

Cartas al Editor

Resultados negativos del estudio INFANT y la importancia del diseño metodológico.

Dra. Sofía P. Salas

Programa de Ética y Políticas Públicas en Reproducción Humana,
Facultad de Medicina, Universidad Diego Portales

Declaro no tener tratos directos con la industria farmacéutica o de servicios médicos ni he recibido financiamiento de éstos.

Tal como lo señala Emanuel, el objetivo primordial de la investigación clínica es que sus resultados sirvan “para mejorar la salud y el bienestar y/o aumentar la comprensión de la biología humana”, para lo cual es indispensable que el diseño del protocolo permita generar resultados científicamente confiables y válidos, puesto que la “mala ciencia no es ética”¹. Por estos motivos, es necesario que los Comités Ético Científicos se aseguren, antes de aprobar un protocolo, que el estudio está metodológicamente bien diseñado ². Tanto la Declaración de Helsinki como las Pautas CIOMS han considerado la importancia de los aspectos metodológicos dentro de la valoración ética de una investigación en seres humanos^{3,4}. De hecho, la Pauta 1 de CIOMS enfatiza que estos aspectos constituyen la justificación fundamental para desarrollar una investigación, sin descuidar la protección y respeto por los derechos de los participantes. Se extiende CIOMS al explicar que valor científico es la posibilidad que tiene el estudio para producir información confiable y válida, que permita cumplir con los objetivos propuestos, puesto los resultados de dicha información tiene importantes consecuencias tanto para la salud pública como para la de los individuos. Volviendo a Emanuel, “sin validez el estudio no puede generar ningún conocimiento, producir beneficio alguno o justificar el imponer cualquier tipo de riesgo o daño a las personas”¹.

Recientemente han sido publicados los resultados del estudio INFANT, cuyo objetivo principal era establecer si la asistencia de un sistema computacional para interpretar el monitoreo fetal electrónico mejoraba los resultados perinatales⁵. En breve, el diseño era un ensayo clínico randomizado, no enmascarado, de alrededor de 46.000 mujeres en trabajo de parto, con gestaciones superiores a 35 semanas, reclutadas en 24 maternidades del Reino Unido. Las embarazadas fueron randomizadas (1:1) al uso del sistema de apoyo a la interpretación del monitoreo o a la forma convencional, evaluándose como resultado primario el bienestar neonatal (incluyendo la presencia de mortinatos y morbimortalidad neonatal) y el desarrollo neurológico a los dos años de vida. El fundamento de este estudio era el análisis computacional del registro podía ser una forma objetiva de analizar el patrón de frecuencia cardíaca fetal durante el trabajo de parto y así levantar alertas oportunas para que los tratantes tomaran decisiones que pudiesen prevenir la asfixia neonatal. El sistema Guardian (K2 Medical Systems), utilizado en dicho estudio, actuaba como una interface para recoger y desplegar los datos, mientras que el protocolo INFANT era el software desarrollado para ser utilizado con este sistema de monitoreo electrónico, analizando la calidad de los latidos fetales y su relación con el patrón de contracciones, indicando alertas de colores que luego eran interpretadas por los clínicos. La hipótesis subyacente era que una mejoría en el patrón de reconocimiento de estas alteraciones podría reducir el mal manejo obstétrico y el consiguiente compromiso fetal y que a su vez, un correcto reconocimiento de lo que es un patrón normal reduciría intervenciones innecesarias. Los fundamentos clínicos del estudio y mayores detalles del mismo, incluyendo los criterios de inclusión y exclusión, se pueden encontrar en la publicación de Brocklehurst⁶. Al término del estudio,

realizado entre enero 2010 y agosto 2013, no se observaron diferencias en la incidencia de mal desempeño neonatal y tampoco a los dos años de vida, concluyendo los autores que el uso de la interpretación computacional del monitoreo electrónico fetal durante el trabajo de parto no produce mejoría en los resultados neonatales⁵.

Simultáneo con la publicación del estudio, se levantaron voces que señalaban problemas metodológicos del estudio, cuestionando la validez de los resultados. La principal objeción era que en vez de randomizar centros o maternidades, se randomizaron a las embarazadas, por lo que en un mismo centro se realizaban simultáneamente ambos tipos de monitoreo. Si bien esto es práctica común en varios estudios clínicos, en general se da en estudios doble ciego, de tal modo de evitar cualquier sesgo, que en este caso podría asociarse a una mayor vigilancia en el monitoreo de todas las mujeres, independiente de la rama del estudio. Adicionalmente, ambas ramas utilizaron el sistema de captura de datos Guardian, que facilitaba la entrega de información a todos los tratantes, lo que no es habitual en el sistema convencional de monitoreo y análisis de los partogramas⁷. Como lo señala Robert Keith, uno de los autores del estudio original (quien luego pidió retirarse del estudio), estos problemas metodológicos podrían haberse resuelto si se hubiese comparado el protocolo INFANT-Guardian contra el sistema de monitoreo habitual, estando las dos ramas del estudio geográficamente separadas. Apoya esta argumentación el hecho que los principales indicadores de bienestar fetal y neonatal reportados en el estudio INFANT fueron sustancialmente menores que los observados en embarazadas de bajo riesgo en la misma región⁷.

El principal detractor del estudio ha sido el Dr. Keith, quien es co-inventor del sistema INFANT y cofundador y Director General de K2 Medical Systems, propietario de la tecnología INFANT⁷. En este contexto, llama la atención que levante su voz señalando los problemas metodológicos del diseño del estudio, del cual él formó parte, una vez publicados los resultados negativos. Tal como lo señalamos en el Editorial publicado en esta Revista, los investigadores están sujetos a diversas situaciones que pueden constituir potencial conflicto de intereses, incluyendo las relaciones económicas cuando el investigador es a su vez dueño de la patente del producto que está testeando⁸. Queda entonces la duda de si hubiese levantado la voz en contra del estudio si los resultados hubiesen sido favorables al producto que ha desarrollado durante años. Afortunadamente, han salido otras voces independientes que han señalado también problemas metodológicos, relacionados con el algoritmo utilizado en el estudio INFANT⁹.

En conclusión, después de un gran esfuerzo desplegado para poder conducir un protocolo en miles de mujeres en trabajo de parto, es lamentable que un inadecuado análisis de los aspectos metodológicos antes de la ejecución del mismo pongan en duda la validez de estos resultados, reforzando una vez más, la importancia de los aspectos metodológicos en la valoración ética de un protocolo clínico.

Referencias

1. Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical? JAMA 2000; 283(20):2701-11.
2. Portales MB, Michaud P, Salas SP, Beca JP. Formas de Revisión Ética de Proyectos de Investigación Biomédica. Rev Med Chile 2017; 145:386-92.
3. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA 2013; 310(20):2191-4.
4. International ethical guidelines for health-related research involving humans. Geneva, Switzerland: Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), 2016.
5. Group IC. Computerised interpretation of fetal heart rate during labour (INFANT): a randomised controlled trial. Lancet 2017.

6. Brocklehurst P, Infant Collaborative Group. A study of an intelligent system to support decision making in the management of labour using the cardiotocograph - the INFANT study protocol. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016; 16:10.
 7. Keith R. The INFANT study- a flawed design foreseen. *Lancet* 2017; 389:1697-8.
 8. Salas SP. Conflicto de intereses en la investigación biomédica. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2010; 75:143-5.
 9. Belfort MA, Clark SL. Computerised cardiotocography-study design hampers findings. *Lancet* 2017.
-