

**¿Hay un sesgo de financiación en la investigación biomédica?**

Francesc Roig-Loscertales

DOI: 10.1387/theoria.27281

Received: 12/02/2025

Final version: 28/11/2025



This is a manuscript accepted for publication in *THEORIA. An International Journal for Theory, History and Foundations of Science*. Please note that this version will undergo additional copyediting and typesetting during the production process.

# ¿HAY UN SESGO DE FINANCIACIÓN EN LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA?

(*Is there a funding bias in biomedical research?*)

Francesc Roig-Loscertales

UNED

---

**RESUMEN:** El hallazgo de que los estudios financiados por la industria farmacéutica suelen reportar con mayor frecuencia resultados favorables al promotor ha llevado a proponer la existencia de un sesgo de financiación que podría sobreestimar los efectos de los medicamentos. Sin embargo, no se ha identificado un mecanismo claro ni hay evidencia sólida de que la financiación de la industria introduzca en los resultados un error sistemático favorable a sus intereses. Este artículo revisa críticamente el concepto de sesgo de financiación, argumentando que la influencia de la industria no debe considerarse un sesgo específico. Para ello, a partir de la definición de sesgo adoptado por la metodología Cochrane – el *patrón oro* en evaluación de intervenciones en salud- analiza qué características debería cumplir la influencia de la industria para poder mantener que produce sesgo en la investigación clínica y, a través de una caso empírico, pone de manifiesto cómo no puede asumirse acríticamente que los resultados de los estudios que financia y en los que tiene obvios intereses comerciales obtienen resultados diferentes a los financiados por otras fuentes. Por ello, mantiene como conclusión la necesidad de abandonar la idea de sesgo de financiación, evitando la estigmatización de la investigación privada por su origen, como si de un pecado original se tratara.

**Palabras clave:** sesgo, sesgo de financiación, industria farmacéutica, Colaboración Cochrane, investigación clínica

**Resumen breve:** El artículo examina críticamente la noción de “sesgo de financiación” en la investigación clínica patrocinada por la industria farmacéutica. Partiendo de la definición de sesgo establecida por la metodología Cochrane, sostiene que la posible influencia de los intereses comerciales no satisface los criterios que permitirían considerarla propiamente un sesgo en el ámbito de la investigación clínica.

**ABSTRACT:** The observation that studies funded by the pharmaceutical industry tend to report results more frequently favorable to the sponsor has led to the suggestion of a funding bias that could overestimate the effects of medications. However, no clear mechanism has been identified, and there is a lack of compelling evidence that industry funding introduces a systematic error in the results that favors its interests. This article provides a critical review of the concept of funding bias, arguing that industry influence should not be regarded as a distinct form of bias. Drawing on the definition of bias established by the Cochrane methodology—widely considered the *gold standard* in the evaluation of health interventions—the analysis explores the characteristics that industry influence would need to meet in order to be considered a source of bias in clinical research. Using an empirical case study, it is demonstrated that one cannot uncritically assume that studies funded by the industry and aligned with its commercial interests produce different results than those funded by other sources. Consequently, the article asserts the need to abandon the notion of funding bias and to avoid stigmatizing private research based solely on its origin, as if it were a form of original sin.

**Keywords:** bias, funding bias, pharmaceutical industry, Cochrane Collaboration, clinical research

**SHORT ABSTRACT:** The article critically examines the notion of “funding bias” in the pharmaceutical industry sponsored clinical research. Based on the definition of bias established by the Cochrane methodology, it argues that the possible influence of commercial interests does not meet the criteria required to be properly considered a bias within the field of clinical research.

## 1. Introducción

En una revisión sistemática Cochrane de 2012, Lundh y colaboradores hallaron que la investigación clínica financiada por la industria farmacéutica estaba asociada a una mayor probabilidad de resultados favorables a sus productos, en comparación con los estudios que tenían otras fuentes de financiación (Lundh et al, 2012). El metanálisis confirmaba lo que diferentes revisiones previas ya señalaban, esta vez con la robustez de la metodología Cochrane. Cinco años después, una actualización de los mismos autores corroboró el resultado (Lundh et al, 2017) lo que confirmó su propuesta de considerar la financiación por la industria como un nuevo tipo de sesgo específico, *el sesgo de financiación* (Lundh et al, 2017, p.20). En realidad, para una parte de la comunidad médica el resultado no representaba ninguna sorpresa, simplemente aportaba la evidencia definitiva sobre un hecho que daba por supuesto: la industria farmacéutica influye sobre la investigación clínica para obtener resultados de acuerdo a sus intereses comerciales. El efecto que provocaría la financiación de la industria sobre la generación de conocimiento científico ha sido calificado por numerosos filósofos y sociólogos de la ciencia como *sesgo de financiación*<sup>1</sup> (entre otros, Holman & Elliot, 2018; Reutlinger, 2020; Solomon, 2020; Leefmann, 2021; Sismondo, 2021).

El trabajo que se presenta revisa críticamente la existencia de este presunto *sesgo de financiación* y mantiene que la influencia de la industria en la investigación clínica no puede ser considerada como un sesgo específico conforme a los criterios usados en investigación clínica. Para ello, en la sección siguiente se examina el llamado de *sesgo de financiación*, revisando la evidencia existente sobre la influencia de la industria en la investigación biomédica, los supuestos mecanismos a través de los cuales se ejercería y las acciones propuestas para contrarrestarlo. En la tercera sección se presenta la metodología de la Colaboración Cochrane, considerada de facto el *patrón oro* en la evaluación de la evidencia biomédica. Contra la recepción entusiasta de este supuesto sesgo de financiación en la filosofía y sociología de la investigación biomédica, en el cuarto apartado se defiende que el concepto de *sesgo*, tal y como se entiende en investigación clínica, no puede utilizarse para caracterizar los efectos de esta influencia. Finalmente, en las conclusiones se propone abandonar el concepto de sesgo de financiación como algo diferenciado y específico de la investigación patrocinada por la industria farmacéutica y profundizar en cómo actúa caso por caso la influencia de la financiación privada.

## 2. El sesgo de financiación

Ya a principios del siglo XX, Torald Sollmann señalaba el problema que podía originar la cada vez mayor presencia de la industria farmacéutica en la investigación médica. Miembro del *Council on Pharmacy and Chemistry of the American Medical Association* (antecedente de la FDA), Sollmann advertía de los efectos que podía conllevar la opacidad y el secreto en el desarrollo y evaluación de fármacos y la publicación de resultados, y señalaba la poca calidad y el secretismo como las mayores amenazas a la credibilidad de los informes enviados al *Council* (Sollmann, 1917). Sin embargo, la investigación empírica sobre los efectos provocados por el patrocinio de la investigación por la industria farmacéutica no empezó hasta tiempo después, cuando Elina Hemminki (1980) analizó por primera vez el sesgo de información (*reporting bias*) en los documentos regulatorios, evaluándolos comparativamente con el

---

<sup>1</sup> El sesgo de financiación recibe en la literatura en inglés diferentes nombres: *funding bias*, *sponsorship bias* e *industry bias*.

contenido de los informes. A partir del estudio de 566 solicitudes de autorización de fármacos psicotrópicos en Finlandia y Suecia en los años 1965, 1970, 1974 y 1975, la autora observó que la mayoría de los ensayos clínicos que incluían no estaban controlados y eran de mala calidad, que muchos no habían sido publicados previamente por lo que su diseño y resultados no estaban a disposición de la comunidad médica, y que la información que contenían era, a menudo, deficiente. El origen del problema se hallaría en aquellos estudios que se llevan a cabo por motivos diferentes a los del avance del conocimiento (por ejemplo, para obtener licencia de comercialización, ganancias económicas, en beneficio de la propia carrera profesional, etc.), hecho que provocaría que tuvieran una mayor probabilidad de aparición de sesgos (Jefferson, 2020).

