

El fraude en los ensayos clínicos en humanos *.

RODRIGUEZ PANTIGOSO Wuilbert

Definición de Fraude

“Se considera fraude la fabricación, falsificación y el plagio en la propuesta, ejecución y comunicación de los experimentos. Se excluyen los errores de juicio, selección o análisis de los datos, las divergencias de opiniones que afectan a la interpretación de los resultados, y las negligencias no relacionadas con el proceso de investigación” (Academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos)(2).

El fraude es la manipulación consciente y deliberada por acción u omisión de los datos de una investigación con el fin de obtener resultados que obedezcan a intereses personales y no necesariamente a la verdad, o se hagan para justificar una falla durante la investigación. No debe confundirse un error con un fraude científico

Todas las ramas de la ciencia tienen historias de fraude, desde la medicina hasta la matemática pura.

Un fraude se puede cometer por: inventar datos, arreglar los resultados de las pruebas o copiar resultados

de otros estudios. Los científicos que caen en estas prácticas no tienen escrúpulos, no tienen reparo en falsificar, manipular, plagiar y adulterar experimentos con el fin de ganar méritos, enriquecerse o lograr cualquier otro objetivo.

Causas de fraude científico

Entre las causas del problema se encuentran casi siempre razones económicas. Este no es un problema nuevo y ya fue observado en el pasado. Debido a la situación de competitividad de nuestra sociedad actual, muchos investigadores se han sentido presionados por la comunidad científica o la institución para la que trabajan. De los resultados que obtengan en sus investigaciones dependen la financiación de sus proyectos, cargo, sueldo, además de su influencia científica y social.

El otro motivo que empuja al fraude es la ambición personal, la búsqueda de la fama y la gloria (4).

* Monografía del Doctorado.
Tutor: Profesor Dr. Ramiro Castro de la Mata

Magnitud del problema

Jerome Jacobstein, de la Universidad de Cornell sostuvo ante el congreso de EEUU que hasta el 25% de las comunicados científicas podrían estar basados en parte en datos que han sido ocultados o manipulados intencionadamente (4).

Ejemplos de sabios y científicos famosos culpables o sospechosos de fraude científico.

La siguiente lista de personajes del mundo científico que han sido comprometidos en situaciones que pueden ser consideradas como fraude científico (4).

1. Galileo Galilei, en su obra describe experimentos tan difíciles de reproducir que incluso hoy no se pueden llevar a cabo.
2. Johannes Kepler, forzó sus cuentas para ajustar su teoría de que los planetas se mueven en órbitas elípticas y no circulares alrededor del sol.
3. Isaac Newton, talentoso científico acomodó sus cálculos de la velocidad del sonido y de los equinoccios para formular su teoría de la gravedad.
4. Jhon Dalton, en el siglo XIX describió numerosos experimentos que nadie ha podido reproducir.
5. Gregor Mendel, sus resultados sobre los experimentos con guisantes son demasiado buenos para ser ciertos.
6. Robert A. Millikan, fue galardonado con el Premio Nobel por medir la carga eléctrica del electrón, pero ocultó datos.
7. G.E. Smith, según algunos fue el antropólogo autor del fraude del hombre de Piltdown.
8. Cyril Burt, psicólogo que, basándose en datos de su invención, sostuvo la hipótesis que la herencia determina la inteligencia de una persona.
9. William T. Summmerlin, inmunólogo neoyorquino que coloreó ratones para demostrar sus tesis sobre injertos de piel.
10. Roberto Gallo, famoso investigador norteamericano sobre retrovirus, autor de múltiples publicaciones científicas quien publicó como suyos los resultados sobre el descubrimiento del virus del SIDA, más tarde se reconoció a los investigadores franceses el mérito del descubrimiento, quienes facilitaron a R. Gallo los materiales clínicos que usara para publicar sus resultados a su nombre.

Requisitos para ser investigador

La responsabilidad de la integridad del estudio está en el investigador y en el patrocinador ante las autoridades de la institución donde se lleve a efecto el estudio.

Los requisitos para ser investigador son (2):

- Tener tiempo para el estudio.
- Tiempo para identificar sujetos en screening
- Tiempo para el patrocinador y el monitor.
- Asistir a las reuniones de investigadores.
- Tiempo con el paciente.
- Tiempo para auditorías e inspecciones.
- Debe estar interesado en aspectos científicos del estudio y no solamente en los aspectos financieros.
- Asegurarse de poder llenar los objetivos del reclutamiento.
- No debe tener estudios en competencia.
- Estar de acuerdo en asumir las responsabilidades propias del investigador.

