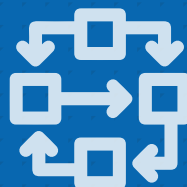




SERIE: DOCUMENTOS ICCAS

Integridad Científica



INTEGRIDAD DE LA EVIDENCIA EXPERIMENTAL

Año 2025

Grupo de Trabajo
Integridad Científica, ICCAS

iccas.org.ar

Instituto para la Cooperación Científica en Ambiente y Salud

 **iccas**

INTEGRIDAD DE LA EVIDENCIA EXPERIMENTAL

¿POR QUÉ ES CLAVE LA INTEGRIDAD DE LA EVIDENCIA EN LA TOMA DE DECISIONES?

Porque es fundamental basarse en datos y evidencia de calidad verificable cuando hay que tomar decisiones en el ámbito regulatorio o en el ámbito judicial.

En este artículo se resumen conceptos y criterios que, utilizados en procesos basados en evidencia, respaldan la confiabilidad y solidez de decisiones que conlleven una gran responsabilidad.

Las actividades reguladas son aquellas que están sujetas a normativas y controles por parte del Estado para poder operar, lo que implica establecer requisitos con los que es necesario cumplir para comercializar un producto, un servicio o una tecnología. Estas actividades abarcan desde servicios financieros hasta la producción de medicamentos, químicos e insumos agroindustriales o alimentarios.

La aprobación de productos regulados está sujeta a la presentación obligatoria, y en calidad de declaración jurada, de evidencia experimental que apoye la toma de decisiones respecto de la seguridad de estos para la salud y el ambiente.

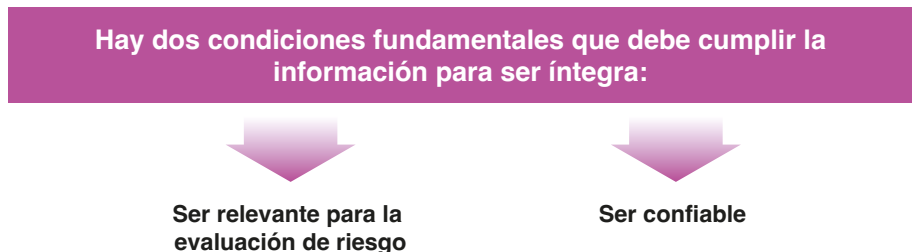
La interpretación de la evidencia experimental por parte de los evaluadores que deben tomar estas decisiones requiere formación técnica y experiencia, considerando el contexto. Del mismo modo, hay decisiones del ámbito judicial que requieren el análisis e interpretación de evidencia científica. Por ello, la integridad de la evidencia en la que se fundamentan esas decisiones es crítica ya que de ella depende la solidez de la decisión tomada.

¿CÓMO ES LA EVIDENCIA QUE PERMITE TOMAR DECISIONES REGULATORIAS?

Hay dos condiciones fundamentales que debe cumplir la información que deberá respaldar una decisión regulatoria: debe ser **relevante** para la evaluación de riesgo (ajustada a los objetivos de la evaluación de riesgo, considerando los valores a proteger¹) y **confiable** (metodológicamente correcta, trazable y reproducible). Aun cuando un estudio cumpla con todos los parámetros de calidad metodológica, si no responde de manera **específica** a los objetivos de la evaluación, no será tomado en cuenta por no ser relevante.

Integridad de la evidencia regulatoria.

La aprobación de los productos regulados está sujeta a la presentación obligatoria y en calidad de declaración jurada, de evidencia experimental que apoye la toma de decisiones regulatorias respecto de la seguridad de los mismos para la salud y el ambiente.



¿QUÉ ES LA CIENCIA REGULATORIA?