Hay considerable evidencia sobre la existencia de asociación entre financiación de la industria farmacéutica y notificación de resultados favorables al promotor en diferentes tipos de estudios clínicos (por ejemplo, y entre otros, Bekelman et al, 2003; Lexchin et al, 2003; Schott et al, 2010; Flacco et al, 2015). Esta asociación, y de forma general el hecho de que la financiación de los estudios por la industria pueda influir en los resultados de investigación, ha generado preocupación en la comunidad médica (Gazendam et al, 2022), incluso ha sido calificada como la mayor amenaza a la objetividad de la investigación biomédica (Solomon, 2020). Sin duda, la evidencia más robusta de la asociación entre financiación de la industria y resultados es la proporcionada por Lundh y colaboradores (2012; 2017) en una revisión sistemática siguiendo la metodología Cochrane. El objetivo de la revisión era doble: en primer lugar, evaluar si existía asociación entre el patrocinio de la industria farmacéutica y resultados favorables al patrocinador; en segundo lugar, si los estudios sobre fármacos y dispositivos patrocinados por la industria tenían un riesgo de sesgo diferente que los estudios que tenían otras fuentes de patrocinio. Para ello, se seleccionaron revisiones publicadas que comparaban estudios patrocinados por la industria con estudios que tenían otras fuentes de financiación y revisiones que comparaban estudios de productos de fabricantes competidores. Sus resultados son ampliamente conocidos: los estudios patrocinados por la industria conseguían resultados favorables con mayor frecuencia que los estudios no patrocinados por la industria<sup>2</sup>. En cambio, no se encontraron diferencias en el riesgo de sesgo según patrocinador, excepto en el proceso de cegado, donde los estudios de la industria presentaban menor riesgo. A partir de los resultados, los autores sugerían la existencia de un sesgo específico provocado por la financiación de la industria farmacéutica que no podría explicarse mediante las evaluaciones estándar. Dado que los resultados más favorables estarían mediados por factores distintos de los documentados en la metodología Cochrane nos hallaríamos ante un tipo nuevo de sesgo, con sus mecanismos particulares. Como la metodología de los metanálisis Cochrane se considera la más robusta para revisiones de la evidencia, estos resultados se han considerado a menudo como confirmación definitiva de la existencia de un *sesgo de financiación* (*funding bias* o *sponsorship bias*). De hecho, los autores proponían en las conclusiones que el patrocinio de la industria debería considerarse como inductor de sesgo específico, el sesgo de financiación (Lundh et al, 2017, p.20). Otros autores también proponen que se incorpore en el *Cochrane Risk of Bias Tool* (Bero, 2013).

---

<sup>2</sup> En los resultados los autores señalan que en comparación con los estudios no patrocinados por la industria, los estudios patrocinados tuvieron con mayor frecuencia resultados favorables de eficacia [con un cociente de riesgo (RR) de 1,27 (IC del 95%: 1,17 a 1,37) (25 artículos) (evidencia de calidad moderada)]; resultados similares de efectos secundarios, [RR: 1,37 (IC del 95%: 0,64 a 2,93) (cuatro artículos) (evidencia de muy baja calidad)] y presentaron más frecuentemente conclusiones favorables, [RR: 1,34 (IC del 95%: 1,19 a 1,51) (29 artículos) (evidencia de baja calidad)] (Lundh, 2017).

Una vez probada la existencia de sesgo, los esfuerzos se han dirigido a la identificación y caracterización de los mecanismos a través de los cuales alterarían los resultados. Hoy por hoy, son dos los enfoques principales para identificarlos. En primer lugar, están los que adoptan una concepción atomista<sup>3</sup>, aquellos para quienes el sesgo de financiación se produciría a través de mecanismos particulares que aparecerán puntualmente en algunos estudios. Por ejemplo, a través de la elección de comparadores y dosis (Rochon et al, 1994; Safer, 2002; Sinyor et al, 2012; Gøtzsche, 2013), la forma de administración de los fármacos (Johansen & Gøtzsche, 1999), la elección de variables (Djulbegovic et al, 2013), la codificación y análisis de los datos (Juni & Dieppe, 2002; Gøtzsche, 2013) o la notificación selectiva de resultados y el sesgo de publicación (Vedula et al, 2009). Es decir, los intereses del patrocinador, como causa próxima, podrían llevar en algunas ocasiones, a través de distintos mecanismos, a la desviación sistemática del resultado de los ensayos. Una segunda concepción, que podríamos calificar de *holista*, es la que ha defendido el sociólogo Sergio Sismondo (2018, 2021), uno de los autores de la revisión Cochrane que propone introducir el sesgo de financiación como un tipo de sesgo específico (Lundh et al, 2017, p. 20). La perspectiva holista mantiene que los efectos de la financiación de la industria se deberían a la suma de múltiples acciones que tendrían como resultado una influencia indeterminada, siempre favorable a los intereses de la industria pero difícil de identificar y cuantificar. En el caso de Sismondo, su tesis central es que la industria utiliza redes de gestión de la investigación, publicación y difusión de conocimiento que estarían ocultas a la comunidad científica, así como a reguladores y decisores, consiguiendo que el conocimiento resultante tenga la apariencia de “neutral” (Sismondo, 2018, p. 178). Las empresas subcontratadas para realizar los ensayos (CROs, en su acrónimo inglés) y realizar su análisis y difusión organizarán el proceso en función de los intereses de su cliente, de modo indetectable para los análisis atomistas de los sesgos, pues la manipulación se realizaría cumpliendo con sus directrices metodológicas (aleatorizar, cegar, etc.). Fernández-Pinto (2023) mantiene por su parte que la influencia de la industria se ejercería a través de lo que califica como *sesgos implícitos*: a través de múltiples canales el patrocinador crearía una predisposición inconsciente en los investigadores a tomar las decisiones que más le convengan a la industria a lo largo del proceso de investigación.

Se han propuesto diferentes estrategias para evitar o corregir los sesgos que la financiación privada produce sobre los resultados de investigación. Un primer grupo de medidas pivota sobre la transparencia, y se fueron generalizando en los 2000. En primer lugar, exigir a los autores de un manuscrito que revelen sus potenciales conflictos de intereses, enumerando los patrocinadores del estudio para alertar a evaluadores y lectores sobre sus posibles sesgos. En segundo lugar, la obligación de incluir cualquier ensayo clínico que se vaya a realizar en un registro públicamente accesible, gestionado por los reguladores, al que se deben añadir posteriormente los resultados obtenidos, para evitar así manipulaciones *ad hoc* (Laine et al, 2007; Tsé & Zarin, 2009). Por último, la estandarización del propio proceso: las guías CONSORT para la comunicación de ensayos clínicos (publicada originalmente en 1996 (Begg et al, 1996) con diversas actualizaciones posteriores) y STROBE para los estudios observacionales (publicada originalmente en 2007 (Vandenbroucke et al, 2007) pretenden unificar la información que debe

<sup>3</sup> En el artículo se utilizan los términos “atomista” y “holista” exclusivamente para diferenciar dos estrategias que intentan explicar un mismo fenómeno: concretamente, la influencia de la industria farmacéutica en los resultados de investigación de los estudios clínicos que patrocina. Queda más allá del objetivo de este trabajo indagar sobre actividades como la influencia sobre reguladores, etc., que, aunque sin duda muy interesantes, requieren de otro tipo de aproximación. Agradecemos a uno de los revisores la necesidad de esta aclaración.

comunicarse en la publicación de resultados, facilitando así la identificación de posibles sesgos por parte de evaluadores y lectores. No obstante, y a pesar de que la investigación patrocinada por la industria suele cumplir con todas estas políticas igual o mejor que la investigación pagada con fondos públicos (Goldacre et al, 2018, en Europa; De Vito et al, 2020 y Piller, 2020 en Estados Unidos), la asociación entre financiación privada y resultados sigue presente. Esto ha sido interpretado de distinto modo según la concepción del sesgo de financiación. Para los atomistas, es un recordatorio de que no toda investigación con patrocinio privado estará sesgada (Resnik & Elliot, 2013). Para los partidarios de la concepción holista, esto probaría la impotencia de todas estas políticas para corregir el sesgo, proponiendo distintas alternativas que intervienen, en orden creciente, sobre la investigación privada.