La ética en la investigación en seres humanos y regulación legal

El propósito de la investigación biomédica que involucra seres humanos debe ser, mejorar el diagnóstico, procedimientos de tratamiento y profilaxis y la comprensión de la etiología y patogénesis de la enfermedad.

Los primeros intentos de reglamentación de estudios en humanos aparecen luego de la Segunda Guerra Mundial al conocerse las atrocidades cometidas con prisioneros de guerra, de esta manera aparecieron los códigos de ética de Nuremberg que fueron la base para los siguientes códigos que actualmente sirven para normar la investigación en seres humanos (1,2,11). Posteriormente, aparecieron las normas dictadas por la declaración de Helsinki adoptada por la 18th Asamblea Médica Mundial de Helsinki, Finlandia (1964), corregida por la 29th reunión de Tokio, Japón (1975), 35th asamblea de Venecia, Italia (1983), 41th asamblea de HongKong (1989) y la 48th Asamblea General, Somerset West, Sudáfrica (1996) son fuente para resolver los problemas de orden ético, dieron origen a conceptos como: consentimiento voluntario e informado, riesgo-beneficio y conflicto de intereses del médico como investigador y tratador.

En 1976 por exigencia de NIH, aparecen los Institutional Review Boards (IRB), como la instancia reguladora de los estudios en humanos dentro de cada institución.

En 1981, regulaciones hechas por OPRR (Office for the Protection from Research Risks) y FDA coincidieron en regulaciones para proteger la investigación en seres humanos, coinciden en la formación de IRB (Institutional Review Board) con

autonomía para exponer a los seres humanos al menor riesgo posible cuando se trata de experimentos en seres humanos. Los IRB son comités de investigación multidisciplinarios cuyo propósito primario es proteger los derechos y el cuidado de los humanos incluidos en programas de investigación (10).

Buenas prácticas clínicas (gcp) en ensayos clínicos en humanos

Actualmente el proceso de investigación en humanos está regido por una norma internacional de Buenas Prácticas Clínicas (GCP): “Un estándar para el diseño, conducción, rendimiento, análisis y reporte de estudios clínicos que proporcionen confianza en los datos y reportes de los resultados para que ellos sean creíbles y exactos y para proteger los derechos, integridad y confidencialidad de los sujetos que participan en la investigación” (2).

Es necesario que todos los investigadores que estén involucrados en estudios clínicos de investigación tengan un conocimiento completo de los requerimientos de GCP y siempre los pongan en práctica.

Los objetivos de GCP son (2,9):

- Proporcionar protección permanente de los seres humanos durante el proceso de investigación.
- Los estudios deben basarse en firmes principios científicos y deben ser adecuadamente diseñados y analizados.
- Los procedimientos del estudio deben ser adecuadamente entendidos y documentados.

Si no se siguen los principios de GCP, los sujetos en estudio pueden estar en riesgo, la colección de datos no será confiable o se corre el riesgo que el estudio sea rechazado por las autoridades de Salud.

GCP apareció en USA en la década del 70 cuando la FDA (Food and Drug Administration) implementó guías para investigación clínica.

La implementación estricta de las regulaciones de FDA en USA provocó que los estudios efectuados fuera de ese país deberían ser repetidos en USA para cumplir con los requisitos legales para aprobar el uso comercial de alguna droga nueva. Por esa época cada país o región geográfica tenía normas de investigación distintas unas de otras para la ejecución de estudios en humanos que permitieran la aprobación y el uso legal de drogas, de esta manera aparecieron las guías de GCP Americana, luego la Europea y finalmente la de Japón en 1991. Estas diferencias hicieron que los datos colectados en

una región no podían ser aceptadas en otro lugar. En mayo de 1996 se llevaron a cabo reuniones conjuntas de comités internacionales con la participación de la OMS (Organización Mundial de la Salud) y dio lugar a los ICH-GCP (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) que son ahora standard para que los ensayos clínicos puedan lograr el reconocimiento internacional y se pueda uniformizar los resultados y sirvan para obtener las aprobaciones legales correspondientes para obtener licencias para usar nuevas drogas en humanos.

