

Boletín Fármacos: *Ensayos Clínicos*

*Boletín electrónico para fomentar
el acceso y el uso adecuado de medicamentos*
<http://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/>



**SALUD
Y FÁRMACOS**

Volumen 28, número 1, febrero 2025



Boletín Fármacos es un boletín electrónico de la **organización Salud y Fármacos** que se publica cuatro veces al año: el último día de cada uno de los siguientes meses: febrero, mayo, agosto y noviembre.

Editores

Núria Homedes Beguer, EE.UU.
Antonio Ugalde, EE.UU.

Asesores de Ética

Jaime Escobar, Colombia
Volnei Garrafa, Brasil
Fernando Hellmann, Brasil
Jan Helge Solbakk, Noruega

Asesores en Ensayos Clínicos

José Humberto Duque, Colombia
Juan Erviti, España
Sergio Gonorazky, Argentina
Tom Jefferson, Italia
Emma Verástegui, México
Claude Verges, Panamá

Corresponsales

Rafaela Sierra, Centro América
Raquel Abrantes, Brasil

Webmaster

People Walking

Equipo de Traductores

Nazarena Galeano, Argentina
Araceli Hurtado, México
Enrique Muñoz Soler, España

Comunicadora

Andrea Carolina Reyes Rojas,
Colombia

Editores Asociados

Albín Chaves, Costa Rica
Anahí Dresser, México
José Humberto Duque, Colombia
Carlos Durán, Ecuador
Juan Erviti, España
Jaime Escobar, Colombia
Eduardo Espinoza, El Salvador
Rogelio A. Fernández
Argüelles, México
Corina Bontempo Duca de
Freitas, Brasil
Duilio Fuentes, Perú

Adriane Fugh-Berman, EE UU

Volnei Garrafa, Brasil

Sergio Gonorazky, Argentina

Alejandro Goyret, Uruguay

Fernando Hellmann, Brasil

Luis Eduardo Hernández

Ibarra, México

Óscar Lanza, Bolivia

René Leyva, México

Mariano Madurga, España

Ricardo Martínez, Argentina

Gonzalo Moyano, Argentina

Peter Maybarduk, EE UU

Gabriela Minaya, Perú

Julián Pérez Peña, Cuba

Francisco Rossi, Colombia

Luis Carlos Saíz, España

Bruno Schlemper Junior, Brasil

Jan Helge Solbakk, Noruega

Juan Carlos Tealdi, Argentina

Federico Tobar, Panamá

Claudia Vacca, Colombia

Susana Vázquez, Perú

Emma Verástegui, México

Claude Verges, Panamá

Boletín Fármacos solicita comunicaciones, noticias, y artículos de investigación sobre cualquier tema relacionado con el acceso y uso de medicamentos; incluyendo temas de farmacovigilancia; políticas de medicamentos; ensayos clínicos; ética y medicamentos; dispensación y farmacia; comportamiento de la industria; prácticas recomendables y prácticas cuestionadas de uso y promoción de medicamentos. También publica noticias sobre congresos y talleres que se vayan a celebrar o se hayan celebrado sobre el uso adecuado de medicamentos. **Boletín Fármacos** incluye una sección en la que se presentan síntesis de artículos publicados sobre estos temas y una sección bibliográfica de libros.

Los materiales que se envíen para publicarse en uno de los números deben ser recibidos con treinta días de anticipación a su publicación. El envío debe hacerse preferiblemente por correo electrónico, a ser posible en Word o en RTF, a Núria Homedes (nhomedes@gmail.com). Para la revisión de libros enviar un ejemplar Nuria Homedes, 632 Skydale Dr, El Paso, Texas 79912 EE.UU. Teléfono: (202) 999-9079 ISSN 2833-0463 DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.14872988>

Índice

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2025; 28(1)

Novedades sobre la Covid

- La Autoridad de Investigación Sanitaria del NHS retrocede los estándares éticos para la experimentación en pacientes sesenta años** 1
Patricia Murray, Susan Bewley, Peter Wilmshurst

Ensayos Clínicos y Ética

- La Declaración de Helsinki 2024 introduce cambios clave en respuesta a los desafíos contemporáneos, aunque deja áreas críticas sin resolver** 8
Salud y Fármacos
- Posición de la Red Latinoamericana y del Caribe de bioética sobre la Declaración de Helsinki 2024** 11
Salud y Fármacos
- Ética de la investigación: una visión bibliométrica desde WOS (1976-2023)** 12
Francisco Pérez-Rodríguez, Osvaldo Hernández-González et al.
- Un preocupante fallo del consentimiento informado en los ensayos sobre la enfermedad de Alzheimer** 12
Worst Pills, Best Pills Newsletter, enero 2025
- ¿Hasta qué punto es grave el fraude en la investigación del Alzheimer? Entrevista con el neurólogo investigador, Matthew Schrag** 17
Simon Spichak
- Vertex quiere hacer un ensayo de Fase 3 con un producto que no superó la Fase 2** 20
Salud y Fármacos
- EE UU. Los horrores de la investigación sobre la hepatitis** 21
Carl Elliott
- EE UU. Ex psiquiatra de la Universidad de Columbia cometió mala conducta en investigación, afirma organismo de control federal** 25
Retraction Watch, 8 de octubre de 2024
- Francia. Una Universidad investiga y detecta fallos en la investigación que en ella se realiza** 26
Salud y Fármacos
- Obligaciones tácitas: Perspectivas de un comité de ética en investigación e investigadores sobre las responsabilidades posteriores al ensayo de Tanzania** 27
Rose Mwangi, Sabina Mtweve, Blandina T. Mmbaga et al.

Ensayos Clínicos Cuestionados

- Documentos cuestionados respaldan varios fármacos** 27
Salud y Fármacos
- Razones para retractar artículos de investigación clínica de las revistas médicas indexadas en PubMed de 2012 a 2022** 29
Miteshkumar Maurya, Renuka Munshi
- Cientos de miles de ensayos aleatorios mal hechos circulan entre nosotros** 30
Ioannidis, JPA
- Dudas sobre el ensayo clínico de un fármaco cardiovascular de referencia: estudio PLATO sobre ticagrelor** 33
Doshi P.
- Una sólida evaluación crítica del ensayo CHAGASICS en pacientes con miocardiopatía chagásica** 37
Anis Rassi Jr

SPLASH: ensayo con un producto activo de lutecio-PSMA en el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración tiene un diseño problemático	41
Timothée Olivier	
Otro ensayo "positivo" sobre insuficiencia cardíaca que no da la talla	43
John Mandrola	
Resumiendo el escándalo de STAR*D: el público fue traicionado, millones resultaron perjudicados y los principales medios de comunicación nos fallaron a todos	45
Robert Whitaker	
Los investigadores que delataron el fraude de STAR*D piden la retractación de cinco artículos de AJP	45
Editorial, Mad in America	
Evaluación de la viabilidad y el impacto de la verificación de la confiabilidad de los ensayos clínicos aplicándola a las revisiones Cochrane: Etapa 2 del INSPECT-SR	47
Wilkinson J, Heal C, Antoniou GA et al	
Representatividad y notificación de eventos adversos en los ensayos clínicos de fase tardía en pacientes con tuberculosis sensible a rifampicina: una revisión sistemática	48
Burman, William et al.	
Generalización de los ensayos clínicos de los medicamentos nuevos para bajar de peso a la población adulta de EE UU	49
Bessette LG, Anderson TS.	
Los resultados de los ensayos clínicos para la enfermedad de Duchenne cuestionan las terapias génicas	49
Salud y Fármacos	
La FDA ratifica la suspensión del ensayo pediátrico con la vacuna de VRS de Moderna	50
Diario Médico	

Comités de Ética en Investigación

Ética e investigación clínica: ¿Cómo pueden evolucionar los Comités de Ética (CPP) y los Comités de Ética en Investigación (CER)?	51
Berdañ D, Guérin A, Pérol D, Girault C, Molimard M et al.	
Volar a ciegas: ¿Qué tan exhaustivos son los CEI cuando evalúan el valor científico?	51
Shum C, Hey SP, Wilkes MS. et al.	
Pensar las bioéticas de una región en crisis: La fractura ética en la bioética argentina	52
Pallitto, Nahuel	

Políticas, Regulación, Registro y Difusión de Resultados

Orientación para la recopilación, acceso, uso e intercambio de datos del genoma humano	52
OMS	
Costa Rica y la FDA fortalecen procesos regulatorios en salud para mayor eficiencia y productividad	53
Ministerio de Salud de Costa Rica	
Argentina. Con relación al: “Clúster de Investigación e Innovación en Salud Humana de Córdoba”	54
Sociedad Argentina de Bioética y Derechos Humanos, Capítulo Argentino de la Redbioética	
Brasil. Anvisa crea la Cámara Técnica de Investigación Clínica en Medicamentos y Dispositivos Médicos	56
Pesquisa Clínica.	
Brasil. Anvisa aprueba nuevo marco para normas de investigación clínica en el país	57
Anvisa	

Canadá. En Canadá, si se violan los derechos humanos en las investigaciones con financiación privada no hay consecuencias, afirma un experto en ética Geoff Leo	58
Canadá. Injusticia (epistémica) y resistencia en la gobernanza de la ética en la investigación canadiense. Clairmont S, Doerksen E, Gunay AE, Friesen P.	61
Miembros Temporales de Comité Asesor de la FDA: recomendaciones y decisiones de la agencia, 2017-2021 Chaudhry N, Zhang AD, Schwartz JL, Ramachandran R, Ross JS.	62
La FDA establece el Centro CDER para la Innovación en Ensayos Clínicos (C3TI) FDA	63
La FDA publica un borrador de guía sobre los ensayos controlados aleatorios con medicamentos que se realizan en la práctica clínica habitual Thomas Sullivan	64
Europa. Programa COMBINE para ensayos clínicos y productos para la salud aprobados por los Estados Miembros Comisión Europea	64
Contribución de Prescrire a la consulta de la EMA sobre el “Documento de reflexión para el desarrollo de una guía para los ensayos clínicos de no inferioridad y comparaciones de equivalencia” Prescrire International 2024; 33 (262): 223	65
Reino Unido. Los pacientes, el NHS y el sector de las ciencias de la vida se beneficiarán del nuevo marco de ensayos clínicos que se presentará hoy en el parlamento Medicines and Healthcare products Regulatory Agency	66
¿Cuánto tardan en publicarse los resultados de los ensayos clínicos? Showell MG, Cole S, Clarke MJ, DeVito NJ, Farquhar C, Jordan V.	67
Información discordante sobre el enmascaramiento en los registros de ensayos e investigaciones publicadas: Revisión sistemática Zhang F, Zhu Y, Zhao S, et al.	68
Notificación selectiva de reacciones adversas renales en ensayos clínicos aleatorizados con inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 Tayanny Margarida Menezes Almeida Biase, Joao Gabriel Mendes Rocha et al.	69
Financiación de ensayos clínicos y eficacia notificada de los medicamentos Tamar Oostrom	70
Transparencia en los ensayos con terapias génicas Salud y Fármacos	71
Volver a analizar los datos de los ensayos clínicos aleatorios Ebrahim S, Sohani ZN, Montoya L, et al.	71

Reclutamiento, Consentimiento Informado y Perspectivas de los Pacientes

Lactantes elegibles incluidos en ensayos clínicos neonatales y motivos de no inclusión: una revisión sistemática. Shaikh H, Lyle ANJ, Oslin E, Gray MM, Weiss EM.	72
Consecuencias del ensayo de Cassava Sciences Salud y Fármacos	73
Muertes de pacientes mientras participan en ensayos clínicos Salud y Fármacos	73

Gestión de los Ensayos Clínicos, Metodología, Costos y Conflictos de Interés

Aprovechamiento de datos de la práctica clínica para uso regulatorio Heads of Medicines Agencies - European Medicines Agency	75
Ensayos controlados aleatorios y pruebas controladas aleatorias: un error de categoría con consecuencias Healy, David	75
¿Se perdió el Equipoise? Desafíos en la realización de ensayos clínicos en una era de terapias innovadoras Fallah J, Mulkey F, Fiero M et al.	76
Abordando el sesgo de censura informativa en Ensayos Clínicos Burke, JM	80
Evaluaciones clínicas: demasiadas modificaciones de los criterios de valoración durante los ensayos clínicos Prescrire International 2024; 33 (263): 251	81
Implicaciones del uso de criterios de valoración indirectos en estudios de cánceres sólidos y hematológicos para el cuidado del paciente: implicaciones para nuestra confianza en SLP, la SSE, la ORR, la EMR y más Timothée Olivier, Alyson Haslam, Dagney Ochoa, Eduardo Fernandez, Vinay Prasad	82
Lo que la metainvestigación nos ha enseñado sobre la investigación y los cambios en las prácticas de investigación Ioannidis, JPA.	82
Encuesta de evaluación de la evidencia subjetiva en los estudios con múltiples analistas Sarafoglou A, Hoogeveen S, van den Bergh D, et al.	83
Evaluación de las revisiones generales sobre vacunas Bellomo RK, Ioannidis JPA.	83
Ampliación de los ensayos clínicos en asma mediante tecnología digital, diseños descentralizados y criterios de valoración centrados en el paciente: oportunidades y desafíos van Boven, Job F M et al.	83
Conferencia Edridge Green 2022: desmitificando los ensayos clínicos y las aprobaciones regulatorias en el desarrollo de fármacos. Chong V.	84
Selección de la Herramienta de Evaluación de Depresión Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) Levis B, Bhandari PM, Neupane D, et al. Data-Driven Cutoff	85
Ensayo Walgreens: farmacias minoristas como motor de ensayos clínicos descentralizados en EE UU Salud y Fármacos	85
Un comentario de JAMA destaca la necesidad de mecanismos de vigilancia virtual en ensayos clínicos descentralizados Adrian Hernandez, Chris Lindsell	87

Noticias sobre la Covid

La Autoridad de Investigación Sanitaria del NHS retrocede los estándares éticos para la experimentación en pacientes sesenta años (*The NHS Health Research Authority turns back ethical standards for experimentation on patients by sixty years*)

Patricia Murray, Susan Bewley, Peter Wilmshurst
 Blog de Peter Wilmshurst, 13 de octubre de 2024

<https://drpeterwilmshurst.wordpress.com/2024/10/13/the-nhs-health-research-authority-turns-back-ethical-standards-for-experimentation-on-patients-by-sixty-years/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos y Ética* 2025; 28 (1)

Tags: violación normas de investigación, oxígeno hiperbárico, experimentos en humanos, evitar el escrutinio ético al hacer investigación, Declaración de Helsinki, medicina hiperbárica

Resumen

El sitio web de la Autoridad de Investigación Sanitaria del NHS (HRA) dice que su “*objetivo principal es proteger y promover los intereses de los pacientes y del público al hacer investigación sobre temas de salud y de servicios sociales*”. Pero la HRA ha decidido que es aceptable probar el efecto de intervenciones totalmente no probadas y potencialmente letales en pacientes del NHS sin obtener la aprobación ética, siempre que la experimentación se etiquete como “*evaluación del desarrollo de un servicio*”.

En el caso que describimos a continuación, el llamado “*servicio*” duró solo un mes. No se ha inscrito a ningún otro paciente en los tres años desde que se publicó la “*evaluación del desarrollo del servicio*”. Los pacientes a los que se les dijo que estaban recibiendo tratamiento como parte del servicio clínico probablemente no se dieron cuenta de que eran conejillos de indias, ya que en ellos se hizo la primera prueba patrocinada comercialmente para evaluar la intervención para esa enfermedad en todo el mundo. ¿Dieron su consentimiento informado?

La HRA nos dijo que los médicos pueden establecer un “*servicio*” con ese objetivo –es decir, probar intervenciones totalmente no probadas en pacientes sin obtener la aprobación ética o el consentimiento informado– porque “*los médicos pueden prescribir tratamientos que están fuera de las recomendaciones y estándares del NICE. Los médicos también pueden recetar tratamientos farmacológicos fuera de indicación o no autorizados (es decir, que no tienen la aprobación de la MHRA)*” [1]. Creemos que una intervención no puede describirse como “*tratamiento*” a menos que exista evidencia de que aporta un beneficio clínico.

En este caso, el llamado “*servicio*” fue financiado por el mismo patrocinador comercial que recopiló los datos de los pacientes. No se informó que hubiera habido una supervisión independiente de la recopilación de datos ni una auditoría de lo reportado. Con estos sesgos, no sorprende que el artículo publicado informara sobre un beneficio clínico [2]. La afirmación plantea la pregunta de por qué el “*servicio*” finalizó después de un mes, tan pronto como cesó el patrocinio. Sin embargo, el patrocinador comercial continúa comercializando la intervención en el sector privado utilizando esa publicación como evidencia de eficacia.

La HRA no cree que esto sugiera que el “*servicio*” fuera, en realidad, un ensayo clínico patrocinado comercialmente de un

producto medicinal en investigación (CTIMP), que debería haber recibido la aprobación ética. No le preocupa que se hayan hecho declaraciones falsas (que existía evidencia previa de la eficacia clínica de la intervención en la enfermedad), tanto a los pacientes como a la HRA.

Creemos que la decisión de la HRA de clasificar esta investigación sin aprobación ética como “*una evaluación del desarrollo de un servicio*” hace retroceder los estándares éticos de la investigación médica en el Reino Unido a lo que se hacía antes de 1967, cuando el denunciante Maurice Pappworth expuso la experimentación médica poco ética que se hacía en los principales hospitales británicos [3]. Ahora está totalmente abierta a que cualquier charlatán experimente con pacientes del Reino Unido.

Lo explicaremos...

La publicación de Robbins et al. Terapia de oxígeno hiperbárico para el tratamiento de la covid prolongada: evaluación temprana de una intervención muy prometedora. (*Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of long COVID: early evaluation of a highly promising intervention*). Clin Med 2021;21(6):e629-32 [2].

Al informar sobre la supuesta “*intervención altamente prometedora*”, Robbins y sus colegas la describieron como “*la primera evaluación del uso de la terapia con oxígeno hiperbárico para controlar la covid prolongada en el Reino Unido o a nivel internacional*” [2]. Esta declaración es importante porque el hospital del NHS involucrado justificaría más tarde el inicio de este supuesto “*desarrollo de servicio*” informando falsamente a la HRA que existían pruebas previas de que la terapia con oxígeno hiperbárico era beneficiosa para los pacientes con covid prolongada.

Los once autores afirmaron que en diez pacientes con covid prolongada, diez sesiones de oxígeno hiperbárico aportaron mejoras significativas en las escalas de fatiga, cognición global, función ejecutiva, atención, procesamiento de la información y función verbal [2]. Los autores concluyeron que los resultados sugieren posibles beneficios de la terapia con oxígeno hiperbárico en el tratamiento de la covid prolongada [2].

La investigación comparó mediciones no ciegas antes y después del tratamiento hiperbárico. Por lo tanto, estaba abierta a muchos sesgos: desde un efecto placebo, que está bien establecido cuando la terapia con oxígeno hiperbárico se utiliza para tratar otras enfermedades [4,5]; y porque el mismo médico de la Midlands Diving Chamber que proporcionó la intervención, tomó las mediciones previas y posteriores a la

intervención. La posibilidad de sesgo del médico tratante al recabar los datos en la Midlands Diving Chamber es importante.

A pesar de que todas las intervenciones y la recopilación de datos fue realizada por una persona empleada en la Midlands Diving Chamber, la publicación está firmada por once autores: diez eran empleados de University Hospitals Coventry and Warwickshire NHS Trust (UHCW) y solo uno era el médico empleado en la Midlands Diving Chamber, que está situada en un hospital privado a 11 millas de distancia. Parece que la contribución de los diez autores que eran empleados de UHCW consistió en derivar a los diez pacientes y realizar la comparación estadística de los datos previos y posteriores a la intervención que había recopilado el médico de la Midlands Diving Chamber y que recibieron de él. Calculamos que el análisis estadístico habría llevado unas pocas horas a una sola persona. Se puede cuestionar el aporte de estos diez coautores de UHCW a la investigación y si cumplieron con los criterios de autoría del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas [6].

Los diez autores de UHCW incluyeron a algunos de los médicos más experimentados de la Fundación. Entre los cuatro profesores se encontraban: el director médico de UHCW (también subdirector ejecutivo de la Fundación), el director de Investigación y Desarrollo de la Fundación y uno de los directores médicos asociados de la Fundación. Nos preguntamos por qué estos médicos y académicos de alto nivel imaginaron que no se trataba de una investigación, y cuánto contribuyeron individualmente para justificar su participación como coautores [6].

Desde el principio lo identificamos como un ensayo prospectivo abierto, no controlado, sin evidencia previa de la eficacia del oxígeno hiperbárico para tratar la covid prolongada y con riesgo de ocasionar daños graves. Por lo tanto, nos preocupaba que no hubiera una aprobación ética para tratar a los pacientes con terapia de oxígeno hiperbárico.