La ciencia regulatoria es una disciplina científica que se rige por los mismos principios que la ciencia académica, pero que implica la generación de datos y evidencia experimental **que se aplicarán específicamente a la evaluación del riesgo para la salud humana y ambiental de productos regulados y en los que se fundamentará la toma de decisiones.**

1. Definidos en las políticas y especificados en las normativas de los países. Por ejemplo, la protección de la salud humana y animal es un valor a proteger universal.

¿QUÉ DIFERENCIA TIENE LA CIENCIA REGULATORIA CON LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA ACADÉMICA?

La investigación científica académica permite avanzar en el conocimiento mediante la observación objetiva de datos experimentales para poner a prueba una **hipótesis científica**. Está sujeta a Juicio de Pares: la instancia formal de revisión o referato de los estudios que se pretenden publicar y la primera línea de evaluación de la calidad, originalidad y pertinencia de un trabajo científico. Posteriormente, los resultados pueden ser validados o no por la comunidad científica, al ser evaluados y reproducidos por otros investigadores.

La ciencia regulatoria debe permitir adicionalmente la **toma de decisiones** que tendrán un impacto en la salud pública o el ambiente. Aplica el método científico para poner a prueba **hipótesis de riesgo** (aquellas hipótesis que consideran las normativas y los valores a proteger en cada jurisdicción) y **está sujeta a sistemas de Aseguramiento de la Calidad-Integridad-Trazabilidad**.

Además de los requisitos de calidad (reproducibilidad, metodologías, controles y repeticiones adecuados, etc.) con los que debe cumplir cualquier trabajo científico, los datos de un estudio regulatorio deben ser generados con protocolos y metodologías validadas, están sujetos a criterios de trazabilidad, registro de datos, archivo de seguridad, conservación y cadena de custodia de muestras. *El objetivo es que los experimentos puedan ser reconstruidos en base a esta información, en caso de ser necesario, y evitar la manipulación o falsificación de datos.*

Los revisores científicos (referato académico) se enfocan fundamentalmente en tres aspectos: que las hipótesis planteadas en el trabajo sean pertinentes, que los métodos y protocolos sean los adecuados y que las conclusiones se ajusten a los resultados presentados.

Por otro lado, los analistas de riesgo (reguladores), además de los aspectos anteriores, deben verificar que los datos respondan a las hipótesis de riesgo planteadas, es decir, **ser relevantes** y que los datos regulatorios sean **confiables**: generados con metodología validada y sujetos a algún proceso de aseguramiento de la calidad.

Ciencia Regulatoria

¿Qué tipo de evidencia permite tomar decisiones regulatorias?



Aquella que sea relevante (responda a las preguntas planteadas).



Aquella obtenida con metodologías validadas.



Aquella generada bajo Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL/GLP) o sistemas similares de aseguramiento de la integridad de datos.



Aquella que ha sido sujeta a revisión –publicada en literatura científica–, y se ajuste a los criterios de calidad para Ciencia Regulatoria.

¿QUÉ SON LAS BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO (BPL)?

Es un conjunto de normas establecidas para asegurar la integridad de estudios regulatorios. Se requiere trabajar bajo normas BPL en todo estudio de laboratorio (*in vivo* o *in vitro*) destinado a evaluar la **seguridad** de un producto (en relación con la salud humana o el medio ambiente), si se pretende remitir los resultados de tal estudio a una autoridad regulatoria.

