

## IDENTIFICACIÓN DE PROCESOS DISPRÁXICOS EN LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA. SUS MOTIVADORES Y MANEJO

Pedro M. QUINTANA DÍEZ\*

SUMARIO: I. *Introducción*. II. *Marco normativo y legal en los Estados Unidos*. III. *Prevalencia del fraude en la investigación clínica*. IV. *Definiciones*. V. *Evaluación preliminar en caso de sospecha de fraude*. VI. *Motivadores y causas de fraude y dispraxis en la investigación clínica*. VII. *Deficiencias más frecuentes en inspecciones regulatorias de centros de investigación*. VIII. *Señales o indicadores de posible fraude en la investigación clínica*. IX. *Estrategias para que el monitor clínico detecte fraude en estudios clínicos*. X. *El papel de la bioestadística en la detección de fraude en la investigación clínica*. XI. *Consecuencias de la dispraxis y del fraude en la investigación clínica*. XII. *De la importancia de elaborar un procedimiento estándar para el manejo de sospecha de fraude*. XIII. *Marco regulatorio y legal de la dispraxis en la investigación clínica en México*. XIV. *Conclusiones*. XV. *Propuesta (formato) para un procedimiento operacional estándar*.

### I. INTRODUCCIÓN

El fraude en la investigación clínica como una manifestación de dispraxis es mundial, es real, es inherente al ser humano, tan viejo como la investigación misma y empeñado en persistir.

\* Vicepresidente ejecutivo de Investigación Clínica y jefe médico de ParinGenix Inc., Weston, Florida, Estados Unidos de América. Los puntos de vista y las opiniones expresadas por el autor no reflejan el pensar de ParinGenix Inc.; tampoco tiene algún interés económico en ninguna de las compañías o medicamentos citados en este escrito.

El fraude generalmente ocurre en el contexto de la conducción de investigación clínica o en la documentación de la información obtenida, preparación de paquetes de registro, publicación de resultados o reportes de progreso.

Debido a la falta de estadísticas e información formal, es esencial un análisis crítico del problema para entender su magnitud en México, así como las acciones que se deben considerar y la metodología que es preciso desarrollar para identificar la prevalencia del problema y prevenirlo dentro de un marco multidisciplinario práctico en los ámbitos clínico, regulatorio y legal.

Los aspectos clínicos relevantes de la dispraxis en la investigación clínica, en cuanto a su identificación, evaluación oportuna y manejo estructurado, no se identifican comúnmente. Tampoco son oportuna o eficientemente manejados, por lo que es imperativo establecer las bases para la elaboración de procedimientos estándar para la identificación, evaluación y manejo de dispraxis en la investigación clínica. Este trabajo incluye una propuesta de este tipo de procedimiento operacional estándar que puede ser instrumentado en las compañías farmacéuticas, biotecnológicas, compañías por contrato en la investigación clínica, así como en instituciones de salud en las cuales se hace investigación clínica.

Existen muchos casos de fraude en la investigación clínica extensamente publicitados, que van desde la simple falsificación de información parcial en un paciente o sujeto que forma parte de un estudio clínico, hasta aquellos en que los investigadores fraudulentos fabrican la totalidad de la información proveniente de uno o varios estudios clínicos y llegan al extremo de participar en numerosos casos de registro de medicamentos y publicaciones médicas fraudulentas.

## II. MARCO NORMATIVO Y LEGAL EN LOS ESTADOS UNIDOS

Existen organismos normativos y legales en los Estados Unidos destinados a la identificación y manejo del fraude en la investigación clínica como la Oficina de Integridad en la Investiga-

ción (ORI), que pertenece a la Oficina de Salud Pública y Ciencia (OPHS) de la Oficina de la Secretaría (OS) en el Departamento de Salud y Servicios Humanos (HHS).<sup>1</sup>

La misión de ORI se centra en:

- El marco legal que gobierna el reporte de fraude o información falsificada en la investigación clínica en los Estados Unidos se basa en el Acta Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos ( Federal Food, Drug, and Cosmetic Act [FD&C Act]), en el Código Federal de Regulaciones (FRC), en el Acta de Servicios de Salud Pública (PHS), y en la Fundación Nacional para la Ciencia (NSF).
- El único contrato entre el investigador y la FDA, en el que se obliga a proceder dentro de las buenas prácticas en la investigación clínicas, está representado por la Forma 1572 (obligatoria).
- Los investigadores en los Estados Unidos tienen también la obligación de reportar a la FDA cualquier posible conflicto de intereses económicos durante su participación en estudios clínicos a través de las Formas 3454 y 3455 (reporte de intereses económicos).

De las guías y normas que regulan las actividades del investigador clínico, las siguientes son esenciales:

### *Guías*

1. ICH “Good Clinical Practice: Consolidated Guideline; publicada por la FDA el 15 de agosto de 1995 ( 60FR 42948).
2. “The Use of Clinical Holds Following Investigator Misconduct”, 2004.

Bases para la imposición de “suspensión clínica” en caso de fraude o desviación de las normas o regulaciones.

<sup>1</sup> [www.ori.hhs.gov](http://www.ori.hhs.gov)

Existe una nueva propuesta (Federal Register/vol. 75, núm. 33, 19 de febrero de 2010, Proposed Rules) en la cual el patrocinador de la compañía farmacéutica (*sponsor*) tendrá que reportar en forma obligatoria a la FDA aquellas personas que *se involucraron o pudieron haberse involucrado* en la falsificación de información, dentro de un periodo de 45 días a partir de cuando el *sponsor* se enteró del caso. Esto aplica a estudios clínicos registrados como nuevos medicamentos en investigación (IND).