PRINCIPIOS DE ICH (INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE) (5)

1. Los estudios clínicos deben ser conducidos de acuerdo con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki y que son consistentes con GCP y los requerimientos regulatorios aplicables.
2. Antes de iniciar un estudio clínico, deben meditar los beneficios y riesgos para un sujeto individual y la sociedad. Debe iniciarse y continuarse un estudio si los beneficios anticipados justifican los riesgos.
3. Los derechos, seguridad y el bienestar de los pacientes son las consideraciones más importantes y deben prevalecer sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.
4. La información clínica y no clínica disponible sobre un producto de investigación debe adecuarse al soporte del estudio clínico propuesto.
5. Los ensayos clínicos deben ser científicamente sensatos y describir en forma clara el protocolo detallado.
6. Un estudio debe ser conducido de acuerdo a los lineamientos del protocolo que ha recibido opinión favorable del IRB.
7. El cuidado médico y las decisiones de tratamiento deben ser efectuadas bajo la responsabilidad de un médico calificado.
8. Cada individuo involucrado en conducir un estudio clínico debe ser calificado por su educación, entrenamiento, y experiencia para realizar el proyecto.
9. Debe obtenerse el consentimiento escrito de cada paciente antes de ser incluido en algún estudio.
10. Toda información de un ensayo clínico debe ser registrada, manejada y almacenada de una manera que permita un adecuado reporte, interpretación y verificación.
11. La confidencialidad de las historias que podrían identificar a las personas debe ser protegida, respetando la privacidad y confidencialidad de acuerdo con los requerimientos regulatorios.

12. Los productos investigacionales deben ser manufacturados, manipulados y almacenados de acuerdo con las buenas prácticas de manipulación aplicables. Ellas deben ser usadas de acuerdo con el protocolo aprobado.

13. Los sistemas con procedimientos que aseguren la calidad de todos los aspectos de este estudio deben ser implementados.

Informe Belmont: Problemas éticos de la utilización de seres humanos en la investigación médica (12).

Por encargo de las autoridades americanas se llevó a cabo este informe en 1996 que fueron la base para normar las cuestiones éticas en la investigación que involucre a seres humanos. Se debe respetar cada uno de los principios éticos básicos.

Estos cuatro principios éticos básicos pueden ser clasificados en dos niveles, para facilitar una toma de decisiones en cada caso en particular. Un primer nivel formado por los principios de no maleficencia y justicia y en un segundo nivel los de autonomía y beneficencia. Si se produjera un conflicto en ambos niveles los del primero tendrán prioridad frente al segundo.

a) Respeto por las personas - autonomía

El consentimiento informado es el documento formal para aplicar el principio de autonomía y debe reunir al menos tres elementos: voluntariedad, información y comprensión.

b) Beneficencia

No se debe exponer a los sujetos de investigación a posibles daños y la relación beneficio/riesgo sea favorable.

c) No maleficencia

No se debe hacer nada malo a nadie aunque nos lo pida.

d) Justicia

El principio de la justicia obliga a tratar a todos los seres humanos con igual consideración y respeto, sin establecer otras diferencias entre ellos que las que redunden en beneficio de todos y en especial de los menos favorecidos.

LEYES DE SALUD EN EL PERU SOBRE ESTUDIOS CLINICOS

Requerimientos (8):

Toda persona tiene derecho a no ser objeto de experimentación para la aplicación de medicamentos o tratamientos sin ser debidamente informada sobre la condición experimental de estos, de los riesgos que corre y sin que medie previamente su consentimiento escrito o el de la persona llamada legalmente a darlo, si correspondiere, o si estuviere impedida de hacerlo (Artículo 15, Ley de Salud).

La experimentación de drogas, medicamentos o cualquier producto, sustancia o agente destinada al diagnóstico, prevención o tratamiento de enfermedades está sujeta a la vigilancia de los Colegios Profesionales correspondientes (Artículo 24, Ley de Salud).

La investigación experimental con personas debe ceñirse a la legislación especial sobre la materia y a los postulados éticos contenidos en la Declaración de Helsinki y sucesivas declaraciones que actualicen los referidos postulados (Artículo 28, Ley de Salud).

Para fines exclusivos de investigación podrá autorizarse la importación, producción y uso de medicamentos no registrados, de conformidad con las disposiciones reglamentarias (Artículo 53, Ley de Salud) previa presentación por el interesado del documento que acredite opinión favorable emitida por el órgano competente del Ministerio de Salud respecto del Proyecto o protocolo de investigación correspondiente (Artículo 23, Reglamento de Ley de Salud).