Los daños conocidos del oxígeno hiperbárico incluyen: toxicidad neurológica por oxígeno (convulsiones), toxicidad pulmonar por oxígeno (neumonitis), barotrauma pulmonar (embolia gaseosa arterial y neumotórax), barotrauma auditivo (sordera, tinnitus y vértigo) y muerte [7].

En la correspondencia posterior, la HRA confirmó que sus evaluadores *“reconocen que existían riesgos para los pacientes que recibieron este tratamiento, y que incluso podría haber habido muertes”* [1]. Sin embargo, a pesar de admitir que la intervención podría ser fatal, la HRA no ve problema en la falta de aprobación ética para probar, por primera vez, una intervención en pacientes enfermos con covid prolongada.

Es habitual que quienes evalúan una intervención novedosa ofrezcan una hipótesis científica plausible sobre cómo podría aportar beneficios en esa enfermedad. Los autores no lo hicieron. Además, varios expertos en medicina hiperbárica nos han dicho que no entienden la lógica de su uso en la covid prolongada.

Aunque los autores afirman que estaban evaluando el desarrollo de un servicio, no se evaluó cómo se prestó el servicio, su costo,

la satisfacción del paciente, etc. Todas las medidas de resultados que se han publicado se relacionaron con la eficacia de la intervención. En resumen, no hubo evaluación del servicio.

El 22 de junio de 2022, escribimos por primera vez a la revista *Clinical Medicine*, que publicó el artículo de Robbins et al., para expresar nuestras inquietudes. En noviembre de 2022 solicitamos (i) la publicación de una expresión de preocupación y (ii) una investigación que, de validarse nuestras preocupaciones, podría desembocar en su retractación [8]. Además, nos quejamos al Royal College of Physicians, propietario de la revista, a HRA y a UHCW.

En respuesta, los autores afirman que no se requirió la aprobación ética antes de ofrecer la intervención porque se trataba del desarrollo de un servicio. Esto a pesar de que el 4 de junio de 2021 (cuando estaban a mitad del "desarrollo del servicio") solicitaron la aprobación ética para comparar las evaluaciones previas y posteriores a la intervención. No entendemos la lógica, porque una comparación estadística de las evaluaciones previas y posteriores a la intervención no acarrea riesgo. Los sujetos de la investigación corrían un riesgo, pero se debía al tratamiento con oxígeno hiperbárico.

Lamentablemente, nuestras preocupaciones sobre el artículo se acrecentaron aún más por las respuestas a las quejas y a las solicitudes de libertad de información presentadas ante la HRA y la UHCW.

Afirmaciones falsas de que se contaba con evidencia previa de que la terapia con oxígeno hiperbárico mejora la covid prolongada

Robbins et al. describieron su informe como *"primera evaluación del uso de la terapia con oxígeno hiperbárico para controlar la covid prolongada en el Reino Unido o a nivel internacional"* [2].

Nos quejamos ante la HRA por la falta de evidencia establecida sobre la eficacia de la intervención, ni evidencia adecuada del uso clínico de la intervención que justificara su uso como servicio, y se sabía que la intervención acarrearía el riesgo de dañar a los pacientes. Como resultado, la HRA preguntó a UHCW *"¿Cuál fue el fundamento para determinar que no se requería la aprobación del Comité de Ética de Investigación (CEI) de la HRA?"* En respuesta, el 9 de febrero de 2023, el Jefe de Investigación y Desarrollo (nombre tachado en el documento de FOI que nos enviaron), escribió a la HRA: *"Observamos que la terapia con oxígeno hiperbárico se estaba utilizando en el pico de la pandemia de covid-19 para tratar a personas con covid prolongada, tanto a nivel nacional como internacional con resultados positivos. Esta práctica continúa hoy. Esto se informó en un evento de la Sociedad Europea Subacuática y Baromédica (EUBS). Consideramos que deberíamos ofrecer acceso a esta terapia a los pacientes que asisten a las clínicas de covid prolongada en UHCW NHS Trust"* [9]. Estas afirmaciones de UHCW a HRA son falsas.

En respuesta a una solicitud de acceso a la información, UHCW no pudo citar ninguna publicación que incluyera evidencia de evaluación o uso de la terapia de oxígeno hiperbárico para la covid prolongada antes de que se publicara el artículo de Robbins et al. en noviembre de 2021. Además, dos miembros

del comité ejecutivo de EUBS han confirmado que, debido a la pandemia de covid, EUBS no celebró reuniones en 2020. La primera reunión tuvo lugar el 10 de marzo de 2021 y consistió en un seminario web de tres horas, durante el cual no hubo presentación ni debate sobre la covid prolongada. En ese seminario web, se discutió la investigación sobre el uso de la terapia de oxígeno hiperbárico para el tratamiento de pacientes con hipoxemia como resultado de neumonía aguda por covid. Claramente, eso no tiene relevancia para la covid prolongada en pacientes sin hipoxemia.

El 8 de febrero de 2023, el día antes de que UHCW escribiera a HRA, nos explicaron una historia completamente diferente sobre la evidencia que utilizaron para justificar la terapia con oxígeno hiperbárico para la covid prolongada [10]. El profesor Andrew Hardy, director ejecutivo de UHCW, escribió a uno de nosotros (PW): "En enero de 2021, su médico especialista en temas hiperbáricos y de buceo, el Dr. Michael Gonveski, se puso en contacto con el Dr. Ali, el Dr. Lara y el profesor Randeva para explicarles que el centro de buceo acababa de 'completar, ese mismo día, 10 sesiones con oxígeno hiperbárico (HBOT) en nuestro paciente con covid prolongado. Los resultados han sido más que impresionantes, y los cambios positivos comenzaron a producirse incluso después de las primeras tres sesiones'" [10]. La correspondencia posterior reveló que este único paciente comenzó su tratamiento con oxígeno hiperbárico el 11 de enero de 2021 (un lunes) y es el paciente al que se hace referencia en la introducción del artículo de Robbins et al. El paciente probablemente terminó el tratamiento el viernes 22 de enero de 2021.

Parece que tan pronto como el médico de la Midlands Diving Chamber informó a los médicos de UHCW de que un paciente con covid prolongado parecía obtener un beneficio a corto plazo de la terapia con oxígeno hiperbárico, UHCW estuvo listo para comenzar a reclutar pacientes para recibir la intervención. Esto se confirmó en una carta del Sr. Iain Adams de HRA a uno de nosotros (PW) con fecha del 25 de enero de 2024, que dice: "El panel [HRA] señaló que UHCW inscribió a pacientes para recibir la intervención como parte del nuevo servicio en enero de 2021, antes de que el servicio se abriera en mayo de 2021"[1]. Por lo tanto, parece que UHCW comenzó a reclutar pacientes con covid prolongado para recibir terapia con oxígeno hiperbárico como resultado de lo que un proveedor comercial afirmó haber observado a un solo paciente poco después de recibir un tratamiento que se sabía que tenía un importante efecto placebo [4,5] y sin evidencia de que aportara un beneficio sostenido.

En un correo electrónico a HRA con fecha del 23 de octubre de 2023, uno de nosotros explicó la serie de declaraciones falsas que UHCW hizo a HRA y lo resumió diciendo que "la carta de UHCW a HRA del 9 de febrero de 2023 contiene una serie de declaraciones falsas que probablemente engañarían a HRA dándole a entender que había una base de evidencia y una práctica clínica establecida que justificaba comenzar el llamado 'desarrollo del servicio de tratamiento con oxígeno hiperbárico' para el covid prolongado" [11].

El 25 de enero de 2024, la HRA respondió que su opinión sobre el asunto no se vio afectada porque la UHCW hubiera informado falsamente a la HRA que estaría justificado

desarrollar un servicio porque existían publicaciones científicas previas y había habido un debate sobre la intervención durante una reunión científica. La HRA escribió: "El Panel de Decisión de la HRA aceptó la respuesta del UHCW de que antes de implementar el nuevo servicio tenía que estar de acuerdo en cómo se iba a evaluar... Los médicos pueden recetar tratamientos que están fuera de las recomendaciones y estándares del NICE. Los médicos también pueden recetar tratamientos farmacológicos que no están aprobados o no tienen licencia (es decir, que no tienen la aprobación de la MHRA) ... El uso de tratamientos no aprobados o no probados no significa que el servicio estuviera realizando una investigación" [1].

Parece que la opinión de la HRA es que si los médicos prueban un medicamento o una intervención novedosa en pacientes (que no saben que están recibiendo un tratamiento novedoso y no probado que acarrea riesgos) y luego publican sus hallazgos, no se requiere aprobación ética, siempre que los médicos aleguen que no se trata de una investigación clínica, sino que simplemente estaban realizando una evaluación del desarrollo de un servicio. En una carta a uno de nosotros fechada el 8 de febrero de 2023, el Sr. Hardy (director ejecutivo de UHCW) explicó por qué se remitía a los pacientes a la Midlands Diving Chamber para recibir oxígeno hiperbárico. Escribió: "Durante este proceso, el centro de buceo envió detalles de otro paciente con covid prolongado que estaban tratando con oxígeno hiperbárico y separadamente informaron que tenían una gran cantidad de pacientes que solicitaban y recibían tratamiento para la afección" [10].

Por lo tanto, parece que el 9 de febrero de 2023, cuando el director de investigación y desarrollo de UHCW escribió a HRA: "Observamos que la terapia con oxígeno hiperbárico se estaba utilizando en el pico de la pandemia de covid-19 para tratar a personas con covid prolongada con resultados positivos, tanto a nivel nacional como internacional" [9], era una gran exageración y muy engañoso. Una declaración más precisa de UHCW habría consistido en decir que un médico de la Midlands Diving Chamber hizo una afirmación anecdótica de que había tratado a dos pacientes que habían evolucionado bien y otros pacientes querían recibir el tratamiento.

El 25 de enero de 2024, el relato era diferente, HRA escribió: "UHCW nos dijo que un gran número de pacientes estaban recibiendo la intervención de forma privada en Midlands Diving Chamber, antes de que UHCW remitiera diez pacientes" [1].

Si es correcto, eso debe referirse a los tratamientos que se ofrecieron en el sector privado a principios de 2021, antes de que comenzara la investigación en mayo de 2021. Eso habría sido durante el tercer confinamiento por covid en el Reino Unido, que comenzó el 6 de enero de 2021. Ese día, se ordenó que las personas se quedaran en casa. Esa restricción duró hasta el 29 de marzo de 2021, después de lo cual las restricciones de contactos se fueron reduciendo gradualmente. El tercer confinamiento terminó el 19 de julio de 2021.

Sabemos, por el artículo de Robbins et al. y las respuestas a las solicitudes de Libertad de Información, que el primer paciente tratado por covid prolongado comenzó a recibir la intervención

en Midlands Diving Chamber el 11 de enero de 2021 [2]. También sabemos por las respuestas a las solicitudes de Libertad de Información que este paciente no estaba incluido en el artículo.

Las estadísticas del gobierno del Reino Unido muestran que durante la pandemia de covid, enero de 2021 fue el mes con el mayor número de casos confirmados por laboratorio (1.080.364), muertes (33.341), y tasa bruta de mortalidad entre los casos de covid-19 confirmados por laboratorio en Inglaterra y Gales (59,0 por 100.000 habitantes, rango 58,3 – 59,6) [12]. El mes con la segunda mortalidad más alta fue febrero de 2021 [12].

Tratamiento con oxígeno hiperbárico durante el tercer confinamiento por covid

La información de UHCW indica que, a principios de 2021, la Midlands Diving Chamber estaba proporcionando tratamiento con oxígeno hiperbárico a nivel privado para una indicación absolutamente no probada, en un momento de restricciones gubernamentales y mayor riesgo de infecciones por covid. Eso contrasta con la reducción de los tratamientos hiperbáricos en todas las demás instalaciones hiperbáricas que eran miembro de la Asociación Hiperbárica Británica durante el tercer confinamiento por covid.

Los diez miembros de la Asociación Hiperbárica Británica, incluida la Midlands Diving Chamber, han recibido la orden del NHS de proporcionar tratamientos hiperbáricos de emergencia en casos de enfermedad por descompresión y en caso de embolia gaseosa. Cuando los especialistas de hospital derivan a los pacientes, la mayoría de los miembros ofrecen tratamiento para otras trece enfermedades que la Sociedad Médica Submarina e Hiperbárica (Undersea and Hyperbaric Medical Society) ha aprobado para que reciban terapia con oxígeno hiperbárico [13].

Nos pusimos en contacto con los otros nueve miembros de la Asociación Hiperbárica Británica para preguntarles cuántos pacientes trataron durante los tres meses, de enero a marzo de 2021. Todos dijeron que durante ese período restringieron el uso clínico del oxígeno hiperbárico y solo lo utilizaron para las enfermedades médicas más urgentes, como la embolia gaseosa, para reducir el riesgo de infección nosocomial en los pacientes y el personal, según la orientación que en ese momento había proporcionado el Comité Europeo de Medicina Hiperbárica. Como resultado, durante esos tres meses, las otras nueve cámaras de la Asociación Hiperbárica Británica trataron cada una entre cero y cinco pacientes (una mediana de dos), es decir, como media menos de un paciente al mes.

En cambio, parece que, a principios de 2021, la Midlands Diving Chamber ofrecía tratamiento con oxígeno hiperbárico a pacientes privados con covid prolongado, una indicación que no está aprobada. La intervención se proporcionó en una cámara hiperbárica de varias plazas que puede albergar a nueve pacientes más un miembro del personal de la cámara, y se hizo en un momento en que el riesgo de infección cruzada con covid aguda era alto. Por lo tanto, la Midlands Diving Chamber estaba actuando en contra de las guías existentes, y de forma distinta a lo que hacían las otras cámaras que son miembros de la Asociación Hiperbárica Británica.

Como se indicó, los diez pacientes que participaron en esta investigación fueron reclutados en UHCW a principios de 2021 y remitidos a la Midlands Diving Chamber para el tratamiento hiperbárico durante un mes, entre el 15 de mayo y el 15 de junio de 2021. UHCW ha confirmado que el hospital no ha remitido a ningún paciente para recibir esta intervención desde el 15 de junio de 2021, a pesar de que el documento afirmaba que el tratamiento era beneficioso. Cabe destacar que, desde su publicación, la Midlands Diving Chamber ha anunciado esta intervención en su sitio web y ha estado tratando a un gran número de pacientes con covid prolongado de forma privada. A los pacientes se les cobra £200 por sesión de oxígeno hiperbárico de 90 minutos y asisten a un máximo de 60 sesiones, cinco días a la semana, durante un máximo de 12 semanas. Por lo tanto, el régimen de tratamiento es muy costoso y más largo que las 10 sesiones informadas por Robbins et al.

Indicaciones aprobadas de la terapia con oxígeno hiperbárico

Existe un registro internacional de pacientes tratados con oxígeno hiperbárico [14]. Muestra el número de pacientes que recibieron tratamiento con oxígeno hiperbárico en las instalaciones participantes y los divide entre aquellos tratados para indicaciones "aprobadas" y "no aprobadas" según la Undersea and Hyperbaric Medical Society. A estas últimas se las denomina de manera optimista "indicaciones emergentes" para el tratamiento con oxígeno hiperbárico. En el momento de la última publicación de los datos del registro (publicación preliminar el 20 de octubre de 2023), 9.726 pacientes habían recibido tratamiento con oxígeno hiperbárico, de los cuales 378 (3,9 %) personas fueron tratadas para 45 "indicaciones emergentes" (es decir, para indicaciones no aprobadas) [14].

Treinta y dos instalaciones en Australia, EE UU y el Reino Unido han ingresado datos en el registro. Veinticuatro (incluidas cinco en el Reino Unido) han ingresado datos para indicaciones no aprobadas, lo que significa que ocho cámaras que contribuyeron datos (incluidas tres en el Reino Unido), no han tratado ninguna enfermedad no aprobada.

La Midlands Diving Chamber sobresale en el Reino Unido. Trató a 152 pacientes para indicaciones no aprobadas de un total de 171 (89 %). Tres instalaciones del Reino Unido solo trataron pacientes con indicaciones aprobadas y las otras cuatro instalaciones del Reino Unido que ingresaron datos trataron a entre cuatro y seis pacientes sin que las indicaciones estuvieran aprobadas. Por ejemplo, el Centro de Investigación de Enfermedades del Buceo en Plymouth trató a cuatro de un total de 109 pacientes (4 %) con indicaciones no aprobadas. La cámara del Hospital Whipps Cross de Londres trató a seis de 131 pacientes (5 %) con indicaciones no aprobadas. Las consultas telefónicas realizadas por uno de nosotros (PW) sugieren que, en estas cuatro instalaciones del Reino Unido que trataron a un número reducido de pacientes cuando la indicación no estaba aprobada, las razones por las que las enfermedades no estaban incluidas en las indicaciones aprobadas eran dudosas y se relacionaban con la subcategorización.

La Midlands Diving Chamber también es un caso atípico entre los que están registrados a nivel global, cuenta con un total de 32 instalaciones ubicadas en el Reino Unido, Australia y EE UU

y trató el mayor número absoluto de pacientes (n = 152) y la mayor proporción de casos (89 %) en los que la indicación de oxígeno hiperbárico no estaba aprobada. El centro que trató el segundo mayor número de pacientes con indicaciones no aprobadas para oxígeno hiperbárico fue el Centro Médico Dartmouth-Hitchcock en EE UU (74 de 1.118, 6,6 %). Midlands Diving Chamber sobresale por contribuir con una pequeña proporción de los pacientes que reciben tratamiento para indicaciones aprobadas (solo 19 de 9.348, 0,2%) y, al mismo tiempo, contribuye con dos quintas partes del total global (152 de 378, 40,2%), de todos los pacientes que aparecen con registro de terapia de oxígeno hiperbárico suministrada para indicaciones no aprobadas.

La covid prolongada (denominada “síndrome post-covid” en el registro), aportó el mayor número de pacientes que recibieron tratamiento hiperbárico para indicaciones no aprobadas (149 de 378, 39,4%). El número de pacientes tratados por covid prolongada fue mayor que el total que recibió este tratamiento para las siguientes seis indicaciones no aprobadas más frecuentes combinadas. La Midlands Diving Chamber proporcionó tratamiento con oxígeno hiperbárico a 141 de los 149 (94,6%) pacientes con covid prolongada del registro global.

Un médico de alto nivel de un centro del Reino Unido incluido en el registro nos dijo que intentaron tratar a tres pacientes con covid prolongada después de la publicación de Robbins et al., pero no les impresionó y lo abandonaron. Un médico de alto nivel de otra instalación hiperbárica del Reino Unido nos dijo que su establecimiento había utilizado oxígeno hiperbárico para tratar a pacientes remitidos por consultores del NHS por afecciones que se encontraban marginalmente fuera de las indicaciones aprobadas, mientras que el uso que hizo la Midlands Diving Chamber para covid prolongada “*se encuentra bastante fuera de las indicaciones aprobadas*”.

El uso de oxígeno hiperbárico por parte de la Midlands Diving Chamber para tratar a un gran número de pacientes con covid prolongada ha sesgado por completo los datos del registro internacional y ha proporcionado a la Midlands Diving Chamber una cantidad significativa de ingresos.

La Midlands Diving Chamber cuenta con una cámara multiplaza que se puede utilizar para tratar hasta nueve pacientes simultáneamente. Cada paciente paga £200 por cada sesión de tratamiento con oxígeno hiperbárico de 90 minutos. Aunque los pacientes mencionados en el artículo de Robbins et al. recibieron diez sesiones de tratamiento con oxígeno hiperbárico (por un valor de £2.000), la Midlands Diving Chamber ofrece a los pacientes privados con covid prolongado hasta 60 sesiones de oxígeno hiperbárico durante 12 semanas de tratamiento, cinco días a la semana, de lunes a viernes (con un coste de hasta £12.000).

La Midlands Diving Chamber Ltd y el Diving Chamber Treatment Trust

La Midlands Diving Chamber Ltd inició esta investigación en septiembre de 2022, su sitio web indicó que una organización benéfica asociada, el Diving Chamber Treatment Trust, había financiado su investigación sobre el tratamiento con oxígeno hiperbárico para tratar la covid prolongada. La Midlands Diving Chamber recopiló todos los datos y obtuvo beneficios

económicos de su publicación. Por eso es importante analizar a la empresa, en particular porque uno de sus asociados es un médico que fue eliminado del Registro Médico del Reino Unido por mala conducta que estuvo motivada por asuntos económicos y puso en riesgo a los pacientes.

La Midlands Diving Chamber Ltd (número de empresa 06505086), se constituyó el 15 de febrero de 2008. En ese momento, la empresa tenía 99 acciones: 50 propiedad del Dr. Jules (Julian) Eden y 49 propiedad del Sr. Simon John Wilson. Ambos fueron nombrados directores el 15 de febrero de 2008. El Dr. Eden dimitió como director el 18 de junio de 2018 y Simon John Wilson sigue siendo el único director de la empresa.