La *información* se define como: hechos u ocurrencias individuales, pruebas o experimentos, muestras, especímenes, resultados, evaluación estadística, elementos de la información o aseveraciones hechas por individuos.

El enfoque cambia de *dispraxis* (mala conducta) en la investigación clínica a la *falsificación de información*; debido a que esta última refleja los hallazgos de la FDA que puedan afectar el registro o la seguridad de los medicamentos.

Existe en los Estados Unidos un proceso por el cual se excluye de la investigación clínica en forma temporal o permanente a investigadores fraudulentos; los cuales son listados en la Lista de Exclusiones [FDA Debarment List]. Esta es una lista pública de compañías o personas excluidas (no autorizadas para realizar investigación clínica con base en: sections 306 (a), (b) (1) and (b) (2) del Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (21 U.s.c. 335 (a), (b) (1), and (b) (2) ) tal como fue publicada en el Federal Register (FR):

La palabra *debar* denota clausura o exclusión. La autoridad de la FDA para excluir personas de la industria farmacéutica viene de “Generic Drug Enforcement Act of 1992”, frecuentemente llamada *debarment act* o acta de exclusión debido a que autoriza y, a veces, requiere a la FDA que prohíba a personas o firmas convictas de ciertos delitos —fundamentalmente aquellos relacionados con las regulaciones en medicamentos de la FDA— su participación en la industria farmacéutica.

Cuando una persona es excluida de la investigación clínica, la FDA publica en el Registro Federal una notificación dirigida al público en general y mantiene una lista actualizada de las exclusiones. Puede obtenerse una copia de dicha lista contactando a la FDA o al través de su sitio *web*: FDA's Office of Enforcement (HFC-230). 12720 Twinbrook Parkway Rockville, MD, 20852 tel: (301) 827-0410, fax: (301) 827-0482, e-mail:tchin@fdaem.ssw.dhhs.gov. El sitio web de la Lista de Exclusión es: <http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/FDADebarmentList/default.htm>

También, cuando una compañía farmacéutica somete un paquete de información para nuevo registro, debe igualmente someter a la FDA una declaración firmada de que ninguna persona reportada en la lista de exclusiones ha participado en la investigación clínica del medicamento en cuestión. Si la compañía emplea a personas excluidas por la FDA, inclusive como consultor o bajo contrato, puede ser multada por hasta un millón de dólares. Las personas que trabajan ilegalmente en la industria farmacéutica pueden ser multadas hasta por 250,000 dólares.

A continuación algunos ejemplos de restricciones impuestas por la FDA que pueden encontrarse en el sitio *web* de la FDA antes mencionado:

- Charles E. Rackley, MD Washington, DC (Center for Drug Evaluation and Research —CDER—). Restricción impuesta el 17 de marzo de 1983 y revertida el 17 de marzo de 1986. Por tres años sus colegas de estudio asumen la responsabilidad de reportar cada tres meses el progreso del estudio al comité de ética.
- Steven E. Raper, MD Philadelphia, PA (Center for Biologics Evaluation and Research —CBER—). Restricción impuesta el 9 de febrero de 2005. Con base en un acuerdo con el Departamento de Justicia de los Estados Unidos el investigador debe completar programas educacionales de investigación clínica. Puede ser el investigador principal de un protoco-

lo a la vez; sin embargo debe ser vigilado por monitores clínicos y médicos externos durante los estudios. No será cancelada la restricción hasta que hayan transcurrido 36 meses de investigación supervisada. Además debe escribir un artículo referente a “lecciones aprendidas”. En el caso de investigación fundada por el gobierno se aplican restricciones adicionales.

- Albert J. Bazo, MD Alexandria, VA (CDER). Restricción impuesta el 4 de noviembre de 1981. Autorizado solamente a conducir estudios clínicos con diseño abierto.

### III. PREVALENCIA DEL FRAUDE EN LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

La prevalencia del fraude (una forma de la dispraxis [mala práctica] en la investigación clínica) es difícil de determinar, aunque parecería rara, hay factores que hacen pensar que tiene una incidencia mucho mayor, por ejemplo:

- Prácticamente, ausencia de reportes voluntarios de desviaciones.
- Limitado número de inspecciones por agencias regulatorias u organismos federales debido a falta de recursos.
- Estudios multicéntricos en diferentes países.
- Innumerables estudios clínicos con resultados negativos que nunca son publicados o incluidos en paquetes de registro.
- Falta de educación o educación limitada con respecto al los signos de fraude y dispraxis en donde los monitores, como es de esperarse, están más al tanto del error, que de la intención.

Dentro de las prácticamente ausentes estadísticas reportadas, el fraude (falsificación, fabricación) causa un impacto significativo en el 1-5% de los estudios clínicos farmacéuticos.<sup>2</sup>

Solamente ~3% de las inspecciones de la FDA descubren desviaciones serias de las buenas prácticas clínicas (GCPs) que son reportadas en la Forma 483. Dentro de estas desviaciones, que no implican necesariamente fraude pero con frecuencia reflejan mala práctica no intencional por ignorancia y falta de interés, las más reportadas coinciden con aquellas desviaciones reportadas como fraude en sí.

Estas desviaciones de la norma y de las directrices son reportadas por los inspectores de la FDA en la Forma 483 (Notificación de Observaciones en la Inspección) que contiene sólo aquellas observaciones o desviaciones que pudieran directamente estar vinculadas a desviación de las regulaciones o normas.

#### IV. DEFINICIONES

*Fraude* en la investigación clínica significa fabricación, falsificación, o plagiarismo intencional, por omisión o comisión en la propuesta y ejecución de estudios clínicos o en la revisión, evaluación y reporte de los resultados de las investigaciones:

*Fabricación* es la elaboración de información o resultados para ser subsecuentemente documentados y reportados.

