

Misconduct (mala conducta) de los investigadores en los estudios clínicos: reflexiones sobre un artículo de la *Food and Drug Administration*

Revista Argentina de Cardioangiología Intervencionista 2015;6(3):121-123

A principios de este año leí sorprendido un artículo que trataba acerca de la *misconduct* (mala conducta) de algunos investigadores médicos relacionados a diferentes ramas de la medicina interna, entre ellas la cardiología; la información era preocupante, y me llevó a realizar algunas reflexiones sobre el rol que tenemos todos los actores involucrados, de forma directa o indirecta, en la investigación clínica^{1,2}.

Es innecesario decir que la gran mayoría de las investigaciones médicas se conducen dentro de las normas de las Buenas Prácticas Clínicas; nuestro país tiene numerosos ejemplos de ello y en las que nos competen, que son las de cardiología clínica, cirugía y cardiología intervencionista.

Sin embargo, y dada la relevancia que tienen algunos estudios multicéntricos sobre nuestra práctica cotidiana ya que sus conclusiones, a veces apresuradas, “dictan” las guías de tratamiento³, invito a reflexionar acerca de algunos hallazgos.

La *Food and Drug Administration* (FDA), el máximo órgano de control y regulación de medicamentos y de estudios clínicos en Estados Unidos, publicó a principios de este año un artículo titulado: *Research Misconduct Identified by the US Food and Drug Administration: Out of Sight, Out of Mind, Out of the Peer-Reviewed Literature*; en otras palabras, la mala conducta en la investigación clínica descubierta por la FDA.

En este artículo original publicado en *JAMA Inter Med* se identificaron cincuenta y siete ensayos clínicos en donde la FDA, al inspeccionar los sitios participantes, encontró uno o más de los siguientes problemas: Falsificación o presentación de información falsa en 22 ensayos clínicos (39%); problemas en los reportes de eventos adversos en 14 ensayos (25%); violaciones al protocolo en 42 ensayos (74%); inadecuado mantenimiento de los registros en 35 ensayos (61%); fallas en la protección de la seguridad de los pacientes o problemas en la supervisión de los mismos en 30 ensayos (53%) y violaciones no categorizadas en 20 ensayos (35%). Solo en 3 de los 78 artículos publicados (4%) a partir de los estudios clínicos evaluados la FDA mencionó las objeciones o prácticas encontradas durante la inspección. El resto de los ensayos clínicos se publicaron sin correcciones, retracciones, expresiones de preocupación u otros comentarios reconociendo las cuestiones claves identificadas por la inspección.

Es decir, se trataría de errores que están fuera de nuestras conocidas *queries*, que son errores menores que a todos los que estamos involucrados en investigación clínica en alguna oportunidad nos ha sucedido y no significa que el investigador tenga intención de falsear datos relevantes del estudio.

Durante las inspecciones de la FDA a los sitios participantes en ensayos clínicos, ésta clasifica los hallazgos en tres categorías: **#No action indicated** (no se requiere ninguna acción), que significa que no hubo sustanciales violaciones al estudio y a la normativa vigente; **#Voluntary action indicated** (acción voluntaria requerida), en donde los inspectores encontraron violaciones a las Buenas Prácticas Clínicas pero la naturaleza y extensión de las mismas no tienen la importancia suficiente para requerir una sanción y, **#Official action indicated – OAI** (acción oficial requerida), en cuyo caso las violaciones a las Buenas Prácticas Clínicas son significativas y requieren de una acción inmediata.

Durante el año 2013, la FDA realizó 644 inspecciones a los centros participantes de estudios clínicos aleatorizados y aproximadamente el 2% de ellos fueron clasificados como **OAI**; las infracciones incluyeron falsificaciones de la información en los registros, fallos al momento de reportar eventos y ocultamiento de eventos específicos a los puntos finales de los estudios, de manera que la naturaleza y la extensión de

estas graves violaciones hace que la FDA excluya los datos de dicho sitio cuando los mismos reciban la calificación de OAI y se refieran a los resultados o la acción de una determinada droga.

Volviendo al análisis en cuestión, de los 78 artículos publicados solo el 4% reportaron, al momento de la publicación, información relacionada a las observaciones de las inspecciones realizadas por la FDA, a pesar de que en el 76% de ellos las inspecciones habían finalizado por lo menos 6 meses antes de que el artículo fuese publicado en revistas arbitradas.