Así, hay quien sugiere intervenir sobre los resultados y corregirlos para eliminar el sesgo. Miriam Solomon (2020) ha propuesto aplicar una corrección cualitativa y una cuantitativa a todos los estudios financiados por la industria. La primera supondría diferenciar dos escalones en la cima de la pirámide de la evidencia: en el primero estarían los Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA, de ahora en adelante) con patrocinio público, en el segundo los ECA con patrocinio privado. La segunda se aplicaría solo al resultado de estos últimos y supondría un factor de corrección, ponderando el efecto del tratamiento por la sobre-estimación que se observa en promedio en los ECA patrocinados.<sup>4</sup> También hay quien propone intervenir sobre los propios procesos de investigación. Fernández-Pinto (2023) sugiere aplicar técnicas de corrección de los sesgos implícitos, entrenando a los investigadores para detectarlos y eliminarlos. Finalmente, están quienes desconfían de reformas parciales como las dos propuestas anteriores, y proponen eliminar completamente la financiación de la industria en la investigación clínica y que se lleve a cabo únicamente a través de organizaciones independientes, normalmente gubernamentales, que puedan financiarse mediante un impuesto a las industrias interesadas en el desarrollo de fármacos (Krimsky, 2003; Angell, 2005; Sismondo, 2008; Gotzsche, 2013).

Para poder evaluar estas propuestas, debemos reconsiderar la justificación de la concepción atomista de los sesgos que sus críticos holistas pretenden superar. Para ello, examinaremos ahora la formulación canónica de los sesgos en investigación clínica que debemos a la Colaboración Cochrane. Después, discutiremos si de acuerdo con el patrón oro en investigación clínica es posible hablar de un sesgo de financiación utilizando un caso real.

### *3. El enfoque Cochrane sobre los sesgos en la investigación clínica*

Desde hace ya tres décadas, la Colaboración Cochrane pone a disposición del público síntesis de la mejor evidencia disponible sobre tratamientos médicos, mediante revisiones sistemáticas de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que evalúan su seguridad y eficacia (Cumpston et al, 2024). El objetivo de la Cochrane es producir información médica fiable, libre de conflictos de intereses, sobre la que sea posible desarrollar guías de práctica clínica y políticas sanitarias (Bero et al, 2018). La Colaboración Cochrane se ha convertido así en la principal fuente

---

<sup>4</sup> Solomon (2020, p.448) describe la aplicación práctica de esta corrección cuantitativa a partir de un ejemplo con un hipotético ECA sobre un nuevo fármaco patrocinado por la industria que obtiene un resultado según el cual disminuye el dolor de forma 3 veces más probable que el placebo. Suponiendo que la medida de OR más reciente para el sesgo de la industria es la de Lundh (2017) de 2,05. Entonces, los resultados ajustados para el fármaco de la industria serían  $3 \times 1/2,05 = 1,46$ .

internacional de *revisiones sistemáticas* (Flemyng et al, 2023), gracias a una metodología rigurosa y estandarizada descrita en el *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (Higgins et al, 2024). La fiabilidad de una revisión sistemática depende principalmente del control sobre los sesgos que pudieran contener los ensayos. Los sesgos, para la Cochrane, son interferencias en el experimento que producen diferencias sistemáticas entre sus resultados y los verdaderos efectos del tratamiento (Lundh & Gotzsche, 2008). Por este motivo, la Cochrane ha desarrollado una herramienta específica para evaluar el riesgo de sesgo en los ECA denominada *Cochrane Risk of Bias* (de ahora en adelante, *RoB*), a través de la cual se ha sistematizado el propio concepto de sesgo en la investigación biomédica.

En la *RoB* de la Cochrane el sesgo se define como «un error sistemático, o desviación de la verdad, en los resultados» (Boutron et al, 2024)<sup>5</sup>. Un error sistemático es aquel que provocaría que múltiples repeticiones de un mismo estudio dieran, por término medio, una respuesta equivocada. Para que una característica determinada pueda ser considerada como generadora de sesgo deben cumplirse dos condiciones: en primer lugar, debe identificarse y describirse el mecanismo a través del cual origina esa “desviación sistemática”; en segundo lugar, debe probarse empíricamente su efecto. Solo así es posible asegurar que el error no puede tener otro tipo de explicaciones (Boutron et al, 2024). Así, un proceso bien conocido donde existe riesgo de sesgo es en la selección y asignación de los pacientes a los grupos del estudio. La asignación puede realizarse de forma aleatoria, donde es el azar el que determina el grupo de tratamiento, o bien de forma no-aleatoria, donde es el investigador quien asigna según su criterio el paciente a un grupo u otro. Es sabido que en el modelo no-aleatorio existe el riesgo de que se produzca el llamado *sesgo de selección* provocando una distorsión de los resultados: en lugar de medir el efecto del tratamiento sobre el paciente medio, se mediría sobre el tipo de paciente seleccionado por el investigador conforme a sus preferencias. El mecanismo que generaría este error sistemático es la decisión del investigador, que suele efectuar el reclutamiento y asignación de los pacientes en función de la presencia o ausencia de determinadas características. Realizada adecuadamente, la aleatorización impide que las preferencias del investigador afecten al proceso de medida y permiten, mediante el análisis de la varianza, estimar sus efectos (Higgins et al, 2024). No obstante, como se ha señalado, no basta con identificar y describir el mecanismo por el que se origina el sesgo: es preciso probar empíricamente que su presencia provoca un error sistemático en los resultados. En el caso de la asignación de los pacientes, hay evidencia sólida de que los resultados de los estudios no aleatorizados pueden sobreestimar de forma espuria los beneficios del tratamiento, dando lugar a conclusiones engañosas. Así ocurrió por ejemplo en el caso de los efectos de la terapia anticoagulante en el infarto agudo de miocardio (Chalmers et al, 1977), el de la terapia hormonal sustitutiva y el riesgo de enfermedad coronaria (Hulley et al, 1998), el del impacto en la mortalidad coronaria del betacaroteno y el alfa tocoferol (The Alpha Tocopherol Beta Carotene Cancer Prevention Study Group, 1994; Yusuf et al, 2000) o en la relación entre la fibra dietética y el cáncer de colon (Schatzkin et al, 2000). En todos ellos, los resultados obtenidos fueron superiores cuando los pacientes se asignaron de forma no-aleatoria.

Además de probar empíricamente que se alteran los resultados, ante una posible sospecha de elemento generador de sesgo la Cochrane requiere también que se descarten posibles explicaciones alternativas. Ejemplos bien conocidos son la asociación entre el tamaño de la muestra y las estimaciones del efecto del tratamiento, cuando se

---

<sup>5</sup> Omitiremos la discusión de conceptos alternativos de sesgo en la investigación biomédica de uso común en filosofía, pues estos conceptos no han tenido apenas influencia en la definición y debate del sesgo de financiación –aunque algunos de ellos reaparecerán más adelante en la discusión.

observan efectos mayores en ensayos con muestras más pequeñas (Dechartres et al, 2013), y la asociación entre ensayos realizados en un solo centro y efectos mayores que en los ensayos multicéntricos, incluso después de controlar el tamaño de la muestra (Dechartres et al, 2011). En ambos casos la asociación podría deberse al sesgo de publicación, ya que los estudios con mayores efectos quizá tengan más probabilidades de publicarse. Sin embargo, pueden existir explicaciones alternativas: los participantes en ensayos más pequeños o en un solo centro pueden ser más homogéneos, generando efectos mayores. Por tanto, para la Cochrane en estos casos no se puede hablar de sesgo con certeza (Boutron et al, 2024). Este es un aspecto esencial de la herramienta *RoB*: no es automática, el autor de cada revisión debe emitir un juicio sobre si es probable que la forma en que se ha llevado a cabo el ensayo ha provocado riesgo de sesgo. Por ello, la *RoB* establece que el fundamento de las evaluaciones de riesgo de sesgo debe hacerse explícito, registrando junto al juicio los aspectos metodológicos en los que se basa. De esta forma se proporciona una mayor transparencia, permitiendo a los lectores decidir si están de acuerdo con los juicios realizados (Higgins et al, 2011).