*Falsificación* es la manipulación de materiales de investigación, equipo o procesos, o el cambio, modificación, alteración u omisión de información o de los resultados, con la consecuente falsa representación de los documentos y reportes de la investigación.

*Plagiarismo* es la apropiación o copia de las ideas, procesos, resultados o escritos de otras personas sin darles el crédito debido como autores.

<sup>2</sup> Wells, Frank, *Medico Legal Investigations*, Reuters Health, enero de 2002.

Para la FDA, la fabricación y la falsificación son términos intercambiables, así como también lo son los términos de violación o desviación del protocolo clínico de investigación.

La dispraxis en la investigación sí incluye el error honesto, pero no las diferencias de opinión, a menos que éstas se tornen en conductas que afecten el buen desarrollo de los protocolos.

Otras modalidades dispraxis en la investigación clínica son:

1. Conflicto de intereses.

- A) Conducta motivada por interés económico o de prestigio científico y no por el bienestar de los sujetos participantes en la investigación.
- B) Cambio de tratamiento base para que el sujeto pueda participar en un estudio clínico.
- C) Compensación económica.
  - a) Como investigador.
  - b) Como investigador y consultor de la compañía farmacéutica.
- D) El investigador posee una cantidad sustancial de las acciones de la compañía farmacéutica para la cual está ejecutando un estudio clínico.

2. Apego al protocolo clínico

- A) Con base en la FDA, la falta de apego al protocolo y a las buenas prácticas clínicas, ya sea deliberada o no deliberada pero repetitiva, puede ser considerada como fraude, pero sólo en el contexto de falsificación de la información.

3. Abuso de autoridad y/o maltrato

- A) El abuso de autoridad y el maltrato como ejemplo de dispraxis en la investigación médica deben ser reportados a la compañía farmacéutica y autoridades regulatorias, pero no constituye fraude en sí.

## V. EVALUACIÓN PRELIMINAR EN CASO DE SOSPECHA DE FRAUDE

Se recomienda que toda sospecha con respecto a fraude en la investigación en humanos en los Estados Unidos sea reportada a la Oficina de Integridad de la Investigación (ORI), dependencia de la FDA, y se evalúe con base en el Código Federal de Regulaciones (42 C. F. R. 93). A continuación se incluyen ejemplos de falsificación y de fabricación de información o datos:

### Falsificación:

- Sustitución de la información en el expediente de un paciente por la de otro paciente.
- Falsa documentación con respecto a la certificación del personal del estudio clínico a cargo de realizar procedimientos en los sujetos en la investigación.
- Falsedad en la documentación o reportes con respecto a personal del estudio clínico, que debiendo realizar procedimientos en los sujetos en la investigación, no lo hicieron.
- Alteración de las fechas y resultados de los criterios de elegibilidad de sujetos para que participen en estudios clínicos.
- Deficiencias en la actualización del estado de los pacientes y presentación de la información obtenida en contactos previos como si fuesen actuales.
- Alteración de los resultados de algunas pruebas de laboratorio para mostrar resultados de acuerdo con el efecto esperado del medicamento, en la enfermedad ó recaída.
- Posfechado de visitas clínicas durante el estudio para hacerlas corresponder con la ventana de tiempo adecuada como especifica el protocolo.
- Falsificación de los tiempos en la obtención de las muestras de sangre para estudios de laboratorio.

### Fabricación:

- Creación de información o registro de intervenciones o entrevistas a los sujetos de la investigación que de hecho nunca se realizaron.
- Elaboración de notas de evolución pertenecientes a visitas médicas que nunca se consumaron y su inserción dentro del expediente médico para sustentar reportes durante la investigación clínica o para publicaciones.
- Documentación de llamadas telefónicas y de seguimiento a sujetos de la investigación que no se pueden localizar o que ya han fallecido.
- Creación de signos vitales tales como presión arterial, pulso y temperatura que nunca se tomaron al paciente.
- Creación de información faltante, que nunca fue colectada en diarios o expedientes.

Qué no es considerado fraude. Los siguientes problemas no deben ser considerados fraude en ausencia de evidencia de falsificación o fabricación de información relacionada con la investigación, pero deben ser notificados a la agencia regulatoria correspondiente:

- No reportar eventos o reacciones adversas en sujetos de investigación a la compañía farmacéutica o al comité de ética.
- Desviarse del protocolo (reclutar en el estudio a un sujeto que no califica de acuerdo con el protocolo o administrar un medicamento no autorizado por el mismo).
- Falsificar la firma del investigador o médico tratante en las órdenes médicas del expediente.
- Fallas en la obtención del consentimiento informado o su documentación inadecuada.
- Quebrantar la confidencialidad de la información de los sujetos en la investigación.

- Abuso de autoridad como investigador hacia el sujeto del estudio.
- Abuso de animales de experimentación.
- No obtener del comité de ética o de la agencia regulatoria aprobación previa a la instrumentación de cambios en el protocolo aprobado.
  - a) Excepción: cuando la instrumentación del cambio en el protocolo se efectúa inmediatamente, para proteger la salud del sujeto en la investigación.

#### VI. MOTIVADORES Y CAUSAS DE FRAUDE Y DISPRAXIS EN LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

- Personal insuficiente.
- Pocos sujetos disponibles para participar en el estudio clínico:
  - a) Cambios de tratamiento previo no justificados clínicamente.
  - b) Excepciones al protocolo.
- Falta de entrenamiento en buenas prácticas clínicas.
- Negligencia.
- Ausencia del investigador.
- Falta de supervisión de:
  - a) Patrocinador.
  - b) Compañía que realiza monitoreo del estudio clínico (Contract Research Organization —CRO—).
  - c) Agencia regulatoria (recursos limitados).
  - d) Investigador (supervisión de su personal).
- Falta de interés o desidia.
- Interés económico:
  - a) Institucional (fondos para estudios clínicos).
  - b) Personal (pago por paciente).
- Prestigio (publicaciones).