El Dr. Eden y el Sr. Wilson han sido directores de otras empresas del Reino Unido. Ambos fueron directores de la London Diving Chamber Ltd (número de empresa 05132807). Los detalles de las 199 acciones asignadas muestran que el 1 de marzo de 2005, el Dr. Eden poseía 159 acciones y el Sr. Wilson 40. El Dr. Eden también renunció a su puesto de director de London Diving Chamber Ltd el 18 de junio de 2018, dejando al Sr. Wilson como único director.

No sabemos si el Dr. Eden, al renunciar, vendió sus acciones en las dos empresas.

El Diving Chamber Treatment Trust (número de organización benéfica 1139049) tiene dos fideicomisarios: el Dr. Julian (Jules) Eden y el Sr. Simon Wilson. Los datos de contacto de la organización benéfica corresponden a la dirección particular del Dr. Eden.

Según el sitio web de la Comisión Filantrópica (Charity Commission), los objetivos de la organización benéfica incluyen el tratamiento de accidentes cerebrovasculares, parálisis cerebral, autismo, lesión cerebral postraumática y artritis reumatoide. Ninguna de estas enfermedades figura en la lista de indicaciones aprobadas por la Sociedad Médica Submarina e Hiperbárica (Undersea and Hyperbaric Medical Society) para el uso de oxígeno hiperbárico [13].

En 2007, tras las quejas presentadas ante el Consejo Médico General (GMC) y en un programa de radio de la BBC sobre el Dr. Eden, el GMC lo suspendió del Registro Médico del Reino Unido por haber recetado grandes cantidades de medicamentos peligrosos y adictivos a través de Internet. Eden admitió varios cargos, entre ellos el de recetar 60 sedantes a un chico de 16 años con tendencias suicidas, a pesar de su historial de autolesiones y atención psiquiátrica [15,16]. En ese momento, Eden trabajaba en una cámara de recompresión en el Hospital St. John and Elizabeth (un hospital privado de Londres). Esa cámara ya se ha cerrado.

Mientras estuvo suspendido, el Dr. Eden continuó recetando medicamentos ilegalmente y, consecuentemente fue eliminado del Registro Médico en 2009 [17]. Desde entonces, no ha trabajado como médico en el Reino Unido. El panel del GMC que eliminó a Eden del Registro Médico registró que “*el panel encontró que [Eden] era evasivo, poco fiable y, a veces, no se le podía creer*” [18]. Además, el presidente del panel dijo que “*lo que hacía Eden de contratar a médicos polacos para trabajar*

para su empresa en línea e-med puso en peligro la seguridad del paciente” [18]. En su audiencia en el GMC, se informó que Eden había dicho a un oficial de policía que “*ante todo era buceador*” y que “*Internet era una actividad secundaria para ganar dinero fácil*” [17]. En 2009, Eden le dijo al panel que ahora trabaja principalmente en la “*administración de asuntos de buceo*” [17].

Después de que lo eliminaran del registro médico del Reino Unido, Eden creó una empresa, que registró en un apartamento en Rumania y empleaba a médicos rumanos para recetar medicamentos a pacientes sin pasar por una consulta previa. Los medicamentos se enviaban por correo a los pacientes en el Reino Unido. Esto hizo que Eden se convirtiera en protagonista del programa de la BBC, Panorama, emitido el 6 de agosto de 2018 [18].

El hecho de que el Dr. Eden renunciara a su cargo de director, tanto de la Midlands Diving Chamber Ltd como de la London Diving Chamber Ltd, el 18 de junio de 2018, poco antes de que se emitiera Panorama el 6 de agosto de 2018, puede deberse a que el personal de la BBC ya lo había entrevistado y él sabía que el programa de televisión se emitiría y sería crítico con su conducta.

La última inspección de la Midlands Diving Chamber por parte de la Care Quality Commission (Comisión de Calidad de la Atención), fue en diciembre de 2017. El informe dice: “*Regulamos este servicio, pero actualmente no tenemos la obligación legal de evaluarlo*” [19]. Del informe se desprende claramente que la Care Quality Commission no se pronuncia sobre si la Midlands Diving Chamber ofrece tratamientos beneficiosos para los pacientes. Por su parte, la Midlands Diving Chamber ha dicho a sus posibles pacientes privados que solicitan tratamiento con oxígeno hiperbárico para covid prolongado que es una de las ocho únicas cámaras reguladas del país, lo que comprensiblemente podría lograr que los pacientes creyeran, erróneamente, que el tratamiento en sí está aprobado oficialmente. (La referencia a ocho cámaras reguladas en el país presumiblemente se refiere al número que hay en Inglaterra y no en todo el Reino Unido.)

Según el programa Panorama, el Dr. Eden ha calificado a la Care Quality Commission de “*idiotas*” y ha dicho que estaba harto de los organismos reguladores y sus normas de auditoría [18].

Regulación de las cámaras hiperbáricas en el Reino Unido

La autoridad de salud no regula la mayoría de las cámaras hiperbáricas del Reino Unido. La Autoridad Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (*Medicines and Healthcare products Regulatory Authority o MHRA*) solo clasifica a la cámara hiperbárica como dispositivo médico cuando la utiliza un profesional sanitario. La Care Quality Commission solo exige que las instalaciones que proporcionan oxígeno hiperbárico se registren cuando un profesional sanitario aplica el tratamiento. Consecuentemente, en el Reino Unido hay muchas organizaciones comerciales que proporcionan oxígeno hiperbárico a personas con enfermedades graves para las que no hay evidencia de que el oxígeno hiperbárico aporte beneficios. Por ejemplo, encontramos una tienda de tatuajes que ofrecía oxígeno hiperbárico para el tratamiento del cáncer. Cuando

preguntamos el tipo de cánceres que se beneficiaban del tratamiento, nos informaron que ayuda en todos los tipos de cáncer. No hay ninguna evidencia de que sea así.

Solo la Autoridad de Normas Publicitarias (*Advertising Standards Authority*) toma medidas cuando las instalaciones hiperbáricas anuncian una intervención para indicaciones no probadas. El 15 de noviembre de 2023, la Autoridad dictaminó que Nimaya Mindstation Ltd no debía “*afirmar ni dar a entender que la terapia con oxígeno hiperbárico podría tratar la covid prolongada*” [20]. Nimaya había ofrecido dos publicaciones para respaldar la afirmación de que el oxígeno hiperbárico era eficaz. Un estudio fue la publicación de Robbins et al. [2], sobre la que la Autoridad dictaminó “*debido a que el número de participantes en el estudio era pequeño, no había un grupo control y no estaba cegado, consideramos que no cumplía con el estándar de evidencia que esperábamos ver. Además, no hubo seguimiento para evaluar si alguna de las mejores medidas después de HBOT se mantuvo o no. Consideramos que el estudio era insuficiente para fundamentar las afirmaciones que se hacían en los anuncios*” [20]. La decisión de la Autoridad de Normas Publicitarias sobre el mérito científico del artículo de Robbins et al. coincide con nuestra opinión.

Investigaciones posteriores sobre el oxígeno hiperbárico para la covid prolongada

Intentar justificar una experimentación poco ética con hallazgos posteriores no es aceptable.

A la publicación de Robbins et al. le han seguido otras publicaciones sobre el uso del oxígeno hiperbárico en la covid prolongada.

Una revisión sistemática reciente sobre los efectos de la terapia con oxígeno hiperbárico en la covid prolongada identificó “*estudios en humanos y artículos de investigación*” (no evaluaciones de servicios) [21]. Encontró un informe de caso, cinco estudios en grupos de pacientes que fueron evaluados antes y después de la intervención (incluido el artículo de Robbins et al. de 2021, que fue el primero de todas las publicaciones), un informe de seguridad de un ensayo controlado aleatorizado y tres informes completos de ECA. Todos ellos se reconocen y describen como “*investigación pionera*” [21].

Observamos que los autores de la revisión sistemática reconocieron la publicación de Robbins et al. como investigación en lugar de “*evaluación del desarrollo de un servicio*”.

La revisión sistemática criticó duramente los sesgos que implica el diseño “*antes y después*”, como describimos anteriormente [21]. Un ensayo controlado aleatorio actualmente en curso anunció un informe de seguridad provisional de los 20 participantes reclutados, quienes se ha documentado que experimentaron 31 eventos adversos, que afectaron al 60% de los participantes en la investigación, aunque ninguno fue grave [21].

La revisión sistemática informó que tres ECA mostraron efectos beneficiosos del oxígeno hiperbárico en pacientes con covid

prolongada [21], pero los tres eran de los mismos investigadores y los dos ensayos que se informaron más tarde fueron análisis de subgrupos sobre algunos de los pacientes informados en la primera publicación, que incluyó a 73 pacientes [22]. Esta investigación es de un grupo que también ha informado efectos beneficiosos del oxígeno hiperbárico para tratar a pacientes con fibromialgia, síndrome posconmocional años después de una lesión cerebral traumática, pacientes post accidente cerebrovascular años después del accidente cerebrovascular, enfermedad de Alzheimer y envejecimiento, disfunción eréctil, recuperación de recuerdos reprimidos, veteranos con trastorno de stress post traumático resistente al tratamiento, trastorno del espectro autista y niños con trastornos del comportamiento de varias etiologías [23]. Ninguna de estas enfermedades está en la lista vigente de indicaciones de la Sociedad Médica Hiperbárica y Submarina (*Undersea and Hyperbaric Medical Society*) que se pueden tratar con oxígeno hiperbárico [13]. Esa instalación hiperbárica trata actualmente a más de 200 pacientes por día y el jefe de departamento afirma que el tratamiento "revierte el envejecimiento" [24].

En cambio, D'Hoore y sus colegas informaron recientemente en la Sociedad Europea Submarina y Baromédica (*European Undersea and Baromedical Society*) sobre "Efectos de la terapia con oxígeno a alta presión en los síntomas y las capacidades cognitivas de los pacientes con covid prolongado: un ensayo prospectivo, doble ciego y controlado con placebo (Effects of high-pressure oxygen therapy on symptoms and cognitive capacities in Long-covid patients (pacientes con covid prolongado): a placebo controlled, prospective, double-blind trial)" [25] los autores concluyeron que en un ensayo con 104 pacientes, "no pudieron mostrar un efecto significativo de diferentes niveles de respiración de oxígeno (0,21, 1 o 2,5 ATA) en una cámara de presión" [25].

Conclusión

Creemos que la MHRA debería haber reconocido que el informe publicado en 2021 por Robbins et al. era la descripción oportunista de un ensayo clínico poco ético de un procedimiento médico intervencionista no probado que planteaba graves riesgos. No tenía la aprobación ética adecuada. Los pacientes no dieron su consentimiento informado porque no sabían que eran, en realidad, "conejiillos de indias" en el primer ensayo clínico de oxígeno hiperbárico para tratar covid prolongado.

Creemos que la MHRA debería haber tomado en serio el hecho de que los altos funcionarios de UHCW informaron erróneamente al regulador de que existía evidencia previa de la utilidad clínica del oxígeno hiperbárico para el tratamiento de covid prolongado, cuando eso era falso.

Clinical Medicine debería retractarse del artículo de Robbins et al. porque no hubo aprobación ética y porque los datos informados no son confiables. La ausencia de un diseño con control ciego hace que los datos publicados no sean confiables, tanto por el riesgo de un efecto placebo de tamaño desconocido como porque las evaluaciones de los pacientes fueron realizadas por el mismo médico que proporcionó el tratamiento.

El riesgo de sesgo del tratante es particularmente importante porque la Midlands Diving Chamber está vendiendo un costoso tratamiento con oxígeno hiperbárico para covid prolongado a un

gran número de pacientes privados. Al hacerlo, la Midlands Diving Chamber se distingue de las actividades que se realizan en otras instalaciones hiperbáricas, tanto en el Reino Unido como a nivel internacional.

Nos preocupa que la actividad de la Midland Diving Chamber sea aberrante, ya que el centro y su organización benéfica están estrechamente asociados con el Dr. Julian (Jules) Eden, que fue dado de baja del registro médico por mala conducta reiterada, y que más recientemente ha sido objeto de un programa de televisión crítico. Nos preocupa que la Comisión de Beneficencia (*Charity Commission*) permita que el Dr. Eden sea fideicomisario de una organización benéfica médica.

Se trata de un escándalo de investigación. Teniendo en cuenta la importancia de la integridad en las Buenas Prácticas Clínicas, nos sorprende que tantos médicos de UHCW se hayan visto involucrados en esta empresa y esperamos que estén dispuestos a dar una explicación de su participación y a actuar en consecuencia.

Referencias

1. Letter dated 25 January 2024 from Iain Adams (Complaints Support Manager of HRA) to Peter Wilmshurst.
2. Robbins T, Gonevski M, Clark C, et al. Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of long COVID: early evaluation of a highly promising intervention. *Clin Med* 2021;21(6):e629-32.
3. Pappworth MH. Human Guinea Pigs: Experimentation on Man. Published by Routledge and Kegan Paul. 1967. ISBN 978-0-8070-2191-0.
4. Bennett MH. Hyperbaric medicine and the placebo effect. *Diving Hyperb Med* 2014;44(4):235-40. PMID: 25596837.
5. Mitchell SJ, Bennett MH. Unestablished indications for hyperbaric oxygen therapy. *Diving Hyperb Med* 2014;44(4):228-34. PMID: 25596836.
6. <https://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html> (accessed 11 October 2024)
7. Leach RM, Rees PJ, Wilmshurst P. ABC of oxygen: hyperbaric oxygen therapy. *BMJ* 1998;317:1140-3.
8. Wilmshurst P, Bewley S, Murray P. Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of long COVID. *Clin Med* 2023;23:99-100. doi: 10.7861/clinmed.Let.23.1.2
9. Letter dated 9 February 2023 from Head of Research & Development at UHCW (name redacted) to Complaints Support Manager at HRA (name redacted).
10. Letter dated 8 February 2023 from Professor Andrew Hardy (Chief Executive of UHCW) to Peter Wilmshurst.
11. Email dated 23 October 2023 from Peter Wilmshurst to Tom Lucas (Operations Manager of HRA).
12. <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-reported-sars-cov-2-deaths-in-england/covid-19-confirmed-deaths-in-england-to-31-december-2021-report> (accessed 11 October 2024)
13. Undersea and Hyperbaric Medical Society. Indications for hyperbaric oxygen therapy indications. <https://www.uhms.org/resources/featured-resources/hbo-indications.html> (accesses 11 October 2024)
14. Tanaka H, Rees JR, Zhang Z, et al. Emerging indications for hyperbaric oxygen treatment: registry cohort study. *Interact J Med Res* 2024;13:e53821. DOI: 10.2196/53821. PMID: 39078624. PMID: 11372337.
15. Internet drug GP suspended by GMC <http://news.bbc.co.uk/1/hi/health/6380135.stm> (accessed 11 October 2024)
16. Dyer O. Internet doctor put patients at risk, GMC is told. *BMJ* 2007;334:334.

- doi:10.1136/bmj.39126.537025.DB <https://www.bmj.com/content/334/7589/334.2?sso> (accessed 11 October 2024)
17. Internet doctor who prescribed drugs while suspended is struck off. Daily Mail 9 September 2009. <https://www.dailymail.co.uk/news/article-1211037/Internet-doctor-prescribed-drugs-suspended-struck-off.html> (accessed 11 October 2024)
 18. Kirkland F. Safety concerns over websites selling prescription drugs. <https://www.bbc.co.uk/news/health-45084555> (accessed 11 October 2024)
 19. Care Quality Commission. Midlands Diving Chamber Quality Report <https://api.cqc.org.uk/public/v1/reports/8718e305-a448-4d1a-824e-b74c44e7b656?20210117194415> (accessed 11 October 2024)
 20. ASA ruling on Nimaya Mindstation Ltd. <https://www.asa.org.uk/rulings/nimaya-mindstation-ltd-A23-1199223.html> (accessed 11 October 2024)
 21. Wu B-Q, Liu D-Y, Shen T-C, et al. Effects of hyperbaric oxygen therapy on Long COVID: a systematic review. *Life* 2024;14:438. doi: 10.3390/life14040438. PMID: 38672710. PMCID: PMC11051078.
 22. Hadanny A, Zilberman-Itskovich S, Catalogna M, Sasson E, et al. Hyperbaric oxygen therapy improves neurocognitive functions and symptoms of post-COVID condition: randomized controlled trial. *Sci. Rep.* 2022;12:11252. doi: 10.1038/s41598-022-15565-0. PMID: 35821512. PMCID: PMC9276805.
 23. Professor Shai Efrati. <https://english.tau.ac.il/profile/efratis> (accessed 11 October 2024)
 24. Nathan Jeffay. Israeli doctor claims to ‘reverse’ aging with pure oxygen treatment study. *The Times of Israel*. 15 July 2020. <https://www.timesofisrael.com/israeli-doctor-claims-to-reverse-aging-with-pure-oxygen-treatment-study/> (accessed 11 October 2024)
 25. D’Hoore L, Germonpre P, Rinia B, Caeyers L, Stevens N, Balestra C. Effects of high-pressure oxygen therapy on symptoms and cognitive capacities in Long-COVID patients: a placebo-controlled, prospective, double-blind trial. Abstract present at 42th EUBS annual scientific meeting in September 2024 (full report has not been published)

Ensayos Clínicos y Ética

La Declaración de Helsinki 2024 introduce cambios clave en respuesta a los desafíos contemporáneos, aunque deja áreas críticas sin resolver

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos y Ética 2025; 28 (1)

Tags: Declaración de Helsinki, Investigación Médica, Placebo, Población vulnerable, Protección del ser humano, Acceso post ensayo, Autonomía del Paciente, Comité de ética, Comité de revisión, Estudio Clínico, Ética y consentimiento informado, Evaluación de riesgos.

La octava versión revisada de la Declaración de Helsinki (1) fue aprobada por unanimidad y adoptada en la 75a Asamblea General de la Asociación Médica Mundial (AMM) en Helsinki, Finlandia, el 19 octubre de 2024. La revisión y modificación fue un proceso extenso dirigido por un grupo de trabajo de la AMM con representantes de 19 países que empezó en 2022 y ocurrió en varias etapas e involucró a múltiples actores de la comunidad bioética global y expertos en derecho, medicina y salud pública (Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud, Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas -CIOMS-, Comités de ética y reguladores de países como Bolivia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Nicaragua, Paraguay, Perú y Trinidad y Tobago fueron apoyados por la OPS en la adopción de principios éticos). Investigadores de la Universidad de Oxford, la Universidad de Ghana, la Universidad de California en San Francisco y la Harvard Medical School participaron en la discusión y se realizaron dos periodos de consulta pública y ocho reuniones regionales en diferentes partes del mundo, donde se recogieron opiniones de científicos, reguladores, pacientes y organizaciones de la sociedad civil.

Sobre la nueva versión de la Declaración de Helsinki 2024, Salud y fármacos destaca:

1. **Enfoque centrado en los participantes:** Se promueve la participación activa de los individuos en la investigación considerando sus valores y necesidades, lo que se refleja en

el cambio de “sujetos” a “participantes” como cocreadores en investigación.

2. **Ética en emergencias de salud pública:** La declaración establece que los principios éticos deben mantenerse incluso en contextos de crisis como pandemias, evitando el uso indebido de intervenciones no probadas.
3. **Inclusión y equidad:** Se abordan las desigualdades estructurales en la investigación médica, exigiendo una distribución justa de riesgos y beneficios y garantizando la participación de las poblaciones tradicionalmente excluidas.
4. **Integridad y transparencia:** Se introduce la obligación de asegurar la integridad científica, prevenir la mala conducta en la investigación y garantizar la publicación oportuna de los resultados de ensayos clínicos.
5. **Sostenibilidad y protección ambiental:** Se reconoce la necesidad de minimizar el impacto ambiental de la investigación médica y garantizar prácticas sostenibles.
6. **Mayor responsabilidad de los comités de ética:** Se refuerza la independencia y los recursos de los comités de ética en investigación, asegurando una supervisión más rigurosa.
7. **Necesidad de mejorar los requisitos de consentimiento para el uso de datos personales.** El consentimiento libre e informado para recopilar, procesar, almacenar y hacer uso secundario previsible de materiales y datos biológicos, así como para aprobar el uso de dicha información en bases de datos, debe estar detalladamente descrito en los protocolos y

evaluado por los comités de ética, de acuerdo con el contexto de cada país.