La *RoB* está organizada en categorías llamados *dominios* que cubren todos los tipos de sesgo que actualmente se considera pueden afectar a los resultados de los ECAs. Estos dominios son: sesgo derivado del proceso de aleatorización; sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas; sesgo debido a la falta de datos sobre el resultado; sesgo en la medición del resultado; y sesgo en la selección del resultado comunicado, reservándose un sexto dominio para “otros sesgos”. En la evaluación del riesgo de sesgo es obligatorio que el autor considere todos los dominios, y que no añada ningún otro. Para cada dominio, la herramienta comprende una serie de *preguntas de señalización* que proporcionan un enfoque estructurado que permite obtener la información relevante para la evaluación. Las preguntas pretenden ser razonablemente objetivas, aunque la misma herramienta admite que algunas pueden requerir cierto grado de juicio. Además, cada dominio comprende también un juicio sobre el riesgo de sesgo para el ámbito, facilitado por un algoritmo que relaciona las respuestas a las preguntas de señalización con un juicio propuesto; cuadros de texto libre para justificar las respuestas a las preguntas de señalización y los juicios sobre el riesgo de sesgo; y una opción para predecir (y explicar) la dirección probable del sesgo (Sterne et al, 2019). En la aplicación práctica de la herramienta, cada estudio debe ser evaluado de forma independiente por lo menos por dos revisores diferentes, que luego deben ponerse de acuerdo en el juicio, y el proceso de evaluación del riesgo de sesgo debe ser transparente, de forma que los lectores deben ser capaces de discernir por qué un resultado concreto se calificó de bajo riesgo de sesgo y por qué otro se calificó de alto riesgo de sesgo (Boutron et al, 2024). Además del riesgo de sesgo de cada estudio, los autores de las revisiones deben valorar cómo afectan los sesgos de los estudios a los resultados del metanálisis, de forma que sea posible determinar la solidez de las conclusiones.

Cualquier revisión sistemática de la Cochrane permite visualizar cómo se lleva a cabo el análisis del riesgo de sesgo. Es posible tomar como ejemplo la que evaluó el efecto de las estatinas en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular (Taylor et al, 2013). Una vez definidos los criterios de inclusión para los estudios y seleccionados aquellos que los cumplían, los autores realizaron la evaluación del riesgo de sesgo de cada uno a través de la *RoB*. Así, para el ECA que evaluaba los efectos de la atorvastatina (Bone et al, 2007), el análisis de riesgo de sesgo en el dominio “generación aleatoria de la secuencia” fue a juicio de los autores “bajo”, justificándolo en que se había usado un “código pseudoaleatorio generado por ordenador”. En el “reporte selectivo” (dominio) también fue “bajo” (juicio de los autores) porque “todos los resultados se habían comunicado” (justificación del juicio). En cambio, en el dominio del “cegamiento” el riesgo era “poco claro” (juicio de los autores) porque “si bien se afirma

que es doble ciego solo se informa de que los pacientes desconocen el tratamiento que se les ha asignado” (justificación del juicio).

Así pues, para la Cochrane, afirmar que una característica determinada puede generar sesgo requiere tres elementos fundamentales: identificar el mecanismo exclusivo por el que se introduciría, descartar otros posibles mecanismos y probar empíricamente de que ese mecanismo provoca un error sistemático. Examinamos a continuación el origen del concepto de “sesgo de financiación”, la evidencia que lo sustenta y los mecanismos propuestos, para analizar después críticamente su existencia desde la perspectiva de la metodología Cochrane.

#### **4. ¿Hay realmente un sesgo de financiación?**

Teniendo en cuenta la definición de sesgo en investigación clínica, volvamos ahora sobre el concepto de *sesgo de financiación*. Pese a la contundencia de sus partidarios, el concepto no cuenta con una definición de consenso y ninguna de las propuestas que examinábamos al final de la sección segunda cuenta con apoyo mayoritario en la comunidad biomédica. A pesar de que la influencia de la financiación de la industria en la investigación clínica está ampliamente reconocida, lo que está en debate es que su efecto deba considerarse como un *sesgo* particular (Sterne, 2013; Binks, 2014; de Melo-Martin, 2019).

Hay, como se ha expuesto, evidencia clara y robusta sobre la asociación entre financiación por parte de la industria y mayor frecuencia de resultados favorables en la investigación clínica. Pero tanto la identificación del mecanismo a través del cual se introduce el error como la comprobación empírica que es ese mecanismo y no cualquier otro el que da lugar a resultados sistemáticamente diferentes está en debate. En primer lugar, los mecanismos que puntualmente pueden generar un sesgo a favor de la industria como los ya mencionados -selección de comparadores, etc.- son, de por sí, decisiones metodológicamente legítimas: el promotor de un estudio, siempre que cumpla las normas éticas de la investigación con humanos y la regulación que aplique en cada caso, puede elegir los comparadores y las variables que a su juicio capten mejor los efectos que desea medir, y hacerlo en uno u otro periodo de tiempo. De por sí, ninguna de estas decisiones provoca una desviación sistemática de la verdad al evaluar el efecto de un tratamiento. Puede que la información que genere el ECA no sea la más relevante para el médico que prescribirá el tratamiento o el seguro que lo financiará. Pero eso no quiere decir que el experimento esté sesgado (que ofrezca un resultado erróneo), simplemente obedece a otros intereses. Dada la calidad metodológica de los ECA patrocinados por la industria, si ese mismo experimento, con idénticas características, se realizase con fondos públicos, sus resultados serían probablemente idénticos. Más adelante se presentará evidencia de ello.

Por otro lado, los partidarios de la existencia del sesgo de financiación suelen atribuirle a la industria cierta omnipotencia para imponer sus intereses en el diseño y ejecución de ECA regulatorios. El promotor de un ensayo seleccionaría libremente y sin ningún tipo de limitación las características del estudio que va a llevar a cabo para conseguir unos resultados que sobreestimen el efecto del fármaco. Sin embargo, no es así como se realizan los ensayos clínicos. Cualquier compañía que desee poner uno en marcha debe solicitar autorización previa a la Agencia reguladora del territorio donde lo realiza (la FDA en EEUU, la EMA en Europa). Es la Agencia quien, a partir del examen de la información requerida, de acuerdo con la normativa y a través de un proceso formal predefinido, decide que la realización del ensayo clínico “es aceptable”, “es aceptable [...] pero sometida al cumplimiento de

condiciones específicas que se detallarán en la conclusión” o bien “no es aceptable”<sup>6</sup>. La normativa establece no solo el proceso a seguir para obtener la autorización de realizar el ensayo, sino también cómo debe llevarse a cabo, cómo debe monitorizarse, qué tipo de información debe facilitarse, cómo se realiza el seguimiento y comunicación de efectos adversos, etc... Además, la información clínicamente relevante debe ser revisada y aprobada por un Comité Ético, un órgano independiente a la Agencia, de composición multidisciplinar, cuya finalidad es velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de las personas que participan en la investigación biomédica, ofreciendo garantía pública de ello. Por lo tanto, la industria no decide en ningún caso unilateralmente las características de los ensayos que desea llevar a cabo, sino que debe acordarlas con el regulador –y, por más que se hable de su captura, la evidencia al respecto es controvertida (Carpenter & Moss, 2013).

