabajo

Profesor Dorothy Bishop, Reino Unido (Presidente)
 Profesor Alejandro Federico de Nicola, Argentina
 Profesor David L Vaux, Australia
 Profesor Hajera Mahtab, Bangladesh
 Profesor Umberto D'Alessandro, Gambia
 Profesor Gerd Heusch, Alemania
 Profesor Gita Ramjee, África del Sur
 Profesor Nadira Karunaweera, Sri Lanka
 Dr Historia Landis, EE.UU.

IAP para la Salud

IAP para la Salud es un componente de la red IAP (InterAcademy Partnership).

Sus miembros comprenden a las 78 academias de medicina o academias de ciencia e ingeniería con secciones médicas.

IAP para la Salud está comprometida en mejorar la salud en todo el mundo, incluso a través del lanzamiento de declaraciones consensuadas sobre asuntos de importancia para la salud global. Las declaraciones de IAP para la Salud,

como la presente, son preparadas por un grupo de trabajo compuesto por expertos designados por las academias miembro y se difunden una vez que han sido aprobadas por más de la mitad de las academias miembros de la red.

Copias adicionales de esta declaración pueden ser descargadas de

<http://tinyurl.com/IAP-Reproducibility-Statement>

Esta Declaración del IAP para la Salud ha sido aprobada por:

- | | |
|--|---|
| 1. Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires, Argentina | 23. Academia de Ciencias Médicas de Irán |
| 2. Academia Australiana de Ciencias | 24. Academia Nacional de los Lincei, Italia |
| 3. Academia de Ciencias de Bangladesh | 25. Consejo de Ciencias de Japón (SCJ) |
| 4. Federación Europea de Academias de Medicina | 26. Academia Nacional de Ciencias de Kenia |
| 5. Real Academia de Medicina de Bélgica | 27. Academia de Ciencias de Malasia |
| 6. Academia Nacional de Medicina, Brasil | 28. Academia Hassan II de Ciencia y Tecnología, Marruecos |
| 7. Academia Brasileña de Ciencias | 29. Real Academia Holandesa de Artes y Ciencias |
| 8. Academia de Ciencias de Camerún | 30. Academia de Ciencias de Nigeria |
| 9. Academia Canadiense de Ciencias de la Salud | 31. Academia Nacional de Ciencia y Tecnología, Filipinas |
| 10. Academia Chilena de Medicina | 32. Academia de Ciencias Médicas de Rumania |
| 11. Academia China de Ingeniería | 33. Academia Eslovaca de Ciencias |
| 12. Academia Croata de Ciencias Médicas | 34. Academia de Ciencias de Sudáfrica |
| 13. Academia de Ciencias de la República Checa | 35. Academia Nacional de Ciencias de Sri Lanka |
| 14. Academia de Ciencias de la República Dominicana | 36. Academia Nacional de Ciencias de Sudán (SNAS) |
| 15. Consejo Finlandés de Academias | 37. Real Academia Sueca de Ciencias (EAFV) |
| 16. Academia Nacional de Medicina, Francia | 38. Academia Suiza de Ciencias Médicas |
| 17. Academia de Ciencias, Francia | 39. Academia de Ciencias de Tanzania |
| 18. Academia de Ciencias Médicas de Georgia | 40. Academia de Ciencias de Turquía |
| 19. Unión de Academias Alemanas de Ciencias y Humanidades | 41. Academia de Ciencias Médicas, Reino Unido |
| 20. Academia Nacional de Ciencias de Alemania, Leopoldina | 42. Academia Africana de Ciencias |
| 21. Academia de Ciencias Médicas, Físicas y Naturales de Guatemala | 43. Academia de Ciencias del Caribe |
| 22. Academia de Ciencias de Hungría | 44. Academia de Ciencias del mundo islámico |
| | 45. Academia Mundial de Ciencias, TWAS |
| | 46. Academia Mundial de Arte y Ciencia |

(Translator: Mrs. Silvia Tenconi, Secretary to the Presidency of our National Academy of Medicine, Buenos Aires.)