8. **Falta de regulación para voluntarios sanos:** La Declaración sigue sin establecer salvaguardas adecuadas para personas que participan en ensayos clínicos sin beneficios directos, lo que podría facilitar su explotación.
9. **Débil enfoque en Inteligencia Artificial (IA):** A pesar del creciente uso de IA en la investigación médica, la Declaración no proporciona directrices claras sobre privacidad de datos, sesgos algorítmicos ni supervisión ética por lo que futuras revisiones o notas de clarificación deben extremar las medidas de protección para participantes frente al potencial de la IA.
10. **Aplicabilidad limitada en contextos nacionales:** En países con normativas avanzadas como India y la UE, la Declaración de Helsinki podría ser menos influyente debido a regulaciones más detalladas y específicas.
11. **Transparencia en ensayos clínicos sin mecanismos de aplicación claros:** Aunque se reconoce la importancia de publicar los resultados de ensayos clínicos, no se establecen sanciones concretas para investigadores que incumplan esta obligación.
12. **Qué se investiga, Cómo se investiga, y Cómo se protege a los participantes en ensayos clínicos financiados por la industria.** Sin menoscabar los aspectos positivos de la declaración, cabe destacar que no se incluyen mecanismos para abordar problemas que surgen cuando la industria farmacéutica patrocina los protocolos de investigación, a pesar de que hay evidencia, procedente de diversos países, de que esos protocolos no siempre tienen valor social (por ejemplo por falta de pertinencia, o porque el producto no se va a comercializar en el mercado en el que se investiga o se venderá a precios inasequibles) [2] ni valor científico (diseños inadecuados de los ensayos clínicos y sesgos de publicación) [3]; además el sistema de protección de los participantes es deficiente (comités de ética en investigación sin recursos para evaluar los protocolos de la industria ni monitorear la implementación de los ensayos, reclutamiento por parte de médicos tratantes y consentimientos informados complicados y difíciles de entender, incluso por los mismos comités de ética en investigación) [4], entre otros.

Frente a esta nueva declaración han surgido críticas mayoritariamente positivas:

Resneck JS, líder del grupo de trabajo, explicó en *"Revisiones a la Declaración de Helsinki en su 60º aniversario"* [5] cómo el proceso de revisión duró 30 meses e incluyó consultas globales y pese a las tensiones inherentes a la bioética, se destacó el logro de considerar la justicia distributiva en la investigación médica, de fortalecer el rol de los comités de ética, exigir transparencia en los ensayos clínicos, promover un lenguaje más inclusivo y la relevancia de la responsabilidad compartida entre médicos e investigadores. Por otra parte, se reconoce en el artículo una falta de referencia adecuada a los requisitos de consentimiento y de protecciones para los participantes dado el uso creciente y los riesgos asociados al uso de los datos

personales almacenados una vez se han concluido los ensayos, especialmente dado el creciente uso de la inteligencia artificial, el aprendizaje automático, la recopilación de datos genéticos, la capacidad de reidentificar datos anonimizados y el uso indebido de estos datos con fines comerciales y políticos.

Carla Sáenz y Sarah Carracedo [6] destacan la importancia de la revisión 2024 para reforzar el compromiso con la ética en la investigación en América Latina y el Caribe, y explican cómo la pandemia de covid-19 mostró la necesidad de marcos éticos sólidos y la adopción de estándares internacionales para facilitar investigaciones de alto impacto; también resaltan las nuevas adiciones que consideran clave, como el énfasis en emergencias de salud pública, la integridad en la investigación y la inclusión significativa de comunidades.

Public Health & Policy Ethics [7] enfatiza el respeto por la autonomía individual a través del consentimiento informado, resalta el reemplazo del término "sujetos" por "participantes" para indicar que son colaboradores en las investigaciones, destaca la inclusión responsable de poblaciones vulnerables con salvaguardas adicionales y la importancia de adherirse a los principios éticos durante las emergencias de salud pública.

Reis AA et al [8], resaltan la importancia de mantener estándares éticos en tiempos de crisis como pandemias, de considerar la sostenibilidad ambiental en la investigación, de fortalecer la supervisión ética con mayores recursos para comités de ética en investigación y exalta la necesidad de evitar la mala conducta en la investigación y mejorar la integridad científica.

O'Grady, Cathleen [9] considera que esta revisión es una de las más significativas desde 1964, destaca la necesidad de proteger a los voluntarios sanos que participan en la investigación y refuerza la idea de que la investigación médica debe considerar las inequidades estructurales.

Hernández Merino, A [10] menciona que la revisión de 2024 de la Declaración de Helsinki busca asegurar que los derechos e intereses de los participantes humanos sean respetados y que la investigación se realice con el máximo rigor ético, enfatiza la importancia de mantener la integridad y transparencia en la investigación biomédica y destaca la mayor protección para poblaciones vulnerables, el incremento de la transparencia de los ensayos clínicos, y los compromisos más sólidos con la justicia y equidad en la investigación.

Rodríguez Puga, R. [11] reconoce la actualización de la Declaración de Helsinki 2024 como un avance significativo en la ética y protección de la investigación médica, reflejando el compromiso continuo de la comunidad científica y médica en fortalecer los principios éticos que guían la investigación médica con participantes humanos, asegurando la protección de sus derechos y la integridad de los estudios. Destaca el refuerzo de la protección para poblaciones vulnerables, el mayor énfasis en la transparencia de los ensayos clínicos, y los compromisos más firmes con la justicia y la equidad en la investigación.

En el artículo "La Revisión de 2024 de la Declaración de Helsinki: Ética Moderna para la Investigación Médica" de JAMA [12], se analizan las actualizaciones clave de la

Declaración de Helsinki 2024, enfocándose en su evolución histórica y en los desafíos contemporáneos en la ética médica. Los autores destacan la importancia de la inclusión equitativa en la investigación, la necesidad de evitar la exclusión de poblaciones marginadas, la responsabilidad compartida entre investigadores y comités de ética para garantizar la implementación de principios éticos, la necesidad de una gestión ética de datos en la era de la Inteligencia Artificial (IA) y la investigación biomédica global. Se concluye que la revisión de 2024 es un esfuerzo por modernizar la ética en la investigación médica, pero requiere ajustes adicionales para su implementación efectiva.

Bompart, François et al. [13] critican la falta de atención a los voluntarios sanos en la nueva Declaración 2024 porque el documento no proporciona directrices específicas para este grupo, a pesar de su papel crucial en estudios de fase 1; sin embargo, mencionan que las reglas éticas se aplican tanto a pacientes como a voluntarios sanos. Los autores proponen un marco ético diferenciado para voluntarios sanos, considerando que no obtienen beneficios directos de los ensayos, mayor regulación sobre la compensación económica para evitar la explotación de voluntarios y la inclusión de consideraciones sobre la vulnerabilidad socioeconómica de quienes participan solo por incentivos financieros. Concluyen que la Declaración de Helsinki 2024 no aborda adecuadamente las necesidades éticas específicas de los voluntarios sanos, dejando un vacío regulatorio importante.

En el artículo: "Ética de la IA en la Investigación Médica: La Declaración de Helsinki 2024" [14], se resaltan las lagunas en la regulación de la IA mencionando la necesidad de una gestión ética de datos porque no se aborda en profundidad el impacto de la IA en la toma de decisiones médicas. Los autores reconocen el impacto de la IA en la sostenibilidad ambiental y en la inclusión de grupos subrepresentados; sin embargo, esta Declaración no cubre adecuadamente sesgos algorítmicos, privacidad de datos ni la supervisión ética del uso de IA en ensayos clínicos. Se concluye que es necesario un marco regulador más claro para la IA en la investigación médica porque la falta de directrices concretas sobre IA deja abierta la puerta a futuros dilemas éticos en la investigación biomédica.

Chodankar et al [15] argumentan que, aunque la Declaración de Helsinki 2024 introduce mejoras significativas y sigue siendo una referencia ética global, su impacto real en la práctica clínica es limitado debido a la existencia de regulaciones nacionales más detalladas. Se destaca el refuerzo en la independencia de los comités de ética, la importancia del consentimiento informado en biobancos, se reconoce la necesidad de inclusión equitativa en ensayos clínicos y advierten que no se resuelven preocupaciones sobre la privacidad de datos y los conflictos de interés. Cuestionan si la Declaración sigue siendo relevante frente a normativas locales más específicas, como las de India y la Unión Europea.

Silverman [16] resalta un cambio clave en la Declaración de Helsinki 2024: "los investigadores ahora tienen la obligación explícita de publicar los resultados de los ensayos clínicos de manera oportuna". Denota que los investigadores son responsables de la divulgación pública de los resultados, llama la atención sobre la falta de un estándar universal de

"oportunidad" que genera incertidumbre en la aplicación de esta norma, señala que la FDA ha sido lenta en hacer cumplir las regulaciones de transparencia, permitiendo retrasos de hasta tres años en la publicación de ensayos y concluye que la inclusión de la transparencia en la Declaración de Helsinki 2024 es un avance positivo, pero la falta de un mecanismo de aplicación claro podría limitar su impacto real.

Bierer, B [17] celebra esta revisión como un reflejo de los desafíos éticos contemporáneos, incluyendo la equidad en la investigación y la colaboración con comunidades locales, pero percibe que su implementación práctica sigue siendo un reto. Reconoce la importancia de la inclusión responsable de grupos históricamente marginados, enfatiza en la necesidad de una ética de la investigación interdisciplinaria en un mundo cada vez más globalizado.

Conclusión: La Declaración de Helsinki 2024 es un paso adelante en la modernización de la ética de la investigación médica, pero deja varias áreas críticas sin resolver. Para que tenga un impacto real, será necesario reforzar su aplicación, actualizar sus disposiciones sobre IA y voluntarios sanos, y definir mecanismos más efectivos para garantizar la transparencia en la publicación de ensayos clínicos.

Referencias

1. Declaración de Helsinki de la AMM: Principios éticos para las investigaciones médicas con participantes humanos, octubre, 2024. <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
2. Homedes N, Ugalde A. Ensayos clínicos en América Latina: Implicancias para la sustentabilidad y seguridad de los mercados farmacéuticos y el bienestar de los sujetos. *Salud Colectiva*, 2016;12 (3):317-345
3. Ioannidis J P A. Clinical trials: what a waste *BMJ* 2014; 349 :g7089 doi:10.1136/bmj.g7089
4. Estudios de Comités de Ética en Investigación de América Latina. <https://www.saludyfarmacos.org/publicaciones/informes/>
5. Resneck JS. Revisions to the Declaration of Helsinki on Its 60th Anniversary: A Modernized Set of Ethical Principles to Promote and Ensure Respect for Participants in a Rapidly Innovating Medical Research Ecosystem. *JAMA*. 2025;333(1):15–17. doi:10.1001/jama.2024.21902. <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2825289>
6. Saenz, Carla; Carracedo, Sarah. The revision of the Declaration of Helsinki viewed from the Americas – Paving the way to better research. *JAMA*. 2025;333(1):24-25. doi:10.1001/jama.2024.22270 <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2825285>
7. Firth, Shannon. Informed consent, inclusion prioritized in revised ethics for human trials. *Public Health & Policy Ethics*, MedPage. October 19, 2024. <https://www.medpagetoday.com/publichealthpolicy/ethics/112478>
8. Reis AA, Upshur R, Moodley K. Future-Proofing Research Ethics—Key Revisions of the Declaration of Helsinki 2024. *JAMA*. 2025;333(1):20–21. doi:10.1001/jama.2024.22254 <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2825286>
9. O'Grady, Cathleen. Key global bioethics guidelines get dramatic update. Revised Declaration of Helsinki stresses need for equity, protection of vulnerable groups, and research integrity <https://www.science.org/content/article/key-global-bioethics-guidelines-get-dramatic-update>
10. Hernández Merino, A. Declaración de Helsinki: Principios éticos de la investigación médica con seres humanos. Revisión de 2024. *Revista Pediatría de Atención Primaria*, 26(104), 439-443. <https://www.pap.es/articulo/14260/declaracion-de-helsinki->

- [principios-eticos-de-la-investigacion-medica-con-seres-humanos-revision-de-2024](#)
11. Rodríguez Puga, R. Actualización de la Declaración de Helsinki, avances en ética y protección de la investigación médica. 2025. Revista Cubana de Medicina Militar, 54(1), e025076247. <https://revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/76247>
 12. Bibbins-Domingo K, Brubaker L, Curfman G. The 2024 Revision to the Declaration of Helsinki: Modern Ethics for Medical Research. JAMA. 2025;333(1):30–31. doi:10.1001/jama.2024.22530. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2825292>
 13. Bompard, François et al. Declaration of Helsinki's missed opportunity for healthy volunteer trials. The Lancet, Volume 404, Issue 10467, 2047 – 2048. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39580195/>
 14. Ribeiro Junior, Howard Lopes. AI ethics in medical research: the 2024 Declaration of Helsinki. The Lancet, Volume 404, Issue 10467, 2048 – 2049. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(24\)02376-6/fulltext?dgcid=raven_jbs_etoc_email](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(24)02376-6/fulltext?dgcid=raven_jbs_etoc_email)
 15. Chodankar, Deepa; Bhatt, Arun; Davis, Sanish. Declaration of Helsinki 2024: Too much too late? Perspectives in Clinical Research 16(1): p 1-2, Jan–Mar 2025. DOI: 10.4103/picr.picr_218_24 https://journals.lww.com/picp/fulltext/2025/01000/declaration_of_helsinki_2024_too_much_too_late_1.aspx
 16. Silverman, Ed. Helsinki Declaration says researchers must disclose trial results on a timely basis. The move follows calls for greater oversight. Statnews, Oct. 28, 2024 <https://www.statnews.com/pharmalot/2024/10/28/research-helsinki-transparency-trials-disclosure-nih-fda-uk/>
 17. Bierer, Barbara. Declaration of Helsinki. Revisions for the 21st century. JAMA 2025 Jan 7;333(1):18–19. doi:10.1001/jama.2024.22281. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39425949/>

Posición de la Red Latinoamericana y del Caribe de bioética sobre la Declaración de Helsinki 2024

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos y Ética 2025; 28 (1)

Tags: Acceso post ensayo, Autonomía del Paciente, Comité de ética, Comité de revisión, Estudio Clínico, Ética, Evaluación de riesgos, Declaración de Helsinki, Investigación Médica, Placebo, Población vulnerable, Protección del ser humano, Seres Humanos.

El documento de Redbioética presenta una evaluación crítica de la Declaración de Helsinki 2024 destacando avances y retrocesos en la protección de los participantes de la investigación médica. Algunos aspectos positivos de la nueva versión reconocidos por Redbioética son:

- Expansión del alcance ético: La Declaración ya no se dirige solo a médicos, sino también a equipos de investigación y organizaciones, lo que amplía la responsabilidad ética.
- Reconocimiento de desigualdades estructurales: Se enfatiza la necesidad de involucrar a las comunidades en todas las fases de la investigación, promoviendo un enfoque más justo y equitativo.
- Uso de intervenciones no comprobadas: Se refuerza la idea de que intervenciones no comprobadas no pueden usarse para eludir regulaciones éticas; en cambio, deben ser objeto de investigación rigurosa.

Respecto a los vacíos éticos, Redbioética advierte que la Declaración 2024 mantiene retrocesos históricos, perpetuando desigualdades en la investigación médica global:

- Flexibilidad en el uso de placebos: La nueva versión permite el uso de placebos en condiciones metodológicamente justificables, incluso cuando existen tratamientos eficaces, lo que a su juicio contradice principios previos más estrictos y abre la puerta a dobles estándares éticos, donde investigaciones inaceptables en países ricos pueden realizarse en países periféricos.
- Acceso post ensayo deficiente: Reconocen la necesidad de que los participantes continúen recibiendo tratamientos efectivos, pero no hay un mecanismo obligatorio que

garantice este acceso, dejando la decisión en manos de los patrocinadores, sin asegurar la equidad en la distribución de beneficios.

- Resaltan la no adopción de medidas clave para la supervisión ética propuestas por Redbioética como la revisión obligatoria por comités de ética en países sin regulaciones claras, el monitoreo continuo de seguridad y eficacia y la regulación de estudios observacionales, para evitar que intervenciones experimentales se apliquen sin control adecuado.

Redbioética advierte también que la flexibilidad en el uso de placebos y la falta de acceso garantizado a intervenciones eficaces podría favorecer una práctica de "dobles estándares" en la ética: Investigaciones con niveles de protección más bajos pueden realizarse en países de bajos y medianos ingresos, donde la regulación es más laxa y se corre el riesgo de que participantes en esos países sean usados como "sujetos de prueba", sin garantizarles beneficios tangibles de la investigación.

Recomendaciones para Mejorar la Declaración de Helsinki:

Para fortalecer la ética en la investigación médica, Redbioética propuso medidas concretas, muchas de las cuales no fueron incluidas en la versión final 2024:

1. Incorporar explícitamente los derechos humanos como principio central de la Declaración.
2. Prohibir los dobles estándares, asegurando un marco ético único para todos los países.
3. Restablecer la distinción entre investigación terapéutica y no terapéutica.
4. Restringir el uso de placebos únicamente cuando no haya tratamientos eficaces disponibles.
5. Garantizar el acceso post ensayo a los tratamientos para los participantes.

6. Exigir transparencia en la toma de decisiones éticas, asegurando la inclusión de países en desarrollo en las revisiones futuras.
7. Asegurar un consentimiento informado real mediante procesos dialógicos y accesibles.
8. Reforzar la supervisión de intervenciones no comprobadas, evitando la flexibilización de regulaciones en contextos de crisis sanitarias.

Finalmente, Redbioética afirma su compromiso "para que futuras revisiones de la DH aborden estas lagunas y eleven los estándares éticos globales, para que la investigación médica se lleve a cabo de manera justa y equitativa, especialmente en los

países más pobres, donde muchas investigaciones de la industria biomédica, en especial de las grandes corporaciones farmacéuticas, son subcontratadas para reducir costos, mientras que el acceso a estas terapias no se encuentra disponible ni accesible."

Se aclara que: "las opiniones aquí expresadas son responsabilidad de la Redbioética, las cuales no necesariamente reflejan las de la UNESCO y no deben comprometer a la organización de ningún modo. Las denominaciones empleadas y la forma en que aparecen los datos no implican de parte de UNESCO ni de la Redbioética, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades, personas, organizaciones, zonas o de sus autoridades, ni sobre la delimitación de sus fronteras o límites."

Ética de la investigación: una visión bibliométrica desde WOS (1976-2023)

Francisco Pérez-Rodríguez, Osvaldo Hernández-González, Rosario Spencer-Contreras, Bárbara Inés Rondón
Bibliotecas. *Anales de Investigación* 2024; 20 (3)

<https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/9737555.pdf> (de libre acceso en español)

Resumen

Objetivo: Describir y caracterizar los artículos científicos que abordan la ética de la investigación en la base de datos Web of Science (WoS).

Diseño/Metodología/Enfoque: Se aplicó la metodología del análisis bibliométrico, se realizó una búsqueda en WoS con los descriptores "research ethics". Después de aplicar criterios de inclusión y exclusión quedaron para el análisis bibliométrico 2303 artículos. Para el análisis se utilizó Biblioshiny by Bibliometrix, SciMat, VOSviewer. Se analizó la producción anual, revistas, principales autores, países, principales artículos y palabras clave. También se estableció un mapeo científico sobre las palabras clave y áreas temáticas desarrolladas.

Resultados/Discusión: Los hallazgos de este análisis muestran que en los últimos años ha incrementado la producción

intelectual sobre ética de la investigación, siendo este un tema de mayor interés para el mundo anglosajón, pues es Estados Unidos el país más productivo y la gran mayoría de los artículos son escritos en inglés. El autor más citado es Hyder, la revista que más publica es *Journal of Medical Ethics* y la institución que más aborda el tema es la Universidad de Toronto.

Conclusiones: El mapeo temático pone de manifiesto una evolución importante proveniente de las ciencias de la salud y se denota una institucionalización de la ética con la aparición del comité ético científico en los temas de más interés.

Originalidad/Valor: Este estudio representa un aporte importante para la toma de decisiones de los investigadores y a su vez les permite tener una perspectiva global y orientadora de la ética en la investigación.

Un preocupante fallo del consentimiento informado en los ensayos sobre la enfermedad de Alzheimer

(*A Disturbing Informed Consent Failure in Alzheimer's Disease Trials*)

Worst Pills, Best Pills Newsletter, enero 2025

<https://www.worstpills.org/newsletters/view/1638>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos y Ética* 2025; 28 (1)

Tags: consentimiento informado, demencia y consentimiento informado, revelar efectos adversos en consentimiento informado, engañar a participantes en ensayos clínicos, fallos en la revisión ética de ensayos clínicos, enfermedad de Alzheimer, consentimiento informado incompleto

En octubre de 2024, un informe de investigación del New York Times reveló que durante los ensayos clínicos con dos medicamentos recientemente aprobados para tratar la enfermedad de Alzheimer no se informó a los participantes que sus perfiles genéticos aumentaban su riesgo de sufrir lesiones cerebrales [1]. Según el artículo, en los ensayos de lecanemab (Leqembi) y donanemab (Kisunla), "los voluntarios tenían que firmar formularios de consentimiento que decían que las personas con ciertos perfiles genéticos enfrentaban mayores

riesgos de sufrir lesiones cerebrales si recibían los medicamentos [experimentales], y que se harían pruebas a los participantes para detectarlos, pero no se les informarían los resultados".

La FDA aprobó lecanemab en 2023 y donanemab en 2024. El Grupo de Investigación de Salud de Public Citizen se opuso a la aprobación de ambos medicamentos porque, en pacientes con enfermedad de Alzheimer, sus modestos beneficios clínicos en la desaceleración temporal de la tasa de deterioro cognitivo no superan sus sustanciales riesgos de seguridad. Como se discutió en números anteriores de *Worst Pills, Best Pills News*, ninguno de los medicamentos revierte el daño cerebral de la enfermedad

de Alzheimer, solo pueden ralentizar la tasa de deterioro cognitivo durante un período, que suele medirse en meses [2, 3].