## VII. DEFICIENCIAS MÁS FRECUENTES EN INSPECCIONES REGULATORIAS DE CENTROS DE INVESTIGACIÓN

Las siguientes deficiencias listadas fueron reportadas con base en la información de la FDA proveniente de inspecciones a los centros de investigación en 2004. Es de notar que las desviaciones más serias y/o frecuentes, *marcadas en cursivas* en la lista, coinciden con aquellas desviaciones asociadas más frecuentemente con fraude y dispraxis en estudios clínicos.

- *Fallas en el seguimiento del protocolo clínico de investigación.*
- *Reportes o documentación inadecuada.*
- *Deficiencias en el consentimiento informado.*
- *Deficiencias en el reporte de reacciones adversas.*
- *Inventarios deficientes en lo que respecta a medicaciones experimentales.*
- *Certificación de las personas que deben realizar exámenes físicos o evaluaciones médicas.*
- Deficiencias en el reporte de cambios en la implementación del protocolo (el comité de ética y el patrocinador).
- Deficiencias con respecto a la aprobación del comité de ética.
- Falla en el seguimiento de regulaciones referentes a la investigación clínica.
- Falla en el seguimiento de buenas prácticas clínicas y de laboratorio.
- Deficiencias en las prácticas de reclutamiento de voluntarios y pacientes en los estudios clínicos.
- Supervisión deficiente de la ejecución del estudio clínico.
- Desviaciones o violaciones a las regulaciones relacionadas con buenas prácticas clínicas y buenas prácticas de laboratorio.
- Técnicas de doble ciego deficientes.
- Pago por medicamento de investigación.

- Publicidad mal intencionada.
- Selección de comités de ética que favorezcan al estudio clínico.
- Uso de medicación concomitante no aprobada por el protocolo.
- Delegación de autoridad y funciones inapropiada o no documentada.
- Deficiencias en la documentación de la participación de sub-investigadores.
- Deficiencia en la supervisión del personal involucrado en el estudio clínico.
- Deficiencias en la protección de la confidencialidad o los derechos y bienestar de los sujetos participantes en el estudio clínico.
- Deficiencia en el acceso a la información por parte del patrocinador o agencias regulatorias.
- Falsificación o fabricación de información.

#### VIII. SEÑALES O INDICADORES DE POSIBLE FRAUDE EN LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Existen patrones o tendencias naturales que ni el más avezado investigador puede arrebatarse de la naturaleza y falsificar; más aún, en una población en estudio con múltiples variables, como la historia natural de la enfermedad y los tratamientos coadministrados. Ante el ojo experimentado del buen monitor médico o clínico, estos patrones aparecen a menudo en un contexto más simple como lo es la repetición de valores previos o de los rangos mucho más limitados que los esperados para resultados de pruebas de laboratorio o pertenecientes a herramientas medidoras de variables de eficacia o seguridad.

- Patrones o tendencias:
  - a) Diarios clínicos nítidos y respuestas homogéneas y/o perfectas.

- b) 100% del inventario del medicamento en investigación.
- Resultados de estudios de laboratorio, o signos vitales idénticos en diferentes visitas.
- Ausencia de reacciones adversas en el reporte.
- Adherencia perfecta a los días y horas de las visitas del estudio clínico.
- Correcciones a las formas y documento de reporte clínico sin aclaraciones, fecha o iniciales.
- Información obtenida por un investigador que no es consistente con la de otros investigadores o de otros centros de investigación (países o regiones).
- Datos originales y aquellos reportados en la forma del reporte clínico con la misma letra, mismo color de tinta, sin errores.
- Documentos originales no auditados, sin firmas, fechas, o nombres de las personas responsables de documentarlos.
- Caligrafía o firmas de las personas calificadas que no son consistentes en informes consentidos, diarios o cuestionarios.
- Las visitas durante el estudio clínico no tienen sentido (domingos, días festivos, durante la vacaciones del personal asignado al estudio clínico, etcétera).
- Eventos imposibles, como por ejemplo, el recibir medicamento de investigación antes de la asignación aleatoria al grupo de estudio.
- Datos con diferentes preferencias en la forma de documentar fechas, letras o dígitos; no hay necesidad de ser calígrafo, sólo poner atención al detalle.
- Las visitas médicas pertenecientes al estudio no pueden ser verificadas en el expediente clínico, en el registro de citas o en recibos de pagos.

## IX. ESTRATEGIAS PARA QUE EL MONITOR CLÍNICO DETECTE FRAUDE EN ESTUDIOS CLÍNICOS

El monitor clínico debe programar sus visitas a los centros de investigación a fin de reservar tiempo suficiente para revisar la información pendiente de auditoría, entrevistarse con el investigador y el coordinador de estudio, así como con otras personas involucradas según sea requerido (farmacéutico). Es indispensable también resolver las deficiencias pendientes de la visita de monitoreo anterior a ese centro de investigación. Las deficiencias deben ser reportadas en forma clara y completa y designar a la persona que debe resolverlas antes de la siguiente visita de monitoreo. Las siguientes acciones incrementan la posibilidad de detectar fraude durante las visitas de monitoreo clínico y la subsecuente revisión de la información auditada:

- Solicitar toda la información pertinente al estudio clínico (formas del reporte clínico, documentos originales, expedientes clínicos, requisiciones de pruebas de laboratorio, documento de envíos o recibo de medicamento de investigación, pruebas de gabinete, espirometrías,<sup>3</sup> cuestionarios, diarios, etcétera.
- No aceptar copias de originales no validadas; excepción hecha con las copias validadas de documentos electrónicos. Revisar de preferencia documentos originales en vez de copias validadas, siempre que sea posible.
- Ser técnico y específico, requerir los reportes originales de las pruebas de laboratorio, rayos x, electrocardiogramas, tomografías computadas.
- Estar expectante ante un posible fraude en el caso de información que no tenga sentido, faltante, difícil de conseguir después de múltiples peticiones.