Citaré tres ejemplos del reporte de la FDA relacionados a nuestra especialidad ^{1,2}:

- # En un gran estudio multinacional que evaluaba una nueva droga anticoagulante, la FDA encontró, en un sitio de China, significativas falsificaciones y alteraciones en los datos de los pacientes; si se excluían del análisis final del estudio los datos de ese sitio, los beneficios en cuanto a la mortalidad de la droga en estudio desaparecían. Sin embargo, al momento de publicarse el estudio nunca se mencionó el hecho, a pesar de que los errores reportados en por la FDA fueron descubiertos 18 meses antes de que el trabajo fuera publicado⁴. En este mismo estudio otros centros sufrieron problemas similares y en ningún caso se eliminaron los datos del análisis final, a pesar de las recomendaciones señaladas por la oficina de investigaciones de la FDA. Lo más llamativo del proceso es que la droga fue aprobada para su uso clínico por la misma FDA en agosto de 2014.
- # Algo similar ocurrió con el uso de células madre para la regeneración de vasos arteriales periféricos y en arterias coronarias, donde directamente un sitio investigado *ocultó la* información de que un paciente había sufrido la amputación de su pierna dos semanas luego del implante de células madre.
- # Finalmente, y con otra nueva droga anticoagulante, la FDA encontró que, de los 16 sitios incluidos en el estudio clínico, en la mitad de ellos hubo serias irregularidades calificadas como **OAI**, incluyendo falsificación de documentación, eliminación de historias clínicas e inapropiados procesos de aleatorización, entre otras anomalías.

Existen otros ejemplos que abarcan diversas especialidades importantes de medicina interna, como la oncología, que los lectores pueden consultar con su extensísima bibliografía en el artículo que se analiza^{1,2}.

La trascendencia clínica de estos hallazgos, sobre todo en estudios clínicos aleatorizados multicéntricos y multinacionales con gran número de pacientes incluidos, es que sus conclusiones y resultados son rápidamente incorporados a las guías de tratamiento, y por lo tanto a la práctica clínica cotidiana, con insuficiente sustento científico que apoye tales modificaciones.

Es interesante observar como las guías de tratamiento basadas en estudios clínicos con gran número de pacientes muy bien diseñados y realizados que se publican en los *journals* de mayor impacto al poco tiempo se ven sorprendidas por otros estudios que obtienen resultados exactamente contrarios a los observados con anterioridad, motivando que nuevamente se modifiquen; ejemplo de esto lo vivimos los cardiólogos y cardiólogos intervencionistas con frecuencia⁵⁻⁸. Por lo tanto, creo que estas guías debieran realizarse con mayor detenimiento y después de varios estudios clínicos coincidentes.

En definitiva, realizar un estudio aleatorizado u observacional demanda un esfuerzo muy grande, tanto para los organizadores como para los investigadores. Es muy gratificante descubrir cosas nuevas que favorezcan a más pacientes; sin embargo, la honestidad intelectual debe estar siempre presente y, como en todo orden de la vida, debe ser de arriba hacia abajo. Los hechos señalados en el artículo del *JAMA Internal Medicine*^{1,2}, aunque infrecuentes, deben llamar a la reflexión, y en estos casos podrían sugerir que la *misconduct* no fue solo del investigador a cargo del sitio participante cuestionado sino que fue acompañada de, al menos, la tolerancia en más de un eslabón de la cadena de la investigación clínica.

Dr. Alfredo E. Rodríguez PhD, FACC, FSCAI

Editor en Jefe

Revista Argentina de Cardioangiología Intervencionistas (RACI)

BIBLIOGRAFÍA

1. Seife C. *Research misconduct identified by the US Food and Drug Administration: out of sight, out of mind, out of the peer-reviewed literature.* *JAMA Intern Med* 2015 Apr;175(4):567-77.
2. *Supplementary Online Content; Seife C. Research misconduct identified by the US Food and Drug Administration: out of sight, out of mind, out of the peer-reviewed literature.* *JAMA Intern Med.* Published online February 9, 2015. doi:10.1001/jamainternmed.2014.7774.
3. Antoniucci D. *SYNTAX mistakes.* *Revista Argentina de Cardioangiología* 2013;4(03):151-4.
4. Wallentin L, Lopes RD, Hanna M, et al. *Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Investigators. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin at different levels of predicted international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation.* *Circulation* 2013;127(22):2166-76.
5. Stone GW, Witzensbichler B, Guagliumi G, et al. *HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction.* *N Engl J Med* 2008;358:2218-30.
6. Steg PG, van't Hof A, Hamm CW, et al. *EUROMAX Investigators. Bivalirudin started during emergency transport for primary PCI.* *N Engl Med* 2013;369:2207-17.
7. Shahzad A, Kemp I, Mars C, et al. *Unfractionated heparin versus bivalirudin in primary percutaneous coronary intervention (HEAT-PPCI): an open-label, single centre, randomised controlled trial.* *Lancet* 2014;384:1849-58.
8. Merhan R, Rodríguez AE. *Bleeding and thrombosis risk with bivalirudin and unfractionated heparin: re-visiting HORIZONZ, EUROMAX and HEAT-PPCI studies.* *Revista Argentina de Cardioangiología Intervencionista* 2015;6(01):13-4.