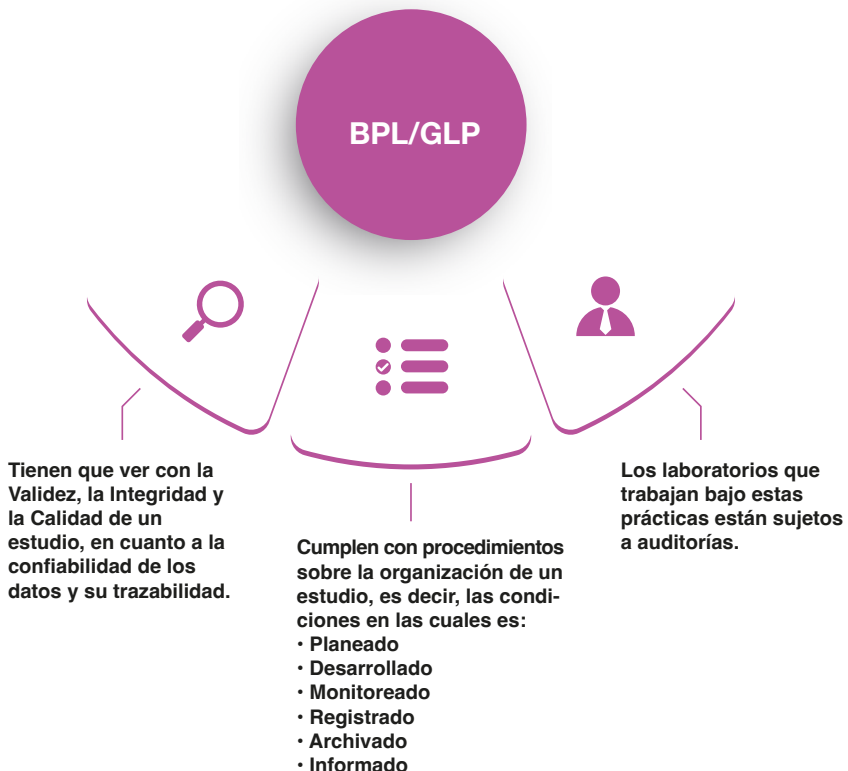
La organización de un estudio, es decir, las condiciones en las cuales es planeado, desarrollado, monitoreado, registrado, archivado e informado, tiene que ver con la **validez**, la **integridad** y la **calidad** del estudio. El cumplimiento de las normas BPL asegura estos aspectos de calidad.

Las normas BPL son aplicadas en la evaluación de productos farmacéuticos, plaguicidas, cosméticos, drogas de uso veterinario, aditivos alimentarios, agentes químicos industriales y dispositivos médicos, entre otros. Los estudios sobre productos biotecnológicos sujetos a regulación también utilizan estas normas o sistemas similares de calidad.

Estos criterios se desarrollaron originalmente **para evitar el fraude** y para evitar la duplicación de ensayos y las barreras paraarancelarias al comercio, ya que el cumplimiento de estas prácticas hace que los datos regulatorios puedan ser aceptados entre países (Aceptación Mutua). De esta forma, la integridad de los datos está asegurada por el uso de guías de ensayos validadas y aceptadas a nivel internacional y la aplicación de normas BPL o sistemas de aseguramiento de la calidad equivalentes.

BPL/GLP:

estos criterios se desarrollaron para evitar el fraude (OECD 1981) y la duplicación de ensayos y barreras paraarancelarias al comercio.



EL “PESO DE LA EVIDENCIA” Y LA INTEGRIDAD DE LA INFORMACIÓN

El llamado *peso de la evidencia* es un abordaje internacionalmente aceptado en evaluación de riesgo y alude a la consideración de múltiples tipos de evidencia e información para arribar a una conclusión regulatoria. Para esto, es crítico considerar la calidad y relevancia de la evidencia.

Esto requiere realizar un análisis previo de la información disponible y una evaluación de la relevancia y peso relativo que estos datos tendrán a la hora de caracterizar el riesgo y las medidas de manejo involucradas.

Entre la evidencia disponible habrá datos que serán útiles para una caracterización cuantitativa; otros no apropiados para ese fin, pero que podrían sumarse a la evidencia disponible de manera descriptiva, y finalmente habrá otros que no sean apropiados para incluir en el análisis.

La evaluación de la calidad de los datos y su utilización en la evaluación del peligro y el riesgo debe ser abordada de manera sistemática. Como se mencionó, se han desarrollado metodologías y definiciones de **calidad**, como **relevancia y confiabilidad** (Klimisch et al, 1997)².

