

El ensayo clínico 1996-Presión extratorácica negativa continua: ¿las acusaciones de fraude de los padres fueron fraudulentas?

Edmund Hey, DM

Los pediatras en Gran Bretaña han estado observando con creciente incredulidad la forma convulsa y disfuncional como sus autoridades reguladoras han investigado las acusaciones de que hubo fraude durante la realización de un ensayo controlado de diseño aleatorio en el número de *Pediatrics* de diciembre de 1996¹. El estudio bajo examen tuvo lugar en el Queen Charlotte's Hospital en Londres y en el North Staffordshire Hospital, Stoke on Trent. Fue diseñado para ver si el empleo de presión extratorácica negativa continua (CNEP) reducía el número de recién nacidos pretérmino con insuficiencia respiratoria que necesitan intubación endotraqueal, la duración del período durante el cual precisan la intubación y el tiempo que necesitan para retirarles el suplemento de oxígeno. Describió una mejoría marginal, aunque estadísticamente significativa, en los resultados respiratorios precoces y un aumento incluso más marginal, no significativo, del número de recién nacidos del grupo con CNEP que no sobrevivieron hasta el alta.

Sin embargo, al menos una familia interpuso una queja formal sobre la forma como se había llevado a cabo el ensayo cinco meses después de la aparición del artículo de investigación e incluso actualmente, nueve años después, las cuestiones planteadas por esta queja siguen sin estar resueltas. La realización adecuada de la investigación clínica y la realización correcta de las investigaciones sobre las acusaciones de malas prácticas en investigación son exactamente cuestiones que preocupan a todos los médicos en todas partes. Por lo tanto, vale la pena recopilar lo que fue incorrecto en la investigación de estas acusaciones por diversas autoridades reguladoras del Reino Unido.

La queja inicial fue ampliamente difundida. De hecho, un titular inicial en un periódico dominical nacional decía "Los padres dicen que el ensayo con 'coneji-
llos de indias' mató a sus bebés"², y titulares como éste

atrajeron pronto la atención de un grupo de presión pequeño pero muy activo y bien organizado³ que ya fue extremadamente hostil con el trabajo del Profesor David Southall, uno de los principales investigadores del ensayo sobre la CNEP. La hostilidad procedía de su empleo de un vídeo de vigilancia secreto (con un protocolo aprobado por la policía)⁴ para investigar por qué algunos recién nacidos sufrieron episodios repetidos de apnea con riesgo vital aparentemente inexplicable⁵. Su intervención añadió publicidad a las acusaciones de la primera familia y no pasó mucho tiempo antes de que otras madres empezaran a verbalizar preocupaciones similares. Una familia pudo persuadir a su representante en el Parlamento para que trasladara sus preocupaciones a un ministro del Gobierno y, poco después, el Department of Health organizó una investigación formal sobre lo que estaba ocurriendo en Stoke on Trent. El grupo de tres personas que llevaron a cabo la investigación (que incluía a un pediatra, el Profesor Terry Stacey) pensó que había encontrado suficientes problemas como para recomendar poner en marcha una reforma de toda la estructura del país sobre la regulación de la investigación clínica⁶. El informe destacó que nunca "había buscado determinar si las acusaciones de mala práctica eran ciertas", pero no fue así como los medios⁷ y la prensa médica⁸ interpretaron los hallazgos y el Gobierno no ha adoptado nunca ninguna acción para corregir la percepción del público general de que el informe fue un ataque directo a los médicos de Stoke. Tampoco ha intentado nunca admitir, en público, ninguno de los muchos errores y deficiencias del informe⁹.

El Department of Health siempre ha estado notablemente preocupado en destacar que su informe nunca influyó en la brusca decisión del hospital de suspender al Dr. Samuels y al Profesor Southall (los únicos médicos que llevaron a cabo el ensayo sobre la CNEP también implicados en el trabajo sobre abuso infantil) en noviembre de 1999. Dado que el primer borrador del informe del Department of Health había sido completado sólo unas semanas antes, esto es difícil de creer. La dirección local debe haber recibido alguna intimidación sobre lo que contenía. Ambos pediatras permanecieron suspendidos durante dos años y sólo volvieron a trabajar después de tres investigaciones internas posteriores que llevaron a la dirección del hospital a concluir que "no había habido mala práctica ni incompetencia"¹⁰. Lo que encontraron estas investigaciones no se hizo público nunca. Tampoco se le ha dicho nunca al público lo que ocurrió después que siete familias pidieron a la policía

Pediatra retirado, Newcastle upon Tyne, Gran Bretaña.

