

Trabajo Fin de Grado
Grado en Medicina

Fraude científico

Realidad actual y situación de la regulación de los ensayos
clínicos con medicamentos en la Unión Europea

Autor:

Miren Gamiz Ugarte

Directora:

Isabel López-Abadía

© 2020, Miren Gamiz Ugarte

Leioa, 26 de abril de 2020

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVOS	3
3. MATERIAL Y MÉTODOS	4
4. RESULTADOS	7
4.1 ¿Puede establecerse una prevalencia aproximada del fraude científico?.....	7
4.2 ¿Cuáles son los principales motivos de retractación y que distribución siguen en las diferentes especialidades?	8
4.3 ¿Qué métodos se utilizan para detectar las publicaciones fraudulentas?... 11	11
4.3.1 Revisión por pares	11
4.3.2 Métodos estadísticos	13
4.4 ¿Cómo se regulan los ensayos clínicos con medicamentos en Europa? 14	14
4.4.1 Registro de ensayos clínicos	15
4.4.2 Agencia Europea de Medicamentos	17
4.4.2.1 ¿Qué es la EMA y cuál es su función?	17
4.4.2.2 Autorización de comercialización	19
4.4.2.3 Inspecciones	20
4.4.2.4 Métodos para procurar la integridad de la investigación	21
4.4.2.4.1 Código de Conducta	21
4.4.2.4.2 OLAF y estrategia antifraude	22
4.4.3 Analogía entre la EMA y la FDA americana	27
4.5 Relación entre investigadores, normativa institucional e industria farmacéutica	28

4.5.1	Imparcialidad de los investigadores	30
5.	DISCUSIÓN	31
5.1	Prevalencia, distribución y características	31
5.1.1	Prevalencia aproximada	31
5.1.2	Características de las publicaciones retractadas.....	32
5.2	Métodos de detección.....	34
5.2.1	Revisión por pares.....	34
5.2.2	Métodos estadísticos	35
5.3	Regulación en Europa	36
5.3.1	Inscripción del ensayo en el registro europeo	36
5.3.2	Agencia Europea Medicamentos.....	37
5.4	¿Existe relación entre investigadores, industria farmacéutica y normativa institucional?	41
6.	CONCLUSIONES	43
6.1	Sugerencias en la lucha contra el fraude	45
7.	Bibliografía	46

GLOSARIO DE TÉRMINOS

- **Autoría de regalo:** atribución de la autoría a investigadores que no han contribuido a la investigación.
- **Conflicto de autoría:** violación del principio que dicta que todo autor nombrado tiene que haber contribuido sustancialmente a la investigación
- **Duplicación:** publicación de un artículo cuyo contenido es sustancialmente similar al de otro ya publicado, es una forma de autoplagio.
- **Error honesto:** obtener injustamente un beneficio al romper una norma involuntariamente y de forma inconsciente.
- **Escritor fantasma:** investigador que ha formado parte del desarrollo del manuscrito pero que no figura como autor del mismo.
- **Fabricación:** invención de datos o resultados que no existían.
- **Falsificación:** modificación de datos o métodos dentro de un estudio. Los datos correctos existen, pero los autores modifican los valores a su conveniencia con el fin de obtener un resultado favorable a la hipótesis planteada al inicio del proyecto.
- **Fraude:** cualquier forma de mala práctica que tenga el interés primario de engañar o ejercer una conducta contraria a la ética o la deontología científica u obtención de un beneficio saltándose la normativa.
- **Plagio:** uso de ideas o palabras (u otra propiedad intelectual) publicadas o no publicadas por otras personas, sin su permiso ni reconocimiento, presentándolas como propias y originales en vez de reconocer que provienen de otra fuente.
- **Retractación:** invalidación o anulación de un artículo una vez publicado por parte de las revistas científicas o por los mismos autores, donde hay evidencia de mala conducta deliberada o error honesto. En el artículo se utiliza la palabra “revocación”, “retiro” o “rechazo” con el mismo sentido.
- **Revisión por pares:** proceso mediante el que un experto en el tema revisa y corrige un artículo previo a su publicación buscando discordancias, problemas metodológicos o datos erróneos.

1. INTRODUCCIÓN

Tras las atrocidades experimentales realizadas durante la Segunda Guerra Mundial, se han ido formulado nuevos códigos, declaraciones, normativas y leyes con la intención de proteger los derechos de los participantes en los estudios. Entre las regulaciones más importantes se encuentran el código de Núremberg (1946), la Declaración Universal de Derechos Humanos de la ONU (1948), la Declaración de Helsinki (1964), el Informe Belmont (1978) y la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos de la UNESCO (2005). (1)

Muchos han sido los cambios que han ido produciéndose en la investigación clínica con humanos, desde la garantía de seguridad de los pacientes hasta la propia nomenclatura. Hasta la década de los 90 no empezó a destituirse el término "experimento humano" para describir los estudios de investigación con humanos, momento en el que empezó a adquirir un sentido asociado únicamente a abusos. En los primeros días de la bioética estadounidense, los académicos usaban la palabra "experimentación" de la misma manera neutral que luego comenzaron a usar "ensayo clínico". El Código de Nuremberg se refería a "experimentos" y "sujetos experimentales", la primera versión de la Declaración de Helsinki añadía en ocasiones el término "estudio de investigación". El lenguaje se mantuvo más o menos constante hasta que en 2008, en la revisión de la Declaración en Seúl, el "experimento" se eliminó casi por completo del documento. (2)

Otro aspecto que ha ido evolucionando progresivamente es la creciente importancia al respeto de los derechos de los participantes. El respeto de los derechos humanos durante los ensayos clínicos es imprescindible; sin embargo, la calidad, transparencia, análisis y publicación de los datos obtenidos también es parte fundamental en la protección de la buena práctica científica y de la seguridad de los integrantes. Es decir, no basta con asegurar la integridad de los participantes, sino que también es necesario garantizar que su participación y el ensayo al completo han sido útiles y que las conclusiones obtenidas en él son válidas y no será retractado en vano. (1)

Durante el período del 2000 al 2010, aproximadamente 80.000 pacientes participaron en ensayos clínicos basados en investigaciones que luego se retractaron debido a

errores o irregularidades. Se estima que cada año se gastan 240.000 millones de dólares a nivel mundial en investigación médica y gran parte es usado de forma poco eficiente. Esto es, sin duda, poco profesional, pobremente ético y ciertamente inaceptable. Sin embargo, dado que la investigación médica es compleja, no existe una solución simple y han ido surgiendo numerosas iniciativas para mejorar la calidad de la investigación. (3)

La mala conducta científica no es sólo un fenómeno reciente que tenga que ver con la disminución de la conciencia moral o con una mayor competitividad por la publicación y la financiación. Es, más bien, una práctica que ha salpicado a numerosas civilizaciones desde los antiguos filósofos griegos hasta hoy en día. La primera discusión formal sobre la mala conducta científica fue “Reflexiones de Charles Babbage sobre el declive de la ciencia en Inglaterra y sobre algunas de sus causas” (1830). Desde entonces, son muchos los escándalos fraudulentos que han salido a la luz y que han llevado a la búsqueda de estrategias para evitarlo (4)

Algunos de los escándalos fraudulentos más sonados fue el caso del cáncer de vejiga asociado a la Pioglitazona, en el que la compañía farmacéutica Takeda no informó de dicho efecto adverso siendo ya conocido en los ensayos clínicos (5) o el caso del ensayo clínico promovido por los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) estadounidenses en el que se descubrió que una gran proporción de pacientes rusos no habían recibido el medicamento objeto de la investigación. Este tipo de comportamientos fraudulentos suelen ser los que más expectación provocan, sin embargo, el tipo de fraude más común es aquel en el que se distorsiona la forma en la que se comunican los resultados. Es lo denominado “sesgo de publicación” o la “comunicación selectiva” de los resultados. (6)

Uno de los casos de fraude de este tipo más sonado fue el del anestésista japonés Yoshitaka Fujii, con más de 170 publicaciones escritas desde 1993 a 2013 que fueron retractadas por falsificación de datos. (7)

Es necesario aclarar la diferencia entre error, abuso, fraude y corrupción. Se denomina “error” a obtener injustamente un beneficio al romper una norma involuntariamente; “abuso” a obtener un beneficio amoldando una norma o aprovechándose de que esta no existe; “fraude” a obtener ilegalmente un beneficio saltándose la normativa; y

“corrupción” a obtener ilegalmente un beneficio mediante el abuso de poder con participación de terceros. (8)

Los comportamientos fraudulentos no se limitan a los investigadores, sino que cualquier rol que se adopte dentro del círculo de publicación es susceptible de cometer conductas poco éticas, tanto autores como lectores, editores e instituciones. (9)

La diferencia más obvia en la publicación de artículos científicos es el cambio que ha sufrido la forma en la que se comunica el conocimiento a la comunidad científica. Internet no sólo ha traído beneficios, sino que también ha supuesto un desafío a la hora de manejar tal cantidad de información para detectar el fraude, plagio, manipulación de datos etc.

Además, la creciente presencia del modelo de acceso abierto ha supuesto un obstáculo a la hora de asegurar la buena práctica científica. Esto es un problema porque la comprobación de la veracidad de los datos es mucho menor, quedando expuestos a la libre interpretación de los medios. Ha habido un aumento de fraude proporcional a esto. (10)

2. OBJETIVOS

El objetivo principal es establecer cuáles son los elementos constitutivos del proceso de investigación y publicación y de qué forma son susceptibles de facilitar la comisión de fraude.

Los objetivos secundarios del estudio son:

- Definir la prevalencia aproximada y distribución del fraude, así como los principales motivos de retractación.
- Precisar cuáles son los métodos actuales para su detección.
- Determinar la regulación actual de los ensayos clínicos en la Unión Europea centrándose en la lucha contra el fraude.
- Dilucidar la relación entre ensayos clínicos, investigadores e industria farmacéutica.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Para hallar los artículos científicos utilizados en la siguiente revisión se ha utilizado la base de datos Pubmed mediante una búsqueda en inglés. Se realiza la selección inicialmente mediante la lectura del abstract y posteriormente mediante la lectura de los artículos escogidos completos disponibles en la biblioteca online de la Universidad del País Vasco.

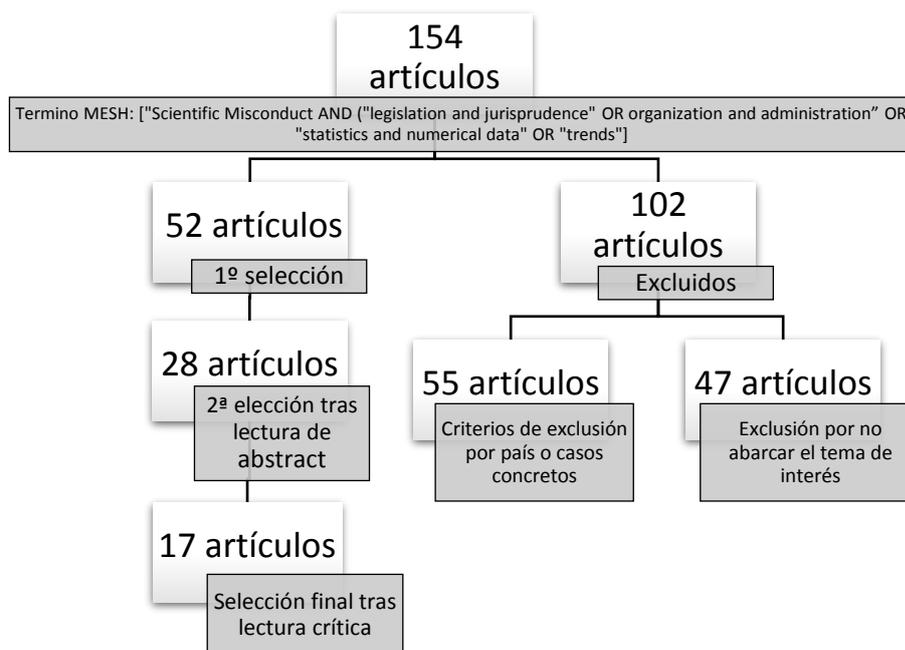
- **Búsqueda principal en Pubmed:**

-Término MESH “Scientific Misconduct”:

["Scientific Misconduct/legislation and jurisprudence" OR "Scientific Misconduct/organization and administration" OR "Scientific Misconduct/statistics and numerical data" OR "Scientific Misconduct/trends"]

- Criterios de inclusión: revisiones, metaanálisis o clasificados como “core clinical journal”. Publicados en los últimos 5 años.
- Criterios de exclusión: artículos dedicados exclusivamente a países no pertenecientes a la Unión Europea o a Estados Unidos o a casos muy concretos de fraude y artículos que no abarcan el tema de interés.

Resultado de la búsqueda: 154 artículos de los que se seleccionan **17**.



- **Búsquedas específicas en Pubmed:**

- “Scientific Misconduct AND clinical trial” con 66 resultados de los que se seleccionan **7 artículos**. (últimos 5 años)

- “Pharmaceutical Industry AND misconduct” con 33 resultados de los que se seleccionan **8 artículos** (últimos 5 años)

- “Clinical trial AND fraud AND Europe” con 6 resultados de los que se seleccionan **2 artículos** (últimos 10 años)

- Criterios de inclusión: artículos de los últimos 5 o 10 años que informen sobre el panorama actual en Europa o Estados Unidos
- Criterios de exclusión: artículos con países no pertenecientes a la UE o EE. UU. en el título o que traten un caso de fraude exclusivamente en cada artículo.