Los evaluadores consideran múltiples fuentes de información en sus evaluaciones de riesgo; no sólo estudios con objetivos regulatorios sujetos a guías de estudio y sistemas de calidad, sino también aquellos provenientes de la bibliografía científica. Como se mencionó, los estudios que son más relevantes para el análisis de riesgo son aquellos que describen claramente el diseño, las metodologías y que proveen acceso a los datos de base (también denominados “datos crudos”) en los que se fundamentan las conclusiones.

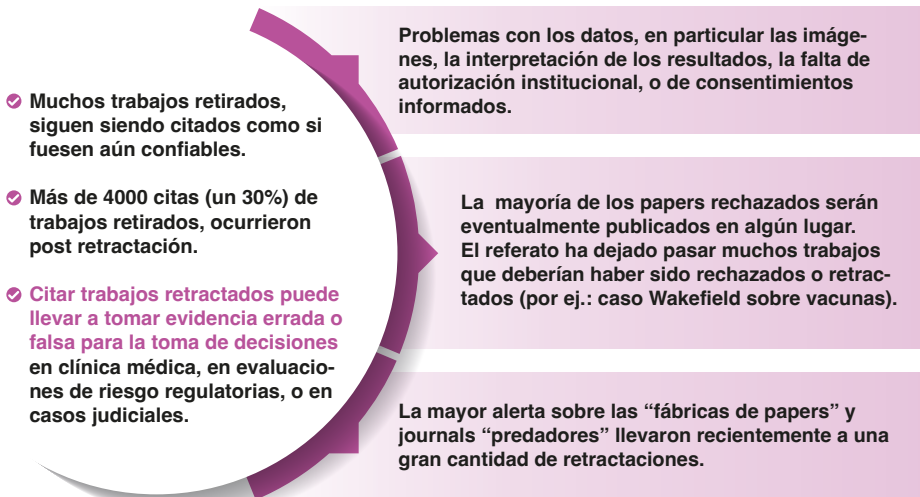
Los estudios de la bibliografía científica pueden ser informativos en tanto sean aceptables para el análisis de riesgo, respetando los criterios anteriormente mencionados.

2 REGULATORY TOXICOLOGY AND PHARMACOLOGY 25, 1-5 (1997). A Systematic Approach for Evaluating the Quality of Experimental Toxicological and Ecotoxicological Data1 H.-J. KLIMISCH,2 M. ANDREAE, AND U. TILLMANN

Por otro lado, los estudios que no son aceptables son aquellos no considerados científicamente sólidos e incluyen estudios que han sido realizados bajo condiciones que hacen que su integridad sea incierta y no debieran ser utilizados para tomar una decisión regulatoria.

Asimismo, es importante verificar la legitimidad de los medios editoriales en los que están publicados dichos trabajos³ y que no hayan sido retractados o retirados de la publicación por temas de integridad.

Tomar decisiones basándose en evidencia poco confiable tiene consecuencias.



³ La problemática de los llamados “Predatory journals” es cada vez mas seria, y la inteligencia artificial complicará aún más el panorama Retractions in the medical literature: How can patients be protected from risk?, 2011Journal of Medical Ethics 38(4):228-32.DOI: 10.1136/medethics-2011-100184.R. Grant Steen.

La EPA ha publicado una serie de criterios de exclusión o invalidación de estudios, que incluyen: falta de caracterización de la sustancia a ensayar, problemas con los controles utilizados, datos analíticos faltantes o inadecuados, cantidad insuficiente de dosis utilizadas o de animales, cantidad insuficiente de parámetros medidos, método estadístico inapropiado, o deficiencias en la información de los datos.

En base a parámetros de calidad de información establecidos oportunamente se han definido **componentes de calidad para evidencia regulatoria**^{4,5,6} que se basan en criterios como: consistencia, cantidad de datos suficiente, objetividad, integridad y transparencia.