<sup>3</sup> Pruebas de función respiratoria.

- Ofrecer asistencia en la obtención de la información requerida, hacer seguimiento de información incompleta y acciones pendientes del investigador y su personal para resolver inconsistencias pendientes.
- Cuestionar la información faltante, alterada, corregida e inconsistente.
- La culpabilidad dirigida hacia otros debe crear sospechas; recordar que el investigador es el responsable absoluto del estudio clínico en su centro de investigación.
- No aceptar ser intimidado; cuestionar al investigador o a su personal por famosos u ocupados que estén cuando se descubra información sospechosa y se requiera una explicación completa, lógica y aceptable.
- Poner atención a las quejas del personal, ser asertivo con sus problemas.
- Escuchar al delator del fraude y ejercer prudencia en el manejo ulterior durante las investigaciones de fraude.
- *Nunca* destruir o descartar información original generada durante la investigación.
- Los datos faltantes o los datos extremos (*outliers*) son inherentes en forma natural a casi toda investigación clínica.
- Confiar en que el fenómeno aleatorio propio de información obtenida sistemáticamente de seres humanos es casi imposible de capturar a través del fraude.

#### X. EL PAPEL DE LA BIOESTADÍSTICA EN LA DETECCIÓN DE FRAUDE EN LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Existen técnicas estadísticas confiables para detectar patrones y tendencias raras que se basan en la premisa de que es muy difícil inventar o fabricar información lógica, particularmente en un ambiente multidimensional de datos con variables múltiples.<sup>4</sup>

<sup>4</sup> Buyse, M. *et al.*, “Estadística y fraude”, *Stat Med*, núm. 18, 1999, pp. 3435-3451.

- Técnicas para el estudio de valores extremos (*outliers*).
- Técnicas de dispersión de datos.
- Correlación.

Los estudios clínicos multicéntricos ofrecen una oportunidad única para confirmar la veracidad o lógica de la información adquirida en un centro de investigación en comparación con los demás centros de investigación participantes en el estudio clínico.

La manipulación estadística de la información más allá del plan estadístico incluido en el protocolo no es poco frecuente y no se debe considerar fraude; sin embargo existen situaciones en las que procesos estadísticos no definidos *a priori* en el protocolo pueden ser manipulados a favor de los resultados del medicamento experimental y caer en la dispraxis estadística. Un ejemplo de estas desviaciones es la forma en que los datos faltantes son tratados estadísticamente [última observación proyectada *versus* comparaciones múltiples].

Finalmente, cuando el fraude es detectado, es esencial cuantificar su posible impacto en las variables de eficacia y/o seguridad del estudio clínico. No es infrecuente que, pese a que el fraude es reprochable, la información colectada tenga sólo un impacto mínimo o nulo en las conclusiones científicas del estudio.

#### XI. CONSECUENCIAS DE LA DISPRAXIS Y DEL FRAUDE EN LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

- *Patrocinador*: compromiso de la validez de la información.
- *Investigador*: descalificación, exclusión, encarcelación, multas, gastos de procesos legales, impacto incalculable en su carrera y/o prestigio.
- *Institución*: demandas, prestigio cuestionable.
- *Sujeto o paciente*: riesgo a la salud, pérdida de confianza en la investigación clínica.

Es común que los investigadores fraudulentos participen a la vez en varios estudios clínicos; lo cual magnifica el alcance del daño:

- El doctor Fiddes es un investigador descalificado en forma permanente por la FDA después de participar en 91 registros de medicamentos con 47 diferentes compañías farmacéuticas.
  - Un investigador fraudulento puede tener un impacto profundo en la calidad de la información en un estudio multicéntrico.
- a) Impacto del fraude en publicaciones médicas.

## XII. DE LA IMPORTANCIA DE ELABORAR UN PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR PARA EL MANEJO DE SOSPECHA DE FRAUDE

- Falta de información y educación de los investigadores y su personal en lo que respecta a la dispraxis en la investigación médica.
- Falta de información y educación de la compañía farmacéutica en todos niveles, monitor clínico, monitor médico, gerencia, aseguramiento y control de calidad, y asuntos regulatorios, debido, entre otros factores, a la baja frecuencia de reportes de fraude.
- Leyes y regulaciones no específicas y sin injerencia en otros países en donde el mismo protocolo está activo.
- Destino final de la información clínica obtenida bajo conductas dispráxicas.
- Evaluar y tomar acciones oportunas para prevenir retrasos que puedan afectar la investigación o problemas que la imposibiliten, tales como la destrucción de materiales y documentos de investigación, por ejemplo, antes de una inspección por fraude.

- Procedimiento operativo estándar ante un posible caso de fraude, falsificación en la investigación clínica.
- Identificar claramente el problema.
  - a) Obtener información objetiva.
  - b) Ir directamente a la fuente de información.
  - c) Tratar el caso discretamente como “sospecha” y reportar al supervisor inmediato.
  - d) Realizar una auditoría por “causa”.
- Evaluar el caso por el comité de seguridad de la compañía y definir si califica como fraude o dispraxis.
- Definir las acciones regulatorias y clínicas correctivas que sean necesarias.
- La integridad en la investigación clínica es una responsabilidad compartida.
- Compañía farmacéutica/biotecnológica.
- Investigador/coordinador de estudios clínicos.
- Ministerio de salud.
- Agencias regulatorias y comités de ética.
- Compañías de contrato de estudios clínicos.
- Servicios subcontratados:
  - a) Base de datos.
  - b) Laboratorio clínico.
  - c) Estadística.