- **Normativa relacionada:**

- REGLAMENTO (CE) no 1073/1999 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 25 de mayo de 1999 relativo a las investigaciones efectuadas por la Oficina Europea de Lucha contra el Fraude (OLAF)
- REGLAMENTO (CE) No 726/2004 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 31 de marzo de 2004 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos
- REGLAMENTO (UE) No536/2014 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 16 de abril de 2014 sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE
- DIRECTIVA (UE) 2017/1371 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO 2017 sobre la lucha contra el fraude que afecta a los intereses financieros de la Unión a través del Derecho Penal
- REGLAMENTO (CE, Euratom) N° 2988/95 DEL CONSEJO de 18 de diciembre de 1995 relativo a la protección de los intereses financieros de las Comunidades Europeas

- Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. [BOE-A-2015-14082]
- European Medicines Agency. The European Medicines Agency Code of Conduct EMA/385894/2012. 2013;44(May):1–64
- European Medicines Agency. Anti-Fraud Strategy. 2017;44(December).
- EMA. From laboratory to patient: the journey of a centrally authorised medicine. 2019;1–23.
- EMA's handling of information from external sources disclosing alleged improprieties concerning EMA activities related to the authorisation, supervision and maintenance of human and veterinary medicinal products (17 March 2017, EMA/283205/2013)
- Cohen A, Bonini S. Annotated guidance to the European Medicines Agency (EMA) guidelines and regulatory documents. A new series of the BJCP. Vol. 84, British Journal of Clinical Pharmacology. Blackwell Publishing Ltd; 2018. p. 1399–400.

4. RESULTADOS

4.1 ¿PUEDE ESTABLECERSE UNA PREVALENCIA APROXIMADA DEL FRAUDE CIENTÍFICO?

La mala conducta científica abarca numerosas prácticas y se desconoce su verdadera prevalencia, aunque muchos coinciden en que está aumentando. Lo está haciendo porque los investigadores están cometiendo más delitos de publicación, ¿o simplemente se es más eficaz en su detección? (9)

Un equipo realizó una revisión para determinar la prevalencia de fraude en los ensayos clínicos y menciona un metaanálisis (11) en el que ese analizaban encuestas realizadas a numerosos investigadores. En estas se preguntaba por los tipos de fraude más grave, falsificación y fabricación de datos, dejando de lado otros tipos de fraude más leve. La estimación ponderada de las encuestas dio como resultado una prevalencia del 2% de investigadores que admitían haber cometido fraude en algún momento y un 33.7% de conductas ética y legalmente cuestionables. Sin embargo, al preguntar por el conocimiento sobre fraude cometido por otras personas que no fuesen el propio investigador encuestado fue del 14.1% para los principales fraudes y de hasta el 72% para otras prácticas cuestionables. Había una gran heterogeneidad entre las encuestas.

Mientras que la mala conducta científica deliberada, como la fabricación de datos, es claramente poco ética, otros comportamientos, a menudo denominados prácticas de investigación cuestionables (QRP), se explotan al máximo. Otro estudio tuvo como objetivo medir la frecuencia de la mala conducta admitida por los propios investigadores de la revista Health Professions Education, la cual anima a investigadores jóvenes a investigar y publicar sus resultados en esta. Se realizó una encuesta transversal anónima en la que los investigadores calificaban con qué frecuencia se habían visto envueltos en ese tipo de prácticas.

En total, 590 investigadores de HPE respondieron la encuesta. La edad media fue de 46 años y la mayoría de los participantes provenían de los Estados Unidos (26,4%), Europa (23,2%) y Canadá (15,3%). Las conductas alejadas de la buena práctica científica más admitidas fueron agregar autores no cualificados para la autoría (60.6%), citar artículos que no fueron leídos (49.5%) y citar selectivamente artículos

para complacer a los editores o revisores (49.4%). Además, los encuestados admitieron haber tergiversado las palabras de algún participante (6,7%), plagiado (5,5%), modificado inapropiadamente los resultados (5,3%), eliminado datos sin revelarlos (3,4%) y fabricado datos (2,4%). En general, 533 (90,3%) encuestados admitieron haber participado en alguna de estas prácticas. (12)

Como puede observarse, las prácticas más leves son todavía más comunes. En otra encuesta realizada en Estados Unidos, un 15,5% de los encuestados admitió “haber cambiado el diseño, metodología o resultados para lograr resultados estadísticamente significativos”.

En cuanto al motivo por el que lo habían hecho, la mayoría de estos admitían haberlo hecho por la presión de publicación a la que están expuestos. A pesar de la dificultad para establecer una prevalencia real, los factores más asociados a esta práctica son los rasgos individuales, los problemas institucionales y problemas estructurales de la ciencia. En los ensayos clínicos multicéntricos el principal motivo parece ser más institucional que individual. (13)

Existe una variabilidad geográfica en la práctica fraudulenta, y es que tres cuartas partes de estas conductas o de las sospechas de estas provienen de Estados Unidos, Alemania, Japón y China. En comparación con otros países, la mayor incidencia de duplicación y plagio se encuentra en China e India. (4)

4.2 ¿CUÁLES SON LOS PRINCIPALES MOTIVOS DE RETRACTACIÓN Y QUE DISTRIBUCIÓN SIGUEN EN LAS DIFERENTES ESPECIALIDADES?

Se revisan cuatro principales especialidades para establecer cuáles son los principales motivos de retractación y para comprobar si la tendencia es similar en diferentes campos de la medicina: traumatología, radiología, ginecología u obstetricia y cirugía.

En 2009, se publicaron pautas para estandarizar la retractación de manuscritos científicos. Los artículos pueden ser retractados tras su publicación si se descubre que los hallazgos no son fiables, están duplicados o plagiados, o si se descubre que los autores han realizado investigaciones poco éticas o tienen conflictos de interés que pueden influir en la interpretación del artículo. Si esto ocurre, se invalidan los hallazgos e indica que los hallazgos realizados no deben repercutir en el avance de la

ciencia. Así pues, la editorial publica una nota señalando el artículo retractado y cuales han sido sus motivos y se añade a la revista. Dicho artículo original también debería retirarse de las bases de datos. (14)

Una investigación analizó 5 bases de datos buscando los artículos retractados del ámbito de la **traumatología** desde 1984 a 2016. Hubo 59 artículos retractados de un total de 229.502 publicaciones (3 de cada 100.000). El pico de publicaciones retiradas fue en 2015 y la especialidad albergaba el 1.4% de todos los manuscritos retractados de Pubmed. La versión original de 47 de esos 59 artículos aún estaba disponible en las webs de las revistas. 14 (30%) de ellas no habían sido notificadas como retractadas. El tiempo medio desde la publicación online fue de 19,4 a 23.3 meses y la media de citas post retractación 9.3. Los motivos principales de retractación fueron el plagio (32%), mala praxis (27%), publicaciones redundantes (22%) y errores experimentales o de cálculo (8%). El 10% no especificado. No hubo correlación entre el impacto de la revista y la media de meses de retractación. (15). Sin embargo, otra publicación sí que observa una correlación positiva entre el número de retractaciones y el impacto de la revista. (4)

En el área de la **radiología**, un estudio de características similares concluyó lo siguiente. Se detectaron 48 artículos denegados de un total de 398.323 desde 1983, el 1.1% de todos los de Pubmed. El PDF original estaba disponible para 37 artículos, de los cuales 23 no estaban marcados como retractados. En 6 casos de los sí marcados se encontraron posteriormente versiones disponibles sin marcar. La media de tiempo que tardaron en ser denegados fue de 2,7 a 2.8 años. La media de citas posteriores que derivaban de cada artículo fue de 10.9. El principal motivo fueron métodos y resultados incorrectos (falsificados) o problemáticos (no se sabe si consciente o inconscientemente) en el 33.3%, duplicación total o parcial en 33.3%, plagio en el 14.6%, asuntos de permisos en el 8.3%, errores del editor en el 6.3% y no identificado en 6.3%. Desde 1986 a 2001 se retractaron entre 0 y 1 artículos anualmente, mientras que de 2002 a 2013 fueron 2 o más anuales. (16)

Otro campo analizado fue la **ginecología y obstetricia** con un estudio de características semejantes. Un total de 176 artículos retractados con una media de 2 años desde la publicación, $\frac{3}{4}$ en la última década ($n = 136$; 77.3%). La mediana de

citaciones postretractación fue de 8. El factor medio de impacto de las revistas fue de 2.5 (rango de 0.26 a 52.67), con sólo dos publicaciones procedentes de revistas de alto impacto (>10). Los países con mayor número de retractaciones fueron Estados Unidos (19.3%) y China (19.3%). Las subespecialidades con un mayor número de revocaciones fue la ginecología oncológica (n = 76; 43.2%) y la obstetricia (n = 31; 17.6%). Los motivos principales de revocación fueron el plagio en 40 de ellos (22.7%) y la falsificación de datos en 37 (21%). Entre otros motivos también está la revisión por pares fraudulenta. Entre los 176 autores principales, 18 (10.2%) tenían 2 o más publicaciones rectificadas. Las publicaciones de investigación clínica constituían el 49,4% (n = 87) de las retractaciones y de ellos 18 (10.2%) eran ensayos clínicos aleatorizados, 29 (16,5%) estudios prospectivos y 23 (13,1%) estudios retrospectivos. (14)

En el ámbito **quirúrgico**, se analizaron en NCBI (National Center for Biotechnology Information) los artículos notificados como retractados desde 1991 hasta 2015, con 184 artículos como resultado (subgrupo más prevalente el de anestesia (n=59). El tiempo medio de retracción fue de 3.6 años (mediana 2 años) y las subespecialidades más retiradas fueron la cirugía general, cardíaca y ortopédica. El factor medio de las revistas en los que estaban publicados fue de 2,39 (rango 0,27-12,48). Los motivos más comunes para la revocación de datos son la duplicación (35%), la falsificación de datos (17%) y la violación de normas de la junta de revisión institucional (18.5%). En el 8.7% de los casos no figuraba el motivo y el 24.4% de las notificaciones estaban restringidas por un método de pago y no fueron visualizadas. Dos autores representaron el 25.8% de todos los artículos retractados examinados. Se identificaron razones administrativas para la retracción en el 29,9% de los artículos y al contenido en 67.4%. Al comparar el contenido y los grupos administrativos, se encuentra que el factor de impacto medio fue mayor entre los artículos retractados por razones administrativas, en comparación con los motivos relacionados con el contenido (3.0 vs. 2.0, P <0.01).(17)

Sin embargo, hay varios casos de artículos fraudulentos que nunca han sido retractados, lo que sugiere que el número de retractaciones es una subestimación de la incidencia real del fraude y que no se limita a estas publicaciones, si no que sería aún más extenso. (4) Además, las retractaciones rara vez obtienen la misma cobertura que

la publicación inicial y pueden pasar desapercibidas. Es posible que los investigadores no sepan que han citado un artículo retraído, ya que el aviso de retractación puede publicarse después de que el artículo citado haya sido enviado para su publicación. (17)

Por otra parte, no hay que olvidar que puede haber fraude en los estudios que intentan destapar esta propia práctica. En este metaanálisis se intentó identificar y calcular la prevalencia de fraude en estudios sobre mala praxis científica. Mediante un diseño de análisis de meta-investigación (investigación sobre investigación) se buscaron prácticas de “spin” (informar mediante documentos que distorsionan la presentación e interpretación de resultados, creando conclusiones engañosas, discordancia entre los resultados y en su interpretación, con la presentación de conclusiones favorables que no están respaldadas por los datos o resultados) para lo que se analizaron 35 estudios de los cuales 5 (14%) de ellos fueron categorizados como fraudulentos por distorsionar la interpretación de resultados (n=2) o por sobre interpretar o extrapolar inapropiadamente los resultados (n=3) (18)

4.3 ¿QUÉ MÉTODOS SE UTILIZAN PARA DETECTAR LAS PUBLICACIONES FRAUDULENTAS?

4.3.1 Revisión por pares

La revisión por pares es parte del proceso de aprobación para la publicación. Se expone el artículo a la evaluación de expertos en el campo al que pertenece, que han de ser independientes de los autores. Los encargados de decidir si se publica o no son los editores, sin embargo, los revisores o “pares” son los que se encargan de marcar errores o correcciones y de recomendar o no su publicación.

En agosto de 2015 el editor Springer revocó 64 artículos de 10 revistas de suscripción tras descubrir emails falsos de supuestos revisores, lo que desató una investigación. Están aumentando los casos asociados a falsificación de revisiones por pares. Desde entonces más de 250 artículos han sido retractados por ese motivo. (19)

.La revisión por pares fraudulenta ha sido sencilla de realizar hasta hace poco, puesto que los autores podían recomendar a las propias revistas revisores expertos en el tema y les enviaban correos utilizados por los investigadores mismos, devolviendo

“revisiones positivas” a las revistas cuando estas lo solicitaban.(10) (19). Como es necesario revisarlos en un tiempo moderado e investigadores y editores suelen proceder de diferentes nacionalidades, ha sido una práctica bastante común. En los últimos años muchas revistas han declinado ya la idea de recomendación de revisores por los propios investigadores. (19)

Además, el proceso de revisión por pares es esencialmente muy subjetivo y, por lo tanto, puede verse influenciado por las opiniones, los vínculos (que pueden o no revelarse) del revisor o editor (especialmente con compañías farmacéuticas) y por otros conflictos de interés. (3)

Algunas instituciones, autores y revistas se hacen responsables inmediatamente, respondiendo rápidamente a los avisos por parte de los revisores e iniciando una investigación para la que suelen tener medios adecuados. En otras ocasiones, no es tan fácil encontrar individuos con los que contactar dentro de las instituciones o tienen poca experiencia en el manejo de estas situaciones.