CODIGO DE ETICA DEL COLEGIO MEDICO DEL PERU (3)

TITULO VII. DEL MEDICO Y LA INVESTIGACION

Artículo 91.- Es deber del médico comprometido en un trabajo de investigación, conocer y cumplir las estipulaciones y la declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial, cuyo texto es el siguiente:

“La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial compromete al médico a considerar la salud de un paciente como su primera preocupación y el Código Internacional de Etica Médica prohíbe al médico formular una recomendación o realizar acciones

profilácticas, de diagnósticos o de tratamientos que no se justifiquen por el interés directo del paciente, o que puedan debilitar significativamente la resistencia física o mental de un ser humano, a menos que exista una necesidad terapéutica”.

“Como se estima indispensable, para el progreso de la ciencia y para el bien de la humanidad que sufre, aplicar los resultados de la experimentación del laboratorio, al hombre. La Asociación Médica Mundial ha redactado las “Recomendaciones para guía de investigaciones en el hombre”

91.1. Principios y normas generales:

91.1.1. “La investigación clínica debe respetar los principios morales y científicos que justifican la experimentación médica, y debe basarse en experiencias de laboratorio, en pruebas de animales y una adecuada información científica”.

91.1.2. “La investigación clínica sólo debe ser conducida por personas científicamente aptas, bajo la vigilancia de un médico-cirujano calificado”.

91.1.3. “No puede intentarse una investigación clínica sino cuando la trascendencia del objetivo buscado es proporcional al riesgo a que se somete al individuo”.

91.1.4. “Antes de iniciar un experimento clínico habrán de evaluarse cuidadosamente los riesgos previsibles y las ventajas, tanto para el individuo como para los demás”.

91.1.5. “El médico tendrá una actitud particularmente cautelosa al emprender una investigación clínica que pudiera alterar la personalidad del paciente sea mediante el uso de medicamento, sea por otros procedimientos”.

91.2. Investigación clínica asociada a ensayos terapéuticos:

91.2.1. “En el curso de un tratamiento, el médico tiene la libertad de recurrir a una nueva terapia, si juzga que ésta ofrece mejores expectativas para salvar la vida, restablecer la salud o aliviar los sufrimientos del enfermo”.

“Dentro de lo posible, considerando la psicología del paciente, el médico procurará obtener su consentimiento libre o ilustrado, y en caso de incapacidad jurídica, de su representante legal. En casos de incapacidad física, el consentimiento del representante legal reemplaza al del enfermo”.

91.2.2. “El facultativo puede asociar la experimentación al ejercicio profesional de la medicina, para adquirir nuevos conocimientos médicos, sólo en la medida en que estos ensayos terapéuticos se justifiquen por su utilidad para el paciente”.

91.3. Investigación clínica sin fines terapéuticos:

91.3.1. “En la investigación clínica emprendida con fines puramente científicos, es el deber primordial del médico constituirse en el protector de la vida y la salud del individuo, sometido a la referida experimentación”.

91.3.2. “La naturaleza de la investigación clínica, el motivo y los riesgos para la vida y la salud del individuo deben serle explicados por el médico”.

91.3.3. a) “Sólo se puede realizar una investigación con el consentimiento libre e ilustrado del individuo; y, si éste se encuentra jurídicamente incapacitado, de su representante legal”.

b) “El individuo sujeto a experiencia debe encontrarse en un estado físico, mental y jurídico compatible con su derecho de elegir”.

c) “Por regla general, el consentimiento debería darse por escrito. No obstante, en investigaciones clínicas, la responsabilidad recae siempre en el investigador y no en el paciente, aún cuando éste se haya sometido con pleno consentimiento”.

91.3.4. a) “El investigador debe respetar el derecho de todo individuo a salvaguardar su integridad personal, máxime si se encuentra en estado de dependencia de aquél”.

b) “El paciente o sus representantes legales, tiene el derecho de suspender la investigación clínica en cualquier momento. Asimismo, el investigador y sus colaboradores deben suspender dicho proceso si de acuerdo con su sano juicio, su prosecución constituyere un mayor riesgo para el sujeto en estudio”.

CODIGO PENAL DEL PERU (13)

TITULO II FALTA CONTRA LA PERSONA

Artículo 441. El que por cualquier medio, causa a otro una lesión dolosa que requiera hasta 10 días de asistencia o descanso, según prescripción facultativa, será reprimido con prestación de servicios comunitario de veinte a treinta jornadas, siempre que no concurren circunstancias que den gravedad al hecho, en cuyo caso

será considerado como delito.

Cuando la lesión se causa por culpa y ocasiona hasta quince días de incapacidad, la pena será de sesenta a ciento veinte días multa.