### XIII. MARCO REGULATORIO Y LEGAL DE LA DISPRAXIS EN LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN MÉXICO

- Prevalencia del problema.
- Guías, regulaciones, leyes.
- Inspecciones.
- Educación.

- Autoridad regulatoria, patrocinador, investigador y su personal, comités de ética, organizaciones por contrato para la investigación.
  - A) Creación e implementación de procedimientos estándar.
  - B) Acciones correctivas dentro de los estudio clínicos:
    - a) Suspensión de la participación del investigador en el estudio clínico.
    - b) Suspensión de la participación del investigador en cualquier investigación clínica: temporal o permanente.
- Acciones legales.
- Información a las compañías farmacéuticas y al público en general.

#### XIV. CONCLUSIONES

La dispraxis en la investigación clínica es más frecuente de lo que se reporta y puede causar un impacto sustancial en la eficacia y la seguridad de los medicamentos durante los estudios clínicos.

La normatividad en lo que respecta a la investigación clínica ha tenido grandes avances en México en los últimos años; sin embargo, a falta de información disponible en México con respecto a la dispraxis en la investigación clínica, deben ser estudiadas formalmente su prevalencia, motivadores, formas de expresión e impacto en la calidad de la información.

Existe una zona gris transicional en lo que respecta al desarrollo de regulaciones y aspectos legales que facilita la perpetuación del problema.

Para corregir este problema, que se puede considerar endémico a escala mundial, son esenciales la educación, la creación de procedimientos estándar específicos y la supervisión efectiva.

XV. PROPUESTA (FORMATO) PARA UN PROCEDIMIENTO  
OPERACIONAL ESTÁNDAR

Nombre del patrocinador [compañía farmacéutica]  
Procedimiento de Operación Estándar (POE)

POE Versión núm.: 01.00 (primera edición) Fecha efectiva: XX/XX/XX Reemplaza a: POE: no aplicable	<i>Sospecha de fraude y mala conducta en la investigación clínica. Identificación, evaluación y manejo.</i>	
	Autor:	Aprobado por:

### 1. Políticas

Las agencias reguladoras alientan a las empresas farmacéuticas, comités de ética, y a las organizaciones por contrato para la investigación para reportar cualquier incumplimiento de las buenas prácticas clínicas, así como la comisión de fraude o mala conducta en la conducción de estudios clínicos. El carácter voluntario en el reporte de fraude y falsificación de información hace que la prevalencia de este problema sea baja; aunque en realidad es mucho más frecuente de lo que se cree. La identificación de la mayoría de los casos de fraude y falsificación resulta de las inspecciones de las agencias sanitarias y regulatorias.

Es obligación y política del patrocinador de estudios clínicos el garantizar que todos los datos e información recopilados como parte de las actividades de desarrollo clínico global sean verificables, se obtengan de conformidad con el protocolo de estudio, de conformidad con las buenas prácticas clínicas<sup>5</sup> y todas las leyes, reglamentos y directrices. Cualquier situación irregular que sugiera que éste no es el caso, será investigada rápidamente y evaluada en forma exhaustiva, y si se hace necesario se tomarán

<sup>5</sup> Good Clinical Practices, GCPs.

medidas correctivas que van desde una carta de advertencia, hasta la suspensión de la participación del investigador en el estudio clínico, reporte a las autoridades competentes del fraude o falsificación y evaluación última de la validez de la información generada por dicho investigador a fin de decidir la inclusión de dicha información en el reporte final del estudio clínico o publicación médica en su caso.

El patrocinador debe desempeñar un papel activo a través de una muy cuidadosa selección y formación de investigadores, comités de ética y otras organizaciones de contratación de servicios para identificar y prevenir todo caso relacionado con dispraxis en la investigación clínica: fraude, falsificación, fabricación, mala conducta, negligencia, plagiarismo o incumplimiento normativo.

El anexo A proporciona una lista de las quejas más importantes con respecto al incumplimiento normativo durante la investigación clínica, y proporciona una perspectiva de las desviaciones observadas en materia de fraude y falsificación de información, comúnmente reportadas en los reportes de inspecciones en los Estados Unidos de América, así como en otros países y regiones.

## 2. Alcance

Este procedimiento debe seguirse en situaciones en que el investigador, o cualquier otra persona o personas involucradas en la realización de estudios clínicos (en nombre del patrocinador o *sponsor*) estén bajo sospecha de fraude o de mala conducta.

Este procedimiento se aplica a cualquier persona que trabaje para el patrocinador, incluyendo los servicios contratados (CRO), quienes descubran o tenga conocimiento de información, comportamiento o práctica sugerente de fraude o de mala conducta durante las actividades de desarrollo clínico previstas por el patrocinador. Cualquier persona directa o indirectamente involucrada con la investigación médica puede ser sujeto de fraude o mala conducta; principalmente los investigadores y coordinadores de

estudios clínicos, personal de contrato, laboratorios clínicos, comités de ética y hasta los mismos empleados del patrocinador.

### 3. *Definiciones*

Fraude en la investigación clínica significa fabricación, falsificación, o plagiarismo intencional, por omisión o comisión, en la propuesta y ejecución de estudios clínicos o en la revisión, evaluación, documentación y reporte de los resultados de las investigaciones:

- Fabricación es la elaboración de información o resultados para ser subsecuentemente documentados y reportados.
- Falsificación es la manipulación de materiales de investigación, equipo o procesos, o el cambio, modificación, alteración u omisión de información o de los resultados; con la consecuente falsa representación de los documentos y reportes de la investigación.
- Plagiarismo es la apropiación o copia de las ideas, procesos, resultados o escritos de otras personas sin darles el crédito debido como autores. El plagiarismo debe considerarse en este procedimiento sólo en el contexto de fraude o falsificación.