Partidarios de una concepción holista del sesgo, como Sismondo, podrían replicar que la verdadera manipulación se produce a espaldas del regulador, una vez que la industria despliega su batería de compañías auxiliares para realizar, analizar y difundir la investigación, donde puede imponer sus intereses sin cortapisas. Sin embargo, todas estas compañías auxiliares no están ocultas al regulador, operando en tierra de nadie. Las CROs son entidades perfectamente reguladas<sup>7</sup> y cada vez es más frecuente su participación en proyectos de investigación financiados públicamente. En realidad, la presencia de las CROs está más relacionada con la magnitud del proyecto que con la fuente de financiación. Sería posible citar numerosos casos en los que investigación financiada públicamente utiliza los servicios de una CRO, pero sirvan dos como ejemplo: en Estados Unidos, el estudio del *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID) para evaluar la eficacia de tocilizumab para reducir el número de rechazos en pacientes trasplantados de corazón está financiado exclusivamente con fondos públicos y, sin embargo cuenta con la participación de PPD, una de las CROs internacionales más importantes<sup>8</sup>; en Europa, el estudio I3LUNG, financiado exclusivamente por la Unión Europea y que tiene como objetivo promover el tratamiento individualizado en el cáncer de pulmón no microcítico (CPNMa), cuenta con la participación de MEDSIS, también una CRO (Prelaj et al, 2023). La complejidad y grado de especialización que supone poner en marcha, monitorizar y coordinar un ensayo clínico que se lleva a cabo con pacientes localizados en múltiples centros, que generará una enorme cantidad de datos que requerirá de complejos análisis estadísticos, para el que será necesario elaborar diferentes publicaciones y en el que se deberán coordinar numerosos investigadores situados en lugares diferentes –todas ellas características cada vez más habituales– hacen que las CROs (con los servicios de operaciones clínicas,

<sup>6</sup> En el caso de la Unión Europea, la realización de ensayos clínicos con medicamentos de uso humano se rige por el Reglamento (UE) No 536/2014. El reglamento requiere que en la solicitud de aprobación el promotor presente, entre otros: protocolo del estudio, manual del investigador, documentación sobre el cumplimiento de las normas de correcta fabricación del medicamento, información completa sobre las características del medicamento en investigación (químicas y farmacológicas), información a los sujetos de ensayo, formulario de consentimiento informado y procedimiento de consentimiento informado, idoneidad del investigador, idoneidad de las instalaciones y prueba de la cobertura de seguro o de indemnización.

<sup>7</sup> El Título 21 del Código de Regulaciones Federales de los Estados Unidos (“Code of Federal Regulations CFR 21, 2022”), en el apartado 312.3, “Definiciones e interpretaciones”, define qué considera la FDA una CRO: “Contract research organization means a person that assumes, as an independent contractor with the sponsor, one or more of the obligations of a sponsor, e.g. design of a protocol, selection or monitoring of investigators, evaluation of reports, and preparation of materials to be submitted to the Food and Drug Administration”. Véase: <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-D/part-312> (consultado el 13/11/2024).

<sup>8</sup> Véase “Tocilizumab in Heart Transplant” en <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03644667> (consultado el 13/11/2024).

bioestadística, redacción médica, farmacovigilancia, gestión de publicaciones, etc.) se hayan convertido en un elemento fundamental de apoyo a la investigación clínica del siglo XXI, tanto pública como privada. Las CROs y las actividades que realizan no son un elemento oculto a la comunidad médica a través del cual la industria farmacéutica manipula y sesga la investigación, sino un actor más, reconocido y reconocible, que participa del proceso de acuerdo a la regulación existente, sea de financiación pública o privada.

Por otra parte, si bien el metanálisis de Lundh y colaboradores (2017) halla asociación entre financiación por la industria y mayor frecuencia de resultados favorables al promotor, eso no demuestra empíricamente que el patrocinio privado de la investigación introduzca un error sistemático. En investigación clínica, probar de modo concluyente la existencia del sesgo de financiación requeriría aportar evidencia de que, en las mismas condiciones de estudio, un tratamiento determinado tiene una eficacia diferente según la fuente de financiación. Es decir, que un fármaco X es más eficaz cuando la medición de su efecto se financia desde la industria que cuando se financia públicamente. Esto demostraría la existencia de un error sistemático provocado por el patrocinio de la industria farmacéutica y no por cualquier otra causa. Para ello sería preciso realizar una comparación directa, algo así como un ensayo clínico aleatorizado en el que la intervención que se evaluará fuera la “financiación”, donde un grupo fuera financiado por la industria y otro públicamente. Ante las dificultades metodológicas evidentes de llevar a cabo un estudio de este tipo, una posibilidad alternativa es recurrir a evidencia indirecta: replicar con fondos públicos ensayos anteriormente realizados con patrocinio privado para comprobar si efectivamente se produce una desviación sistemática entre sus resultados. Si existe el sesgo de financiación es razonable esperar que, *ceteris paribus*, un ECA dará mejores resultados para un fármaco cuando lo financie la compañía que lo comercializa que cualquier patrocinador público. A pesar de que este tipo de comparación no es una prioridad para las agencias públicas, hay algún ejemplo que permite examinar qué ocurre en estos casos.

Ranibizumab (de nombre comercial Lucentis, propiedad de Novartis) es un anticuerpo monoclonal bloqueador del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF, por su acrónimo en inglés) que fue aprobado en 2006 por la FDA y en 2007 por la EMA para el tratamiento de la Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE). Su similitud molecular y en el mecanismo de acción con un fármaco ya existente, bevacizumab (de nombre comercial Avastin, propiedad de Roche), que se había aprobado dos años antes por la FDA para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer, generó un intenso debate. En la práctica clínica, antes de la comercialización de ranibizumab algunos oftalmólogos habían empezado a utilizar bevacizumab para el tratamiento de la DMAE. Aunque lo hacían fuera de indicación (no estaba autorizado para ese uso), la aprobación de ranibizumab para la DMAE consolidó y extendió esta práctica. El motivo era simple: siendo moléculas similares (ranibizumab era la fracción Fab aislada de bevacizumab) y teniendo el mismo mecanismo de acción (ambos eran antiVEGF), el precio de bevacizumab era considerablemente inferior al de ranibizumab<sup>9</sup>. Y si bien una parte de la comunidad médica mantenía que las diferencias moléculo-estructurales entre ambas las convertían en fármacos completamente diferentes<sup>10</sup>, su uso en la práctica clínica obtenía resultados de eficacia similares. Finalmente, en el año 2008 un grupo de investigadores independiente de la Universidad de Pensilvania, agrupados bajo el nombre de *Comparison of Age-Related Macular*

<sup>9</sup> La relación de precio entre ranibizumab y bevacizumab era en 2007 de 39:1, basándose en el precio en EE.UU: 1.950 dólares por inyección para ranibizumab y 50 dólares para bevacizumab (Raftery et al, 2007).

<sup>10</sup> Entre otras, que al ser ranibizumab más pequeño resultaba 140 veces más específico en su unión al VEGF.

*Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group*, puso en marcha un ensayo clínico multicéntrico con más de 1.100 pacientes, financiado enteramente por el *National Eye Institute* de los Estados Unidos, con el objetivo de comparar la eficacia y seguridad de bevacizumab y ranibizumab en el tratamiento de la DMAE y aclarar así finalmente si eran fármacos que obtenían resultados similares.

Novartis obtuvo la autorización de ranibizumab con los resultados de dos ensayos clínicos controlados con placebo (MARINA (Rosenfeld et al, 2006) y ANCHOR (Brown et al, 2006)) en los que demostraba la eficacia del fármaco para la DMAE. En el estudio independiente, los investigadores del *CATT Research Group* realizaron también un análisis específico sobre los pacientes que habían recibido ranibizumab, aplicando los criterios de inclusión de MARINA y ANCHOR. Con ello buscaban conseguir la máxima similitud entre sus pacientes y los pacientes de los ensayos clínicos financiados por la compañía farmacéutica. En su presentación de resultados (CATT Research Group, 2011) afirmaron que los aumentos de agudeza visual obtenidos en el estudio CATT y en MARINA y ANCHOR fueron similares<sup>11</sup>. Es decir, *cuando investigadores independientes realizaron un análisis con el objetivo específico de hallar diferencias entre los resultados de eficacia que habían obtenido los estudios financiados por la industria farmacéutica y los resultados del estudio financiado públicamente no encontraron ninguna significativa*. Al estar los estudios MARINA y ANCHOR patrocinados por Novartis, debería haberse producido el sesgo de financiación, es decir, debería haberse producido un error sistemático en los resultados sobreestimando el efecto del fármaco. Pero el estudio independiente mostró que no se había producido tal sobreestimación. Es decir, que la financiación de la farmacéutica no había modificado los resultados a su favor: no había sesgo de financiación.