Ambos medicamentos llevan advertencias de recuadros que indican que los anticuerpos monoclonales dirigidos contra las formas agregadas de beta-amiloide, incluyendo el lecanemab y donanemab, pueden causar anomalías en las imágenes relacionadas con amiloide (*amyloid-related imaging abnormalities* o ARIA) [4, 5] Las ARIA se asocian con inflamación y sangrado cerebral, y son más frecuentes en personas con los perfiles genéticos que se analizaron en los ensayos. Los eventos adversos graves asociados con esta clase de medicamentos para la enfermedad de Alzheimer incluyen hemorragia intracerebral grave (sangrado), algunos de los cuales han sido fatales.

Después de que se publicara el artículo en el Times, el Grupo de Investigación de Salud de Public Citizen solicitó a la FDA y a la Oficina de Protección de la Investigación en Humanos (*Office for Human Research Protections*) que investigaran los dos ensayos y las acciones de los Comités de Ética en Investigación que aprobaron las disposiciones de confidencialidad [6]. Según la regulación federal, una forma básica de proteger a los sujetos es la obligación de obtener el consentimiento informado antes de involucrarlos en la investigación. Si los sujetos hubieran sabido que corrían un mayor riesgo de sufrir lesiones cerebrales, tal vez hubieran decidido no participar en los ensayos. Dado que los posibles participantes hubieran querido conocer los resultados de las pruebas de riesgo genético, las revelaciones sobre las disposiciones de confidencialidad en los ensayos de la enfermedad de Alzheimer indican que se socavó el principio del consentimiento informado.

Como señaló el artículo del Times, “*los ensayos con medicamentos están diseñados, en parte, para aportar información sobre riesgos, por lo que antes de que acepten participar se informa rutinariamente a los voluntarios de los peligros potenciales*” [7]. El fracaso del consentimiento informado en los ensayos de la enfermedad de Alzheimer es una llamada de atención para que los investigadores clínicos y los CEI actúen de forma sensata y se aseguren que los sujetos de investigación estén completamente informados sobre sus riesgos.

Referencias

1. Bogdanich W, Kessler C. What drugmakers did not tell volunteers in Alzheimer’s trials. *New York Times*. October 23, 2024. <https://www.nytimes.com/2024/10/23/health/alzheimers-drug-brain-bleeding.html>. Accessed November 4, 2024.
2. *Worst Pills, Best Pills News*. Lecanemab for Alzheimer’s disease: do not use. October 2023.
3. *Worst Pills, Best Pills News*. Donanemab (Kisunla): a bad choice for Alzheimer’s disease. November 2024.
4. Prescribing information: Leqembi. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/761269Orig1s001lbl.pdf. Accessed November 5, 2024.
5. Prescribing information: Kisunla. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761248s000lbl.pdf. Accessed November 5, 2024.
6. Public Citizen. Federal officials should investigate conduct of Alzheimer’s disease trials. October 23, 2024. <https://www.citizen.org/news/federal-officials-should-investigate-conduct-of-alzheimers-disease-trials/>. Accessed November 5, 2024.

7. Bogdanich W, Kessler C. What drugmakers did not tell volunteers in Alzheimer’s trials. *New York Times*. October 23, 2024. <https://www.nytimes.com/2024/10/23/health/alzheimers-drug-brain-bleeding.html>. Accessed November 5, 2024.

Nota de Salud y Fármacos: para leer la correspondencia entre la FDA y Public Citizen puede ir al siguiente enlace (en inglés) https://www.citizen.org/article/letter-to-the-fda-commissioner-requesting-an-investigation-of-the-conduct-of-alzheimers-disease-trials/#_letter

Consilium Scientific ha realizado un excelente debate sobre las crecientes controversias en torno a este y otros medicamentos para el Alzheimer: véase ¿Está la FDA fallando al público?, presidido por Peter Whitehouse (en inglés). <https://www.youtube.com/watch?v=KYj0TKkBV6Y>

Historia de la investigación en Alzheimer

El artículo publicado en el NYT [1] incluye un breve resumen de la evolución de la investigación clínica en Alzheimer. A continuación, resumimos los puntos más importantes de ese artículo. Vale la pena recordar que se desconoce el mecanismo que desencadena el Alzheimer, se sabe que algunas de las personas afectadas tienen placas de amiloide, pero no todas las personas con placas desarrollan síntomas.

Desde la década de los 90, la investigación clínica ha girado en torno a eliminar estas placas de amiloide, sin embargo, todos los tratamientos que se han probado han producido efectos secundarios significativos. El fracaso más importante fue el de un fármaco llamado *bapineuzumab*, conocido como bapi. Los analistas de Wall Street predijeron que las ventas anuales alcanzarían los US\$13.000 millones; una revista médica proclamó que el futuro de la investigación sobre el Alzheimer “*podría depender del resultado del bapineuzumab*”. Esas esperanzas se debilitaron en 2008, cuando se descubrió que el bapi causaba lesiones cerebrales con poca o ninguna mejora cognitiva.

En 2010, los funcionarios de la FDA tenían presente los problemas de seguridad de bapi, mientras los investigadores del Alzheimer celebraron su reunión anual en Honolulu. Al poco tiempo, para proteger mejor a los pacientes más vulnerables, la FDA ordenó que los que investigaran el Alzheimer estudiaran la seguridad de bapi. La FDA recomendó que futuros ensayos excluyeran a los voluntarios con antecedentes de microhemorragias. Hasta ese momento se había aceptado a personas con una o dos microhemorragias previas.

Temiendo que este cambio obstaculizara indebidamente los esfuerzos para estudiar nuevos medicamentos anti-amiloides, un grupo ad hoc de investigadores, la mayoría con estrechos vínculos con la industria farmacéutica, planeó una contraofensiva. El camino por seguir, razonaron, consistía en controlar el riesgo, no en eliminarlo. Al final, el grupo recomendó ampliar la elegibilidad e incluir a las mismas personas que el gobierno esperaba proteger. Ahora, se permitirían cuatro microhemorragias.

Además, el grupo de Honolulu dio otro paso: cambió el nombre de las lesiones cerebrales, en parte para que sonaran menos aterradoras. En lugar de edema vasogénico y microhemorragias,

la afección ahora se llamaría ARIA, un acrónimo de “*anomalía de imagen relacionada con amiloide*”.

Las nuevas pautas generaron oportunidades para hacer ensayos, pero sin que surgieran descubrimientos importantes. Con el tiempo, esta búsqueda consumió tanto dinero de investigación que se volvió “*demasiado grande para fracasar*”, dijo el Dr. Perry, editor de la revista e investigador del Alzheimer en la Universidad de Texas en San Antonio.

Biogen logró abrirse paso en junio de 2021, cuando la FDA otorgó la aprobación acelerada a Aduhelm, el primer medicamento para tratar la supuesta causa raíz del Alzheimer. Acabó siendo una victoria pírrica. La aprobación de Aduhelm “*generó una reacción negativa significativa porque no había evidencia clara de su eficacia clínica*”, acarrea efectos adversos graves y la comisión de investigación del Congreso de EE UU dijo que su proceso de aprobación estaba “*plagado de irregularidades*”. (Con la disminución de las ventas, Biogen retiró el fármaco del mercado en enero de 2024).

El mismo año de la conferencia de Honolulu, investigadores de 19 compañías farmacéuticas, biotecnológicas y médicas se reunieron en un hotel del aeropuerto de Phoenix para celebrar una reunión muy inusual. Los científicos, si bien son competidores feroces, querían colaborar en el diseño de estrategias para investigar el Alzheimer, y específicamente si los fármacos antiamiloides podían prevenir el Alzheimer en personas que todavía eran cognitivamente normales, antes del inicio del declive.

“*Realmente se necesitaban personas que pudieran progresar hacia un deterioro cognitivo o comenzar a desarrollar síntomas de la enfermedad en un período de tiempo relativamente corto*”, recordó Jessica Langbaum, directora senior del instituto Banner, que organizó la reunión. En otras palabras, necesitaban sujetos de estudio con una variante genética llamada APOE4, ya que tienen una elevada probabilidad genética de desarrollar Alzheimer. Se estima que las personas con dos copias de la variante genética constituyen entre el 2 y el 3% de la población general y entre el 15 y el 20% de las personas con Alzheimer. Aquellos con sólo una copia constituyen aproximadamente la mitad de los pacientes con Alzheimer.

La pregunta que se hacían en Phoenix era cómo, o incluso si, a estos sujetos de investigación se les debería informar de sus sombríos perfiles genéticos. “*Los investigadores lamentablemente tienen un conflicto de intereses inherente*”, dijo el Dr. Robert Klitzman, director del Programa de Maestría en Bioética de la Universidad de Columbia. “*Quieren que las personas participen en su estudio, y hay investigadores que sienten que, ‘si les cuento a las personas todos los hechos y los riesgos, es posible que no quieran participar en el estudio’*”.

Durante la reunión surgió un acuerdo general sobre la importancia de la transparencia: los participantes serían informados. Para hacer frente a esta noticia, primero se someterían a asesoramiento genético.

Posteriormente, dos compañías farmacéuticas, Novartis y Amgen, se comprometieron a trabajar con Banner para probar un fármaco experimental. El ensayo se interrumpió

abruptamente en 2019, después de que los participantes experimentaran un “*empeoramiento en algunas medidas de la función cognitiva*”, según Novartis.

Eisai adoptó un enfoque diferente en términos de la divulgación de la información en su estudio con Leqembi. En el protocolo del ensayo, la compañía especificó que quería participantes que ya estuvieran experimentando un deterioro cognitivo leve. “*No menos del 70%*” tendría el gen APOE4. Se sabía que los portadores del gen enfrentaban un mayor riesgo de experimentar lesiones cerebrales con el tratamiento, especialmente aquellos con dos copias.

Antes de inscribirse en el ensayo, todos los voluntarios firmaron un formulario de consentimiento que decía que se les haría una prueba de perfil genético que, de ser positiva, querría decir que tenían un mayor riesgo de sufrir anomalías hemorrágicas por el medicamento, incluyendo microhemorragias e inflamación cerebrales. Pero el formulario estipulaba que los resultados de la prueba eran “*para fines de investigación*” y “*no se compartirán con usted, ninguna compañía de seguros, su empleador, su familia o cualquier otro médico que lo esté tratando*”.

En total, en el ensayo participaron 957 personas con una copia del gen de riesgo y 274 con dos copias.

Las cuestiones éticas

Según informa el NYT [1], bioeticistas como Arthur Caplan, de la Facultad de Medicina Grossman de la Universidad de Nueva York, opinan que los participantes en los ensayos deberían conocer los peligros a los que se enfrentan. “*Ni siquiera es una cuestión de ética, es una cuestión de sentido común*”.

Un portavoz de la FDA, Jeremy Kahn, no respondió a las preguntas sobre la idoneidad de la cláusula de confidencialidad, más allá de decir que la agencia había revisado el protocolo del ensayo y había determinado que era seguro.

Cuando se preguntó por qué el comité de ética en investigación (CEI) Advarra había aprobado la decisión de mantener a los participantes en la ignorancia, una portavoz de la empresa, Mel Johnson, escribió: “*Me temo que en este momento no voy a poder obtener respuestas sobre esto*”. Se negó a explicar por qué. Vale la pena mencionar que mientras se desarrollaba el ensayo de Leqembi, Advarra publicó una “*hoja informativa*” en línea en la que se calificaba el consentimiento informado como “*una de las protecciones centrales*” para los sujetos de investigación [1].

Los CEI surgen de aplicar la Ley Nacional de Investigación de 1974, aprobada en respuesta a las violaciones éticas en los ensayos clínicos. Se supone que existen para proteger los derechos y el bienestar de los sujetos de investigación.

En un principio, la mayoría de los ensayos con medicamentos eran revisados por CEI ubicados en universidades, pero en los últimos años las compañías farmacéuticas han descubierto que es más eficiente pagar a un solo CEI para que supervise los ensayos en varios sitios. Los fondos de capital privado reconocieron que gestionar estos CEI podía aportar ganancias, y comenzaron a comprarlos.

En 2021, solo dos empresas controladas por fondos de capital privado (Advarra y WCG) revisaron el 92% de los ensayos de medicamentos presentados a CEI independientes, según un informe de la Oficina de Responsabilidad Gubernamental (GAO) del año pasado [2].

El informe citaba preocupaciones por si los "*CEI respaldados por fondos de capital privado están en deuda con sus clientes*" y, como resultado, "*pueden estar más inclinados a aprobar un protocolo y hacerlo de manera expedita para satisfacer a un cliente*" [2].

El pasado mes de julio, la agencia aprobó un segundo fármaco similar, Kisunla. Su fabricante, Eli Lilly, también decidió no informar a los 289 voluntarios que participaron en el ensayo clínico, cuyos perfiles genéticos los hacían vulnerables a las lesiones cerebrales.

Un investigador principal del ensayo de Kisunla, un neurólogo afiliado al Banner Alzheimer's Institute en Phoenix, el Dr. David Weidman, aceptó hablar sobre la cláusula de confidencialidad de Lilly y dijo que si los participantes en el ensayo conocen sus perfiles genéticos pueden distorsionar sus autoevaluaciones del progreso. Sin embargo, en retrospectiva, creía que las preocupaciones bioéticas podrían haber jugado un papel más importante. "*¿El aspecto ético supera al aspecto científico? Personalmente, diría que sí*".

Lilly emitió un comunicado diciendo que dio a los participantes la opción de conocer sus perfiles genéticos, pero solo después de que terminara el ensayo. "Nuestro consejo es que los participantes asuman que tienen un riesgo mayor" desde el principio, dijo el Dr. John Sims, un neurólogo de Lilly que supervisó el estudio.

Sin embargo, en un estudio posterior de su fármaco, la compañía ha dado a los voluntarios la opción de conocer los resultados de sus pruebas antes de ingresar al ensayo.

Los participantes en los ensayos

Según el NYT [1], en 2021, se habían inscrito casi 2.000 voluntarios en el ensayo clínico para probar un fármaco experimental contra el Alzheimer conocido como BAN2401. Para evaluar la eficacia y la seguridad del fármaco, Eisai trató de incluir a personas cuyos perfiles genéticos las hacía especialmente propensas a desarrollar Alzheimer pero estas mismas personas también eran más vulnerables a sufrir hemorragias o edema cerebral si recibían el fármaco.

Para identificar a estos voluntarios de alto riesgo, Eisai dijo a los sujetos que se les haría una prueba genética, pero los resultados, añadió la empresa, serían secretos. En total, 274 voluntarios con dos copias de APOE4 se unieron al ensayo sin que Eisai les dijera que tenían un riesgo especialmente alto de sufrir lesiones cerebrales. Una de ellas fue Genevieve Lane, una residente en The Villages, en Florida, de 79 años que también poseía otro factor de riesgo, el que preocupaba a la FDA cuando propuso endurecer los requisitos de elegibilidad en 2010: microhemorragias cerebrales. Murió en septiembre de 2022 después de recibir tres dosis del fármaco. En la autopsia se descubrió que había sufrido 51 microhemorragias y se determinó que los efectos secundarios del fármaco habían

contribuido a su muerte. Pasó sus últimas horas agitándose con tanta violencia que las enfermeras tuvieron que atarla.

Jean Terrien fue otra víctima mortal, había ejercido la abogacía y luego se convirtió en psicoterapeuta. No tenía Alzheimer, pero estaba preocupada por la enfermedad. Después de tres infusiones de Leqembi, murió por complicaciones de un derrame cerebral. Tenía 65 años. Las imágenes mostraron una hemorragia generalizada "*bastante diferente a todo lo que realmente he encontrado en el espectro de enfermedades humanas*" dijo el que realizó su autopsia.

Eisai informó que en el ensayo de Leqembi, 99 personas, o el 39,8% de los portadores de dos copias de APOE4, experimentaron hemorragia cerebral; 86 personas, o el 34,5% de los portadores de dos copias, sufrieron edema cerebral. El 16% de los pacientes con una copia experimentaron hemorragias cerebrales.

Los efectos secundarios como dolores de cabeza, convulsiones y pérdida de la visión por lo general son leves y reversibles, pero a veces fueron tan graves que los pacientes requirieron hospitalización prolongada y la interrupción de la terapia. Entre esos pacientes había un hombre de 70 años que experimentó dolores de cabeza progresivos, seguidos de una convulsión, y finalmente se descubrió que había tenido 61 microhemorragias. Eisai confirmó que los eventos estaban "*relacionados con el fármaco del estudio*". Abandonó el estudio; su estado se actualizó más tarde a "*no recuperado*".

Después de su tercera dosis de Leqembi, una mujer de 81 años experimentó una inflamación cerebral tan significativa que fue retirada del estudio. Los síntomas estaban "*relacionados con la medicación del estudio*", escribió Eisai. Más de un año después, una actualización decía que "*no se había recuperado*".

Aún queda mucho por saber sobre los resultados de los sujetos que abandonaron el estudio. El Dr. Madhav Thambisetty, neurólogo y ex investigador principal del Instituto Nacional sobre el Envejecimiento, criticó a Eisai por no publicar datos de los ensayos a nivel de pacientes sobre el impacto, a largo plazo, de ARIA en la cognición.

El Dr. Nicolas Villain, un neurólogo francés que trató a dos pacientes dijo en septiembre que uno no hablaba y estaba postrado en cama, y el otro estaba incapacitado por una demencia severa. El Dr. Villain dijo que creía que la advertencia de recuadro negro del medicamento era demasiado débil.

Algunos neurólogos temen que, ahora que Leqembi está ampliamente disponible fuera del ensayo, las lesiones cerebrales aumenten, porque los médicos suelen estar menos familiarizados con el medicamento y el control puede no ser tan riguroso.

Susan Aaron, una codificadora médica jubilada de 74 años que residía en el Bronx, comenzó a tomar Leqembi el pasado mes de mayo, según su compañera de toda la vida, Valerie Porter. Poco después de su tercera infusión, Aaron, que tenía dos copias del gen APOE4, fue encontrada en su sofá, inconsciente y babeando. Nunca recuperó la conciencia. Una resonancia magnética mostró un edema cerebral y tenía al menos siete

nuevas microhemorragias. Se sabe poco sobre otro riesgo potencial de los fármacos que reducen las placas de amiloide: la contracción acelerada del cerebro.

Scott Ayton, profesor de neurociencia en la Universidad de Melbourne, ha estudiado el fenómeno. “*Los resultados impactantes que surgieron de nuestro análisis*”, dijo en una entrevista, “*es que estos fármacos, en cada clase que analizamos, no preservaron el volumen cerebral, sino que aceleraron la aparente contracción*”. Él también criticó a los fabricantes de fármacos por no publicar datos a nivel de pacientes para comprender mejor ese fenómeno.

La atrofia cerebral es algo natural con el envejecimiento, pero ocurre más rápido en pacientes con Alzheimer y más rápido aún en pacientes que toman fármacos anti-amiloide, según los neurólogos.

La FDA y el uso de los medicamentos aprobados

A principios del año pasado, la FDA aprobó el fármaco de Eisai contra el Alzheimer, comercializado como Leqembi, afirmando que su modesto beneficio (una ligera desaceleración del deterioro cognitivo durante unos pocos meses), superaba sus riesgos.

Casi dos años después de la aprobación de Leqembi, varias instituciones de atención médica importantes, entre ellas Northwestern Medicine, el Centro Médico Beth Israel Deaconess en Boston y el Departamento de Asuntos de Veteranos, han optado por no administrar el medicamento a nadie que tenga dos copias de APOE4.

El uso del medicamento se ha visto obstaculizado por su costo (US\$26.500 al año), su eficacia limitada y la necesidad de realizar resonancias magnéticas frecuentes y costosas. Más de un tercio de los neurólogos estadounidenses no recomiendan Leqembi a los pacientes con Alzheimer, según un informe reciente de Spherix Global Insights, una empresa de investigación de mercado.

La FDA exigió que Eisai incluyera una advertencia de recuadro negro instando a los médicos a considerar los posibles riesgos del medicamento. Eisai ahora recomienda que “*se realicen pruebas para determinar el estado de APOE4 antes de iniciar el tratamiento*” y que los médicos que prescriben el medicamento analicen los riesgos de ARIA con los pacientes.

Eisai, en declaraciones públicas sobre Leqembi, ha citado los resultados de los ensayos que indican que la inflamación y el sangrado cerebral graves son raros y en su mayoría asintomáticos.

Decenas de los voluntarios que participaron en el ensayo de Kinsula experimentaron lo que Lilly clasificó como hemorragia cerebral “grave”.