Dependiendo de la institución la investigación implica revisar los datos y analizarlos, obligar a los investigadores a revisar la publicación o realizar un análisis estadístico por una tercera persona. Otras veces la revisión implica reexaminar aspectos éticos como el consentimiento informado y asegurarse de que la información sobre los riesgos del estudio ha sido transmitida correctamente a los participantes. (20)

En cuanto a los ensayos clínicos, los artículos que derivan de estos y que se someten a la revisión por pares también pueden verse afectados por estrategias para evadir posibles retractaciones. A veces, los artículos no solicitan su publicación hasta tiempo después de la aprobación reglamentaria de comercialización de un fármaco, ya que la demora en la publicación reduce la probabilidad de que la revisión por pares encuentre problemas que puedan afectar al proceso de aprobación de comercialización. Una vez aprobado, el número de publicaciones sobre los ensayos del medicamento generalmente aumenta. Los revisores ven solo los datos que los fabricantes farmacéuticos han estado dispuestos a proporcionar y esto a menudo significa que se omiten o minimizan los datos adversos y otros datos importantes del ensayo. (21)

4.3.2 Métodos estadísticos

Además de las irregularidades detectadas mediante la lectura y revisión de las publicaciones y ensayos clínicos, existen numerosos métodos estadísticos que complementan esta revisión y que pueden servir de guía para detectar fraude.

Carlisle analizó estadísticamente 72.261 medias de 29.789 variables de 5.087 ensayos clínicos controlados y aleatorizados publicados en 8 revistas de anestesia entre 2000 y 2015.

Intentó comprobar si la distribución de las medias iniciales (peso, altura, etc) era consistente con los datos esperados estadísticamente, teniendo en cuenta que la estadística puede determinar la distribución probabilística inicial de las medias de las variables definidas.

Quiso determinar si los ensayos retractados tenían una distribución de los datos similar a los no retractados. 763 de los 5015 (15.2%) ensayos que no habían sido retractados tenían valores p extremos cercano al 0 o al 1 (<0.05 o >0.95), lo que significa un 5.2% más de lo que sería estadísticamente probable. Algunos de estos ensayos (43/5015) tenían valores p tan extremos que la probabilidad de que los datos iniciales fueran correctos era de $1/10^{15}$. Entre los ensayos retractados, la presencia de valores p extremos fue de un 43% (31/72), por lo que sí que parece haber diferencia entre ambos grupos, pero sigue habiendo artículos probablemente fraudulentos que no han sido destapados. La mayoría de los artículos denegados en ese grupo fueron escritos por anestesiistas y publicados en revistas especializadas (22)

Otras revisiones posteriores han puesto en duda este método, señalando numerosas limitaciones en el estudio mencionado anteriormente. Entre estas se encuentran, por ejemplo, el hecho de que asuma la independencia de todas las variables, lo que puede derivar en falsos positivos. Además, no puede concluirse directamente que un estudio con resultados inusuales sea necesariamente fraudulento, y los valores p determinados como extremos fueron asignados aleatoriamente. Por otra parte, los estudios fueron analizados como si en todos se hubiese utilizado la aleatorización simple y menciona numerosos motivos estadísticos por los cuales los valores p utilizados pueden no estar bien definidos. Por estos motivos, esta publicación recomienda utilizar varios métodos estadísticos simultáneos para extraer conclusiones más fiables. (23)

Se han intentado utilizar otros métodos estadísticos para predecir el potencial fraudulento de los artículos. La ley de Benford asegura que, en gran variedad de conjuntos de datos numéricos que existen en la vida real, la primera cifra es 1 con mucha más frecuencia que el resto de los números y que estos decrecen en frecuencia también del 2 al 9. En una revisión se intentó demostrar si en artículos falsificados esta ley se viola, como ya se había supuesto con anterioridad. En esta revisión se comparan 12 artículos que se sabe que son fraudulentos con otros 13 que no lo son. Se descubrió que ninguno de los 12 falsificados seguían esta ley; entre los otros 13 se vio que sólo 6 la seguían. Por tanto, suponiendo que ninguno de esos 13 artículos había sido falsificado, este método podría tener un 100% de sensibilidad, pero sólo un 46% de especificidad y un valor predictivo positivo del 63,1%. Puede no confirmar el fraude, pero sí orientar hacia un análisis más profundo del documento. (24)

Un estudio de casos y controles intentó comparar la frecuencia de discrepancias matemática o estadísticamente contradictorias en las publicaciones retractadas con la frecuencia de las mismas en publicaciones aceptadas en las mismas revistas. Se cogieron 50 artículos clasificados como retractados por Pubmed y se eligieron otros 50 artículos aceptados para el control. Las 100 publicaciones fueron analizadas por 3 revisores no concedores del estatus de cada artículo y se objetivaron 497 discrepancias. De estas, 348 pertenecían al grupo de los retractados con una media de 4 discrepancias por artículo denegado. Estos artículos tenían 5.7 (OR) veces más de posibilidades de ser denegados. (25)

4.4 ¿CÓMO SE REGULAN LOS ENSAYOS CLÍNICOS CON MEDICAMENTOS EN EUROPA?

Los artículos fraudulentos que conllevan consecuencias más graves son definitivamente aquellos derivados de los ensayos clínicos con medicamentos. Son los estudios que más recursos económicos movilizan y por tanto los más sujetos a posibles conflictos de interés. Además, implican la participación de seres humanos por lo que las prácticas fraudulentas llevadas a cabo en cualquier punto del proceso pueden suponer una exposición éticamente inaceptable. Todo ello ha llevado a la creación de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), encargada de la supervisión de los ensayos y que está a su vez supeditada por la normativa europea. Todo esto hace que

los ensayos clínicos con medicamentos sean el tipo de estudio más regulado y que por tanto se analiza.

4.4.1 Registro de ensayos clínicos

Para publicar los resultados en las más de 400 revistas que pertenecen o que se han adherido a las normas del Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas, los ensayos clínicos se tienen que registrar en una base de datos (o registro) de acceso libre antes de reclutar el primer participante. El registro que contiene un mayor número de ensayos clínicos es clinicaltrials.gov, de los NIH (National Institutes of Health), el cual contaba con 210.000 ensayos registrados en 2018 (26) (6). Existen otros como el registro europeo (EU clinical trials register) y el registro chino, con 25.829 y 5199 ensayos clínicos registrados hasta 2015 respectivamente. La idea de registrar los ensayos prospectivamente surgió por primera vez en 1986, sin embargo, ha tardado dos décadas en hacerse realidad en 2005. (26)

Este registro es obligatorio en la unión europea, como se dictamina en la normativa europea de ensayos clínicos (descrito en el artículo 81): “Con el fin de agilizar y facilitar el flujo de información entre los promotores y los Estados miembros, así como entre los Estados miembros, la Agencia, en colaboración con los Estados miembros y la Comisión, debe crear y mantener una base de datos de la UE, a la que se acceda a través de un portal de la UE. “

“Para asegurar un nivel suficiente de transparencia en los ensayos clínicos, la base de datos de la UE debe contener toda la información pertinente sobre el ensayo clínico presentada a través del portal de la UE. La base de datos de la UE debe ser de acceso público... Todos los ensayos clínicos deben registrarse en la base de datos de la UE antes de su inicio... La base de datos no debe contener datos personales de los sujetos de ensayo. La información de la base de datos de la UE debe ser pública, salvo que por razones específicas no deba publicarse un elemento de la misma... La información de acceso público contenida en la base de datos de la UE contribuirá a proteger la salud pública y a fomentar la capacidad de innovación de la investigación médica europea, sin dejar de reconocer los legítimos intereses económicos de los promotores.”

Este paso es necesario para la solicitud de aprobación de ensayos clínicos, como se explica, “los datos de ensayos clínicos iniciados a partir de la fecha indicada en el artículo 99, párrafo segundo, solo se presentarán en un expediente de solicitud cuando dicho ensayo clínico, previamente a su inicio, se haya inscrito en un registro público...”.

Posteriormente, se publican los datos finales obtenidos en el ensayo en este mismo registro, una vez tomada la decisión de aprobación o no del procedimiento: “Sin perjuicio de lo dispuesto en el apartado 4, a menos que exista un interés público superior que justifique su divulgación, los datos que se presenten en un expediente de solicitud no se harán públicos antes de haberse adoptado una decisión sobre el ensayo clínico. (27)

Sin embargo, esta medida no ha impedido que sigan llegando a las principales revistas ensayos clínicos que no habían registrado sus resultados. Los principales motivos alegados por los investigadores fueron la derivación de la responsabilidad del registro por parte del investigador principal a otros coordinadores que no realizaron bien el trabajo y la creencia de grupos de investigación de que los ensayos no conducidos por grandes farmacéuticas no deberían estar expuestos a dicha exigencia.(26)

Comparando las variables y análisis que se publican en los artículos con lo que los investigadores incluyeron en el registro se puede saber si hay discrepancias (omisión, adición, modificación) entre lo que informaron que iban a evaluar y lo que finalmente comunican que han evaluado. Se puede saber, por tanto, si el artículo presenta sesgo de publicación de los resultados y es la forma más efectiva de verificarlo.(6)

Para comprobar si esto se lleva a cabo de una forma eficaz e íntegra en la práctica, en un estudio transversal se analizaron los ensayos clínicos cuyos resultados habían sido publicados entre el 1 de julio de 2010 y el 30 de junio de 2011 en Medline, revistas de gran impacto (impacto >10, Web of Knowledge y Thomsom Reuters) y cuyos datos fueron registrados y posteriormente publicados en ClinicalTrials.gov. Se identificaron 96 ensayos cuyos datos estaban publicados en ClinicalTrials.gov y que habían sido publicados en 19 revistas diferentes de gran impacto. En el 73% de los ensayos la financiación provenía de la industria farmacéutica.

La información sobre las características de las cohortes, intervención y eficacia se plasmó con una frecuencia de entre el 93-100% de los ensayos en ambas fuentes. Sin embargo, 93 de 96 ensayos tuvieron al menos 1 discordancia entre los datos publicados en ambas fuentes. Las mayores discrepancias se hallaron en las tasas de finalización de los participantes (22%) y en las intervenciones realizadas en el ensayo (16%).

Hubo 91 ensayos que definieron 156 variables principales de eficacia, 132 (85%) de los cuales se describieron en ambas fuentes, 14 (9%) solo en ClinicalTrials.gov y 10 (6%) solo en las publicaciones. Entre las 132 variables principales descritas en ambas fuentes, los resultados en 30 (23%) no se pudieron comparar y 21 (16%) fueron discordantes. La mayoría (n = 15) de resultados discordantes no alteró la interpretación del ensayo, excepto en 6 que sí que tuvo influencia en el resultado. En definitiva, 81 de los 156 (52%) variables de eficacia primaria fueron descritos en ambas fuentes de forma concordante. (28)

Se ha propuesto que este trabajo de comparación entre el registro y los posteriores artículos que se envían a publicar lo hagan equipos mixtos de expertos en investigación clínica y estudiantes, similares al equipo que realizó el proyecto COMPare20 en el Reino Unido en el tema que nos ocupa. Se ha calculado que para hacer esta labor de comprobación se necesitarían entre 150 y 200 equipos especializados. Estos grupos harían su trabajo como actualmente lo hacen los revisores externos, interactuando directamente con los equipos editoriales de las revistas. Los resultados de la comprobación entre el manuscrito y el registro se publicarían como un suplemento del artículo, por lo que los lectores sabrían si hubo discrepancias y, si las hubo, las razones que las sustentan, que, en ocasiones, han sido requeridas durante el proceso editorial. (6)

4.4.2 Agencia Europea de Medicamentos

4.4.2.1 ¿Qué es la EMA y cuál es su función?