De acuerdo con estos criterios, los diferentes tipos de evidencia disponibles para un análisis de riesgo deben ser analizados para incluirlos o no en el proceso de evaluación:

Opiniones o Asociaciones Hipotéticas: virtualmente no tienen **utilidad**; carecen de **objetividad** y son altamente especulativos. No son **transparentes** en su metodología, no se apoyan en **cantidad** de datos y no hay forma de evaluar su **consistencia**.

Publicaciones únicas o hallazgos aislados con referato: **objetividad** limitada al nivel de referato, su **utilidad** está determinada por tratarse de un hallazgo aislado y por no haber sido diseñado para propósitos de análisis de riesgo. Pierden **cantidad** por ser un hallazgo aislado. Pierden **transparencia e integridad** si los métodos no se documentan de acuerdo con los requerimientos de las Buenas Prácticas o similares. Su **consistencia** es desconocida.

Hallazgos o publicaciones consistentes con referato: deben mostrar **consistencia** (aportada por la replicación/reproducibilidad); **cantidad**, (poder estadístico); **objetividad** (depende del referato), **utilidad** para aportar evidencia al análisis de

4 EPA: Agencia de Protección Ambiental de los EEUU: <https://www.epa.gov/pesticide-science-and-assessing-pesticide-risks/guidance-identifying-selecting-and-evaluating-open>.

5 OMB (2002). Guidelines for Ensuring and Maximizing the Quality, Objectivity, Utility, and Integrity of Information Disseminated by Federal Agencies. Federal Register 67(XX): 8452.

6 Klimisch, H.J., Andreae, M. and Tillman, U. (1997). A Systematic Approach for Evaluating the Quality of Experimental Toxicological and Ecotoxicological Data; Regulatory Toxicology and Pharmacology 25: 1-5.

riesgo. Pierden **transparencia e integridad** si los métodos no se documentan de acuerdo con los requerimientos de las Buenas Prácticas o similares.

Metaanálisis y revisiones sistemáticas: Una revisión sistemática es una revisión de estudios científicos, para responder a una pregunta claramente formulada, que utiliza métodos sistemáticos y explícitos para identificar, seleccionar y valorar críticamente la investigación relevante y recopilar y analizar datos de los estudios que se incluyan en la revisión.

El término “metaanálisis”, se refiere al uso de técnicas estadísticas en la revisión sistemática, para integrar los resultados de los estudios incluidos en la revisión. Estos análisis pueden ser utilizados o no, para analizar y sintetizar los resultados de los estudios incluidos en una revisión sistemática.

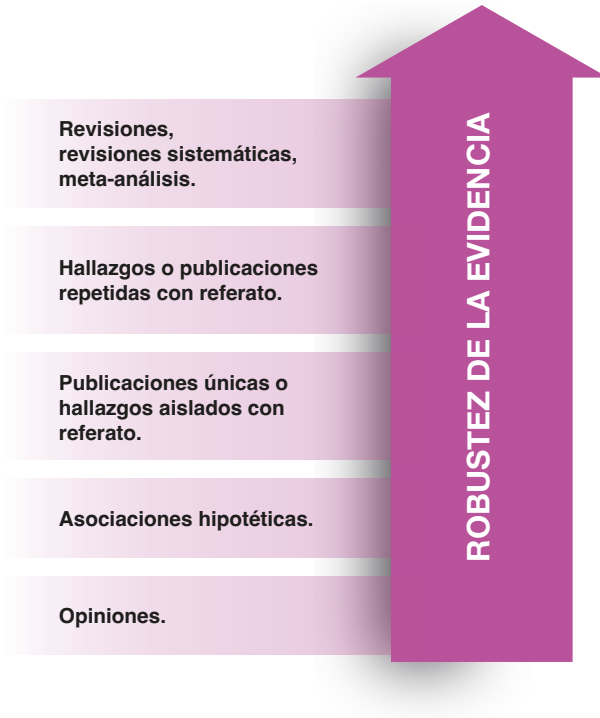
Las revisiones sistemáticas y los metaanálisis se han vuelto cada vez más importantes en el ámbito de la salud. Los médicos los leen para estar al tanto de los avances en sus disciplinas y se usan a menudo como punto de partida para desarrollar guías para la práctica clínica y la toma de decisiones.