Leqembi y Kinsula, si bien están aprobados, no detienen el deterioro cognitivo, ni revierten el daño cerebral. Leqembi retrasa el deterioro durante unos cinco meses, mientras que Kinsula consigue un retraso ligeramente mayor. Sus limitados beneficios han contribuido a cuestionar la teoría dominante sobre el Alzheimer —que las bandas pegajosas de amiloide

desencadenan una cascada de eventos tóxicos que conducen a la enfermedad— ya que, en el mejor de los casos, es una teoría incompleta y tal vez simplemente errónea.

Al mismo tiempo, muchos expertos en Alzheimer temen que los riesgos de los nuevos fármacos no se hayan apreciado ni comprendido plenamente, especialmente si se los compara con su modesto beneficio.

Los ensayos con fármacos pretenden obtener alguna información sobre los riesgos, por lo que se informa rutinariamente a los voluntarios sobre sus peligros potenciales antes de participar. En los ensayos de Leqembi y Kinsula, los voluntarios primero tuvieron que firmar formularios de consentimiento que decían que las personas con ciertos perfiles genéticos enfrentaban mayores riesgos de lesiones cerebrales al recibir los medicamentos, y que se harían pruebas a los participantes para detectarlos, pero no se les informarían los resultados.

Reclutamiento y concienciación sobre la enfermedad

Los últimos y terribles días de Jean transcurrieron en un hospital universitario de primer nivel, pero recibió su Leqembi en Great Lakes Clinical Research, un centro privado de ensayos clínicos con fines de lucro en el norte de Chicago. En enero de 2022, Great Lakes fue adquirido por Flourish Research, una cadena multiestatal respaldada por NMS Capital.

Charter Research, la empresa que inscribió a Genna Lane en Florida, es una cadena de investigación privada similar. La propaganda de Charter en The Villages (un centro en el que residen personas mayores), ofrecía “*exámenes de memoria gratuitos*” y pruebas de laboratorio, junto con un flujo constante de actividades gratuitas, desde almuerzos hasta fiestas de karaoke. Los residentes como Genna podían creer fácilmente el eslogan de Charter de que “*La esperanza comienza aquí*”, no solo para la ciencia, sino también para sus propios síntomas. (Algunas cadenas de investigación clínica de la Costa Oeste han ido más allá y han denominado a sus centros de reclutamiento “*clínicas de memoria*”, según un informe de Los Ángeles Times [3]).

En Chicago, el sitio web de Flourish ofrece a los posibles sujetos: consultas de memoria gratuitas, pruebas para llegar al diagnóstico, pruebas genéticas y otros servicios avanzados sin costo alguno. Además de la “*atención personalizada*” por parte de médicos certificados, “*sin tener que esperar meses para una cita*”. Incluso un paciente educado como Jean, que había trabajado como abogada y psicoterapeuta, podría llegar a ver el centro de ensayos clínicos como la mejor “*opción para recibir atención*” de la ciudad, y pasar por alto el hecho de que su primera lealtad era hacia Biogen, no hacia ella.

David Healy destaca que las campañas sobre el Alzheimer también se dirigen a los prescriptores [4]. Pero cualquiera que lea el BMJ y probablemente otras revistas importantes, no podrá evitar ver los anuncios de Lilly que ofrecen más información sobre los biomarcadores del Alzheimer.

Peter Scott-Gordon señala que en todo el Reino Unido se están estableciendo clínicas privadas para proporcionar pruebas para este “tratamiento”. El apoyo ha llegado de organizaciones

benéficas nacionales, medios de comunicación y personalidades de alto perfil. Prácticamente no se ha mencionado ningún daño relacionado con su implementación. El desarrollo de escáneres de amiloide costó una fortuna, ¿parte de esto se hace para recuperar ese costo?

Nadie está explicando al público que los biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer pueden no tener valor predictivo. Por lo tanto, este impulso masivo, adoptando la palabra "oportuno", es, en efecto, promover la detección de la enfermedad de Alzheimer.

El marketing de Lilly involucra a BMJ, la Royal Society of Medicine, el UK Dementia Tsar y compañías públicas limitadas como "Scottish Brain Sciences". Vea una publicación de Peter – Following the Sunrise [5].

La agencia británica, NICE, también decide si un tratamiento tiene el valor suficiente para permitir su uso en el Servicio Nacional de Salud. NICE ha rechazado las propuestas de Aduhelm y Leqembi.

¿Hasta qué punto es grave el fraude en la investigación del Alzheimer? Entrevista con el neurólogo investigador, Matthew Schrag (*How Bad Is Fraud in Alzheimer's Research? Q&A With Neurologist-Sleuth Matthew Schrag*)

Simon Spichak

Being Patient, 8 de diciembre de 2024

<https://www.beingpatient.com/fraud-alzheimers-research-neurologist-matthew-schrag/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos y Ética* 2025; 28 (1)

Tags: consentimiento informado en demencia, Masliah, fraude en investigación de demencia, integridad en la investigación, Cassava Sciences, detectar el fraude en la investigación

En los últimos años, varios investigadores de alto perfil en el área de la demencia han sido acusados de fraude y mala praxis científica. Dialogamos con uno de los investigadores implicados en estos casos, el Dr. Matthew Schrag —neurólogo e investigador científico— sobre cómo detectar la mala praxis y por qué se tarda tanto en solucionarla.

Una investigación reciente realizada por la revista académica *Science* [1] reveló que Eliezer Masliah, uno de los investigadores más destacados del mundo en el campo del Alzheimer y el Parkinson, incurrió en mala praxis en sus investigaciones, a lo largo de más de dos décadas.

Masliah, que trabajó en el Instituto Nacional de Salud del gobierno de EE UU, y fue asesor principal del director del Instituto Nacional sobre el Envejecimiento (National Institute on Aging), ejerció una influencia significativa sobre la forma en que otros investigadores estudiaban las enfermedades neurológicas. Su investigación ha ayudado a dar luz verde a los ensayos clínicos con un anticuerpo monoclonal contra el Parkinson, el prasinezumab, que a fin de cuentas no logró marcar una diferencia para los pacientes [2].

Masliah no negó ni cuestionó ninguno de los ejemplos de supuesta mala praxis en la investigación de *Science*, como tampoco lo hicieron las compañías farmacéuticas con las que

Fuente Original

1. Walt Bogdanich and Carson Kessler. What Drugmakers Did Not Tell Volunteers in Alzheimer's Trials. Genetic tests showed that certain patients were predisposed to brain injuries if they took the drugs. That information remained secret. *New York Times*, Published Oct. 23, 2024, Updated Nov. 12, 2024

<https://www.nytimes.com/2024/10/23/health/alzheimers-drug-brain-bleeding.html>

Referencias

2. GAO. Institutional Review Boards. Actions Needed to Improve Federal Oversight and Examine Effectiveness. GAO-23-104721, enero 2023

<https://www.gao.gov/assets/d23/104721.pdf>

3. Melody Petersen. Alzheimer's drug trials target older Californians. Do they understand what they're signing up for? *Los Angeles Times*, 10 de julio de 2023

<https://www.latimes.com/business/story/2023-07-10/californians-recruited-alzheimers-drug-trials-consent-risks>

4. Ryan J. Hope, Hype, Consent and Alzheimer's. *RxISK*, December 23, 2024 <https://rxisk.org/hope-hype-consent-and-alzheimers/>

5. Scott-Gordon P. Following the sunrise.

<https://holeousia.com/2024/12/20/following-the-sunrise/>

trabajó, las universidades en las que trabajó mientras realizaba esta investigación, ni las agencias federales que financiaron el trabajo. El mismo día en que se publicó la investigación, los NIH emitieron un comunicado en el que afirmaban que Masliah había incurrido en mala praxis en su investigación [3].

El Dr. Matthew Schrag, neurólogo y profesor auxiliar en la Universidad de Vanderbilt, estudia cómo los vasos sanguíneos del cerebro afectan al deterioro cognitivo. Fuera de su laboratorio en Vanderbilt, ha adoptado un interesante pasatiempo: investigar la mala praxis científica. Algunas de estas investigaciones las realiza en colaboración con periodistas que investigan fraudes y a veces como consultor remunerado para casos legales.

Schrag es uno de los detectives que investigaron a Masliah, así como a otras empresas y neurocientíficos acusados de fraude científico en años anteriores: Cassava Sciences (donde las acusaciones de fraude desembocaron en imputaciones y dimisiones), el expresidente de Stanford, Marc Tessier-Lavigne (quien renunció después de que una investigación lo exonerara, al descubrir que no tenía conocimiento de la manipulación de datos que otros habían realizado en su laboratorio), Berislav Zlokovic (en "ausencia indefinida" de la USC, después de que una investigación de 2023 planteara problemas de mala praxis), Sylvain Lesné y Karen Ashe (que retractaron un artículo muy citado tras admitir haber manipulado algunas imágenes), e incluso el mismo mentor científico de Schrag (ahora objeto de

una investigación universitaria en curso con participación federal) [4-8].

"Debemos ser capaces de decir que la integridad en la investigación es un problema grave para este campo, y tenemos que centrarnos mucho más en ello", dijo Schrag a Being Patient. "Creo que es muy fácil ser despectivo y decir que se trata de problemas raros y aislados, pero hemos visto una y otra vez cómo ha alterado nuestra percepción de esta enfermedad. Realmente creo que ha ralentizado la búsqueda de un tratamiento eficaz".

¿La esperanzadora solución de Schrag? Unirnos como sector para reconocer y abordar el problema de frente. "Tenemos que inculcar culturalmente la inviolabilidad de nuestros datos, de modo que nos centremos primero en obtener evidencias de alta calidad y no intentemos forzarlas para que se ajusten a ideas preconcebidas".

Being Patient habló con Schrag sobre el estado de la investigación en demencia, cómo los investigadores detectan datos sospechosos y por qué estos posibles actos de fraude pueden ser tan difíciles de detectar. Las respuestas se editaron para mayor claridad.

Being Patient: Háblenos de usted y de cómo empezó a investigar el fraude en la investigación.

Matthew Schrag: Soy neurólogo y llevo mucho tiempo interesado en el estudio de la enfermedad de Alzheimer. Cualquiera que haya estado en este ámbito durante algún tiempo es plenamente consciente de que nuestro éxito en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer es mucho menor de lo que nos gustaría.

Esto supuso para mí un verdadero dilema hace unos años, cuando examiné el caso de Cassava Sciences y su medicamento, simufilam. Los abogados de los denunciantes [de una petición escrita a la FDA para que detuviera los ensayos clínicos] me pidieron que revisara sus inquietudes y les ayudara a investigar los datos de imagen de los estudios clínicos y preclínicos que respaldaban el desarrollo de ese fármaco.

La verdad es que me sorprendieron mucho los grandes problemas que pudimos encontrar.

Mi trabajo inicial en Cassava Sciences también me llevó a estudiar los trabajos de Sylvain Lesné y Karen Ashe en la Universidad de Minnesota [9], que fueron fundamentales para reformular y apoyar la hipótesis del amiloide e impulsar posteriormente el desarrollo de la siguiente generación de tratamientos antiamiloides [10].

¿Cuáles son algunos de los indicios de que puede haber problemas con los datos de un estudio?

Schrag: Suelo buscar una de estas tres cosas.

De vez en cuando, observas una imagen y te das cuenta de que se ve rara. Es exactamente como cuando vas caminando por el supermercado y ves una revista de moda y miras una imagen y dices: "esto parece estar retocado".

Otra es cuando los datos de un estudio son demasiado perfectos. A menudo, la biología es desordenada, y los conjuntos de datos reales tienden a tener valores atípicos.

La tercera cosa es que a veces [los datos] se alinean demasiado perfectamente con una hipótesis.

Cuando vemos titulares sobre investigadores acusados de fraude, ¿hasta qué punto están seguros los investigadores de que algo sospechoso está pasando?

Schrag: "Algo sospechoso" es un buen término que no tiene carácter jurídico.

Trabajamos a partir de documentos públicos que están publicados. No analizamos conjuntos de datos completos.

En primer lugar, siempre hay que escuchar a las personas que han producido los datos. La ciencia debería funcionar de una manera muy abierta, y la gente debería estar muy dispuesta a compartir sus datos contigo, y a escuchar cualquier pregunta al respecto, y corregir cualquier error. El primer paso es que todo el proceso sea muy abierto y muy respetuoso.

A menudo podemos estar casi seguros de que una imagen ha sido alterada con respecto a su forma original, pero la gente puede modificar imágenes por razones inapropiadas pero relativamente benignas. Corresponde a las personas responsables de los datos demostrar cuándo fue así [y aclarar por qué se modificó la imagen]. Parte de ser un científico es que tienes ciertos requisitos de mantenimiento de registros, y deberías ser capaz de demostrar que tienes razón.

¿Considera que algunas de las posibles malas prácticas son un secreto a voces en este campo, donde los investigadores que no han podido repetir los resultados de un experimento ya sospechan que algo no cuadra?

Schrag: Creo que un poco de ambas cosas. En todos los casos importantes en los que he trabajado, siempre hemos recibido a personas, ya sea durante la investigación o después, y nos han dicho: "Siempre lo sospeché", o "Se lo oí decir a fulano [sobre los problemas con los datos]".

A veces la gente dice: "Ah, todo el mundo lo sabe, así que no tiene gran repercusión". No creo que eso sea cierto.

Es una comunidad académica muy grande, y puede haber ámbitos en los que [el posible fraude] sea bien conocido, pero creo que muchos de estos datos se están utilizando activamente, y eso se evidencia en cómo los citan [otros investigadores en sus estudios].

¿Por qué los científicos de los comités de dirección de las empresas farmacéuticas o los pares científicos no detectan antes estos problemas?

Schrag: Esas funciones no están explícitamente diseñadas para regular el fraude. A veces, los pares que revisan sí lo detectan y, en la mayoría de los casos, las revistas hacen la vista gorda.

No es principalmente lo que se pide a la gente que haga cuando revisan un artículo. Normalmente, cuando los pares revisan un artículo, no hacen un análisis forense, sino que se centran en la ciencia y en lo convincentes que son los resultados.

Es muy posible que esto deba formar parte de lo que hacen los revisores, o incluso que los profesionales que trabajan para las revistas [para buscar fraudes] deban formar parte del proceso de revisión por pares. Pero así no es como funciona el sistema en la actualidad.

¿Las revistas y las editoriales son receptivas a estas inquietudes?

Schrag: Las revistas no rinden cuentas. Si las revistas y las editoriales deciden no reaccionar ante estas preocupaciones, suele haber muy pocos remedios. Estas suelen ser entidades privadas. No responden a las directivas federales ni a las investigaciones institucionales.

Hay algunas revistas que sin duda se lo toman más en serio que otras, pero muchas no lo hacen. Se puede tener una idea de ello simplemente consultando cualquier revista y comprobando con qué frecuencia retractan un artículo, y especialmente con qué frecuencia lo hacen cuando una agencia o institución federal o los autores [del estudio] no lo han solicitado.

Yo diría que la mayoría de las revistas simplemente no se retractarán [en respuesta a la preocupación por fraudes].

Con los ensayos de fase 3 de Cassava Sciences en curso, ¿cuándo deberían intervenir los organismos reguladores?

Schrag: Los ensayos de fase 3 de Cassava Sciences comenzaron después de que una gran parte de estas preocupaciones fueran ya de dominio público y se comunicaran a los NIH o a la FDA [11]. Desde mi punto de vista, esos ensayos nunca se deberían haber iniciado ni se debería seguir experimentando con pacientes cuando hay tanta preocupación sería respecto a los datos subyacentes en los ensayos preclínicos de fase dos. Es muy poco ético.

Creo que cualquier agencia reguladora responsable involucrada en este proceso debería intentar tomar medidas para proteger a estos pacientes inmediatamente. Se debería haber hecho hace muchos meses. Para mí, esto es inconcebible.

¿Qué problemas éticos plantea la realización de ensayos clínicos basados en datos incorrectos o que podrían ser fraudulentos?

Schrag: Incluso si el fármaco es seguro, los pacientes que padecen la enfermedad de Alzheimer solo tienen un plazo de tiempo en el que serán aptos para los criterios del ensayo. Al inscribirlos en un ensayo basado en datos corruptos, se les está privando de la oportunidad de participar en el ensayo en el que realmente podrían experimentar algún beneficio.

Si los pacientes terminan por no confiar en nosotros como científicos y médicos en estos roles, no vamos a curar la enfermedad. Hará falta que la gente se inscriba en estos ensayos y arriesguen su salud, y posiblemente su vida, para sacar al mercado un tratamiento que ayude a la gente. Cuando violamos nuestras responsabilidades éticas con estos pacientes, estamos socavando el futuro de los ensayos clínicos en este ámbito.

¿Los descubrimientos sobre fraude han cuestionado la forma en que entendemos la biología del Alzheimer?

Schrag: Totalmente. Creo que ha llegado el momento de hacer una reflexión profunda en este campo. El proceso ya ha comenzado. Estamos presenciando la financiación — especialmente a nivel de ciencia básica— en una gama de temas más diversos que hace diez años.

Ese proceso se puede acelerar, y creo que, en particular, la investigación clínica sigue bastante atrincherada en la idea de que el amiloide es la causa de todos los problemas de la enfermedad de Alzheimer. Es hora de que superemos esa idea y examinemos una gama más amplia de temas.

Lo que más necesitamos es un nuevo liderazgo intelectual en este campo.

¿Qué es lo que más le entusiasma en este ámbito de investigación?

Schrag: En la enfermedad de Alzheimer intervienen pequeños vasos sanguíneos. No creo que la mayoría de la gente piense que la enfermedad de Alzheimer sea una enfermedad de los vasos sanguíneos, pero sin duda lo es.

Lo que estamos viendo en los ensayos antiamiloides es que muchos de los beneficios del tratamiento están desapareciendo debido a la lesión de los vasos sanguíneos, con las anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide (ARIA o amyloid-related imaging abnormalities) [12].

Nuestro objetivo en el trabajo que estamos realizando en el laboratorio ha sido tratar de encontrar formas de mejorar los procesos de placas yendros, y al mismo tiempo mejorar el funcionamiento de los vasos sanguíneos. Creo que si logramos abordar múltiples nodos y facetas de lo que está pasando en la enfermedad de Alzheimer, y sin encasillarse solamente en el amiloide, es donde confío que tendremos más éxito.

Referencias

1. Piller, C. Picture imperfect. *Science*. September 26, 2024. <https://www.science.org/content/article/research-misconduct-finding-neuroscientist-eliezer-masliah-papers-under-suspicion>
2. Pagano, G., Taylor, K. I., Anzures-Cabrera, J., et al. Trial of prasinezumab in Early-Stage Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine*. August 3, 2022; 387(5), 421–432. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2202867>
3. Statement by NIH on Research Misconduct Findings. *Science*. Sep 26, 2024. <https://www.science.org/doi/10.1126/science.z2o7c3k/full/nihmasliah-statement-1727703936710.pdf>
4. Spichak, S. After Cassava fraud indictment, questioning the ethics of Simufilam trial. *Being Patient*. October 10, 2024. <https://www.beingpatient.com/cassava-sciences-fraud-indictment-settled/>
5. Kaiser, J. Stanford president to step down despite probe exonerating him of research misconduct. *Science*. July 19, 2023. <https://www.science.org/content/article/stanford-president-to-step-down-despite-probe-exonerating-him-of-research-misconduct>
6. Piller, C. Top Alzheimer's researcher goes 'on leave' amid misconduct concerns. *Science*. November 8, 2024. <https://www.science.org/content/article/top-alzheimer-s-researcher-goes-leave-amid-misconduct-concerns>
7. Piller, C. Researchers plan to retract landmark Alzheimer's paper containing doctored images. *Science*. June 4, 2024. <https://www.science.org/content/article/researchers-plan-retract-landmark-alzheimers-paper-containing-doctored-images>

8. Piller, C. 'I'm nauseated': Alzheimer's whistleblower finds possible misconduct by his mentor in their papers. Science. November 10, 2022. <https://www.science.org/content/article/i-m-nauseated-alzheimer-s-whistleblower-finds-possible-misconduct-his-mentor-their>
9. Spichak, S. Hyperbole, misinfo: Alzheimer's experts say recent amyloid fraud claims get it all wrong. Being Patient. March 4, 2024. <https://www.beingpatient.com/hyperbole-misinformation-science-dailykos-alzheimers-beta-amyloid-fraud/>
10. Spichak, S. What Causes Alzheimer's—and Is the Leading Theory 'Too Big to Fail'? Being Patient. February 17, 2023. <https://www.beingpatient.com/what-causes-alzheimers-amyloid-hypothesis/>
11. Spichak, S. After Cassava fraud indictment, questioning the ethics of Simufilam trial. Being Patient. October 10, 2024. <https://www.beingpatient.com/cassava-sciences-fraud-indictment-settled/>
12. Chan, A., & Chan, A. Alzheimer's Drugs and ARIA: Leqembi 'Brain Bleeds' Side Effect, Explained. Being Patient. February 28, 2024. <https://www.beingpatient.com/alzheimers-drugs-and-aria-leqembi-brain-bleeds-side-effect-explained/>

Vertex quiere hacer un ensayo de Fase 3 con un producto que no superó la Fase 2

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos y Ética 2025; 28 (1)

Tags: experimentos en humanos, fraude en investigación, experimentos no éticos en humanos, suzetrigina

Según informa Statnews en el artículo que resumimos a continuación [1], en un ensayo de Fase 2, la suzetrigina de Vertex no fue más efectiva en reducir el dolor que el placebo. Sin embargo, la empresa quiere realizar un estudio Fase 3 porque considera que un diseño que aborde la variabilidad en la respuesta de los pacientes que recibieron placebo permitirá que la suzetrigina resulte ser exitosa.