Artículo 442. El que maltrate a otro sin causarle lesión, será reprimido con prestación de servicio comunitario de diez a veinte jornadas.

Cuando el agente es cónyuge o concubino, la pena será de prestación de servicio comunitario de veinte a treinta jornadas.

Artículo 443. El que arroja, a otro objetos de cualquier clase, sin causarle daño, será reprimido con prestación de servicio comunitario de diez a quince jornadas.

TITULO III FALTAS CONTRA EL PATRIMONIO

Artículo 444. El que realiza cualquiera de las conductas previstas en los artículo 185 y 205, cuando la acción recae sobre un bien cuyo valor no sobrepase las cuatro remuneraciones mínimas vitales, será reprimido con prestación de servicio comunitario de veinte a cuarenta jornadas o con sesenta a noventa días-multa.

TITULO VII DELITOS CONTRA LOS DERECHOS INTELECTUALES

Artículo 216. El que copia, reproduce, exhibe, emite, ejecuta o difunda al público en todo o en parte por impresión, grabación, fonograma, videograma, fijación u otro medio, una obra o producción literaria, artística, científica o técnica sin la autorización escrita del autor o productor o titular en los derechos, en su caso, será reprimido con pena privativa de libertad no menor de uno ni mayor de tres años.

Artículo 217. La pena privativa de la libertad será no menor de dos ni mayor de cuatro años, cuando:

1. La copia, reproducción, exhibición, emisión, difusión de la obra o producción intelectual se hace con fines de comercialización.
2. La copia, reproducción, exhibición, emisión, difusión de la obra o producción intelectual se hace suprimiendo o alterando el nombre o pseudónimo del autor o productor o titular de los derechos, en su caso, nombre, denominación, sello o distintivo de autenticidad de la obra o producción intelectuales .

Artículo 218. El que falsamente se atribuye o atribuye a otro la autoría o titularidad de una obra o producción

intelectual, será reprimido con pena privativa de la libertad no mayor de dos años y con veinte a treinta días-multa.

Artículo 219. El que edita, reproduce o pone en circulación una obra o producción intelectual en mayor número que el autorizado en forma escrita, será reprimido con pena privativa de libertad no menor de dos ni mayor de cuatro años y con veinte a treinta días-multa.

Artículo 220. El que conociendo el origen ilícito de la copia o reproducción de una obra o producción intelectual, la distribuye al público, oculta, vende, arrienda o transmite su propiedad o posesión por cualquier otro medio, introduce en el país o la saca de éste, será reprimido con pena privativa de libertad no menor de dos y no mayor de cuatro años.

Artículo 221. En los delitos previstos en este capítulo se procederá a la incautación previa de los ejemplares ilícitos y, en caso de condena, el decomiso en favor del titular del derecho vulnerado.

EL FRAUDE EN ESTUDIOS CLINICOS EN HUMANOS

En los ensayos clínicos en humanos el fraude tiene un significado muy importante, debido a que tiene características muy particulares.

Orígenes del fraude

El clima para el fraude se presenta cuando aparecen expectativas irracionales en el reclutamiento de los pacientes y la adherencia a los protocolos y no se toleran los errores mínimos. Aunque los estándares altos y objetivos son de gran valor y deben ser compartidos, el seguimiento de estos objetivos nunca debe ser considerado más importante que la verdad (10).

El fraude puede ser cometido por: empleados, representantes de patrocinadores, investigadores principales y pacientes.

La motivación de un rendimiento superior puede afectar a los investigadores asociados o empleados, investigador principal, patrocinador, o a los pacientes a cometer trampas. Aunque el IP puede obtener mayores ganancias por mayor reclutamiento de pacientes, los asistentes de la investigación con el IP y el patrocinador podrán terminar más pronto el estudio.

El fraude en la investigación se puede manifestar en

dos formas:

1. La forma más común consiste en una alteración menor de la historia clínica o registros con fechas o límites de tolerancia para ocultar un error, omisión o hallazgos nuevos para evitar la penalización por errores.

2. Equipo de investigación enfatiza el reclutamiento de casos como su objetivo principal y ofrece recompensas a los miembros que alcanzan estos objetivos. Se presiona para aumentar el enrolamiento hasta inducir la falsificación de algunos datos para permitir la admisión de pacientes al estudio.

Puntos comúnmente usados para cometer fraude en ensayos clínicos.