Correo electrónico: shey@easynet.co.uk

Conflicto de intereses: el autor admite claramente como un problema que la investigación clínica diseñada para salvaguardar los intereses de las personas que necesitan atención médica ha sido comprometida por algunos de los sucesos mencionados en este comentario. Pidió pero no le dejaron ver ninguna de las anotaciones y consentimientos informados originales de los casos de los niños implicados en este ensayo, pero ha tenido acceso a gran parte del material fotocopiado y todo el material que ha aparecido en la prensa y en diversas páginas web.

que investigara sus demandas de que sus documentos de consentimiento habían sido falsificados.

Sin embargo, acaba de aparecer en *Lancet*¹¹ el resultado de un estudio de seguimiento llevado a cabo de forma independiente sobre los niños del ensayo sobre la CNEP y muestra cómo los primeros informes de la prensa distorsionaron voluntariamente y descaradamente los hechos conocidos¹. La frase “Veintiocho recién nacidos mueren después de sufrir lesiones terribles en experimentos conflictivos llevados a cabo por uno de los principales consultores de Gran Bretaña” que aparecía bajo un titular sensacionalista, “Archivos X de los bebés conejillos de indias”¹², fue francamente difamatoria, aunque no fue cuestionada en ese momento. El estudio de seguimiento, realizado como fue recomendado por la investigación del Gobierno, deja claro que “los ensayos hospitalarios” no “mataron a los recién nacidos prematuros”. Cuatro quintas partes de los recién nacidos sobrevivieron, aunque la mayoría habían nacido con los pulmones tan inmaduros que habrían muerto sin un soporte respiratorio desde el nacimiento. Los recién nacidos asignados al tratamiento estándar con un tubo a través de la laringe tuvieron de forma marginal menos probabilidad de morir que aquellos en los que se empleó la presión extratorácica negativa continua para minimizar la atelectasia pulmonar, pero los supervivientes tuvieron de forma marginal más probabilidad de presentar discapacidad. Ambas diferencias fueron pequeñas y dentro de lo que se podría esperar en función de la casualidad.

ENFRENTARSE A LA ACUSACIÓN CENTRAL

Sin embargo, el informe de *Lancet* no trata la más grave de las críticas lanzadas contra los médicos de Stoke: que los documentos de consentimiento habían sido falsificados. Se sabe que el General Medical Council (el organismo del Reino Unido que puede retirar a un médico el derecho a realizar cualquier trabajo médico) ha revisado estas acusaciones durante nueve años, pero ni la profesión ni el público ha tenido demasiada idea sobre lo que se ha investigado hasta que el Court of Appeal (el segundo tribunal de apelación más importante del país) finalmente ha levantado ligeramente el velo a finales del último año¹³. Ahora sabemos que tres de los autores del artículo de 1996, el Dr. Martin Samuels, el Profesor David Southall y el Dr. Andrew Spencer, todavía se enfrentan a acusaciones de, entre otras cosas, (1) que engañaron a los comités éticos de investigación locales (el equivalente en el Reino Unido de un Institutional Review Board [IRB]) sobre los beneficios y la seguridad de la técnica de la CNEP, (2) realizaron cesáreas innecesarias específicamente para garantizar un aporte adecuado de recién nacidos prematuros para el ensayo, (3) presentaron de forma errónea y fraudulenta los resultados del ensayo para sus intereses económicos personales posteriores en el desarrollo del equipamiento de la CNEP, (4) conspiraron para informar erróneamente de resultados *post mortem* para evitar que ninguna muerte fuera tratada como causada por el tratamiento del ensayo y (5) falsificaron la firma de una mujer en los documentos de consentimiento o, de forma alternativa, (6) entraron a sus hijas en el ensayo sin darle a ella previamente un folleto informativo y sin obtener su consentimiento informado.