Como para cualquier investigación, el valor de una revisión sistemática depende de lo que se haya realizado, lo que se encontró y la claridad con que se lo informe.

La calidad del reporte de las revisiones sistemáticas varía, limitando la habilidad de los lectores para identificar las fortalezas y debilidades de estos trabajos.

Para ello, se han desarrollado guías internacionales que sistematizan y armonizan la metodología que debe ser aplicada, minimizando el sesgo en la selección y valoración de los estudios.

Calidad de la evidencia disponible que puede ser considerada en una evaluación de riesgo.



LOS CRITERIOS DE INTEGRIDAD TAMBIÉN SE APLICAN A DECISIONES JUDICIALES

El estándar Daubert⁷, es un marco legal utilizado en las cortes de los EE. UU. para determinar la admisibilidad de los testimonios expertos o de los datos presentados ante un jurado, en particular, en casos que involucran evidencia científica.

Esta regla fue establecida en 1993 –caso de la Corte Suprema de Justicia, *Daubert v. Merrell Dow Pharmaceuticals Inc.*, 509 U.S. 579 (1993)– y transformó el panorama de los testimonios

⁷ 509 U.S. at 480–81. Further, “under the Rules the trial judge must ensure that any and all scientific testimony or evidence admitted is not only relevant, but reliable.” Id. at 481.

expertos poniendo la responsabilidad de evaluar la calidad de la evidencia y los testimonios en manos de los jueces. El estándar Daubert introdujo un abordaje más integral, que requiere que los jueces analicen no solamente la metodología empleada por los expertos, sino también los principios científicos que los soportan, evitando la admisión de testimonios o evidencia pseudocientífica o poco confiable. **Bajo esta regla, el juez debe asegurar que la evidencia sea no solo relevante sino confiable (es decir, íntegra).**

De esta forma, los jueces evalúan la metodología y el razonamiento detrás de las opiniones, no solo confiando en los antecedentes o la reputación de los expertos.

Volviendo a la pregunta del principio: **¿por qué es clave la integridad de la evidencia en la toma de decisiones?** Porque datos sesgados o erróneos llevan a decisiones equivocadas, que pueden tener serias consecuencias.

Referencias

- McGaughey BD, 2003. Supplement to Chapter 2: The Scientific Expert's Approaches to Litigation Testimony: Supporting the Expert by Arguing from Information Theory. Scientific Evidence and Experts Handbook, 1999. Judge James Brown, Ed. Aspen Press.
- OMB (2002). Guidelines for Ensuring and Maximizing the Quality, Objectivity, Utility, and Integrity of Information Disseminated by Federal Agencies. Federal Register 67(XX): 8452 (February 22, 2002).
- USEPA 1998. Guidelines for Ecological Risk Assessment. Federal Register 63(93):26846-26924 (May 14, 1998).
- USEPA 1999. Determining the Adequacy of Existing Data [in the HPV chemical program].
- Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet. 1999.
- Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses.
- The PRISMA Statement David Moher, PhD; Alessandro Liberati, MD, DrPH; Jennifer Tetzlaff, BSc; Douglas G. Altman, DSc; and the PRISMA Group*354:1896-900. [PMID: 10584742] *Ann Intern Med.* 2009;151:264-269.
- Guidance for Considering and Using Open Literature Toxicity Studies to Support Human Health Risk Assessment, 2012. Office of Pesticide Programs -U.S. Environmental Protection Agency.
- Daubert: https://www.law.cornell.edu/wex/daubert_standard.
- Retraction Watch: <https://retractionwatch.com/>