Los principales son los siguientes (10):

- Criterios de entrada
- ignorar presencia de factores de exclusión
- Alterar: fechas de nacimiento, peso, etc.
- Medicaciones prohibidas: datos alterados del uso o supresión de medicamentos.
- Supresión de historia de: abuso de drogas, alcohol o estado mental.
- Chequeos de seguridad
- Reportes previos de visitas u otras visitas de otros pacientes (pe EKG usados para visitas de otros pacientes).
- Muestras de sangre y orina de otros pacientes
- Datos de visitas
- Visitas alteradas para cumplir con los plazos señalados
- Visitas fabricadas
- Recuento de medicamentos falsificadas, con tabletas descartadas para corroborar falsos reportes.
- Historias fabricadas

Escenarios del fraude y como evitarlos

- El investigador principal (IP) es responsable de la vigilancia de los valores y estándares del rendimiento del equipo de investigación. Debe ser líder en estándares éticos.

- El IP debe estar lo más accesible posible para las preguntas de los pacientes o del equipo de investigación.

- El IP debe estar seguro de verificar todos los datos de recuento de medicamentos, datos de laboratorio, etc. de cada paciente.

- El IP debe orientar a los nuevos empleados para no exponer al equipo al riesgo que la presión diaria pueda

comprometer los estándares de la investigación. Los empleados nuevos no siempre están familiarizados con los objetivos que pueda tener un beneficio a la sociedad por el descubrimiento de alguna verdad. Por el contrario, los empleados que están fuertemente comprometidos con tales objetivos frecuentemente pecan por ingenuidad y pueden cometer violaciones a las reglas del estudio.

- Los empleados y colaboradores deben estar motivados permanentemente para reportar las irregularidades o problemas que pudieran observarse en la ejecución de un protocolo.

Sospecha de fraude

A pesar que el IP se esfuerce en proporcionar un adecuado ambiente de trabajo de investigación para los empleados, alguna vez se puede encontrar en el fraude una forma aceptable de lograr sus ambiciones o resolver una carga de trabajo difícil de manejar. Debe siempre estar listo a enfrentar la posible fabricación de datos.

Un IP debe instruir a los miembros de su equipo para indicarles que tal conducta no es compatible con estándares éticos y que tales hechos serán comunicados. Cuando la conducta es claramente fraudulenta, el monitor del estudio debe ser notificado.

En el caso que un empleado sea tentado por el IP para cometer un fraude con el cual no esté de acuerdo, él debe contactar con una persona con autoridad para reportar estas sospechas y eventualmente a los miembros del Comité de Investigaciones Institucional (IRB) (7). Los empleados que participan en un fraude o permanecen en silencio mientras ocurran prácticas inaceptables están incurriendo en fallas graves que pueden comprometer la posibilidad de ser incluidos en investigaciones futuras y que los datos considerados fraudulentos serán anulados. Los patrocinadores y autoridades institucionales se inclinarán a proteger a los empleados que rehusan comprometer su ética personal. Estos empleados podrían ser emplazados en la misma institución aún cuando hubieran sido contratados exclusivamente para la investigación clínica (7,10).

Circunstancias que sugieren fraude

- Alto rendimiento no realista en el reclutamiento y retención de pacientes en el estudio, así como una tasa de enrolamiento/admisión combinada con documentación pobre y con retraso en los CRF (Formulario de Reporte Clínico)

- Atención descuidada de la Historia Clínica combinada

con un CRF plenamente desarrollado.

- Adherencia del paciente en los días propios de ventana, sin solicitar variaciones en las fechas hechas al IP.

- Ausencia de documentos probatorios originales.

- Discrepancias entre anotaciones y datos de visitas anotadas en el CRF.

- Frecuentes visitas en las noches y fin de semana cuando no hay otros miembros de staff presentes.

- Observaciones para asegurar la calidad o personal médico de mayores discrepancias entre los datos producidos al momento de la visita de los pacientes y los reportados en los CRF.

- Un empleado desea trabajar sólo con un paciente y expresa su renuencia a que sus colegas cubran este paciente asignado.