Estados Unidos tiene un organismo capaz de poner en marcha una investigación rigurosa sobre estas acusaciones de mala práctica en la investigación, pero esto no ocurre en muchos países. El General Medical Council del Reino Unido no ha dirigido la realización de una investigación competente sobre estas acusaciones y la burocracia de la “dirección de la investigación” que el Gobierno organizó sobre las consecuencias de su propia investigación defectuosa sobre el “tema de la CNEP” tampoco logró cumplir esta necesidad. Por lo tanto, sin un organismo capaz de investigar las acusaciones de mala práctica en investigación de forma imparcial, eficiente y rápida, no sólo es muy difícil identificar la mala práctica cuando se ha producido¹⁴, sino que también es muy difícil garantizar al público que no se ha producido y, por lo tanto, proteger la reputación de los acusados de forma injusta¹⁵. Un aviso del IRB o del Comité Ético suele interrumpir una investigación mala y no ética antes de que empiece y se puede monitorizar el progreso de los estudios de investigación después de su aprobación, aunque es difícil hacerlos de forma efectiva sin que esto suponga costes que hacen que sea difícil organizar ensayos que no cuentan con un patrocinador comercial¹⁶. Existe poca evidencia de que la estrategia de dirección del actual Gobierno del Reino Unido haya mejorado la forma como se lleva a cabo actualmente la investigación médica y bastante que sugiere que está haciendo la investigación más difícil. La mejor disuasión de la mala práctica en investigación es el miedo a ser descubierto y el conocimiento seguro de que la mala práctica será tratada con la máxima severidad. Si usted confía en alguien, es mucho más probable que se comporte de una forma honrada¹⁷. Si no lo hace, usted le despidе. Podría ser, y debería ser, tan sencillo como esto.

¿SE FABRICARON LOS FORMULARIOS DE CONSENTIMIENTO?

Treinta y cuatro médicos deben de estar preocupados todavía por si podrían enfrentarse aún a acusaciones de fraude más de doce años después de haber reclutado a recién nacidos en el ensayo sobre la CNEP en Stoke, por lo que resulta fácil comprender por qué muchos médicos del Reino Unido se han vuelto reticentes a llevar a cabo investigación neonatal en los últimos años. Por lo tanto, es de un cierto interés intentar y valorar simplemente si son realmente plausibles las diversas acusaciones actualmente no resueltas de fraude en el consentimiento. Está registrado que el comité del Gobierno, que fue el primero en estudiar algunas de estas acusaciones, estuvo de acuerdo con los padres en que tres de las firmas que mostraron durante la entrevista con las familias “podían haber sido fabricadas”. También se sabe que han pasado estas acusaciones a las autoridades del hospital para una investigación posterior a mitad del año 1999, pero no existe evidencia publicada que sugiera que estas autoridades encontraran las acusaciones bien fundadas.

Sobre la base de lo que los padres dijeron a los demás, incluyendo la prensa, se puede haber pedido a los directores del hospital que estudiaran diez quejas de que los formularios de consentimiento no eran auténticos. Ocho niños han estado en el ensayo sobre la CNEP neo-

natal, uno en el pequeño ensayo paralelo sobre el uso de la CNEP en la bronquiolitis y uno ha sido tratado con la CNEP por una bronquiolitis fuera del contexto de un estudio de investigación. Los nueve niños del ensayo habían sido, algo improbable, adscritos aleatoriamente al tratamiento con la CNEP y todos habían muerto o habían quedado con una discapacidad grave. Se cree que siete médicos diferentes han firmado los formularios de consentimiento relevantes y ninguno refiere haber sido entrevistado. ¿Realmente es probable que siete médicos júnior diferentes estuvieran realmente implicados en el fraude de investigación, cuando ninguno tenía nada que ganar comprometiéndose a sí mismos de esta forma? Se dijo que una familia había reclamado que los formularios relativos a dos niños diferentes eran falsos. Se cree que otra había reclamado que tres formularios de consentimiento diferentes no eran auténticos. Las familias que alegaban fraude estaban obviamente molestas y afectadas, pero también esperaban ganar mucho si sus demandas se confirmaban.