En el estudio de Fase 2, 102 pacientes con radiculopatía lumbosacra (LSR), recibieron tratamiento con suzetrigina y su dolor disminuyó 2,2 puntos en una escala de 0 a 10. Los 10 pacientes del grupo control fueron tratados con placebo e informaron una reducción del dolor de 1,98 puntos respecto al valor inicial. Es decir, no hubo diferencia estadística en la disminución del dolor entre el grupo tratado con suzetrigina y el grupo placebo.

Vertex dijo que un análisis posterior de los resultados de su estudio mostró que la respuesta al placebo fue muy variable entre los diferentes sitios de investigación. En el 40% de los sitios que obtuvieron una menor respuesta al placebo, la reducción del dolor con suzetrigina se mantuvo igual. La compañía dijo que “un diseño más innovador de los ensayos puede controlar mejor la respuesta al placebo”.

Una respuesta al placebo inflada puede hacer que los tratamientos efectivos parezcan ineficaces, es un problema conocido que ha afectado a los estudios sobre depresión, dolor y otras indicaciones que se miden con encuestas a pacientes. Una de las explicaciones es que los pacientes y los médicos califican el dolor como peor para poder participar en un estudio, y en mediciones subsecuentes vuelvan a calificar su dolor con un nivel más bajo cuando no ha habido una mejora real. Las mediciones que incluyen calificaciones neutrales o hacen un seguimiento de los pacientes antes de que comiencen a tomar medicamentos pueden mitigar este efecto, pero no hay garantía de que logren que un medicamento que no se distingue del placebo parezca eficaz.

El fármaco de Vertex es una pequeña molécula que se dirige a NaV1.8, una proteína que se encuentra en la superficie de las neuronas y regula el flujo de iones de sodio hacia estas células, lo que a su vez controla las señales eléctricas que envían las

neuronas. Los llamados canales de sodio se expresan en todo el sistema nervioso, pero el NaV1.8 es uno de los pocos canales que se expresan en las neuronas que detectan el dolor y prácticamente en ningún otro lugar. Eso ha convertido a la proteína en un objetivo preciado para los desarrolladores de fármacos que buscan calmar el dolor sin efectos secundarios, como la adicción o la respiración y el ritmo cardíaco más lentos.

Pero es más fácil decir que hay que apuntar con precisión a los canales de sodio que lograrlo. Biogen, Roche, Amgen y Pfizer han lanzado y abandonado programas en este campo. Sin embargo, la empresa de biotecnología está convencida de que puede tener éxito donde otros han fracasado.

Vertex anunció en enero que la suzetrigina, antes conocida como VX-548, redujo de forma segura el dolor en un par de ensayos de última etapa en pacientes que se habían sometido a una abdominoplastia o a una cirugía de juanetes [2]. Aunque los expertos describieron los resultados como modestos [3], la empresa de biotecnología ha solicitado la aprobación de la FDA para utilizar el fármaco en el tratamiento del dolor agudo de moderado a severo. Algunos analistas de mercado han proyectado ventas para el dolor agudo de hasta US\$5.000 millones, pero existe un mercado potencial más grande para el dolor crónico.

El año pasado, Vertex informó de resultados de la etapa intermedia que mostraban que la suzetrigina reducía el dolor neurológico crónico en pacientes con diabetes, y la empresa de biotecnología planea confirmar esos hallazgos en un estudio de etapa avanzada.

Fuente Original

1. Herper M, Wosen J. Vertex touts pain drug results, but medicine does not outperform placebo in sciatica study. Questions about the drug's performance versus placebo sent Vertex shares down early Thursday. Statnews, Dec. 19, 2024 <https://www.statnews.com/2024/12/19/vertex-chronic-pain-sciatica-suzetrigine/>

Referencias

2. Wosen J. Vertex's closely watched pain relief drug succeeds in late-stage trials — with a catch. Statnews, Jan. 30, 2024 <https://www.statnews.com/2024/01/30/vertex-nonopioid-pain-medication-succeeds-late-trial114718/>
3. Wosen J. Vertex pain drug results met with measured optimism — and questions — by observers and experts. Statnews, Jan. 30, 2024 <https://www.statnews.com/2024/01/30/vertex-pain-drug-results-optimism-and-questions/>

EE UU. Los horrores de la investigación sobre la hepatitis (*The Horrors of Hepatitis Research*)

Carl Elliott

NY Review of Books, 21 de noviembre de 2024

<https://www.nybooks.com/issues/2024/11/21/>Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos y Ética* 2025; 28 (1)

Tags: Willowbrook, experimentos no éticos en humanos, provocar infecciones con fines de investigación, violaciones a la ética en la investigación, Carl Elliott, Sydney Halpern, promover la investigación a expensas de la salud de los participantes

El libro *Dangerous Medicine* de Sydney Halpern muestra que los experimentos abusivos en niños con discapacidad mental que se hicieron en la Escuela Estatal de Willowbrook fueron solo una parte de un programa de investigación no ético mucho más amplio.

Libro revisado: [Dangerous Medicine: The Story Behind Human Experiments with Hepatitis](#) (Medicina peligrosa: la historia detrás de los experimentos humanos con hepatitis)

Autor: Sydney A. Halpern

Yale University Press, 288 pp., US\$30.00

En la medicina académica está sucediendo lo mismo que con las estatuas de la Confederación en EE UU, los poderosos están empezando a caer. Finalmente, los nombres de médicos que se hicieron famosos por investigaciones éticamente cuestionables están siendo eliminados de los edificios de las facultades de medicina, de los premios y de las cátedras. En 2008, la Universidad de Pittsburgh suspendió una serie de conferencias que llevaba el nombre de John Cutler, uno de los investigadores principales del estudio de la sífilis que se realizó en Tuskegee entre 1932 y 1972, y del estudio de la sífilis en Guatemala de mediados de la década de 1940. Diez años después, eliminaron el nombre de Thomas Parran, otro investigador del estudio de Tuskegee, de un edificio de su Facultad de Salud Pública. En 2021, la Universidad de Pensilvania tomó medidas similares con Albert Kligman, el dermatólogo responsable de décadas de experimentos crueles en la prisión de Holmesburg en Filadelfia, rebautizando la Cátedra Kligman y eliminando gradualmente una plaza de investigador invitado que llevaba su nombre. En la Universidad de Cincinnati se está desarrollando un movimiento para honrar a quienes murieron en los experimentos de radiación que financió el Pentágono y realizó Eugene Saenger en los años 1960 y principios de los 1970. La universidad galardonó a este radiólogo con la Medalla Daniel Drake, el máximo honor de la Facultad de Medicina.

Sin embargo, de todos los infames escándalos de investigación que surgieron en los años 1960 y 1970, ninguno es más controvertido que el del estudio de la hepatitis de Willowbrook. Entre 1956 y 1972, un equipo de investigadores de la Universidad de Nueva York dirigido (a partir de 1958) por Saul Krugman, infectaron deliberadamente a los niños con discapacidad mental internados en la Escuela Estatal Willowbrook en Staten Island con el virus de la hepatitis. Junto con el estudio de la sífilis de Tuskegee y el estudio del cáncer de 1963 en el Hospital Judío de Enfermedades Crónicas de Brooklyn, Willowbrook forma parte de lo que la historiadora Susan Reverby llama la “santísima trinidad” de la bioética: las tres historias de terror que ensombrecieron la investigación

clínica. Sin embargo, Krugman fue ampliamente ensalzado por sus colegas. El año en que terminó el estudio, fue elegido presidente de la Sociedad Americana de Pediatría. Más tarde fue honrado con algunos de los premios más prestigiosos de la medicina, incluyendo la Medalla de Oro Robert Koch (1978), el Premio John Howland (1981) y el Premio al Servicio Público Mary Woodard Lasker (1983). Incluso hoy, Krugman tiene defensores. El *Oxford Textbook of Clinical Research Ethics* sostiene que las críticas equivocadas al estudio de Willowbrook han cubierto a la investigación clínica pediátrica “con una mortaja ética restrictiva”.

Me enseñaron, como a la mayoría de los académicos en bioética, que la primera vez que el programa de hepatitis de Willowbrook surgió como un tema controversial fue en 1966, cuando se señaló a uno de los estudios en “*Ethics and Clinical Research* o Ética e investigación clínica”, el famoso artículo que publicó Henry Beecher en *The New England Journal of Medicine*. Beecher, un destacado anestesiólogo de la Facultad de Medicina de Harvard, mencionó veintidós ejemplos de investigación médica que, en su opinión, eran éticamente indefendibles. El ejemplo 16 fue uno de los estudios de Krugman sobre la hepatitis en Willowbrook. En el relato de Beecher, los investigadores habían infectado intencionalmente a niños “*mentalmente discapacitados*” con el virus de la hepatitis en una institución donde la hepatitis era endémica. “*No hay derecho a poner a una persona en riesgo de ser lesionada para el beneficio de otras*”, escribió.

Muchos libros de texto y artículos de bioética presentan los relatos del estudio de Willowbrook como un problema ético difícil, con argumentos sólidos de ambas partes.

El tema más polémico, por supuesto, fue la infección deliberada de niños discapacitados. No había ninguna razón por la que la investigación no pudiera haberse realizado en adultos que consintieran. Los críticos también afirmaron que los padres habían dado el consentimiento para que sus hijos participaran en el estudio bajo coacción. La escuela estatal de Willowbrook estaba tan llena que la única forma de que muchas familias pudieran conseguir que admitieran a sus hijos era inscribiéndolos en el programa de hepatitis.

Krugman montó una defensa sólida, argumentando que la hepatitis era un problema tan enorme en Willowbrook que los niños internados la habrían contraído de todos modos, independientemente de si participaban o no en su estudio. También escribió que la hepatitis en niños pequeños suele ser leve y que todos los sujetos de estudio residían en una unidad especial, bien dotada de personal, donde estaban protegidos contra otras enfermedades infecciosas.

Una persona que hoy lea muchos relatos sobre el programa Willowbrook podría concluir que la indignación moral que desató en los años 1960 y 1970 fue exagerada.

Eso sería un error. Cualquiera que se sienta tentado a descartar las críticas al programa de la hepatitis debería ver el documental *Willowbrook: The Last Great Disgrace* (1972), una investigación sobre las condiciones de la escuela. Es como ver las imágenes de la cámara corporal de un tiroteo policial tras años de leer únicamente los informes policiales. Se oyen aullidos y gemidos que provienen de habitaciones mal iluminadas. Niños desnudos y sucios con sus propias heces se balancean de un lado a otro en el piso de cemento. Algunos llevan camisas de fuerza, mientras que otros están acurrucados en el piso, llorando. Muchos parecen desnutridos y tienen deformidades físicas visibles. A la hora de comer, los asistentes usan cucharas grandes para introducir una pasta blanca en las bocas de los niños. Michael Wilkins, un médico que fue despedido por organizar a los padres de Willowbrook para exigir mejores condiciones, habla con suavidad sobre lo que sufren los niños: “*Su vida consiste en horas y horas de interminable inactividad, sin nadie con quien hablar, sin expectativas; una vida interminable de miseria y suciedad*”.

No sé qué imaginé cuando leí por primera vez los relatos clínicos del estudio de la hepatitis de Willowbrook, pero no incluía a niños discapacitados, tumbados desnudos en charcos de su propia orina. Una guía de estudio para la escuela secundaria que realizó el Departamento de Bioética de los Institutos Nacionales de Salud dice que “*a menudo, las instalaciones especializadas con servicios de expertos se consideraban los mejores lugares para los niños con discapacidad mental, y los padres estaban ansiosos por llevar allí a sus hijos, incluyendo a Willowbrook*”.

El NIH no menciona el hedor de los baños sucios, el caos de los niños gritando en las salas sin cuidadores, ni las acusaciones de abuso sexual. Es difícil entender cómo, quién visitara Willowbrook por primera vez, pudo haberlo visto como una oportunidad de investigación en lugar de una atrocidad moral.

Sin embargo, estas condiciones horripilantes no son la única omisión en los relatos estándar del estudio. Durante décadas, nadie cuestionó la afirmación crucial de Krugman de que prácticamente todos los niños de Willowbrook invariablemente contraerían la hepatitis en un plazo de seis a doce meses. Sin embargo, con el tiempo ha quedado claro que la infección por hepatitis en Willowbrook estaba lejos de ser inevitable. Hace casi veinte años, Joel Howell y Rodney Hayward de la Universidad de Michigan, utilizando los datos que publicó Krugman, demostraron que la probabilidad de infección en Willowbrook, sin tener en cuenta el estudio de Krugman, era en realidad de entre el 30 y el 53%.

Estas cifras hacen que el estudio de Krugman parezca mucho más dañino. Sin embargo, muchos libros de texto de bioética siguen repitiendo lo que él había dicho. Incluso aquellos que utilizan las cifras corregidas, a menudo le dan a Krugman el beneficio de la duda, asumiendo que genuinamente creía que era inevitable que los niños se infectaran con hepatitis.

Aún más alarmante es otra omisión del relato estándar. En la mayoría de los libros de texto, el debate sobre Willowbrook se centra en la infección de niños con hepatitis A, o lo que se conocía en la década de 1950 como “hepatitis infecciosa”. La hepatitis A es una enfermedad desagradable, pero a menudo relativamente leve que produce ictericia y fatiga, así como síntomas abdominales como náuseas, dolor, pérdida de apetito y diarrea. Se transmite por la llamada vía fecal-oral y a menudo se asocia con intoxicación alimentaria y condiciones insalubres. Durante la Segunda Guerra Mundial, los investigadores habían demostrado que la hepatitis infecciosa era distinta de la “hepatitis sérica”, lo que ahora se conoce como hepatitis B, una enfermedad mucho más peligrosa que se transmite a través del intercambio de sangre o fluidos corporales.

Algunos textos de bioética, como la guía distribuida por los Institutos Nacionales de Salud, identifican específicamente el programa Willowbrook como un estudio de la hepatitis A. Otros simplemente dicen “hepatitis”, lo que deja al lector suponiendo, por el contexto, que se trata de hepatitis A.

Sin embargo, Krugman también infectó deliberadamente a niños con el virus de la hepatitis B. Para ello había que ponerles una inyección en lugar del “batido fecal” que se utilizaba para transmitir la hepatitis A. En la época de Krugman, los graves riesgos de la hepatitis B no eran desconocidos; otros investigadores de la hepatitis la habían inyectado a sujetos y los habían visto morir. Krugman tampoco podía defenderse afirmando que sus sujetos habrían contraído inevitablemente la hepatitis B. No era endémica en Willowbrook. Krugman escribió en 1986: “*En 1955, durante nuestra encuesta epidemiológica, todas las pruebas indicaban que la enfermedad endémica era la llamada hepatitis infecciosa o tipo A, una infección que se propagaba por vía fecal-oral*”.

Infectar deliberadamente a niños discapacitados, internados en instituciones, con el virus de la hepatitis B es un abuso de enormes proporciones. La infección por hepatitis B puede provocar hepatitis crónica, que puede derivar en cirrosis, cáncer de hígado y muerte. Es incluso más peligrosa en niños que en adultos. Según el Departamento de Salud y Servicios Humanos, entre el 2 y el 6% de los adultos infectados con hepatitis B desarrollarán hepatitis crónica, mientras que en el caso de los niños menores de diecinueve años la probabilidad de infección crónica es del 30%. Además, a diferencia de los infectados con hepatitis A, entre el 6 y el 10% de los adultos jóvenes infectados con hepatitis B se convierten en portadores, y pueden transmitir el virus potencialmente letal a otras personas. Esto se convirtió en un problema para algunos padres, quienes sacaron a sus hijos infectados de Willowbrook e intentaron inscribirlos en escuelas públicas, pero las autoridades escolares les dijeron que eran un riesgo para otros niños.

Cómo los bioeticistas pudieron haber malinterpretado la investigación sobre la hepatitis en Willowbrook durante tanto tiempo es un misterio. La controversia en torno a ella ayudó a establecer a la bioética como un campo académico. En 1969, un número de la revista *Daedalus* se ocupó de este tema “*Ethical Aspects of Experimentation with Human Subjects* o Aspectos éticos de la experimentación en sujetos humanos”. Fue uno de los escándalos que desencadenó la Ley Nacional de Investigación de 1974, que estableció el actual sistema de

protección de los sujetos humanos que participan en proyectos de investigación. La Comisión Nacional para la Protección de los Sujetos Humanos de la Investigación Biomédica y Conductual (*The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research*), analizó el caso de Willowbrook en su informe de 1978 “*Research Involving Those Institutionalized as Mentally Infirm* (Investigación que involucra a personas institucionalizadas, como los enfermos mentales)”. Sin embargo, ninguna de estas publicaciones menciona los verdaderos horrores de la historia de Willowbrook.

En su escalofriante libro *Dangerous Medicine: The Story Behind Human Experiments with Hepatitis*, Sydney Halpern muestra que Willowbrook era sólo una parte de un programa de investigación mucho más amplio y siniestro. Durante treinta años, investigadores estadounidenses realizaron “estudios de provocación” con el virus de la hepatitis, infectando deliberadamente a una variedad de sujetos vulnerables con hepatitis A, hepatitis B e incluso (sin saberlo) hepatitis C. Los niños con discapacidad mental no fueron las únicas víctimas. Los investigadores también infectaron a pacientes psiquiátricos, reclusos y objetores del servicio militar. Más de 3.700 sujetos, todos ellos residentes en instituciones, fueron inscritos en los experimentos de la hepatitis. Más de ochocientos de ellos eran niños. Hasta un 25% eran afroamericanos. “*No conozco ninguna serie de estudios problemáticos sobre enfermedades infecciosas que involucraran una gama más amplia de grupos devaluados y estigmatizados*”, escribe Halpern. Calcula que los investigadores contagiaron la hepatitis transmitida por la sangre a más de mil personas.

El programa de investigación de la hepatitis se originó en la Segunda Guerra Mundial. El ejército estadounidense se vio afectado por un enorme brote de hepatitis B a los cuatro meses del bombardeo de Pearl Harbor. En el verano de 1942, aproximadamente 28.000 miembros del ejército habían contraído la hepatitis y sesenta y dos de ellos habían muerto. La velocidad a la que se propagó el virus sorprendió a los comandantes militares. A fines de 1942, el número de personal infectado había aumentado a más de 300.000. Rápidamente una investigación reveló la causa: a los soldados se les estaba administrando una vacuna contra la fiebre amarilla que estaba contaminada. Los oficiales militares intentaron encubrir el error, pero las noticias de tantas muertes y enfermedades resultaron imposibles de suprimir. “¿Cómo es que se realizaron inoculaciones en masa con una vacuna que obviamente no había sido probada exhaustivamente con antelación?” preguntaba una editorial del Chicago Tribune en julio de 1942, señalando que el número de víctimas de la vacuna era más de veinte veces el número de soldados heridos en la guerra.

Uno podría imaginar que los médicos del gobierno se sentirían escarmentados tras un desastre de esta índole. Pero ni el error ni la crítica pública impidieron que los investigadores lanzaran un programa de investigación sobre la transmisión de la hepatitis. Tenían abundante vacuna contaminada contra la fiebre amarilla, y la guerra era una buena excusa para promover la urgencia del estudio. Halpern escribe que era “*una oportunidad científica demasiado prometedor para dejarla pasar*”. Pronto, los investigadores empezaron a usar su vacuna contaminada para

lograr que los sujetos enfermaran, con la esperanza de aprender más sobre cómo se transmitía la hepatitis.

Empezaron utilizando a pacientes con discapacidad mental en Virginia. En 1942, la Colonia Estatal de Virginia para Epilépticos y Deficientes Mentales (*Virginia State Colony for Epileptics and Feeble-minded*) albergaba a unos dos mil reclusos. La colonia Lynchburg, como se la conoce comúnmente, finalmente se hizo famosa por su programa de eugenesia, en el que más de ocho mil personas fueron esterilizadas involuntariamente. Pero Halpern también muestra que un equipo de investigación del Servicio de Salud Pública (PHS), dirigido por John Oliphant, administró vacunas contaminadas contra la fiebre amarilla a 303 reclusos de la colonia Lynchburg, enfermando a cuarenta y cuatro de ellos con hepatitis B. En publicaciones sobre la investigación, Oliphant no mencionó que sus sujetos eran discapacitados mentales. Se refirió a ellos como “voluntarios”.