## 5. *Conclusión*

La existencia de un *sesgo de financiación* que genera un error sistemático consecuencia de la financiación por la industria farmacéutica requiere, según criterio de la Cochrane, la identificación y descripción del mecanismo por el que actúa y la comprobación empírica de su efecto. Como se ha expuesto, hasta la fecha ni se ha identificado de forma inequívoca el mecanismo exclusivo por el cual actúa la financiación privada ni se ha aportado evidencia robusta de que esta financiación, *per se*, introduzca un error sistemático en los resultados. Además, existe evidencia indirecta de que cuando los efectos de un fármaco se evalúan, en condiciones equivalentes, a través de estudios financiados por la industria y estudios financiados públicamente, los resultados de eficacia y seguridad no presentan diferencias significativas, lo que cuestiona que la influencia de la industria pueda ser considerada como generadora de error sistemático.

Ante la afirmación de que no existe un *sesgo de financiación* pueden plantearse dos posibles objeciones. En primer lugar, se podría cuestionar la definición del concepto de *sesgo* que utiliza la Cochrane, abogando por alternativas más amplias y menos específicas. No obstante, a pesar de que el término *sesgo* es polisémico y a veces se utiliza de

<sup>11</sup> “Los aumentos medios de agudeza visual de los dos subgrupos fueron similares a los de los ensayos pivotales. Estos aumentos fueron de 9,8 letras en el CATT frente a 7,2 letras en el ensayo (...) del anticuerpo anti-VEGF ranibizumab en el tratamiento de la DMAE Neovascular (MARINA; Número de ClinicalTrials.gov, NCT00056836) y 10,8 letras en el CATT frente a 11,3 letras en el anticuerpo anti-VEGF para el tratamiento de la neovascularización coroidea predominantemente clásica en la DMAE (ANCHOR, NCT00061594)” (CATT Research Group, 2011, p 1902-3).

forma diferente en ciencia y en filosofía (Wilholt, 2009, p.92), es innegable que el concepto implica de forma general la introducción de un error que desvía el proceso científico de los resultados verdaderos. Sin duda, los filósofos pueden jugar un importante papel en la evaluación y mejora de la ciencia patrocinada por la industria (Holman & Elliot, 2018), pero si desde la filosofía y la sociología de la ciencia se desea reflexionar sobre la práctica científica de forma que interpele realmente a sus actores, resulta necesario utilizar los términos científicos con el significado y uso que le dan los propios científicos. Como mantiene Hull (1998, p.298) “[...]o que los científicos tienen que decir sobre esos términos tiene cierta prioridad sobre la opinión de cualquier otro, incluyendo los filósofos [...] el árbitro último en estos casos es el uso”. Y no hay duda que en el análisis de sesgos en la investigación clínica, la Cochrane es el referente para investigadores y médicos. En segundo lugar, podría plantearse que de no existir el sesgo de financiación quedaría sin explicar cómo se produce la asociación empíricamente demostrada entre mayor frecuencia de resultados favorables y estudios financiados por la industria. Sobre este punto se han propuesto diferentes posibles explicaciones alternativas (ver, por ejemplo, Lundh et al, 2017), y lo más probable sea que no haya una única causa común a todos los estudios. En esta línea se encuentra la propuesta de De Melo-Martín (2019). Para la autora, cuando la industria introduce errores sistemáticos en la investigación clínica lo hace a través de mecanismos concretos particulares en cada caso. Es decir, la financiación no sería *per se* lo que provocaría el sesgo, sino el motor que podría activar algunos de los diferentes mecanismos posibles a través de los cuales se alteran resultados. Será preciso identificar en cada caso el mecanismo y corregirlo específicamente. También Krimsky (2013) señala que la financiación sería tan solo un signo de la posible presencia de factores que pueden influir en los resultados de investigación, factores que deben ser investigados en cada caso y para los que no debe recurrirse automáticamente a la existencia de *sesgo* como explicación. Contra la visión holista defendida por Sismondo, no tendríamos, por tanto, un sesgo de financiación, sino múltiples sesgos particulares.

An International Journal for Theory, History and Foundations of Science

La clave del éxito de la metodología Cochrane ha consistido en trabajar caso a caso sobre sesgos particulares y sus dispositivos de corrección, identificando ambos con el consenso de la comunidad biomédica. La investigación biomédica se desarrolla entre conflictos de intereses: las compañías farmacéuticas compiten entre sí por llevar sus tratamientos a los mercados; los investigadores compiten por el reconocimiento social y las oportunidades que les ofrece su descubrimiento; los pacientes de los ECA rara vez son indiferentes a los medicamentos que se prueban y sus propias preferencias pueden tener influencia en el resultado. La *RoB* sirve como indicador para saber si en cada ECA se han controlado todos los posibles mecanismos conocidos a través de los cuales esos conflictos de intereses pueden afectar al resultado y facilitar el acuerdo de los competidores sobre el resultado (Teira, 2016). Declarar el patrocinio industrial como fuente de sesgo no facilita el acuerdo, sino que lo complica, como muestra la radicalidad de las medidas propuestas por Sismondo y otros críticos: si toda investigación financiada por la industria es sospechosa, no se debería creer, por sistema, la mayor parte de los estudios publicados en las revistas médicas más prestigiosas –conclusión que críticos como Gotzsche no tienen reparo en aceptar.

Es posible que la medicina clínica necesite ECA diferentes a los patrocinados por la industria, pero eso no convierte en ilegítimos a estos últimos. Igual que con el resto de sesgos conocidos, la existencia de un sesgo de financiación en la investigación clínica requiere, además de identificar y describir el mecanismo concreto y exclusivo que lo produce, evidencia empírica de que es ese mecanismo y no otro el que introduce un error sistemático en los resultados convirtiéndolos en no fiables. Y dado que las propuestas existentes hasta la fecha no han probado que el

efecto de un fármaco sea diferente según en los estudios se den o no los mecanismos postulados, resulta más razonable identificar y corregir los posibles errores de acuerdo a los estándares de la investigación clínica: caso a caso y evitando su estigmatización según el origen, como si de un pecado original se tratara.

### ***Agradecimientos***

El origen del artículo se encuentra en las numerosas conversaciones mantenidas con David Teira, de quien debo destacar su absoluta disponibilidad, ponderado criterio y acertada crítica. La paciencia y buena disposición de las especialistas en investigación clínica Montse Balañà, Griselda Martrat e Irma Roig ha sido fundamental para su elaboración: sin sus respuestas a mis numerosas consultas hubiera sido todo mucho más difícil. Manuela Fernández Pinto tuvo la amabilidad de leer una versión preliminar y aportar comentarios relevantes. Finalmente, dos revisores anónimos propusieron mejoras sustanciales a su contenido. A todos ellos mi agradecimiento sincero.

### ***Conflictos de interés***

Francesc Roig-Loscertales ha trabajado en la industria farmacéutica y en la universidad.