Metodología para determinar si se ha cometido fraude

1. Si un empleado, representante del patrocinador o paciente reportan hechos sospechosos de fraude, el IP debe tratar de registrar la conversación inmediatamente.
2. El IP, el staff o un auditor externo debe practicar una investigación sistemática para determinar si ha ocurrido un fraude. El IP conduce la inspección inicial para determinar la extensión de las irregularidades. En ciertos casos la inspección puede ser conducida por un auditor calificado o un miembro del IRB no involucrado en las actividades diarias del equipo de investigación.
3. La entrevista a los pacientes personalmente o por teléfono puede ser necesaria en algunos casos. Para asegurar la objetividad del proceso, estas auditorías deben ser conducidas rutinariamente y no deben limitarse a circunstancias en las cuales se sospeche fraude. Todos los empleados deben entender que su trabajo puede ser auditado en cualquier momento, a inspecciones periódicas y que los hallazgos de estas auditorías serán compartidas para propósitos educativos. Si la inspección se efectúa luego del reporte de una conducta sospechosa, ésta debe iniciarse entre los 3 primeros días del reporte al IP.
4. Para conducir una inspección, se deben revisar al menos 5% de los CRF para confirmar datos de visitas, procedimientos efectuados y aceptación del medicamento. Se debe precisar si estos datos fueron alterados o si los documentos originales fueron remplazados con fotocopias falsificadas. De

observarse irregularidades, la auditoria debe extenderse a todos los pacientes. En caso de comprobarse irregularidades, la inspección se puede extender hasta entrevistar a los pacientes, con ellos se deberá verificar sobre los aspectos principales del protocolo, el número de procedimientos diagnósticos efectuados, hábitos de medicación y el número de citas efectuadas.

5. Si la auditoría revela alguna duda de la autenticidad de los datos, el empleado involucrado debe ser interrogado con respecto a la conducta sospechosa. El incidente debe ser anotado en el archivo del empleado con una clara anotación de las acciones a tomar si se anotaran irregularidades en el futuro. Debe tomarse precauciones para observar la interacción de los empleados con el registro de datos para que las prácticas deficientes sean corregidas.

Si se descubre claramente la alteración de datos, deben presentarse al patrocinador con una explicación de la manera como se han obtenido tales conclusiones. Los empleados que hubieran participado en la elaboración de datos fraudulentos deben ser removidos rápidamente de cualquier papel que tenga que ver con recolección de datos toda vez que su credibilidad se ha comprometido. Los empleados que hubieran sido comprometidos en la fabricación de datos y que hubieran arriesgado la seguridad del paciente deben ser retirados.

Cualquiera que sea la acción disciplinaria que se tome, el record personal de los empleados debe contener un resumen de las acciones iniciales sospechosas, las acciones tomadas para la investigación, los hallazgos de la investigación y la discusión con el empleado y su salida. Se debe guardar confidencialidad del reporte individual de los problemas.

Guías para notificar si se descubre un fraude (2,6,10)

-La investigación clínica sirve para un propósito amplio para la sociedad y los patrocinadores sólo si se obtienen conclusiones exactas acerca de la seguridad y efectividad del agente en estudio. Cualquier participante en el estudio o empleado que distorsiona los datos arriesga el interés de la población en estudio y el patrocinador, las dos partes interesadas que cubrirán los costos más significativos asumiendo las consecuencias de las conclusiones inexactas del estudio. El IP tiene el difícil rol de brindar liderazgo activo, que constantemente refuerce los estándares de rendimiento que sean compatibles con la productividad y la integridad personal. El debe proporcionar la seguridad que los sistemas de monitorización de la calidad y autenticidad del proceso de colección de datos.

-Una vez que se ha establecido que un CRF tiene cuestionable autenticidad, el patrocinador debe ser notificado para que estos datos no sean incluidos en ningún análisis de eficacia. Es prerrogativa del investigador principal firmar únicamente los CRF con los cuales él esté satisfecho.

- Cuando los datos fraudulentos son descubiertos en más de un CRF, el patrocinador y FDA deben ser informados tan pronto sea posible.

Métodos para desalentar el fraude

- Seleccionar cuidadosamente a los miembros del equipo de estudio usando un proceso de entrevista que enfatice la integridad personal como un criterio de selección.

- Orientar a los miembros del equipo de trabajo sobre la necesidad de reportar los datos con verdad y repetir esta orientación.

- Establecer un mecanismo simple, confidencial de reporte de la sospecha de fraude por los empleados, sponsor, pacientes, etc.

- Evaluar cualquier evidencia en una forma confidencial y ofrecer al empleado acusado una revisión objetiva de la sospecha.

- Establecer promedios esperados para mantener una relación adecuada de tamizaje/enrolamiento y errores de datos.

- Conducir audiencias de rendimiento de cada empleado al menos cada 2 meses y establecer el escrutinio cuidadoso de cualquier desviación de estos promedios.

- Evaluación periódica del rendimiento de cada empleado en conducir cada aspecto del estudio. Programas efectivos de evaluación de calidad y revisiones de todos los datos complementarios.