La postura adoptada por la primera familia que denunció que los formularios habían sido falsificados ha sido particularmente compleja e inconsistente. Una de sus demandas es que el formulario que daba el consentimiento para “una investigación”, que se suponía que había sido firmado cuando su hijo tenía seis horas de vida, debía haber sido falsificado porque consta el nombre del niño y todavía no habían decidido el nombre en ese momento. Esto es difícil de conciliar con el hecho de que el nombre del niño consta también en varias gráficas de enfermería iniciadas a las pocas horas de nacer, como los padres debían saber porque poseen copias de todas las notas relevantes para el caso. Estos padres (como la mayoría de las familias del ensayo) recibieron también una carta más tarde de algunas de las enfermeras implicadas en el ensayo. Esta carta les recordaba que habían “estado de acuerdo en incluir [a su hijo] en nuestro estudio para comparar el soporte respiratorio con presión negativa y el tratamiento estándar”, y les preguntaba qué pensaban de la atención recibida. La respuesta de la madre muestra que conocía claramente que se estaban comparando dos pautas de tratamiento porque dice en un comentario de su puño y letra, detallado y largo, que había niños tratados de dos formas y que la atención en un tanque de CNEP parecía “más efectivo que en una incubadora estándar”. Esta difícilmente es la respuesta de una familia que no sabe que su hijo estaba en un estudio de investigación, aunque esto es lo que reclaman ahora.

Los médicos están contentos de ser responsables de sus acciones, pero también quieren tener directores y administradores que sean responsables públicamente. Los servidores civiles y los políticos deberían enfrentarse también a la investigación pública. Esto no ha sucedi-

do en este caso. Lo que ha ocurrido es kafkiano. Concluyo que al menos algunas de las acusaciones de fraude en el consentimiento pueden haber sido fraudulentas y que ha llegado el momento de que se diga la verdad al público sobre estas acusaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Samuels MP, Raine J, Wright T, et al. Continuous negative extrathoracic pressure in neonatal respiratory failure. *Pediatrics*. 1996;98:1154-60.
2. Morgan B, Blackhurst C. Parents say “guinea pig” trial killed their babies: they are going to sue. *The Independent*. May 11, 1997:5.
3. Mothers Against Munchausen Syndrome by Proxy Allegations. Home page [consultado 5/4/2005]. Disponible en: www.msbp.com
4. Southall DP, Plunkett MC, Banks MW, Falkov AF, Samuels MP. Covert video recordings of life-threatening child abuse: lessons for child protection. *Pediatrics*. 1997;100:735-60.
5. Samuels MP, Poets CF, Noyes JP, Hartmann H, Hewertson J, Southall DP. Diagnosis and management after life threatening events in infants and young children who received cardiopulmonary resuscitation. *BMJ*. 1993;306:489-92.
6. National Health Service Executive West Midlands Office. Report of a review of the research framework in North Staffordshire Hospital NHS Trust. Leeds, United Kingdom: National Health Service Executive; 2000 [consultado 5/4/2006]. Disponible en: www.dh.gov.uk/assetRoot/04/01/45/42/04014542.pdf
7. Lorraine J. Parents were misled over hospital trials that killed premature babies. *The Independent*. May 8, 2000:1.
8. Smith R. Babies and consent: yet another NHS scandal [editorial]. *BMJ*. 2000;321:715-6.
9. Hey E, Chalmers I. Investigating allegations of research misconduct: the vital need for due purpose. *BMJ*. 2000;321:752-5.
10. Hey E, Fleming P, Sibert J. Learning from the sad, sorry saga at Stoke. *Arch Dis Child*. 2002;86:1-3.
11. Telford K, Waters L, Vyas H, et al. Outcome following continuous negative pressure ventilation. *Lancet*. 2006;367:1080-5.
12. Rimmer A. 28 children died as this man experimented with a new form of treatment. He told their parents it was “kinder and gentler”. *Sunday Mirror*. July 9, 2000:6-7.
13. Deborah Henshall v the General Medical Council. United Kingdom Supreme Court (Civil Division) [2005] EWCA Civ 1520. December 13, 2005 [consultado 14/3/2006]. Disponible en: www.bailii.org/cgi-bin/markup.cgi?doc_ew/cases/EWCA/Civ/2005/1520.html
14. Farthing M, Horton R, Smith R. Research misconduct: Britain’s failure to act [editorial]. *BMJ*. 2000;321:1485-6.
15. Hey E, Chalmers I. Are any of the criticisms of the CNEP trial true? *Lancet*. 2006;367:1032-3.
16. Hemminki A, Kellokumpu-Lehtinen P-L. Harmful impact of EU clinical trials directive [editorial]. *BMJ*. 2006;332:501-2.
17. O’Neil O. A question of trust. The BBC Reith Lectures. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press; 2002. p. 43-59.