Para asegurar que los medicamentos dentro de la Unión Europea se aprueban mediante ensayos clínicos que cumplan estrictamente las normas y respeten todos los derechos humanos, estos son supervisados por La Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Fue creada en 1995 y ubicada en Londres hasta hace poco, cuando fue trasladada a

Holanda debido al Brexit. La agencia se dedica, entre otras cosas, a proveer de información a profesionales de la salud y establece ciertas directrices para unificar la regulación dentro de la unión. Además, asegura que los investigadores y los Estados siguen los estándares europeos y mundiales, recogidos en la guía de la buena práctica clínica. (29)

Todas las pautas están aprobadas a través del consejo Internacional sobre armonización de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano (The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)) Este se encarga de reunir a las autoridades reguladoras y la industria farmacéutica para discutir aspectos científicos y técnicos del registro de medicamentos y lograr una mayor armonización en todo el mundo. (30)

De hecho, actualmente los ensayos clínicos están sujetos a esta norma según el artículo 47 de la normativa europea sobre ensayos clínicos: "...el promotor y el investigador, al elaborar el protocolo y aplicar el presente Reglamento y el protocolo, tendrán asimismo debidamente en cuenta las normas de calidad y las directrices de la ICH sobre buena práctica clínica." (27)

Meses antes de la autorización, la EMA ofrece unas directrices a los desarrolladores para asegurar que cumplen con los requisitos legales. Después se analizan los datos provenientes del estudio y de fuentes externas que también han de ser mencionados para comprobar si se cumplen los tres requisitos de efectividad, calidad y seguridad. Este servicio se paga mediante una tasa administrativa determinada por la legislación europea, más reducida para las empresas pequeñas o medianas. (31)

El cumplimiento de la regulación de ensayos clínicos de la Unión Europea es obligatorio para todos los Estados miembros y las leyes nacionales deben seguir estas directivas, sin embargo, las guías que publica la Agencia Europea del Medicamento son de naturaleza no vinculante, por lo que puede haber estrategias para lograr esquivar algunos de los aspectos recogidos en ellas.(29)

En el proceso en el que toma parte la EMA, hay numerosos aspectos que son necesarios entender para saber qué está bajo su responsabilidad y que ámbitos están restringidos a otras instituciones. En primer lugar, La EMA no puede sugerir a las empresas farmacéuticas que realicen ensayos sobre fármacos concretos ni tener intereses

económicos en ningún fármaco, pero sí que publica áreas en las que son necesarias nuevas investigaciones farmacológicas

Además, la autorización de los ensayos clínicos no corre a cargo de la EMA sino de las autoridades nacionales de los Estados miembros (31), como se recoge en la normativa europea: “La autorización de los ensayos clínicos se realiza a nivel de los estados miembros...y debe abordar todos los aspectos relativos a la protección de los sujetos de ensayo y a la fiabilidad y solidez de los datos...” (27)

En España en concreto, la responsabilidad de autorizar los ensayos clínicos con medicamentos es atribuida a la Agencia Española de Medicamentos (AEMPS). La evaluación de la parte I del ensayo (primera fase donde se estudia la farmacocinética, farmacodinámica, tolerancia y seguridad de un medicamento en voluntarios sanos) corresponderá de forma conjunta a la AEMPS y al Comité de Ética de la investigación con medicamentos (CEIm,) y este último realiza la evaluación de la parte II (fase en la que se estudia la eficacia, tolerancia y dosis del medicamento en un grupo reducido de enfermos). Todo lo relativo a la regulación de ensayos clínicos en España está recogido en el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos (32).

4.4.2.2 Autorización de comercialización

La autorización de comercialización se lleva a cabo por el comité de medicamentos de uso humano (CHMP). Este comité realiza la denominada “revisión por pares”, en el que dos personas analizan y revisan los ensayos de forma independiente. El comité también puede nombrar otros revisores por pares para revisar a su vez el trabajo de los ponentes. La decisión final de comercialización se toma mediante votación unánime o si no es así por mayoría.

Para mantener la fiabilidad del proceso, los medicamentos a evaluación y la agenda de reuniones del comité se hacen públicos. Una vez que se toma la decisión, la EMA publica el EPAR (European Public Assessment Report) con la decisión y sus motivos. Desde 2015 también son publicados los resultados del ensayo clínicos facilitados por los propios investigadores. Sin embargo, para conocer los datos de ensayos anteriores

a esta fecha habría que solicitar su acceso. (31) Todo este proceso está financiado en gran parte por la industria farmacéutica, y es que más del 90% de la financiación (año 2017) de la EMA procede de este sector. (33)

La EMA realiza una recomendación a la Comisión Europea que es quien toma la decisión final de comercialización (en el plazo de 67 días desde la recomendación). Un dato a tener en cuenta es que los fármacos novedosos sí que suelen someterse a la evaluación de la EMA, pero no ocurre lo mismo con los genéricos, que son autorizados a nivel nacional. Asimismo, se pueden comercializar fármacos con menor evidencia científica si no existe tratamiento efectivo para ello o si se trata de enfermedades raras. (31)

4.4.2.3 Inspecciones

La EMA puede solicitar inspecciones tanto a los Estados miembros como a otros centros independientes dentro de la Unión Europea para asegurar que la supervisión ha sido correcta. La legislación europea recoge que “la información generada en un ensayo clínico debe registrarse, tratarse y almacenarse adecuadamente con el fin de garantizar los derechos y la seguridad del sujeto de ensayo... y de permitir la inspección efectiva por los Estados miembros”. También define que “el Estado miembro bajo cuya responsabilidad se haya efectuado una inspección elaborará un informe de inspección que pondrá a disposición de la entidad inspeccionada y del promotor del ensayo clínico que corresponda y que enviará a través del portal de la UE.” (27)

En el Real Decreto 1090/2015 en materia de regulación española se establece en el artículo 44 que “las inspecciones se realizarán de conformidad con las directrices elaboradas a nivel europeo para apoyar el reconocimiento mutuo de las conclusiones de las inspecciones dentro de la Unión Europea” y “... que se llevará a cabo a través de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.” Asimismo, en el artículo 45 se recoge todo lo relativo a este proceso de inspección. (32)

4.4.2.4 Métodos para procurar la integridad de la investigación

4.4.2.4.1 *Código de Conducta*

Para regular bien todo este proceso, la EMA elaboró en 1999 un **Código de Conducta** (34) en pos de asegurar la máxima integridad, transparencia e independencia. Es un documento dinámico sujeto a revisión según vayan apareciendo nuevas situaciones a las que hacer frente. Es obligatorio para los comités, ponentes, expertos y personal asegurar que se cumple y que no existen intereses sobre todo económicos que puedan influir en el proceso. De hecho, tienen que hacer una declaración anual de intereses y pueden hacer declaraciones espontáneas en cualquier momento si procediese por la aparición de nuevos intereses no descritos con anterioridad. La EMA intenta asegurar que se mantienen íntegros los siguientes principios: compromiso con la unión europea y sus ciudadanos, integridad, objetividad, respeto y transparencia, por lo que todos han de atenerse a este código.

Además, ve necesario asegurar los más altos estándares personales de independencia y honestidad, así como fomentar el espíritu de lealtad y compromiso con los objetivos de la EMA. Tiene como objetivo asegurar la imparcialidad y discreción para con las solicitudes que les llegan y fomentar que exista una confianza pública en la eficacia de la agencia. (34)

Todo lo relativo a los intereses está recogido en el artículo 63 del reglamento (ce) no726/2004 del parlamento europeo y del consejo por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos. (35) Dice así: “Los miembros del Consejo de Administración, los miembros de los comités, los ponentes y los expertos deberán carecer de intereses económicos o de cualquier otro tipo en la industria farmacéutica que pudieran poner en duda su imparcialidad. Se comprometerán a actuar al servicio del interés público y con un espíritu de independencia y presentarán anualmente una declaración sobre sus intereses económicos...”

La naturaleza de los intereses se diferencia en base al impacto que producen en el comportamiento de cada individuo en un momento concreto. Los intereses directos

son aquellos que aportan un beneficio personal al individuo modificando su conducta, lo que conlleva directamente una incompatibilidad absoluta con pertenecer a la EMA según el reglamento. Los intereses indirectos, sin embargo, no están cubiertos por la regulación No 726/2004 y estos están sujetos a declaración pública. (34)

Los conflictos de intereses pueden ser individuales o institucionales, prevaleciendo este último cuando los intereses financieros de la institución o de sus altos cargos influyen el objetivo y misión de la institución. Hay que diferenciar los términos entre conflicto de interés y corrupción: en el contexto del conflicto de intereses los términos “individual / institucional” se refieren a los agentes cuyos intereses están en cuestión, mientras que, en el contexto de la corrupción, los términos se refieren a las formas que toma dicha influencia.

La corrupción institucional (sistema de salud general, pero también subsistemas e instituciones individuales, como el sector farmacéutico, o el sector de los hospitales) es una situación en la que el entorno institucional genera conflictos de intereses (COI), lo que promueve un comportamiento en quienes desempeñan los deberes dentro de la institución que compromete sistemáticamente los propósitos de la institución. La corrupción individual es el resultado de una mala conducta personal. En resumen, el conflicto de interés individual puede conducir a la corrupción institucional. (8)

En el mismo Código también se regula lo relativo a los regalos que pueden recibir los miembros pertenecientes a la agencia. Los trabajadores tienen que requerir un permiso antes de recibir cualquier obsequio físico o económico, favor, servicio o invitación de cualquier tipo que haya sido ofrecido durante su pertenencia oficial a la agencia.

Asimismo, han de trabajar con la máxima confidencialidad y discreción posibles y salvaguardar los datos que todavía no han sido publicados. Esta norma de confidencialidad y protección de datos también está recogida en la normativa (EC) No 726/2004.

4.4.2.4.2 OLAF y estrategia antifraude

De acuerdo con el reglamento (ce) no 1073/1999 del parlamento europeo y del consejo de 25 de mayo de 1999 relativo a las investigaciones efectuadas por la Oficina Europea de Lucha contra el Fraude (OLAF) los trabajadores y expertos de la EMA están

obligados a cooperar con dicha oficina en la medida de lo posible sin que esto suponga una violación del compromiso de confidencialidad. (34)

La Agencia creó, además, una **estrategia antifraude** en 2014 y establece planes de acción para los próximos años (33). Los principios de gestión financiera (artículo 317 TFEU) estipulan que la UE y los Estados miembros deben combatir el fraude y cualquier otra actividad ilegal que afecte a los intereses financieros de la Unión. Fue adoptada en 2011 con el objetivo de prevenir y detectar el fraude de la manera más eficiente posible. La Agencia Europea del Medicamento es una agencia descentralizada de la Unión Europea, por lo que está sujeta al documento generado por la Comisión Europea para lograr un enfoque común entre las agencias descentralizadas de la unión. Está descrito que la Agencia es responsable de la gestión de los recursos administrativos y económicos actuando de forma costo efectiva y de la lucha contra las prácticas fraudulentas mediante la creación de medidas oportunas. Esta estrategia será llevada a cabo con la ayuda de las directrices ofrecidas por la Oficina Europea Contra el Fraude (OLAF).

La estrategia fue creada para mejorar la prevención, detección y condiciones de la investigación del fraude y para perseguir acciones reparadoras mediante sanciones proporcionales y disuasorias. La metodología brindada por la OLAF establece que la estrategia antifraude es parte de la gestión interna de riesgos pero que dada su importancia y complejidad debe ser tratado de una manera dedicada e intensiva individualmente.

✓ **Objetivos:**

Entre las medidas tomadas por la EMA para completar la estrategia se encuentran algunos de los nombrados anteriormente: el código de conducta, la política de declaración de intereses y la política de transparencia. Además, existe un sistema de auditoría integral, mediante el cual la Agencia está sujeta a auditorías anuales por cuatro equipos independientes: Tribunal de Cuentas Europeo, auditores externos que auditan las cuentas anuales de la Agencia, servicio de auditoría interna de la Comisión Europea y la capacidad de auditoría interna de la Agencia. También realizan evaluaciones de riesgo anuales, incluyendo al fraude. La estrategia tiene 4 principales objetivos:

- 1°. Mantener una cultura antifraude respaldada por altos niveles de conciencia, integridad, imparcialidad y transparencia dentro de la organización. Las acciones llevadas a cabo para este objetivo son mantener una comunicación regular con el personal sobre asuntos relacionados con la lucha contra el fraude y actualizar el curso obligatorio de capacitación sobre aprendizaje contra el fraude.
- 2° Crear un sistema eficiente para la notificación interna de sospechas de fraude o irregularidades. Para ello se intenta mejorar la conciencia del personal sobre los procedimientos internos de denuncia de irregularidades y se ha creado un registro de denuncias internas y otras herramientas que lo complementan.
- 3°. Fortalecer las medidas para la detección de conductas sospechosas y poseer medidas disuasorias. Para ello se realizan consultas administrativas cuando sea necesario y se hacen verificaciones aleatorias proactivas en cooperación con el Jefe de División correspondiente. También se realiza una evaluación de impacto de posibles revisiones de las Políticas de EMA sobre conflictos de intereses.
- 4°. Centrar los esfuerzos en mitigar el riesgo de fraude en áreas concretas de la organización. (33)

✓ **Whistleblowers y política de protección:**

En numerosas ocasiones se benefician de personas que les transmiten información y los mantienen al tanto de actitudes dudosas, los denominados “whistleblowers” o “soplones”. Posee una política de denuncia de irregularidades tanto para el personal como para fuentes externas que pueden transmitir esa información mediante sistemas de notificación. (33)(36).

Profundizando en esta política, los “whistleblowers” están protegidos sabiendo que tener un sistema de comunicación de irregularidades es la mejor herramienta para detectar las actividades irregulares de la EMA y que la manera más efectiva de promover la denuncia de situaciones fraudulentas es asegurar su confidencialidad. Es esencial para salvaguardar el interés público y promover una cultura de responsabilidad e integridad públicas. Las fuentes externas a la EMA y las fuentes internas están reguladas de forma independiente, pero se atienen a principios muy similares.

Estos podrán reportar dos tipos de información, por un lado, datos personales (de los cuales la EMA asegurará la protección y confidencialidad) y por otro alegatos o irregularidades en el proceso de aprobación de los fármacos que requerirán investigaciones más profundas.