- Premiar periódicamente los ejemplos de honestidad y exactitud en los reportes aún si este hallazgo pueda significar una descalificación del sujeto en estudio.

- Reunirse con los equipos de evaluación de calidad y otros inspectores de la compañía patrocinadora para aprender cualquier técnica nueva para mejorar la calidad de la recolección de datos o para el proceso de audiencia.

Prevención del fraude

- El campo de la investigación clínica ofrece muchas recompensas a los investigadores que conducen estudios exitosos de seguridad y eficacia de drogas. Los más obvios son la remuneración financiera, viajes subsidiados y el dictado de conferencias que los patrocinadores de la industria farmacéutica ofrece a los investigadores.

Si la investigación tiene un significativo mérito académico, el reconocimiento profesional también llega a ser una importante motivación para conducir la investigación de nuevas drogas. Estas motivaciones profesionales pueden extenderse al staff administrativo y técnico.

- En un ambiente sin la necesaria supervisión, tales motivaciones se pueden convertir en los ingredientes para el fraude en la investigación.

LISTA DE INVESTIGADORES CLÍNICOS INHABILITADOS POR FDA (6,7)

FDA regula estudios científicos en humanos que se diseñan para investigar la seguridad y efectividad de drogas, productos biológicos, o dispositivos médicos. Los datos de estos estudios pueden formar la base para una aplicación a FDA para comercializar y aprobar los productos. Estos estudios son dirigidos por médicos y otros profesionales de acuerdo con FDA y otras regulaciones aplicables.

Ayuda a asegurar la seguridad de los asuntos relacionados con la integridad del proceso de investigación. FDA puede inhabilitar a un investigador si determina que el investigador no ha obedecido los requisitos reguladores para estudios en forma deliberada o ha brindado información falsa al patrocinador del estudio. Los investigadores también pueden tener ciertas restricciones en su conducta en estudios futuros.

FDA publica periódicamente los nombres de todos los investigadores que han sido inhabilitados alguna vez o que han sufrido restricciones en el uso de productos de investigación y puede solicitarse a la siguiente dirección: Brian Malkin, FDA, Oficina de Asuntos de Salud, 5600 Pescadores Lane, HFY-20, Rockville, MD 20857, (301) 827-6620.

Tipos de la mala conducta reportada:

D = Inhabilitación a Investigadores; inelegible para recibir productos de investigación.

R = Investigadores que aceptan alguna **RESTRICCIÓN** del uso de productos de investigación

Un = Investigadores a quienes se aceptaron **CONVICCIONES** para la actuación de estudios futuros con productos de investigación después de un acuerdo. Éstos son investigadores cuyo trabajo fue encontrado que estaba en violación de regulaciones pero en quien ninguna sanción se impuso debido a las convicciones.

Correspondencia:

Dr. Wuilbet Rodriguez.

Facultad de Medicina Alberto Hurtado. Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Av. Honorio Delgado 430. San Martín de Porres.

BIBLIOGRAFIA

1. Devota V, Helena S., Rosenberg S. Cancer principles & Practice of Oncology. Lippincott-Raven .5th Edition 1997. Pag 528-542.
2. Hutchinson David BS. The Trial Investigator's GCP Handbook: a practical guide to ICH requirements. Brookwood Medical publications. UK. 1997.
3. Código de Etica y Deontología Colegio Médico del Perú. 1997.
4. Coperías E. Error o Fraude?. Los grandes patinazos de laciencia. Documento. MUY.
5. ICH. International Conference of technical requirements for registration of Pharmaceuticals for human use. Guideline for Good Clinical Practice ICH Harmonised Tripartite Guideline. 1 may 1996.
6. Food and Drug Administration Compliance Program Guidance Manual October 1. 1994. Inspection Procedures.
7. Food and Drug Administration. Information Sheets. For Institutional Review Board and Clinical investigators. March 1996.
8. Ley de Salud de Perú. Regulación de diciembre de 1997.
9. Good Clinical Practice for Investigators. Code of Federal regulations. Bristol-myers Squibb Company.
10. Iber Frank., Riley A., Murray P. Conducting Clinical Trials. Plenum Medical Book Company. New York and London. 1987.
11. Spilker Bert. Guide to Clinical Trials. Lippincott Raven Publishers. Philadelphia-New York. 1996.
12. Informe Belmont 1978. Principios éticos y recomendaciones para la protección de las personas objetos de experimentación biomédicas y conductual. En ensayos clínicos en España (1982-1988). Monografía técnica 17. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1990:121-123.
13. Código Penal del Perú.