El anexo B contiene ejemplos de fabricación o falsificación de información comúnmente reportados en estudios clínicos.

### 4. *Responsabilidades*

Es responsabilidad de cada persona que trabaja para o en nombre del patrocinador informar inmediatamente a su supervisor inmediato o gerente y confirmar por escrito de forma precisa, objetiva y confidencial si tuviera conocimiento de cualquier información, que pueda sugerir posible fraude, falsificación, fabri-

cación o mala conducta durante el desarrollo de las actividades relacionadas con la investigación clínica.

1. Los monitores clínicos del patrocinador o que pertenecen a la compañía por contrato (CRO) en nombre del patrocinador, deben verificar la autenticidad y exactitud de la información generada en los estudios clínicos al cotejar la información ingresada en el la forma del reporte clínico (CRF) con la *información original* documentada en el expediente del sujeto participante en el estudio clínico. Con la excepción de deficiencias y errores involuntarios en la documentación, el monitor clínico debe reportar al gerente o supervisor inmediato cualquier sospecha o evidencia de fraude, falsificación o mala conducta en la conducción del estudio clínico y revisión de información generada.
2. Los gerentes de proyecto clínico y los gerentes y supervisores (patrocinador y/o CRO) son responsables de:
  - a) La investigación, la evaluación y la documentación de los informes iniciales de sospechas de fraude o de mala conducta, de manera oportuna.
  - b) Manejo de la información como estrictamente confidencial.
  - c) Asegurar que la información que requiera distribución, no llegue a personas que no están incluidas en la lista de distribución original basada en “necesidad de conocer”.
  - d) Mantener a la gerencia del patrocinador informada.
3. El Comité de Investigación de Buenas Prácticas Clínicas (CIBPC) presidido por el director o jefe médico, conformado por el director de investigación clínica y los representantes de operaciones clínicas, asuntos regulatorios y control de calidad, es responsable de:
  - a) Transmitir la información a la alta gerencia de desarrollo e investigación, con autoridad para decidir en medidas correctivas que sean requeridas.

- b) Reportar dichas desviaciones a las agencias regulatorias.
  - c) Garantizar que todos los casos son manejados, resueltos y documentados.
  - d) Según corresponda, proponer un plan de acción y aplicarlo al investigador y/o persona(s) de su equipo involucrada en el fraude.
  - e) Garantizar que el plan de acción es implementado y apropiadamente documentado.
  - f) Decidir en la conducción de una “auditoría por causa” al investigador u oficina de investigaciones, personal de contrato y demás involucrados.
4. Una vez que el caso de fraude, falsificación, fabricación o mala conducta ha sido documentado, el director o jefe de asuntos regulatorios (o la persona calificada designada) es responsable de:
- a) Notificar el caso en forma precisa, completa y oportuna (notificación inmediata en los casos en los que la salud de los sujetos participantes en el estudio esté en riesgo) a las autoridades de salud y regulatorias competentes.
  - b) Notificar el caso en forma simultánea a los comités correspondientes: comité de ética, comité directivo y al comité de monitoreo de datos y seguridad según correspondan al estudio clínico.

### *5. Reglamentos y directrices*

Considerar regulaciones y directrices de las dependencias de salud y agencias regulatorias en México así como aquellas en todos los países en donde contribuyan los investigadores del estudio clínico.

### *6. Referencias a otros POES aplicable*

XX POE.X “Selección y calificación de investigadores”.

XX POE.X “ Selección y calificación de CRO”.

XX POE.X “Buenas Prácticas Clínicas”.

## 7. *Anexos*

A. Causas más comunes de deficiencias y de no-cumplimiento de normas en la investigación clínica.

B. Ejemplos de fraude, falsificación y fabricación en la investigación clínica.

## 8. *Procedimientos*

1. Ante la sospecha de fraude o mala conducta por parte de un empleado del patrocinador, o alguien contratado por el patrocinador o cualquier otro informante, el monitor médico o el gerente de proyecto debe documentar sus sospechas dentro de 48 horas (preferiblemente inmediatamente) de las observaciones iniciales de la desviación.
2. Siempre que sea posible, durante esta etapa se debe intentar recopilar evidencia objetiva de las sospechas de fraude o mala conducta. Mientras la información y evidencia es recopilada, los esfuerzos deben encaminarse al aseguramiento del cumplimiento de las buenas prácticas clínicas sin alertar a la persona que haya cometido la falta del hecho que una investigación relacionada con fraude o mala conducta está en progreso.
3. El gerente de proyecto o supervisor de la persona reportando el fraude o mala práctica, debe obtener con prontitud y documentar todos los detalles del caso así como efectuar una evaluación de la severidad del caso antes de informar al director o jefe médico y evaluar junto con éste (a) si la desviación pone en riesgo a los sujetos que están participando en el estudio clínico y la subsecuente preparación de un plan de acción preliminar, el cual debe incluir:

- a) Contactar a la persona bajo sospecha de fraude o mala conducta para tratar de aclarar la situación.
  - b) Realizar una revisión de la información del caso en cuestión sin comprometer la integridad de la información (por ejemplo, preservar el diseño doble ciego).
  - c) Programar una visita de monitoreo, si el problema se relaciona con el investigador o su personal, el laboratorio clínico, etcétera.
  - d) Informar al CIBPC de los avances de la investigación a través de un reporte inicial y actualizaciones subsecuentes.
  - e) Auditoría “por causa” al centro de investigación dependiendo de la magnitud y severidad de las desviaciones.
4. El CIBPC se reunirá para evaluar el caso y recomendar su manejo ulterior. Si como resultado de las investigaciones el CIBPC concluye que no hay evidencia substancial de fraude o mala conducta, entonces propondrá medidas complementarias de seguimiento para clarificar la situación que dio lugar a la sospecha de fraude o mala práctica, así como la absolución del caso y su documentación correspondiente.
5. En el caso en que fraude o mala conducta sean confirmados por el CIBPC, un plan debe prepararse y documentarse para decidir en lo referente a las siguientes acciones:
- a) Suspender o no el reclutamiento en la oficina de investigación perteneciente al investigador o su personal bajo sospecha de fraude o mala conducta.
  - b) Con base en el riesgo estimado por el CIBPC, suspender o no el tratamiento de los sujetos ya reclutados en el estudio clínico y que están recibiendo el medicamento de investigación, además de confirmar con el investigador que estos sujetos reciban tratamiento médico adecuado y protección.
  - c) Minimizar el impacto y riesgo de la información obtenida en forma fraudulenta, o las acciones derivadas como materiales del estudio y documentos destruidos en forma deliberada.

- d) Con base en buenas prácticas clínicas, en caso de la suspensión de la participación de un investigador en un estudio clínico, el patrocinador debe informar al (los) comité (s) de ética correspondiente (s) así como a las agencias regulatorias.
  - e) Se debe informar a determinada asociación de expertos.
  - f) Debe excluirse la información clínica en la preparación de documentos para registro.
  - g) Cómo deben ser descritas las irregularidades en el reporte final del estudio.
  - h) Es necesaria la metodología estadística para evaluar las desviaciones o tendencias en el contexto del resto de la información del estudio.
  - i) Debe ser revocado, suspendido o modificado el contrato con el investigador o su oficina de investigación.
  - j) Deben ser consideradas acciones legales en contra del investigador, su institución o la persona que cometió el fraude o mala conducta.
  - k) Es necesario un aviso público o reporte de prensa y, en su caso, qué información debe publicarse, cuándo, cómo y por quién.
6. En caso de considerarlo prudente o necesario, el CIBPC solicitará asesoramiento o asistencia de expertos en bioestadística y aspectos legales, ya sea empleados del patrocinador o como consultores externos.
7. Todas las decisiones tomadas durante las reuniones de la CIBPC deben ser documentadas y los documentos generados serán confidenciales y se mantendrán en expedientes sellados en archivos de acceso controlado por tiempo indefinido.

ANEXO A. CAUSAS MÁS COMUNES DE DEFICIENCIAS  
Y DE NO-CUMPLIMIENTO DE NORMAS  
EN LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

- Deficiencias en el consentimiento informado.
- Fraude: falsificación o elaboración de datos o información.
- No informar sobre eventos adversos.
- No seguir el protocolo.
- Registros insuficientes.
- Certificaciones de las personas que realizan exámenes físicos.
- Deficiencias en la obtención de la aprobación de la IRB, informe de cambios en la investigación (desviaciones del protocolo).
- Incumplimiento de normas.
- Inventario deficiente del medicamento experimental.
- Deficiencias en las prácticas de CRO.
- Supervisión deficiente del estudio clínico.
- Violaciones a las buenas prácticas clínicas (GCP) o buenas prácticas de laboratorio (GLP).
- Supervisiones deficientes o incompletas.
- Deficiencia en el diseño del doble ciego.
- Publicidad del estudio clínico sesgada o no aprobada por el comité de ética.
- Selección de comité de ética favorable al estudio.

ANEXO B. EJEMPLOS DE FRAUDE, FALSIFICACIÓN  
Y FABRICACIÓN EN LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Los ejemplos de acciones de falsificación o fabricación de información, generalmente ocurren en el contexto de la conducción de investigación clínica o el reporte de la información obtenida de la misma, publicación de resultados o reportes de progreso.

### 1. *Falsificación*

- Sustitución de la información en el expediente de un paciente por la de otro paciente.
- Falsa documentación con respecto a la certificación de cierto personal del estudio clínico a cargo de realizar procedimientos en los sujetos en la investigación.
- Falsedad en la documentación o reportes con respecto a personal del estudio clínico que debiendo realizar procedimientos en los sujetos en la investigación, no lo hicieron.
- Alteración de las fechas y resultados de los criterios de elegibilidad de sujetos para que participen en estudios clínicos.
- Deficiencias en la actualización del estado de los pacientes y presentación de la información obtenida en contactos previos como actuales.
- Alteración de los resultados de algunas pruebas de laboratorio para mostrar resultados acordes con el efecto esperado del medicamento en la enfermedad o recaída.
- Posfechado de visitas clínicas durante el estudio clínico para hacerlas corresponder a la ventana de tiempo adecuada como especificado en el protocolo.
- Falsificación de los tiempos en la obtención de las muestras de sangre para estudios de laboratorio.

### 2. *Fabricación*

- Creación de información o registro de intervenciones o entrevistas a los sujetos de la investigación que de hecho nunca se realizaron.
- Elaboración de notas de progreso pertenecientes a visitas médicas que nunca se consumaron e insertarlas dentro del expediente médico para sustentar reportes durante la investigación clínica o para publicaciones.

- Documentación de llamadas telefónicas y seguimiento a sujetos de la investigación que no se pueden localizar o que han fallecido.
- Creación de signos vitales tales como presión arterial, pulso y temperatura que nunca se tomaron al paciente.
- Creación de información faltante en diarios o expedientes que nunca fue colectada.