Por tanto, centrándose en las fuentes externas, el principal objetivo de esta política es asegurar que la identidad de los que reportan irregularidades es totalmente confidencial y no será desveladas a no ser que esa fuente lo permita explícitamente o por orden judicial. Las personas acusadas de realizar estas irregularidades también tienen derecho a la salvaguarda de su identidad y confidencialidad.

La información recibida ha de ser transmitida a la autoridad pública competente en el plazo de 15 días, puesto que la EMA no tiene competencias para investigar dichos casos en ensayos clínicos, productos autorizados a nivel nacional y autorizados fuera de la unión. Además, las denuncias de irregularidades, tal como se definen en el artículo 1 (2) del Reglamento 2988/1995 o las denuncias de delitos de derecho penal como el fraude o la corrupción que afecten a la Protección de los intereses financieros de la Unión Europea serán remitidas sin demora a la OLAF. Cualquier fuente externa es, por supuesto, libre de contactar a la OLAF o las autoridades nacionales directamente. (36)

✓ **Actuación de la OLAF:**

Una vez transmitido a la **Oficina Europea Contra el Fraude** (37), ésta iniciará la investigación pertinente. La Oficina establece dos definiciones importantes para entender la diferencia entre las anomalías detectadas:

- Por un lado, el fraude es un acto deliberado de engaño destinado a beneficio personal o para causar una pérdida a otra parte.
- Por otro, una irregularidad es un acto que no cumple con las normas de la UE y que tiene un impacto potencialmente negativo en los intereses financieros de la UE, pero que puede ser el resultado de errores.

Sin embargo, recalca que, si se comete una irregularidad deliberadamente, es fraude.

La OLAF puede investigar denuncias de fraude u otras irregularidades graves con un impacto potencialmente negativo para los fondos públicos de la UE, mala conducta

grave por parte de los miembros o el personal de las instituciones y organismos de la UE. Sin embargo, no puede investigar denuncias de fraude sin impacto financiero en los fondos públicos de la UE o corrupción que no involucra a miembros o personal de instituciones y organismos de la UE. Por tanto, queda limitado únicamente a los casos descritos y no a cualquier actividad fraudulenta en el ámbito científico.

La OLAF analizará la denuncia presentada para verificar si el asunto es competencia de la OLAF para actuar y si la información es suficiente para justificar la apertura de un caso de investigación o coordinación de la OLAF. Tras la conclusión de esta evaluación inicial, denominada "procedimiento de selección", el Director General de la OLAF decidirá si abrir una investigación o no.

✓ **Medidas punitivas:**

La OLAF sólo puede recomendar las medidas que deben tomar las autoridades de la UE, ya que sólo es un servicio administrativo e investigador. Por tanto, puede elaborar recomendaciones sobre medidas financieras, judiciales, disciplinarias y administrativas, pero son siempre sugerencias y no son vinculantes.

Para esclarecer las medidas punitivas de los fraudes detectados hay que recurrir al código penal. Los límites cuantitativos de las sanciones y sus indicaciones están establecidos en la Directiva (UE) 2017/1371 del Parlamento Europeo y del Consejo 2017 sobre la lucha contra el fraude que afecta a los intereses financieros de la Unión a través del Derecho Penal. Aquí se establece lo siguiente:

- Fraude superior a 100.000 euros u otras circunstancias definidas como “fraude grave”: Sanción penal + Pena máxima de al menos cuatro años de prisión.
- Fraude entre 10.000 y 100.000 euros: Sanción penal + Pena máxima de prisión, pero no necesariamente de 4 años.
- Fraude inferior a 10.000 euros (“fraude leve”): Necesariamente sanción, pero no tiene por qué ser de naturaleza penal (posibilidad de sanción administrativa).

Asimismo, obliga a los Estados miembros a disponer en su Derecho nacional sanciones penales para los actos de fraude que afecten a los intereses financieros de la Unión a los que se aplica dicha Directiva. (38)

Sin embargo, la presente Directiva no afecta a una aplicación correcta y eficaz de medidas disciplinarias o sanciones que no sean de naturaleza penal. Las medidas administrativas se reculan por el reglamento (CE, Euratom) N° 2988/95 del consejo 1995 relativo a la protección de los intereses financieros de las Comunidades Europeas (39). Este establece que las irregularidades intencionadas o provocadas por negligencia podrán dar lugar, entre otros, a: el pago de una multa administrativa, el pago de una cantidad superior a las sumas indebidamente percibidas o eludidas con intereses, la privación total o parcial de una ventaja concedida y la retirada temporal de una autorización o de un reconocimiento necesarios para participar en un régimen de ayuda comunitaria.

Una publicación intentó hacer un cálculo estimado de las multas que habían acumulado las compañías biofarmacéuticas de 2005 a 2015 y reveló la cantidad de 22 mil millones de dólares por comportamiento criminal o infracciones civiles entre los 35 escándalos más sonados. (40) Sin embargo, según otra publicación todas las multas impuestas a las compañías farmacéuticas en los EE. UU. desde 1991 hasta hoy en día totalizaban "menos de la mitad de las ganancias de las 10 principales compañías farmacéuticas en un año", sumadas. (41)

4.4.3 Analogía entre la EMA y la FDA americana

La EMA posee numerosas características en común con su análoga en Estados Unidos, la FDA (Food and Drug Administration). Cada año inspecciona cientos de ensayos clínicos con humanos con numerosos descubrimientos de actitudes alejados de la buena práctica clínica. En un análisis se detectó que la FDA había encontrado de 1998 a 2013 57 ensayos clínicos (de los que se publicaron 78 artículos) con evidencia de mala práctica científica. 22 ensayos (39%) con falsificación de información, 14 (25%) con problemas en la notificación de efectos adversos, 42 (74%) con violación del protocolo, 35 (61%) con registro de datos inadecuado o impreciso, 30 (53%) con problemas en la seguridad del paciente o en la supervisión y consentimiento informado y otro tipo de violaciones en 20 ensayos (35%). Sólo 3 de las 78 publicaciones mencionaba las prácticas objetables encontradas durante la inspección por la FDA, teniendo en cuenta que la inspección se realizó una media de 6 meses antes de la publicación.

Sin embargo, no tiene un método sistemático de trasladar estos hallazgos a la comunidad científica y normalmente no notifica a las revistas acerca de los hallazgos fraudulentos descubiertos en las inspecciones ni hace ningún anuncio público, por lo que a menudo esto queda encubierto y es conocido solo por los componentes de los estudios. (42)

Otro estudio, de Rogers et al intentó analizar qué problemas de cumplimiento habían sido detectados por dicho programa en las 300 cartas de advertencia proporcionadas por la inspección de la desde 2007 a 2018. BIMO (Food and Drug Administration's Bioresearch Monitoring) no sólo inspecciona investigadores clínicos, sino también Juntas de revisión institucional, patrocinadores y otros eslabones en la cadena de investigación. Las cartas de advertencia por año fiscal han ido disminuyendo desde 2007 hasta la actualidad, desde 48 en 2007 a tan sólo 1 en 2018. Los sujetos con más advertencias recibidas fueron los investigadores clínicos (161), en las que los principales inconvenientes fueron la desviación del plan de investigación (94%), incapacidad para mantener fuentes de documentación fiables (66%) y problemas con el consentimiento informado (46%). También se han realizado advertencias a Juntas de revisión institucional (65), patrocinadores (62) y laboratorio (12). (43)

4.5 RELACIÓN ENRTRE INVESTIGADORES, NORMATIVA INSTITUCIONAL E INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Para entender qué influencia pueden tener instituciones, industria farmacéutica e investigadores sobre los resultados de los ensayos clínicos se analizan numerosas publicaciones que intentan dilucidar dicha relación.

Schott et al. realizo una revisión sistemática para evaluar la posible asociación entre la financiación de los ensayos y sus resultados. Como ejemplo, el fabricante de productos farmacéuticos Lilly comparó su sustancia olanzapina con la risperidona en cinco estudios con resultado 5-0 a favor de la olanzapina; mientras que la compañía competidora Janssen comparó su propio producto risperidona con olanzapina en 4 estudios e informó una puntuación de 3-1 a favor de la risperidona.

Los resultados de su revisión muestran que los estudios financiados por la industria tienen más probabilidades de informar resultados positivos que los estudios financiados de forma independiente. Varios estudios de la revisión revelaron que

muchos ensayos financiados por compañías farmacéuticas, en algunos casos, hasta la mitad de todos esos ensayos, nunca se publican. Además, se encontró que algunos informes incluyen datos publicados selectivamente, registros incompletos de ensayos, el conocimiento sin divulgación de reacciones adversas a los medicamentos y el uso de escritores fantasmas que fueron suministrados por las compañías farmacéuticas.(44)

Por otra parte, los editores, científicos y promotores están más interesados en los nuevos resultados que en refutar los antiguos. Esta actitud conduce inevitablemente al sesgo de publicación, ya que es más probable que se publiquen ensayos con un resultado estadísticamente significativo que aquellos con un resultado no significativo. (3)

En el año 2000 se realizaron 5 ensayos clínicos en relación con el Valsartán y sus resultados fueron mostrados en publicaciones entre 2007 y 2009. Sin embargo, estas publicaciones fueron retractadas al darse a conocer la falsificación de datos. Nunca se llegó a investigar qué cantidad monetaria recibieron los investigadores por parte de la industria farmacéutica. En una publicación de Toyoaki et al se intentaron determinar las características y distribución de los pagos que realiza la empresa farmacéutica actualmente a 50 investigadores que estuvieron envueltos en el escándalo y cuyos datos se obliga a publicar actualmente. Se descubrió que 30 de estos 50 autores recibieron pagos por parte de la industria farmacéutica durante el año 2016, con un total de 590.000 \$ (el 43% a los autores principales de esos ensayos) y una media de 11.800\$ por investigador, y de lo que el 80% figura como honorarios por conferencias. Los resultados parecen mostrar que los autores siguen estando en estrecha relación con la financiación farmacéutica a pesar de haber aumentado la transparencia en los últimos años. (45)

Un grupo de expertos de Canadá señaló a las instituciones como principales responsables de la corrupción farmacéutica. No hay que hacer responsable únicamente a las empresas de aprovechar la deficiente regulación que existe en torno a los ensayos clínicos y a su consecuente aplicación irregular. Según estos, corresponde al gobierno que las irregularidades cometidas no salgan rentables a las compañías por quedar impunes cuando son descubiertas.

No deja de ser preocupante que el desarrollo de medicamentos innovadores se haya desacelerado, lo que está haciendo que sea más rentable la manipulación de la demanda de grandes volúmenes de medicamentos de menor impacto que la investigación de nuevos fármacos efectivos. Además, el hecho de que industria farmacéutica, financiación e instituciones estén tan correlacionados no ayuda a generar una regulación totalmente imparcial y ajena a la industria. A esto se le suma otro aspecto, y es que Health Canada (análoga de la EMA en Canadá) tiene que reducir las tarifas que cobra a la industria si el departamento tarda más de 300 días en revisar los nuevos medicamentos, lo que aumenta la posibilidad de pasar por alto errores que se detectarían con más tiempo. (41)

4.5.1 Imparcialidad de los investigadores

Para intentar evitar la influencia existente entre las industrias farmacéuticas y los investigadores se recoge en el artículo 9 del Reglamento (UE) no 536/2014 del Parlamento Europeo y del consejo sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano (27) que “los Estados miembros velarán por que las personas que validan y evalúan la solicitud no tengan conflictos de intereses, sean independientes del promotor, del centro de ensayo clínico y de los investigadores implicados y de las personas que financien el ensayo clínico, y estén libres de cualquier otra influencia indebida”. Además, también está recogido en el expediente de solicitud inicial (anexo I) del mismo texto que también hay que asegurar la idoneidad del investigador y para ello “se presentará una lista de los centros previstos para el ensayo clínico, y el nombre y el cargo de los investigadores principales...”

Esta es la teoría, sin embargo, las declaraciones de intereses incompletas y engañosas siguen siendo bastante prevalentes. En un ensayo para la aprobación de la Capacitabina como adyuvante contra el cáncer (CREATE-X) publicado en 2017 en el *New England Journal of Medicine*, los autores japoneses no declararon el papel que desempeñaban en puestos importantes del Japan Breast Cancer Research Group (JBCRG), uno de los patrocinadores principales del ensayo. Además, la compañía farmacéutica Chugai, uno de los distribuidores japoneses de Capecitabina, donó durante los años anteriores casi un millón de dólares a JBCRG, aspecto que sólo fue mencionado por 4 de los autores. (46)

5. DISCUSIÓN

Se ha observado que el fraude científico supone ciertamente una lacra social, cultural y económica contra la que es muy necesario luchar. Para ello, es imprescindible desenterrar el engranaje del que se compone todo el proceso de investigación y publicación, para así intentar establecer cuáles son los puntos débiles sobre los que incidir.

5.1 PREVALENCIA, DISTRIBUCIÓN Y CARACTERÍSTICAS

5.1.1 Prevalencia aproximada

Con los resultados obtenidos no puede establecerse una prevalencia exacta de fraude en el ámbito de los ensayos clínicos y la investigación. Hay una gran diferencia entre la prevalencia admitida por los propios investigadores encuestados y la misma práctica realizada por otras personas, pero de la que son concedores, en todas las publicaciones revisadas. Es lógico pensar que la prevalencia real se acerca más al porcentaje de investigadores acusados por los encuestados que al porcentaje de los que admiten haberlo hecho ellos mismos, ya que suele ser más fácil admitir las irregularidades ajenas que las propias.