## ***REFERENCIAS***

- Als-Nielsen, B., Chen, W., Gluud, C., Kjaergard, LL. (2003). Association of funding and conclusions in randomized drug trials: a reflection of treatment effect or adverse events? *JAMA* 290(7), 921-928.
- Angell, M. (2005). *The truth about the drug companies: How they deceive us and what to do about it*. Random House.
- Begg, C., Cho, M., Eastwood, S., Horton, R., Moher, D., Olkin, I., Pitkin, R., Rennie, D., Schulz, K.F., Simel, D., Stroup, D.F. (1996). Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA* 276(8), 637-639.
- Bekelman, J. E., Li, Y., Gross, C. P. (2003). Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. *JAMA* 289 (4), 454-465.
- Bero, L.A. (2013). Why the Cochrane Risk of Bias Tool Should Include Funding Source as a Standard Item. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Issue 12. Art. No.: ED000075.
- Bero, L. (2018). More journals should have conflict of interest policies as strict as Cochrane. *BMJ Opinion* <https://blogs.bmj.com/bmj/2018/11/12/lisa-bero-more-journals-should-have-conflict-of-interest-policies-as-strict-as-cochrane/> (consultado el 13/11/2024).
- Binks, M. (2014). Judge the science, not the funding source. *International Journal of Obesity* 38(5), 625.
- Bone, H.G., Kiel, D.P., Lindsay, R.S., Lewiecki, E.M., Bolognese, M.A., Leary, E.T., et al. (2007). Effects of atorvastatin on bone in postmenopausal women with dyslipidemia: A double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 92(12), 4671-4677.
- Boutron, I., Page, M.J., Higgins, J.P.T., Altman, D.G., Lundh, A., Hróbjartsson, A. (2024). Considering bias and conflicts of interest among the included studies [last updated August 2022]. In Higgins, J.P.T., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M.J., Welch, V.A. (eds.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5*. Cochrane.
- Brown, D.M., Kaiser, P.K., Michels, M., et al. (2006). Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *New England Journal of Medicine* 355, 1432-1444.
- Campbell, D.T. (1957). Factors relevant to the validity of experiments in social settings. *Psychological Bulletin* 54, 297-312.
- Carpenter, D., Moss, D.A. (2013). *Preventing regulatory capture. Special interest influence and how to limit it*. Cambridge University Press.
- Chalmers, T. C., Matta, R. J., Smith, H., & Kunzler, A.-M. (1977). Evidence favoring the use of anticoagulants in the hospital phase of acute myocardial infarction. *New England Journal of Medicine* 297(20), 1091-1096.

- Claridge, J. A., Fabian, T. C. (2005). History and development of evidence-based medicine. *World Journal of Surgery* 29(5), 547–553.
- Cumpston, M., Femyng, E., Thomas, J., Higgins, J.P.T., Deeks, J.J., Clarke, M.J. (2024). Introduction. In Higgins, J.P.T., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M.J., Welch, V.A. (eds.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.5.
- de Melo-Martín, I. (2019). The commercialization of the biomedical sciences: (mis)understanding bias. *History and Philosophy of the Life Sciences* 41(3), 34.
- De Vito, N. J., Bacon, S., Goldacre, B. (2020). Compliance with legal requirement to report clinical trial results on ClinicalTrials.gov: a cohort study. *Lancet* 395, 361-369.
- Dechartres, A., Boutron, I., Trinquart, L., Charles, P., Ravaud, P. (2011). Single-center trials show larger treatment effects than multicenter trials: evidence from a meta-epidemiologic study. *Annals of Internal Medicine* 155, 39-51.
- Dechartres, A., Trinquart, L., Boutron, I., Ravaud, P. (2013). Influence of trial sample size on treatment effect estimates: meta-epidemiological study. *BMJ* 346, f2304.
- Dechartres, A., Trinquart, L., Faber, T., Ravaud, P. (2016). Empirical evaluation of which trial characteristics are associated with treatment effect estimates. *Journal of Clinical Epidemiology* 77, 24-37.
- Djulbegovic, B., Lacevic, M., Cantor, A., Fields, K.K., Bennett, C.L., Adams, J.R., et al. (2000). The uncertainty principle and industry's sponsored research. *Lancet* 356(9230), 635-638.
- Djulbegovic, B., Kumar, A., Miladinovic, B., Reljic, T., Galeb, S., Mhaskar, A., et al. (2013). Treatment success in cancer: industry compared to publicly sponsored randomized controlled trials. *PLoS One* 8(3), e58711.
- Dunn, A.G., Mandl, K.D., Coiera, E., Bourgeois, F.T. (2013). The effects of industry sponsorship on comparator selection in trial registrations for neuropsychiatric conditions in children. *PLoS One* 8(12), e84951.
- Estellat, C., Ravaud, P. (2012). Lack of head-to-head trials and fair control arms: randomized controlled trials of biologic treatment for rheumatoid arthritis. *Archives of Internal Medicine* 172(3), 237-44.
- Fernández Pinto, M. (2023) Methodological and cognitive biases in science: Issues for current research and ways to counteract them. *Perspectives on Science* 31(5), 535-554.
- Flacco, M.E., Manzoli, L., Boccia, S., Capasso, L., Aleksovska, K., Rosso, A., Scaioli, G., et al. (2015). Head-to-head randomized trials are mostly industry Sponsored and almost always favor the industry sponsor. *Journal of Clinical Epidemiology* 68(7), 811-820.
- Femyng, E., Moore, T.H., Boutron, I., et al. (2023). Using Risk of Bias 2 to assess results from randomised controlled trials: guidance from Cochrane. *BMJ Evidence-Based Medicine* 28, 260-266.
- Gazendam, A.M., Slawaska-Eng, D., Nucci, N., Bhatt, O., Ghert, M. (2022). The impact of industry funding on randomized controlled trials of biologic therapies. *Medicines* 9(18).
- Goldacre, B., DeVito, N. J., Heneghan, C., Irving, F., Bacon, S., Fleminger, J., Curtis, H. (2018). Compliance with requirement to report results on the EU Clinical Trials Register: cohort study and web resource. *BMJ (Clinical research edition)* 362, k3218.
- Gøtzsche, P.C. (2013). *Deadly medicines and organised crime: how big pharma has corrupted healthcare*. Radcliffe Publishing.
- Hemminki, H. (1980). Study of information submitted by drug companies to licensing authorities. *BMJ* 280, 833-836.
- Higgins, J.P., Altman, D.G., Gotzsche, P.C., Juni, P., Moher, D., Oxman, A.D., et al (2011). The Cochrane Collaboration's Tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 343, d5928.
- Higgins, J.P.T., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M.J., Welch, V.A. (eds.) (2024). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.5. Cochrane.
- Holman, B., Elliott, K.C. (2018). The promise and perils of industry-funded science. *Philosophy Compass* 13, e12544.
- Hull, D.L. (1998). *Science as a process. An evolutionary account of the social and conceptual development of science*. The University of Chicago Press.
- Hulley, S., Grady, D., Bush, T. et al. (1998). Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary artery disease in postmenopausal women. *JAMA* 280, 605-613.