Por ello, es probable que las conductas fraudulentas de mayor gravedad hayan sido llevadas a cabo por aproximadamente un 15% de los investigadores en algún momento, mientras que otras conductas ética y legalmente cuestionables pero que no entran en la definición de fraude podrían haber sido cometidas por entre un 70-90% de ellos. (11,12)

El principal motivo que alegan es la presión de publicación, aspecto bastante esperable atendiendo a las condiciones actuales de investigación, financiación y publicación. Hay que tener en cuenta que los datos de las encuestas mencionadas pertenecen sobre todo a Estados Unidos, Europa y Canadá(12), ya que, según otra encuesta, la mayor prevalencia de fraude se encuentra sobre todo en Estados Unidos, Alemania, China, Japón e India(4). Otra publicación incide en este dato numérico, afirmando que los países con mayor número de retractaciones analizados en su estudio fueron Estados Unidos (19.3%) y China (19.3%) (14).

Esto quiere decir dos cosas; por un lado, que la prevalencia podría ser incluso mayor en los países asiáticos mencionados y por otra, que los datos de prevalencia que conocemos pueden estar sesgados. Es decir, es posible que en algunos países los controles sean más estrictos y por ello se encuentren más publicaciones irregulares que en otros países pasarían por alto.

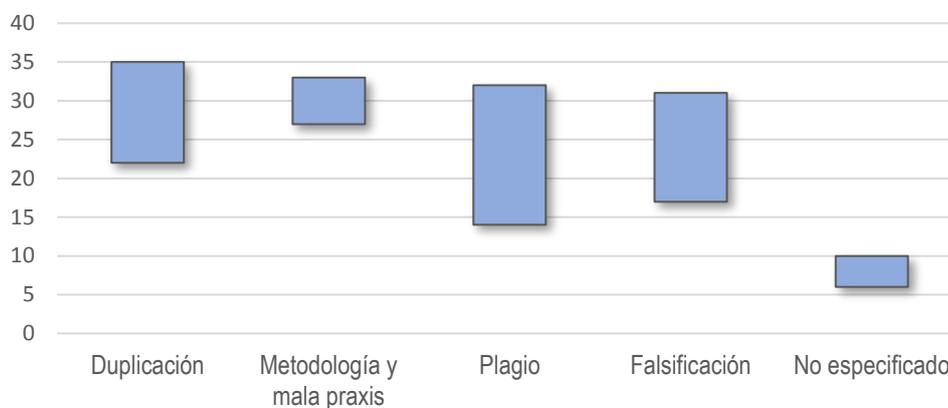
5.1.2 Características de las publicaciones retractadas

Por otro lado, al intentar comparar las características de las publicaciones retractadas de las diferentes especialidades se extraen numerosas conclusiones. En primer lugar, el número de publicaciones retractadas fue de 59 (3/100.000) en traumatología, 48 en radiología (1/100.000), 176 en ginecología y 184 en cirugía. (14–17) A priori podría parecer que el número es mayor en ginecología y cirugía, sin embargo, no se da el dato de cuál es el número total de publicaciones de dichas especialidades para calcular un porcentaje, por lo que no se pueden sacar conclusiones claras. Algo que sí es remarcable es que esta cifra es demasiado pequeña para una prevalencia de fraude estimada tan elevada como la que se ha mencionado.

El tiempo medio de retractación oscila entre los 2 y 3,6 años (14–17), con un rango mucho más amplio (hasta 21 años(14)). Dos de ellos coinciden en que la incidencia ha sido mucho mayor en la última década y que la prevalencia va en aumento(14,16), con $\frac{3}{4}$ de los artículos retractados en este periodo y el pico de publicaciones señaladas en 2015 (15). Por otra parte, el 80% de las publicaciones revocadas siguen estando disponibles en su versión original, y sólo un 30-60% de estas están marcadas como “retractadas” (15,16). La media de citas postrretractación oscila entre 8 y 10 (14–16).

En cuanto a los motivos de la retractación, las principales causas fueron el plagio (14-32%), la duplicación (22-35%), la falsificación de datos y resultados (17-21%) y errores metodológicos y de mala praxis (27-33%). Las causas no especificadas constituyeron entre el 6 y el 10%. (14–17). **(Figura 1)** La distribución de los motivos de retractación entre las diferentes especialidades no muestra grandes diferencias entre sí, por lo que se puede determinar que la prevalencia real se acerca a estos valores.

Figura 1. Horquillas porcentuales de los motivos principales de retractación. Datos procedentes de 4 estudios que analizan las publicaciones retractadas de las siguientes especialidades: Traumatología, Radiología, Cirugía y Ginecología y obstetricia.



Se ha revisado también el factor de impacto de las revistas donde fueron publicados los artículos retractados para ver si existe o no correlación. Se ha encontrado que el factor medio de impacto de las revistas oscila entre 2,39-2,5 (14,17) con un rango superior de hasta 52. Sin embargo, sólo 2 de estos artículos poseían un factor de impacto >10 (14). Esta correlación negativa entre el impacto de la revista y el número de publicaciones retractadas es apoyada también por otra publicación (4), no obstante, el artículo que revisa las publicaciones traumatológicas no encontró una correlación clara(15). Un artículo establece un porcentaje del 29.9% de causas que son administrativas y no de contenido, encontrando que el factor de impacto medio es mayor entre los artículos retractados por razones administrativas que de contenido. (17)

Con estos datos, se puede suponer que existe una correlación negativa entre el impacto de la revista y el número de retractaciones, que sería mayor en revistas de menor impacto. Es un hallazgo compatible con la realidad, puesto que el control y la exigencia de publicación es mucho mayor en aquellas revistas con una gran masa de solicitudes de publicación, lo que hace que los editores sean mucho más selectivos a la hora de elegir sus publicaciones. Esto no quiere decir que estas revistas estén exentas de cometer errores y publicar artículos fraudulentos como se ha descrito en numerosas ocasiones, sino que son en general fuentes más fidedignas de las que extraer información.

También cabe resaltar que en 2 de los estudios se menciona que esta práctica es más habitual entre autores que ya lo habían hecho previamente. En una de ellas el 10.2% de los autores principales tenían 2 o más publicaciones rectificadas (14) y en la otra dos autores representaron el 25.8% de todos los artículos retractados examinados (17). Por tanto, podría ser recomendable estudiar y revisar más a fondo aquellas publicaciones que provengan de autores que tengan antecedentes en el sentido descrito. Por último, un dato alarmante es que la publicación que estudia la Ginecología determinó que las publicaciones de investigación clínica constituían el 49,4% de las retractaciones, de las cuales el 33% eran ensayos clínicos aleatorizados. (14) Es un dato preocupante porque el fraude a nivel de los ensayos clínicos puede suponer la puesta en peligro de los seres humanos que participan y el desperdicio de recursos tanto económicos como humanos, constituyendo una práctica éticamente inaceptable.

5.2 MÉTODOS DE DETECCIÓN

5.2.1 Revisión por pares

Como se ha descrito, otro aspecto importante analizado en el trabajo es el tema de la revisión de las publicaciones y la forma que tenemos de detectar el fraude. Por un lado, se analiza la **revisión por pares** y se detecta que, aun siendo un método habitualmente eficaz y realmente solicitado, no está exenta de ser sometida a prácticas éticamente reprobables. En primer lugar, por motivos subjetivos como la opinión o los intereses del revisor, que pueden verse influenciados por factores externos (3); y en segundo lugar, porque en los últimos años se han detectado prácticas fraudulentas bastante comunes y que afectan directamente a la publicación del artículo. Esto último se refiere a la recomendación de revisores que realizaban los propios autores y que llevaban a ellos mismos, dando el visto bueno para la publicación de sus propios artículos (10,19).

Esto último adquiere una especial importancia, y es que la valoración positiva por los revisores puede suponer directamente que un artículo se publique o no. Son personas expertas en el tema que se encargan de revisar y en las que los editores confían para decidir si algo se publica o no, ya que los editores no pueden abarcar profundamente todos los temas que llega a publicar cada revista. Por ello, la palabra del revisor supone

un antes y un después en la decisión de los editores y es un eslabón imprescindible en el proceso de publicación.

5.2.2 Métodos estadísticos

Por otro lado, otra táctica utilizada en la detección de fraude son los **métodos estadísticos**, sobre todo en ensayos clínicos y otras investigaciones en las que está implicado una gran masa de datos numéricos. En esta revisión se analizan dos métodos, pero son muchos los que se utilizan en la práctica diaria. Aun así, hay conclusiones que pueden extrapolarse en lo obtenido.

Uno de los autores analiza los valores p de numerosos ensayos clínicos descubriendo valores p estadísticamente significativos en el 15% de ellos y lo compara con los valores p de los ensayos retractados, con el 43% de valores p estadísticamente significativos, deduciendo que hay una relación entre los valores p y las retractaciones. Además, señala 43 ensayos en los que el valor p es tan extremo que la probabilidad de que los datos fueran correctos es menor a 0.1^{15} . (22) Sin embargo, este método ha sido puesto en duda en alguna publicación señalando limitaciones en su estudio, por lo que no parece ser un sistema infalible. (23) En otra publicación se analiza la Ley de Benford, que asegura que en las masas de datos numéricos reales la cifra más repetida es 1 con mucha más frecuencia que el resto de los números, decreciendo en frecuencia del 2 al 9, y que esta ley podría incumplirse en los artículos fraudulentos. Verificando si esta ley se cumple o no en los artículos falsificados respecto a los que no lo son, se deduce que la sensibilidad de este método podría ser del 100% pero su especificidad sólo del 46%, con un valor predictivo positivo del 63%. (24) Otro estudio analiza las contradicciones matemáticas y se observa que aquellos artículos que las poseen tienen un 5.7 (OR) más de posibilidades de ser denegados. (25)

Esto quiere decir que el análisis estadístico de los valores p de las variables de los ensayos y el estudio de la frecuencia de los datos numéricos, así como de las discrepancias matemática o estadísticamente contradictorias puede ser de utilidad para orientar si sus resultados son posibles y estadísticamente probables o no. El término correcto es orientar porque ninguno de los métodos parece ser 100% sensible y específico, por lo que con los métodos actuales no es posible basarse únicamente en un método estadístico para determinar si un estudio es fraudulento o no. Sólo se han

analizado dos métodos, pero puede extrapolarse de ambos que sería necesario combinar entre sí los métodos estadísticos de los que se dispone y además compaginarlo con una lectura y revisión exhaustivas para la detección de errores que pueden no detectarse matemáticamente o que pueden orientar la sospecha. En definitiva, los datos numéricos pueden ayudar, pero esa presunción debe estar acompañada de la revisión de la metodología del ensayo.

5.3 REGULACIÓN EN EUROPA

Como se ha comentado, los artículos fraudulentos que conllevan consecuencias más graves son los derivados de los ensayos clínicos con medicamentos. Implican la participación de seres humanos y son los que más recursos económicos utilizan, por lo que es el tipo de estudio que más interesa regular. En el análisis del proceso que llevan a cabo los ensayos clínicos se han descubierto numerosos aspectos a mejorar y que podrían contribuir a un deficiente control de estos

5.3.1 Inscripción del ensayo en el registro europeo

El proceso comienza con la inscripción del ensayo en el registro con toda la información pertinente del mismo, publicada en abierto y cuyos resultados también serán accesibles al final de dicho estudio. Este proceso es imprescindible y así está descrito en la normativa europea sobre ensayos clínicos (27); sin embargo, en numerosas ocasiones siguen llegando solicitudes de publicación a las revistas de ensayos clínicos que no están registrados o cuyos resultados no se publican cuando finaliza en ensayo (26).

¿Por qué sigue ocurriendo esto si en principio está regulado? Es verdad que el registro inicial es obligado y es parte de los requerimientos de la solicitud de inicio del ensayo (27); sin embargo, no hay una regulación tan estricta a la hora de publicar los resultados obtenidos tras la finalización del ensayo. Por tanto, es probable que muchos ensayos que no logran los resultados esperados o que no consiguen comercializar un medicamento no publiquen el final del estudio en el registro pertinente. Esto último podría estar en parte reforzado por el hecho de que el registro de los resultados tenga que hacerse tras obtener el veredicto de comercialización, lo que puede suponer un gran problema y una falta en el seguimiento del proceso.

Además, incluso aunque este proceso se lleve a cabo de forma correcta y el registro se realice pre y post estudio, se ha detectado otro problema: un estudio (28) descubrió que las discrepancias en los datos publicados en el registro y los datos que posteriormente se publican en las revistas están a la orden del día. Analizó 96 ensayos clínicos publicados en revistas de alto impacto (>10) con importantes discrepancias entre ambos datos (93 de ellos), con la mayor prevalencia en las tasas de finalización de los participantes (22%) y en las intervenciones realizadas durante el ensayo (16%). En 6 de estos ensayos incluso llegaron a influir en el resultado final del estudio.

Puede observarse otro eslabón fallido en el proceso; parece que no basta con revisar los datos y metodología de las publicaciones que llegan a las revistas, sino que sería necesario comparar dichos datos con los publicados en el registro y asegurarse de que estos coinciden. Este proceso no está sistematizado ni regulado correctamente en la normativa, ya que existen menciones a las inspecciones en la normativa europea (27) pero no está estipulado cuando han de realizarse ni son sistemáticas para todos los ensayos. Por otra parte, delega la responsabilidad en los estados miembro, quienes regulan que se cumpla una normativa europea que, como se ha mencionado, carece de muchas especificaciones. Este aspecto que puede potenciar esta falta de control.

5.3.2 Agencia Europea Medicamentos

Si se quiere analizar cómo se regula esto a nivel europeo, hay que recurrir a la EMA. En Europa la aprobación de los medicamentos para su comercialización está regulada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Esta agencia se encarga de asegurar que la normativa se cumple y garantizar la veracidad de los ensayos y, sobre todo, la seguridad de los participantes. Las pautas están aprobadas por el Consejo Internacional sobre Armonización de Requisitos Técnicos (ICH), quien unifica autoridades reguladoras e industria farmacéutica y garantiza la calidad del proceso. Toda esta relación está recogida por la normativa europea (27)

La EMA no puede sugerir a las industrias farmacéuticas que investiguen fármacos concretos, sin embargo, si puede hacer recomendaciones para que indaguen en campos carentes de investigación. Aun así, hay que tener claro que la autorización de ensayos clínicos no corre a cargo de la EMA sino de los Estados miembros. En España, la

encargada de realizar esto es la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios).

En el proceso de aprobación de comercialización toma parte el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), quien realiza la revisión por pares y posteriormente presenta las conclusiones sobre efectividad y las limitaciones. Una vez tomada la decisión se publica el EPAR con las conclusiones y desde 2015 también se publican, como ya se ha mencionado, todos los resultados en el registro europeo. (31)

El aspecto más importante de todo este proceso es que el 90% de la financiación de la EMA está costeada por la industria farmacéutica (año 2017). Se trata de una tasa administrativa determinada por la legislación, más reducida para empresas pequeñas o medianas. (33)

Este hecho es un tema controvertido, ya que objetivamente parece contradictorio que una agencia autodefinida como independiente de la industria farmacéutica esté financiada casi en su totalidad por esta última. A este hecho se le suma el estratosférico y ya conocido peso económico que poseen estas empresas a nivel mundial, cuyo poder está agrupado en un pequeño grupo de compañías. Por otra parte, si son los propios laboratorios los que tienen que pagar una tasa para recibir este servicio de la EMA, cabe pensar que las empresas más solventes saldrán beneficiadas en contraposición a las empresas medianas y pequeñas, por mucho que la tasa sea reducida en estos dos últimos casos. Por último, y en relación con esto, si las empresas grandes aportan más dinero a la EMA habría cabida para un mayor número de intereses económicos que respalden las decisiones de comercialización de sus productos.

✓ **Código de conducta:**

Para protegerse de todos estos supuestos, la EMA posee una regulación interna compuesta por numerosas guías que intentan asegurar la buena práctica e integridad de la agencia e investigadores. La agencia elaboró hace años un código de conducta (34) para mantener íntegro el compromiso con la Unión europea y sus ciudadanos, la integridad, objetividad, respeto y transparencia. Intenta lograr esto mediante el compromiso grupal pero también individual a nivel de sus componentes, asegurándose de que no existen intereses económicos o de otro tipo. Para ello, es obligatoria una declaración anual de intereses de todas las partes participantes que está a su vez

respaldada por el reglamento (ce) no726/2004 del parlamento europeo y del consejo (35). Este incide en los intereses directos (que incompatibiliza a los sujetos directamente con el trabajo) pero no en los indirectos, por lo que es probable que de esta manera se evite declarar algunos aspectos que sí que podrían ser influyentes.

También es importante conocer que los conflictos de interés individuales pueden conducir a la corrupción institucional, que puede abarcar tanto sistemas como instituciones o industrias, como pueden ser la EMA o la industria farmacéutica. (8) Por ello, es imprescindible que este código (34) intente asegurar la integridad individual con vistas a mantener así la institucional, teniendo en cuenta la relación económica existente entre agencia e industria y lo complicado que resulta asegurarse al 100% de que no existan intereses que las influyeran mutuamente.

✓ **Estrategia antifraude y OLAF**

Otro eslabón en la cadena de mantenimiento de la integridad es la **estrategia antifraude** (33) creada por la agencia. Esta está obligada a gestionar de forma efectiva los recursos administrativos y económicos y a luchar contra el fraude que afecte a los intereses financieros de la Unión, con la ayuda de la **Oficina Europea Contra el Fraude (OLAF)**. Esta estrategia busca prevenir y detectar el fraude mediante las diferentes guías y la EMA está sujeta a auditorias anuales que controlan su metodología. La estrategia cuenta con 4 objetivos: crear una conciencia antifraude entre los trabajadores, mantener un sistema eficiente de notificación interna, establecer medidas disuasorias y de detección y mitigar el riesgo de fraude en áreas concretas.

Se ayudan de los “whistleblowers” o soplones para conseguir información sobre actitudes fraudulentas, los cuales cuentan también con una política de protección (33,36). Este aspecto es importante, pues la manera más efectiva de conseguir información relevante es asegurar la confidencialidad de los que la aportan y poniendo a su disposición sistemas de notificación accesibles. Si esto no fuera así, numerosas prácticas de los que algunos componentes son concedores quedarían encubiertas y la mencionada falta de integridad individual podría acabar resultando en una corrupción institucional mucho más difícil de desmontar.

La información recibida se transmite a la autoridad competente, puesto que la EMA no tiene competencias para investigarlo. Además, las denuncias de delitos de derecho

penal como el fraude o la corrupción que afecten a la protección de los intereses financieros de la Unión Europea tienen que ser remitidos a la OLAF. Hay que tener en cuenta que la OLAF no puede investigar denuncias de fraude que no tenga un impacto financiero en los fondos públicos o que no involucre a miembros de las instituciones (37).

Esto es muy relevante, ya que la participación de la OLAF en lo relativo a los ensayos clínicos y la EMA queda reducido a un número muy pequeño de casos. Es cierto que abarca los mayores casos de fraude y que estos pueden ser destapados, pero, como se ha visto, el fraude también está presente en pequeño formato. No sólo se ven implicadas las grandes farmacéuticas, sino que también está presente en pequeñas empresas que no tienen ese respaldo por parte de las instituciones europeas y que quedan expuestas a un mayor riesgo.

✓ **Medidas punitivas**

La OLAF sólo puede recomendar las medidas que deben tomar las autoridades de la UE, ya que sólo es un servicio administrativo e investigador. Si se quiere conocer cuáles son las medidas punitivas que se aplican en Europa hay que recurrir al código Penal (directiva sobre fraude que afecte a los intereses económicos de la UE) (38). Establece las sanciones penales a partir de los 10.000 euros (con o sin prisión) y sanciones administrativas para los fraudes menores a dicha cantidad. Sin embargo, este último caso no está recogido en este código, si no en el Convenio relativo a la protección de los intereses financieros de las Comunidades Europeas (39). Esta normativa establece cuales son las sanciones administrativas, entre las que se encuentran la devolución del dinero, el pago de multas adicionales o la retirada de permisos necesarios para la percepción de ayudas comunitarias.

Haciendo hincapié en las medidas administrativas, es cierto que las sanciones que se han impuesto hasta el momento pueden resultar estratosféricas (22 mil millones en los últimos 10 años) (40), sin embargo, esto sólo supone menos de la mitad de las ganancias de las 10 principales compañías farmacéuticas en un año. (41)

Esto es un dato muy relevante, ya que las sanciones penales pueden ser disuasorias tanto para empresas grandes como pequeñas. Sin embargo, las medidas económicas pueden suponer una disuasión para las empresas medianas o pequeñas, pero no para

aquellas con un gran poder económico como son las grandes compañías farmacéuticas. Éstas pueden permitirse pagar dichas sanciones porque sus beneficios económicos superan con creces las multas establecidas, es decir, les sale rentable arriesgarse a cometer fraude y obtener ganancias de ello incluso aunque sean destapados. He aquí uno de los principales errores, si no el principal, que se cometen en la lucha contra el fraude.

5.4 ¿EXISTE RELACIÓN ENTRE INVESTIGADORES, INDUSTRIA FARMACÉUTICA Y NORMATIVA INSTITUCIONAL?

Ese tema nos lleva a analizar la relación existente entre los resultados de los ensayos clínicos y la industria farmacéutica. Son numerosas las publicaciones que han intentado analizar una posible relación entre los resultados obtenidos y publicados y la financiación de los mismos por la industria. Uno de ellos demostró que los ensayos financiados por la industria tiene mayores posibilidades de informar resultados positivos o de no informar los resultados de aquellos ensayos que no salen según lo esperado (hasta la mitad de los ensayos no son publicados) que aquellos financiados de forma independiente(44).

La industria también se vale en ocasiones del dinero para mantener una relación más estrecha con sus investigadores y poder controlar los resultados de lo que se investiga. Como se describe en una de las publicaciones analizadas (45), puede haber pagos a los investigadores principales de los ensayos que actúen en un conflicto de intereses en toda regla.

En Europa, este aspecto está recogido en la normativa y los investigadores deben estar libres de intereses económicos o de otro tipo, sin embargo, aunque tengan que hacer una declaración en la práctica no es tan fácil de controlar.

Hay que plantearse si la culpa es sólo de la industria farmacéutica o va más allá. Este aspecto se trata en una publicación (41) que dice, de forma correcta, que todo lo descrito anteriormente está en parte respaldado por las instituciones y sus normativas. Se han descrito numerosos elementos de la normativa que no están suficientemente especificados, como supervisión e inspecciones, o que dan cabida a estrategias de evasión que no conllevan consecuencias. De la misma manera y como ya se ha mencionado, las medidas punitivas podrían ser insuficientes y desde luego desiguales

para las empresas afectadas, por lo que es evidente pensar que parte de la problemática del fraude sea institucional.

En definitiva, no es uno el motivo de que se produzca fraude científico a nivel de los ensayos clínicos u otro tipo de estudios, sino que son muchos los elementos que conforman todo el proceso. El proceso comienza en el propio investigador, en el que hay que mantener unos valores íntegros y libres de intereses ajenos al objetivo, pero el fraude no se limita a este eslabón. En la cadena de investigación y publicación también se encuentra la industria farmacéutica, las instituciones de cada estado miembro donde se aprueba el ensayo clínico, todos los componentes de la EMA y la agencia como institución cuando se valora la aprobación del fármaco y el Consejo Europeo que es quién toma la decisión final. Además, una vez finalizados los estudios, estos se envían a publicación y son los revisores y editores los que tienen que encargarse de comprobar que ninguno de los nexos anteriores ha fallado y que todo se ha realizado de manera íntegra.

El objetivo del artículo no era estudiar a fondo ninguno de estos eslabones principales, si no fusionar en uno las principales irregularidades se producen en cada uno de ellos y analizar cuál es el motivo de que esto ocurra. Es indispensable asegurarse de que toda la información conseguida es veraz para que realmente contribuya al progreso y no se trate tan sólo de especulaciones que sirvan únicamente para manipular el mercado.

Por último, subrayar que está en juego la preservación de los derechos humanos, lo que no engloba sólo a los participantes de los ensayos clínicos, sino también de todos los individuos que se beneficiaran a posteriori de los medicamentos que se comercializan y cuyo proceso de aprobación deberá ser impecable en pos de garantizar su salud y seguridad.

6. CONCLUSIONES

- **La prevalencia** de investigadores que han llevado a cabo alguna práctica fraudulenta grave como la falsificación, fabricación o plagio podría ser del 15%, con una prevalencia de entre el 70 y 90% para otras prácticas más leves. El principal motivo es la presión de publicación y los principales países afectados son Estados Unidos y China. El número de retractaciones es mucho menor al que cabría esperar para dicha prevalencia (1-3/100.000) y el 15% de estos podría corresponder a ensayos clínicos. Los principales motivos para la retractación fueron el plagio (14-32%), la duplicación (22-35%), la falsificación (17-21%) y los errores metodológicos (27-33%). La incidencia ha aumentado en la última década y el 80% de estos artículos originales siguen estando disponibles (sólo 30-60% marcados). Además, existe una correlación inversa entre el factor de impacto de las revistas y el número de retractaciones y esta práctica es más común entre los autores que ya lo habían realizado previamente.
- Se utilizan **dos métodos principales para la detección de fraude**: la revisión por pares, susceptible de facilitar la comisión de fraude por falsificación de identidad, y los métodos estadísticos, que utilizados de forma individual podrían tener una especificidad aproximada de sólo el 50%. Por tanto, podría ser necesaria la combinación de varios métodos estadísticos simultáneamente a la vez que se realiza una revisión por pares veraz, metodológica y escrupulosa.
- En lo relativo a la **regulación de ensayos clínicos con medicamentos en Europa**:
 - Están regulados por la Normativa europea de ensayos clínicos con medicamentos:
 - ✓ La inscripción del ensayo en el registro europeo es un requisito al inicio y está regulado por la normativa, pero ésta es más permisiva en el registro final. Además, son comunes las discrepancias entre los datos del registro y los publicados en las revistas y no hay una sistemática de revisión para esto.
 - ✓ Las inspecciones descritas por la normativa europea para supervisar todo el proceso no están estipuladas ni especificadas, y tampoco están sistematizadas.
 - Para supervisar los ensayos clínicos con medicamentos en Europa se crea la Agencia Europea de Medicamentos, el 90% de la cual está financiada por la industria

farmacéutica. Se vale del Código de Conducta como guía principal para mantener la integridad y transparencia.