- Jefferson, T. (2020). Sponsorship bias in clinical trials: growing menace or dawning realisation? *Journal of the Royal Society of Medicine* 113(4), 148-157.
- Johansen, H.K., Gøtzsche, P.C. (1999). Problems in the design and reporting of trials of antifungal agents encountered during meta-analysis. *JAMA* 282(18), 1752-1759.
- Jüni, P., Altman, D.G., Egger, M. (2001). Systematic reviews in health care: assessing the quality of controlled clinical trials. *BMJ* 23, 42-46.
- Jüni P., Dieppe, P.A. (2002). Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs? *BMJ* 324, 1287.
- Jüni, P., Witschi, A., Bloch, R., et al. (1999). The hazards of scoring the quality of clinical trials for meta-analysis. *JAMA* 282, 1054-1060.
- Katz, K.A., Karlawish, J.H., Chiang, D.S., Bognet, R.A., Propert, K.J., Margolis, D.J. (2006). Prevalence and factors associated with use of placebo control groups in randomized controlled trials in psoriasis: a cross-sectional study. *Journal of the American Academy of Dermatology* 55(5), 814-822.
- Krimsky, S. (2003). *Science in the private interest: Has the lure of profits corrupted biomedical research?* Rowman & Littlefield Publishers.
- Krimsky, S. (2013). Do financial conflicts of interest bias research? An inquiry into the “funding effect” hypothesis. *Science, Technology, & Human Values*, 8(4), 566-587.
- Laine, C., De Angelis, C., Delamothe, T., Drazen, J.M., Frizelle, F.A., Haug, C., Hébert, P.C., Horton, R., Kotzin, S., Marusic, A., Sahni, P., Schroeder, T.V., Sox, H.C., Van der Weyden, M.B., Verheugt, F.W. (2007). Clinical trial registration: looking back and moving ahead. *Annals of Internal Medicine* 147(4), 275-277.
- Lathyris, D.N., Patsopoulos, N.A., Salanti, G., Ioannidis, J.P. (2010). Industry sponsorship and selection of comparators in randomized clinical trials. *European Journal of Clinical Investigation* 40(2), 172-82.
- Leefmann, J. (2021). How to assess the epistemic wrongness of sponsorship bias? The case of manufactured certainty. *Frontiers in research metrics and analytics* 6, 599909.
- Lexchin, J., Bero, L. A., Djulbegovic, B., Clark, O. (2003). Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: Systematic review. *BMJ (Clinical research edition)* 326(7400), 1167-1170.
- Lundh, A., Gøtzsche, P.C. (2008). Recommendations by Cochrane Review Groups for assessment of the risk of bias in studies. *BMC Medical Research Methodology* 8, 22.
- Lundh, A., Sismondo, S., Lexchin, J., Busuioc, O.A., Bero L. (2012). Industry sponsorship and research outcome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 12, MR000033.
- Lundh, A., Lexchin, J., Mintzes, B., Schroll, J.B., Bero, L. (2017). Industry sponsorship and research outcome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2(2), MR000033.
- Page, M.J., Higgins, J.P.T., Clayton, G., Sterne, J.A.C., Hróbjartsson, A., Savović, J. (2016). Empirical evidence of study design biases in randomized trials: systematic review of meta-epidemiological studies. *PLoS One* 11, 7.
- Piller, C. (2020). Transparency on trial. *Science* 367(6475), 240-243.
- Prelaj, A., Ganzinelli, M., Trovo', F., Roisman, L.C., Pedrocchi, A.L.G., Kosta, S., Restelli, M., Ambrosini, E., Broggini, M., Pravettoni, G., Monzani, D., Nuara, A., Amat, R., Spathas, N., Willis, M., Pearson, A., Dolezal, J., Mazzeo, L., Sangalli, S., Correa, A.M., Aguaron, A., Watermann, I., Popa, C., Raimondi, G., Triulzi, T., Steurer, S., Lo Russo, G., Linardou, H., Peled, N., Felip, E., Reck, M., Garassino, M.C. (2023). The EU-funded I<sup>3</sup>LUNG Project: Integrative Science, Intelligent Data Platform for Individualized LUNG Cancer Care With Immunotherapy. *Clinical Lung Cancer*. 24(4), 381-387.
- Raftery, J., Clegg, A., Jones, J., Tan, S.C. (2007). Lotery A. Ranibizumab (Lucentis) versus bevacizumab (Avastin): modelling cost effectiveness. *British Journal of Ophthalmology* 91(9), 1244-1246.
- Resnik, D. B., Elliott, K. C. (2013). Taking financial relationships into account when assessing research. *Accountability in Research* 20(3), 184-205.
- Reutlinger, A. (2020). What is epistemically wrong with research affected by sponsorship bias? The evidential account. *European Journal for Philosophy of Science* 10(2), 1-26.

- Rochon, P.A., Gurwitz, J.H., Simms, R.W., Fortin, P.R., Felson, D.T., Minaker, K.L., et al. (1994). A study of manufacturer-supported trials of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of arthritis. *Archives of Internal Medicine* 154(2), 157-63.
- Rosenfeld, P.J., Brown, D.M., Heier, J.S., et al. (2006). Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *New England Journal of Medicine* 355, 1419-1431.
- Safer, D.J. (2002). Design and reporting modifications in industry sponsored comparative psychopharmacology trials. *Journal of Nervous and Mental Disease* 190, 583-592.
- Savović, J., Jones, H.E., Altman, D.G., Harris, R.J., Jüni, P., Pildal, J., Als-Nielsen, B., Balk, E.M., Gluud, C., Gluud, L.L., Ioannidis, J.P.A., Schulz, K.F., Beynon, R., Welton, N.J., Wood, L., Moher, D., Deeks, J.J., Sterne, J.A.C. (2012). Influence of reported study design characteristics on intervention effect estimates from randomized, controlled trials. *Annals of Internal Medicine* 157, 429-438.
- Schatzkin, A., Lanza, E., Corle, D. et al. for the Polyp Prevention Trial Study Group (2000). Lack of effect of a low-fat, high-fiber diet on the recurrence of colorectal adenomas. *New England Journal of Medicine* 342, 1149-1155.
- Schott, G., Pachl, H., Limbach, U., Gundert-Remy, U., Ludwig, W.D., Lieb, K. (2010). The financing of drug trials by pharmaceutical companies and its consequences, part 1: a qualitative, systematic review of the literature on possible influences on the findings, protocols, and quality of drug trials. *Deutsches Ärzteblatt International* 107 (16), 279.
- Schulz, K.F., Chalmers, I., Hayes, R.J., Altman, D.G. (1995). Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 273, 408-412.
- Sinyor, M., Schaffer, A., Smart, K.A., Levitt, A.J., Lanctot, K.L., Grysman, N.H. (2012) Sponsorship, antidepressant dose, and outcome in major depressive disorder: meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Psychiatry* 73(2), e277-87.
- Sismondo, S. (2008). How pharmaceutical industry funding affects trial outcomes: Causal structures and responses. *Social Science & Medicine* 66(9), 1909-1914.
- Sismondo, S. (2021). Epistemic corruption, the pharmaceutical industry, and the body of medical science. *Frontiers in research metrics and analytics* 6, 614013.
- Solomon, M. (2020). After disclosure. In LaCaze, A., Osimani, B. (eds.) *Uncertainty in Pharmacology* (439-450). Springer.
- Sollmann, T. (1917). The crucial test of therapeutic evidence. *JAMA* 69, 198-210.
- Sterne, J.A.C. (2013). Why the cochrane risk of bias tool should not include funding source as a standard item. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 12, ED000076.
- Sterne, J.A.C., Savović, J., Page, M.J., et al. (2019). RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 366, 4898.
- Taylor, F., Huffman, M.D., Macedo, A.F., Moore, T.H.M., Burke, M., Davey Smith, G., Ward, K., Ebrahim, S., Gay, H.C. (2013). Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1, CD004816.
- Teira, D. (2016). Debiasing methods and the acceptability of experimental outcomes. *Perspectives on Science* 24(6), 722-743.
- The Alpha Tocopherol Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. (1994). The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *New England Journal of Medicine* 330, 1029-1035.
- Tse, T., Zarin, D.A. (2009). Clinical trial registration and results reporting: ClinicalTrials.gov and FDAAA. *FDLI Update* 1, 18-22.
- Vandenbroucke, J.P., von Elm, E., Altman, D.G., Gøtzsche, P.C., Mulrow, C.D., Pocock, S.J., Poole, C., Schlesselman, J.J., Egger, M. (2007). STROBE initiative. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Annals of Internal Medicine* 147(8), W163-194.

- Vedula, S.S., Bero, L., Scherer, R.W., Dickersin, K. (2009). Outcome reporting in industry-sponsored trials of Gabapentin for off-label use. *New England Journal of Medicine* 361(20), 1963-1971.
- Vetter, T.R., Mascha, E.J. (2017). Bias, confounding, and interaction: lions and tigers, and bears, Oh my! *Anesthesia & Analgesia* 125(3), 1042-1048.
- Viergever, R.F., Li, K. (2015). Trends in global clinical trial registration: an analysis of numbers of registered clinical trials in different parts of the world from 2004 to 2013. *BMJ Open* 5, e008932.
- Wilholt, T. (2009). Bias and values in scientific research. *Studies in History and Philosophy of Science Part A* 40(1): 92-101.
- Wood, L., Egger, M., Gluud, L.L., Schulz, K., Jüni, P., Altman, D.G., et al. (2008). Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. *BMJ* 336, 601-605.
- Yusuf, S., Dagenais, G., Pogue, J., Bosch, J., Sleight, P., Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators (2000). Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients for the Heart Outcomes Prevention Study Investigators. *New England Journal of Medicine* 342, 154-160.

**FRANCESC ROIG-LOSCERTALES** realiza su investigación en el Departamento de Lógica, Historia y Filosofía de la ciencia de la UNED y centra su ámbito de interés en el análisis de la actividad de la industria farmacéutica.

**DIRECCIÓN POSTAL:** Dpto. de Lógica, Historia y Filosofía de la ciencia, UNED. Paseo de Senda del Rey 7, 28040 Madrid, España. E-mail: [froig9@alumno.uned.es](mailto:froig9@alumno.uned.es) – ORCID: 0000-0002-3585-7536