- De la misma manera se establece la estrategia antifraude en colaboración con la Oficina Europea de Lucha contra el Fraude (OLAF) y se valen de la información de los “whistleblowers”, que poseen un sistema de notificación y se benefician de la política de protección. La investigación de los casos de fraude que afecten a los intereses económicos de la Unión Europea se traslada a la OLAF, por lo que muchos casos de fraude que no alcancen dicho estatus quedan sin investigar. Esta realiza las recomendaciones a las instituciones para establecer las sanciones tanto penales (a partir de los 10.000€) como administrativas. Las medidas punitivas administrativas podrían resultar ineficaces para las grandes empresas, ya que los beneficios superan con creces las sanciones que han de pagar por cometer fraude.

- **Los ensayos clínicos financiados por la industria farmacéutica** son más propensos a publicar resultados positivos y a su vez a no publicar aquellos que no les benefician, ya que hasta la mitad de ellos queda sin publicar. También se han detectado pagos cuantiosos de compañías farmacéuticas a investigadores. En definitiva, el sector farmacéutico se beneficia de una regulación laxa por parte de las instituciones y de unas medidas punitivas insuficientes para el alcance del problema que supone el fraude científico.

6.1 SUGERENCIAS EN LA LUCHA CONTRA EL FRAUDE

- Establecimiento de una lista internacional de expertos en temas concretos para la realización de la revisión por pares y así evitar los falsos revisores.
- Utilización varios métodos estadísticos simultáneos para el rastreo de datos numéricos.
- Revisión de la normativa europea en lo relativo a:
 - Especificación metodológica de las inspecciones y sistematización de las mismas.
 - Instauración de medidas que aseguren la publicación de los resultados finales de los ensayos en el registro europeo.
 - Establecimiento de un sistema de revisión y comparación de los datos publicados en el registro antes y después del ensayo clínico, así como de los datos publicados posteriormente en las revistas en relación con dicho registro.
- Revisión de la EMA en lo relativo a:
 - Revisión por pares más estricta de los datos obtenidos en los ensayos financiados por la industria farmacéutica.
 - Verificación profunda de lo relativo a los conflictos de interés de los investigadores.
 - Comprobación de que todos los ensayos clínicos publican sus resultados, independientemente de si consiguen la comercialización o no.
- Ampliación y flexibilización de los requisitos de investigación por parte de la Oficina Europea de lucha Contra el Fraude para inspeccionar también fraudes menores.
- Endurecimiento de las medidas punitivas, sobre todo administrativas, para las grandes empresas farmacéuticas. Han de ser proporcionales, es decir, superiores a las ganancias obtenidas al cometer fraude.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Gonorazky SE. [Universal ethical principles and their application in clinical drug trials]. *Salud Colect* [Internet]. 2015 Mar [cited 2020 Feb 1];11(1):49–65. Available from: <https://bit.ly/2yBXCKG>
2. Elliott C. Whatever Happened to Human Experimentation? *Hastings Cent Rep*. [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2020 Mar 30];46(1):8–11. Available from: <https://bit.ly/2VrIUPE>
3. Lose G, Klarskov N. Why published research is untrustworthy. *International Urogynecology Journal*[Internet]. 2017 [cited 2020 Feb 15]; 28: 1271–4. Available from: <https://bit.ly/2x6nEFO>
4. Gross C. Scientific Misconduct. *Annu Rev Psychol* [Internet]. 2016 Jan 4 [cited 2020 Feb 17];67(1):693–711. Available from: <https://bit.ly/3eMjRyu>
5. Faillie JL, Hillaire-Buys D. Examples of how the pharmaceutical industries distort the evidence of drug safety: The case of pioglitazone and the bladder cancer issue. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2020 Feb 1];25(2):212–4. Available from: <https://bit.ly/2VIy2eU>
6. Dal-Ré R. How to improve the integrity of clinical trial articles. *Rev Psiquiatr Salud Ment*[Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2020 Feb 2];11(4):189–91. Available from: <https://bit.ly/2Y8yDK3>
7. Carlisle JB, Loadsman JA. Evidence for non-random sampling in randomised, controlled trials by Yuhji Saitoh. *Anaesthesia* [Internet]. 2017 Jan [cited 2020 Feb 2];72(1):17–27. Available from: <https://bit.ly/2XXPrDq>
8. Sommersguter-Reichmann M et al. Individual and Institutional Corruption in European and US Healthcare. *Applied Health Economics and Health Policy* [Internet]. 2018 [cited 2020 Feb 5];16:289–302. Available from: <https://bit.ly/34VLUa0>
9. Benson PJ. Seven sins in publishing (but who’s counting...). *Ann R Coll Surg Engl* [internet] 2016 [cited 2020 Feb 20];98(1):1–5. Available from: <https://bit.ly/2XXemqH>

10. Hausmann L, Murphy SP. The challenges for scientific publishing, 60 years on. *J Neurochem* [internet]. 2016[cited 2020 Feb 17];139:280–7. Available from: <https://bit.ly/2VNZ44S>
11. Fanelli D. How Many Scientists Fabricate and Falsify Research? A Systematic Review and Meta-Analysis of Survey Data. *PLoS One*[Internet]. 2009 May 29 [cited 2020 Apr 2];4(5):e5738. Available from: <https://bit.ly/3cRDUtB>
12. Artino AR et al. Ethical Shades of Gray: International Frequency of Scientific Misconduct and Questionable Research Practices in Health Professions Education. *Acad Med*[Internet]. 2019 Jan [cited 2020 Feb 1];94(1):76–84. Available from: doi: 10.1097/ACM.0000000000002412
13. George SL. Research misconduct and data fraud in clinical trials: Prevalence and causal factors. *Getting too good*[Internet]. 2018 [cited 2020 Feb 2]. p. 421–8:421–8. Available from: <https://bit.ly/2KoE8Mv>
14. Chambers L et al. Plagiarism and data falsification are the most common reasons for retracted publications in obstetrics and gynaecology. *BJOG* [Internet]. 2019 Aug 21 [cited 2020 Feb 1];126(9):1134–40. Available from: <https://bit.ly/3cBb2Fu>
15. Rai R, Sabharwal S. Retracted Publications in Orthopaedics. *J Bone Jt Surg*[internet] 2017 May [cited 2020 Feb 1];99(9):e44. Available from: <https://bit.ly/3cGMj2S>
16. Rosenkrantz AB. Retracted Publications Within Radiology Journals. *Am J Roentgenol*[Internet]. 2016 Feb [cited 2020 Feb 1];206(2):231–5. Available from: <https://bit.ly/2Kub5XT>
17. King EG et al. Analysis of retracted articles in the surgical literature. *Am J Surg*[Internet]. 2018[cited 2020 Feb 1];216(5):851–5. Available from: <https://bit.ly/2zm01JX>
18. Bero L et al. The SSSPIN study-spin in studies of spin: meta-research analysis. *BMJ*[internet]. 2019 Dec 18 [cited 2020 Feb 2];367:l6202. Available from: <https://bit.ly/2KsZzMg>
19. Charlotte J. Peer-Review Fraud-Hacking the Scientific Publication Process. *N*

- Engl J Med [internet]. 2015 [cited 2020 Feb 13]; 373:2393-5. Available from: doi: 10.1056/NEJMp1512330
20. Bauchner H et al. Scientific misconduct and medical journals. JAMA[internet]. 2018[cited 2020 Feb 14];320(19):1985-7. Available from: doi:10.1001/jama.2018.14350
 21. Whitstock M. Manufacturing the truth: From designing clinical trials to publishing trial data. Indian J Med Ethics[internet]. 2018 Apr 1 [cited 2020 Feb 14];3(2):152–62. Available from: <https://bit.ly/3cGX4C2>
 22. Carlisle JB. Data fabrication and other reasons for non-random sampling in 5087 randomised, controlled trials in anaesthetic and general medical journals. Anaesthesia[Internet]. 2017 Aug [cited 2020 Feb 2];72(8):944–52. Available from: <https://bit.ly/3eTuEXE>
 23. Mascha EJ et al. An Appraisal of the Carlisle-Stouffer-Fisher Method for Assessing Study Data Integrity and Fraud. Anesth Analg[internet]. 2017[cited 2020 Feb 3];125(4):1381–5. Available from: <https://bit.ly/3cIF2zg>
 24. Hüllemann S et al. Application of Benford’s law: a valuable tool for detecting scientific papers with fabricated data?. Anaesthetist[internet]. 2017 [cited 2020 Feb 17];66(10):795–802. Available from: <https://bit.ly/3eLmMaD>
 25. Cole GD et al. Frequency of discrepancies in retracted clinical trial reports versus unretracted reports: blinded case-control study. BMJ[internet]. 2015[cited 2020 Feb 9];351:4708. Available from: <https://bit.ly/3eNG1QW>
 26. Weber WEJ et al. Trial registration 10 years on. BMJ[Internet]. 2015[cited 2020 Feb 2];351:3572. Available from: <https://bit.ly/2VwuQ7e>
 27. Unión Europea. Reglamento (UE) n °536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014 , sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE. OJL 158, 27 de abril de 2014, p. 1–76.
 28. Becker JE et al. Reporting of results in ClinicalTrials.gov and high-impact journals. JAMA[internet]. 2014[cited 2020 Feb 23];311(10):1063–5. Available from: <https://bit.ly/2x4tyao>

29. Cohen A, Bonini S. Annotated guidance to the European Medicines Agency (EMA) guidelines and regulatory documents. *British Journal of Clinical Pharmacology*[internet]. 2018[cited 2020 Feb 24];84:1399–400. Available from: <https://bit.ly/2VWQmRY>
30. ICH Official web site : ICH [Internet]. [cited 2020 Feb 24]. Available from: <https://www.ich.org/>
31. Union E. From laboratory to patient: the journey of a centrally authorised medicine. 2019;1–23. Available from: <https://bit.ly/2VvV9us>
32. España. Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. *Boletín Oficial del Estado*, 24 de diciembre de 2015, num307, pp. 121923 a 64
33. EMA. Anti-Fraud Strategy EMA/812072. 14 December 2017.
34. EMA. The European Medicines Agency Code of Conduct EMA/385894/2012. *May 2013*;44:1–64. Available from: <https://bit.ly/2Krohww>
35. Unión Europea. Reglamento (CE) n° 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos. *OJ L 136*, 30 de abril de 2004, p. 1–33.
36. EMA. EMA ' s handling of information from external sources disclosing alleged improprieties concerning EMA activities related to the authorisation , supervision and maintenance of human and veterinary medicinal products EMA/283205/2013. *March 2017*;44.
37. UE. Reglamento (CE) n° 1073/1999 del Parlamento Europeo y del Consejo, 25 mayo 1999, relativo a las investigaciones efectuadas por la Oficina Europea de Lucha contra el Fraude (OLAF). *OJ L 136*, 31 de mayo de 1999, p. 1–7 .
38. Téllez Dávila L. Directiva (UE) 2017/1371 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 5 de julio de 2017, sobre la lucha contra el fraude que afecta a los intereses financieros de la Unión a través del Derecho penal [DOUE L 198, de

- 28-VII-2017]. *Ars Iuris Salmant*. 2018;6(1):273–5.
39. Unión Europea. Reglamento (CE, Euratom) n° 2988/95 del Consejo, de 18 de diciembre de 1995, relativo a la protección de los intereses financieros de las Comunidades Europeas. OJ L 312, 23 de diciembre de 1995, p. 1–4
 40. Hodgson J. When biotech goes bad. *Nat Biotechnol*[Internet]. 2016 Mar 10 [cited 2020 Mar 30];34(3):284–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26963551>
 41. Vogel L. Experts blame feds for pharma corruption. *CMAJ*[internet]. 2017[cited 2020 Mar 30];189:327–8. Available from: <https://bit.ly/2Ya2G43>
 42. 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*[internet]. 2015[cited 2020 Mar 26];175(4):567–77. Available from: <https://bit.ly/2KsoJKZ>
 43. Rogers CA et al. Data Integrity in the Pharmaceutical Industry: Analysis of Inspections and Warning Letters Issued by the Bioresearch Monitoring Program Between Fiscal Years 2007–2018. *Ther Innov Regul Sci* [Internet]. 2020 Feb 24 [cited 2020 Mar 27]. Available from: <https://bit.ly/3cGQFH2>
 44. Klemperer D. Arzneimittelforschung: Marketing vor evidenz, umsatz vor sicherheit. *Deutsches Arzteblatt*. Deutscher Arzte-Verlag GmbH. 2010;107:277–8. DOI. 10.3238/arztebl.2010.0277
 45. Sawano T et al. Payments From Pharmaceutical Companies to Authors Involved in the Valsartan Scandal in Japan. *JAMA*. 2019 May 3;2(5):e193817. Available from: <https://bit.ly/2yGXxFB>
 46. Ozaki A. Conflict of Interest and the CREATE-X Trial in the *New England Journal of Medicine*. *Sci Eng Ethics* [Internet]. 2018 [cited 2020 Mar 27];24. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11948-017-9966-3>