Los experimentos de la colonia Lynchburg fueron los primeros de un programa federal sistemático de investigación sobre la hepatitis. Dos oficinas federales se encargaron de la mayoría de los contratos: la Oficina de Investigación y Desarrollo Científico (*Office of Scientific Research and Development*) y la Junta de Epidemiología de las Fuerzas Armadas (*Armed Forces Epidemiology Board* o AFEB). Los investigadores eran una combinación de médicos del PHS, investigadores universitarios financiados por el gobierno federal y oficiales médicos del ejército. Las preocupaciones de los militares decidieron la realización de la investigación. Cuando se les pidió que sopesaran los riesgos y los beneficios de un estudio, los investigadores tendieron a colocar los intereses de seguridad nacional muy por encima de los derechos y el bienestar de sus sujetos.

Otros siguieron el patrón establecido en la colonia Lynchburg. En la primavera de 1944, por ejemplo, Joseph Stokes, de la Universidad de Pensilvania, comenzó a realizar experimentos de transmisión del virus con internos “criminalmente dementes” en el Hospital Psiquiátrico de Trenton. Consciente de que experimentar en pacientes psiquiátricos institucionalizados sería controvertido, Stokes se esforzó por ocultar los estudios y aconsejó a los funcionarios de Nueva Jersey que lo trataran como un secreto de guerra. Los objetores de conciencia que se desempeñaron como técnicos de laboratorio y asistentes de sala se sintieron profundamente perturbados por lo que vieron y en 1945 expusieron sus objeciones a las autoridades del hospital. A pesar de sus protestas, los estudios sobre la hepatitis continuaron durante ocho años más.

En 1947 surgió una barrera ética para el programa de la hepatitis. En respuesta a los crueles experimentos con seres humanos realizados en los campos de concentración nazis, los jueces estadounidenses que después de la guerra participaron en el “Juicio a los médicos” en Núremberg, en el que se juzgó a veintitrés médicos y administradores alemanes, emitieron un conjunto de principios éticos conocidos como el Código de Núremberg. El Código de Núremberg, a menudo considerado el documento más importante en la historia de la ética de la investigación biomédica, sentó las bases para establecer los principios que se usan actualmente para proteger los derechos y el bienestar de los sujetos de investigación. Cualquiera

investigador estadounidense de la hepatitis que se molestara en leer el Código debería haberse dado cuenta de que lo estaban violando. Sin embargo, en lugar de disminuir el ritmo, entre 1946 y 1954 experimentaron con más del triple de sujetos que durante la guerra.

El episodio más letal del programa contra la hepatitis se produjo a principios de los años cincuenta, al comienzo de la guerra de Corea. El virus de la hepatitis B había contaminado el suministro de sangre para transfusiones y los investigadores trataban de encontrar una forma de inactivarlo. Intentaron esterilizar la sangre con rayos ultravioleta, calor y productos químicos. Para comprobar si la sangre era segura, la inyectaron a los reclusos. No lo era. Un gran número de reclusos contrajeron la enfermedad y tres murieron de hepatitis fulminante. Otro estuvo en coma durante una semana antes de recuperarse.

Mientras duró el programa contra la hepatitis, los funcionarios del gobierno se negaron a indemnizar a los sujetos que enfermaron o resultaron lesionados durante sus estudios. En un caso, incluso prohibieron a una organización de Quakers que contratara un seguro médico para los sujetos de investigación. El gobierno solía proporcionar atención médica a los sujetos que enfermaban durante los estudios, pero una vez concluía el estudio, los sujetos se las arreglaban solos. Si alguien moría en un estudio, la familia no recibía ninguna compensación. Por ejemplo, cuando un recluso afroamericano de la prisión estatal de Jackson murió de hepatitis fulminante, los abogados del gobierno se negaron a indemnizar a su esposa de hecho.

De todos los estudios del programa de hepatitis que duró treinta años, sólo se habla de los experimentos de Willowbrook. Krugman y su asociada, Joan Giles, admitieron aproximadamente cuarenta y ocho niños por año en su unidad de investigación de la hepatitis, la mayoría de ellos de entre tres y diez años. Cuando los niños dejaron de ser sujetos de investigación, fueron trasladados a un pabellón regular de Willowbrook. La Junta de Epidemiología de las Fuerzas Armadas (AFEB) estuvo profundamente involucrada en todas las decisiones sobre la investigación. Cuando personas externas condenaron los estudios de Willowbrook, los científicos de la AFEB movilizaron el apoyo de los líderes médicos académicos. Halpern escribe: "*En respuesta a las críticas a los experimentos de Willowbrook, la élite biomédica de Estados Unidos cerró filas*".

Durante décadas, el método de cerrar filas funcionó. Sin embargo, a principios de los años setenta, el público ya no estaba dispuesto a aceptar las garantías de los hombres con batas blancas y títulos universitarios avanzados. Willowbrook fue sólo uno de una serie de escándalos de investigación alarmantes que salieron a la luz entre 1971 y 1973, cada uno de ellos involucró a una población de investigación impotente y fácilmente explotable: experimentos de radiación militar en pacientes oncológicos de bajos ingresos en la Universidad de Cincinnati, estimulación cerebral profunda en pacientes psiquiátricos en la Universidad de Tulane, una serie de experimentos aterradores en reclusos, según informó Jessica Mitford en *The Atlantic Monthly*, y el más notorio fue el programa de cuarenta años del Servicio de Salud Pública en Alabama, ahora conocido como el estudio de la sífilis de

Tuskegee, en el que se impidió que unos cuatrocientos hombres afroamericanos con sífilis accedieran a tratamiento para que los investigadores pudieran estudiar el progreso de la enfermedad.

Cuando Michael Wilkins comenzó a trabajar como médico en Willowbrook, no fue porque necesitara el trabajo. Fue porque sospechaba que allí estaban sucediendo cosas terribles. Wilkins se había incorporado al Servicio de Salud Pública al terminar la carrera de medicina, principalmente porque parecía una buena alternativa al servicio militar en Vietnam. En Staten Island se había unido a un grupo de trabajadores sanitarios radicales, llamado Fanon Collective, en honor a Frantz Fanon, el psiquiatra y filósofo político de Martinica que escribió *Los condenados de la tierra (The Wretched of the Earth)*. Otro miembro, Bill Bronston, era objetor de conciencia y activista y había sido despedido de una residencia en Kansas, después de organizar un sindicato.

Wilkins y Bronston fueron a trabajar a Willowbrook con el objetivo de terminar con los abusos. No tardaron en descubrir que nadie más compartía ese objetivo: ni los médicos, ni las enfermeras, ni ningún otro miembro del personal. Los únicos que respondieron a sus esfuerzos fueron un puñado de trabajadores sociales y los padres de los niños de Willowbrook, que en gran medida desconocían las horribles condiciones que imperaban tras las puertas cerradas de la institución. Wilkins y Bronston, junto con los trabajadores sociales comprensivos, comenzaron a reunirse con los padres para ayudarlos a protestar por las condiciones en las que vivían sus hijos. Como resultado, Wilkins y la trabajadora social Elizabeth Lee, fueron despedidos en enero de 1972.

Cuando Wilkins perdió su trabajo, fue a ver a Geraldo Rivera, que entonces era un joven abogado de derechos civiles convertido en periodista de televisión. Wilkins y Rivera habían trabajado juntos en una clínica médica de la ciudad de Nueva York que había establecido la organización de derechos civiles *Young Lords* para tratar a niños con envenenamiento por plomo. Wilkins le contó a Rivera por qué lo habían despedido. "*En mi edificio hay sesenta niños retrasados mentales, y solo hay uno que los cuide*", dijo. "*La mayoría están desnudos y yacen en su propia mierda*". Rivera fue a Willowbrook con Wilkins y un equipo de cámaras. Las impresionantes imágenes se emitieron en las noticias locales esa noche y luego se incluyeron en *Willowbrook: The Last Great Disgrace*. Rivera luego comparó las escenas con lo que encontraron los soldados estadounidenses cuando liberaron los campos de concentración nazis.

La transmisión de Rivera encendió una chispa que finalmente derribó a Willowbrook. Los padres envalentonados comenzaron a organizarse. Los medios nacionales recogieron la historia. John Lennon celebró un concierto benéfico en el Madison Square Garden. Cuando el Colegio Americano de Médicos le entregó a Saul Krugman un premio por su investigación sobre la hepatitis en su reunión anual de 1972 en Atlantic City, hubo manifestaciones y protestas, y algunos de los manifestantes intentaron asaltar el escenario. En marzo de 1972, la Unión de Libertades Civiles de Nueva York y la Sociedad de Ayuda Legal presentaron una demanda colectiva en nombre de los padres de Willowbrook; en 1975, un acuerdo entre las partes (*consent decree*) requirió que el estado creara lugares comunitarios para

los residentes de Willowbrook. En 1987, Willowbrook finalmente cerró sus puertas.

Halpern terminó *Dangerous Medicine* en medio de la pandemia mundial de covid-19. A las pocas semanas de la llegada de la pandemia a EE UU en 2020, señala, los comentaristas ya estaban abogando por estudios de desafío humano con el nuevo virus. Sus argumentos invocaban la misma lógica utilitaria y el mismo lenguaje de sacrificio noble que utilizó Krugman y sus colegas investigadores de la hepatitis. Como antes con la hepatitis, los riesgos y las consecuencias a largo plazo de la infección con covid-19 eran en gran medida desconocidos. Si los defensores de los estudios de provocación de covid-19 eran conocedores del programa de hepatitis o sus terribles costos, sus argumentos no lo demostraban.

Es imposible saber cuántos sujetos murieron tras ser infectados con hepatitis. Nadie hizo un seguimiento de su salud después de que se terminaran los estudios, cuando podrían haber aparecido los efectos a largo plazo de la hepatitis B o C. Tampoco se estaba llevando un registro de quiénes podrían haber sido infectados involuntariamente por los sujetos. Los investigadores de la hepatitis simplemente crearon lo que Halpern llama "un grupo de portadores de hepatitis en riesgo de enfermedades hepáticas que se desarrollan lentamente y amenazan la vida".

Sin embargo, de todos los crímenes sancionados por el programa de la hepatitis, el que parece molestar más a Halpern es la negativa del gobierno federal a indemnizar a las familias

de los sujetos de investigación que el programa enfermó o mató. Esta política es difícil de defender desde el punto de vista ético, pero sigue vigente hoy en día. De hecho, la mayoría de las instituciones de investigación estadounidenses se niegan a garantizar el pago de las facturas médicas de los sujetos lesionados, incluso cuando la lesión se debe a negligencia, mala intención o mala praxis. Esta negativa distingue a EE UU de todos los demás países desarrollados del mundo. Como escribe Halpern, "*Estas lesiones siguen sin contabilizarse, ni analizarse; son el punto débil, en gran medida invisible, de los experimentos estadounidenses en sujetos humanos*".

La medicina académica ha convertido el celebrar sus triunfos y enterrar sus crímenes en una tradición, sólo para verlos exhumadas décadas después por un académico o un periodista con olfato para el escándalo. El extraordinario logro de Halpern en *Dangerous Medicine* se sitúa a la par de los de Susan Reverby, la historiadora del Wellesley College que descubrió el estudio de la sífilis en Guatemala; Allen Hornblum, que documentó las atrocidades médicas cometidas en la prisión de Holmesburg, y Eileen Welsome, del Albuquerque Tribune, que expuso los experimentos secretos con radiación del gobierno de EE UU durante la Guerra Fría. El trabajo de esos tres investigadores ha ocasionado que se pidan disculpas a las víctimas y, en los casos de Guatemala y de los experimentos de radiación, disculpas de los presidentes de EE UU. Sin embargo, hasta ahora, el trabajo de Halpern solo ha sido recibido con silencio.

EE UU. Ex psiquiatra de la Universidad de Columbia cometió mala conducta en investigación, afirma organismo de control federal

(Former Columbia University psychiatrist committed research misconduct, says federal watchdog)

Retraction Watch, 8 de octubre de 2024

<https://retractionwatch.com/2024/10/08/former-columbia-university-psychiatrist-committed-research-misconduct-says-federal-watchdog/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos y Ética* 2025; 28 (1)

Tags: Bret Rutherford, violaciones a los criterios de inclusión en un ensayo clínico, violaciones a los criterios de exclusión en un ensayo clínico, daños evitables a sujetos de investigación, investigación farmacológica en salud mental

Un psiquiatra investigador que recibió una carta de advertencia de la FDA a principios de este año, cometió mala conducta en la investigación, según descubrió otro organismo de control federal.

Bret Rutherford, ex psiquiatra investigador del Instituto Psiquiátrico del Estado de Nueva York y de la Universidad de Columbia, "*cometió mala conducta en la investigación al informar de manera imprudente y falsa que todos los sujetos de investigación humanos cumplían los criterios de inclusión/exclusión para los estudios sobre la depresión en la vejez*", según un resumen del caso que la Oficina de Integridad de la Investigación (ORI) de EE UU publicó el 8 de octubre de 2024.

Como había informado The Transmitter, durante uno de los ensayos de Rutherford en 2021, hubo un suicidio, a raíz del cual se suspendió su investigación unos meses después. Posteriormente, en junio de 2023, la Oficina de Protección de la

Investigación en Humanos de EE UU (*The U.S. Office of Human Research Protections*), detuvo todas las investigaciones financiadas por el gobierno federal que se realizaban en el instituto e involucraban a participantes humanos, y lanzó una revisión de sus prácticas de investigación.

Los hallazgos del ORI detallan cómo, en cinco artículos publicados, Rutherford informó que 45 participantes en la investigación eran elegibles para estudios clínicos, cuando en realidad estaban recibiendo tratamiento con antidepresivos u otros medicamentos, por lo que no eran elegibles para participar en la investigación. Rutherford también incluyó a 15 participantes que tomaron medicamentos durante un período de lavado de 28 días antes de iniciar el ensayo, cuando se suponía que no debían tomarlos, e informó períodos de lavado completos para 8 participantes que se sometieron a períodos más cortos.

La información falsa afectó a "*la información sobre los métodos y resultados de la investigación clínica*" de los cinco artículos, afirmó la evaluación de la ORI. Tres de los artículos han sido retractados y los otros dos han sido corregidos. The Transmitter había informado previamente sobre las correcciones y dos de las

retractaciones, que hacen referencia a violaciones del protocolo en un ensayo clínico sobre si la levodopa, un fármaco para la enfermedad de Parkinson, podría ayudar a los adultos mayores con depresión.

La tercera retractación, de un artículo sobre un ensayo de levodopa publicado en *Neuropsychopharmacology*, apareció en marzo. El aviso de retractación indicaba que los autores se habían retractado del artículo “*porque los datos que se utilizaron para el análisis se recopilaron sin adherirse a los protocolos aprobados (es decir, desviándose del protocolo)*”.

Francia. Una Universidad investiga y detecta fallos en la investigación que en ella se realiza Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos y Ética 2025; 28 (1)

Tags: Didier Raoult, fraude en la investigación, violación de los principios éticos en investigación

Un artículo publicado en *Science* [1] dice que, aunque la Universidad de Aix-Marsella (AMU) concluyó la investigación de ocho artículos del microbiólogo Didier Raoult y sus colegas del Instituto Hospitalario de Infecciones Mediterráneas de Marsella (IHU), que había dirigido Raoult en enero de 2023, no publicó los resultados hasta finales de 2024. El informe de la universidad concluyó que ninguno de los estudios cumplía con las normas internacionales de ética y la mayoría "no se ajustaba" a la legislación biomédica francesa.

Siete de los ocho artículos (seis de ellos en coautoría con Raoult), fueron publicados en revistas de la Sociedad Americana de Microbiología, y fueron retractados en enero de 2024. El otro estudio, que no ha sido retractado, es un estudio de 2020 publicado en el *International Journal of Infectious Diseases* en el que se pidió a 293 estudiantes de la AMU que proporcionaran muestras corporales (incluidos hisopos rectales y vaginales), antes y después de viajar fuera del país, para ver qué enfermedades infecciosas habían contraído en el extranjero. El artículo, con autoría de Raoult, afirmaba que la investigación había sido revisada por un comité de ética (CEI) de la IHU y se había realizado siguiendo la Declaración de Helsinki, pero la investigación de la universidad determinó que el estudio se presentó al CEI después de que se hubiera concluido, lo que constituye una clara violación de la Declaración de Helsinki. Además, según el informe, el hecho de que el CEI de la IHU revisara el estudio, violaba la ley francesa sobre la investigación con participantes humanos, pues debería haber sido revisado por uno de los CEI centralizados de Francia. Además, en una investigación de 2021, la agencia francesa de seguridad de medicamentos informó que el personal de la IHU había falsificado un documento de ética relacionado con este trabajo. Shui-Shan Lee, editor en jefe del *International Journal of Infectious Diseases*, escribió en un correo electrónico a *Science* que la revista había abierto una investigación sobre el artículo [1].

Rutherford aceptó que se le prohibiera recibir financiación del gobierno de EE UU durante tres años, a partir del 27 de septiembre de 2024, y se le impusiera un período de tres años de supervisión en caso de que realizara investigaciones financiadas por el Servicio de Salud Pública de EE UU, que incluye los Institutos Nacionales de Salud.

Rutherford no respondió a la solicitud de comentarios de *The Transmitter*.

El informe se suma a los numerosos cargos y sanciones formulados contra Raoult, que es médico y se hizo famoso durante la pandemia de covid-19 por promocionar su instituto y terapias no probadas. En octubre de 2024, la Asociación Médica Francesa le prohibió ejercer la medicina durante dos años.

En total se han retractado 24 artículos de su autoría, incluyendo cinco publicados en *PLoS One*, y se han emitido expresiones de preocupación para 243 artículos del IHU. *PLoS* está investigando 100 artículos publicados por Raoult y otros investigadores del IHU [1].

Se está realizando una investigación penal de la investigación realizada en la IHU bajo la dirección de Raoult [1].

En enero de 2024, Fabrice Frank, un exbiólogo y consultor de tecnología de la información que comenzó a investigar a Raoult y a la IHU en 2020, solicitó el informe de investigación a la universidad, en virtud de las normas de transparencia francesas, pero no lo consiguió hasta octubre, meses después de que pidiera a una agencia francesa que se ocupa de las solicitudes de transparencia, que interviniera. “*No querían que el informe se hiciera público*”, dice Frank, “*y después de leerlo, comprendimos por qué*”.

Sorprende que la universidad solo haya solicitado que se investiguen ocho artículos, cuando los críticos han señalado preocupaciones éticas en cientos de estudios de la IHU.

Fuente Original

1. O’Grady Cathlee. Unearthed university investigation found research ethics failings at French medical institute. Studies conducted by Didier Raoult and colleagues flouted French and international ethical standards, report concludes. *Science*, 21 de noviembre de 2024 <https://www.science.org/content/article/unearthed-university-investigation-found-research-ethics-failings-french-medical>

Obligaciones tácitas: Perspectivas de un comité de ética en investigación e investigadores sobre las responsabilidades posteriores al ensayo de Tanzania

(Unspoken obligations: Perspectives on Post-Trial Responsibilities from a Tanzanian Research Ethics Committee and Researchers)
Rose Mwangi, Sabina Mtweve, Blandina T. Mmbaga et al. 09 October 2024, P

REPRINT (Version 1) disponible en Research Square [https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-4991638/v1] (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos y Ética* 2025; 28 (1)

Tags: acceso post-ensayo, principios éticos al investigar en humanos, ética en la investigación en humanos

Resumen

Introducción: En el cambiante panorama de la investigación médica, hay que respetar las consideraciones éticas incluso después de que se hayan concluido los ensayos clínicos, en particular en lo que respecta a la atención que posteriormente se debe ofrecer a los participantes. Este estudio explora las responsabilidades que los investigadores y los Comités de Ética de la Investigación (CEI) consideran que tienen respecto a garantizar el bienestar de los participantes una vez concluidos los ensayos.

Guiada por marcos éticos como el Informe Belmont y la Declaración de Helsinki, la investigación destaca la obligación de proporcionar acceso continuo a intervenciones que han aportado beneficios, especialmente en entornos con escasos recursos.

Métodos: Este estudio cualitativo de un caso fenomenológico utilizó, principalmente, dos métodos de recopilación de datos: debates en grupos focales (GDF) y entrevistas en profundidad. El grupo de discusión contó con la participación de miembros de CEI de tres instituciones con amplia experiencia en investigación clínica, con financiamiento externo y realizada en colaboración con socios internacionales: Kilimanjaro Christian Medical Centre [KCMC], Kilimanjaro Clinical Research Institute [KCRI] y Kilimanjaro Christian Medical University College [KCMUCO].

Además, se llevaron a cabo entrevistas en profundidad con investigadores de estas instituciones. Los miembros del CEI eran elegibles para participar en el grupo de discusión, mientras que los investigadores fueron seleccionados intencionalmente siguiendo el principio de saturación. Las entrevistas y el grupo de discusión se transcribieron y tradujeron al inglés. Se utilizó el software NVIVO 12 para la gestión y el análisis de datos, incluyendo la familiarización con los datos, la codificación y la identificación de temas.

Resultados: El análisis reveló temas clave relacionados con las responsabilidades posteriores al ensayo, incluyendo los desafíos para implementar los principios éticos y garantizar la continuidad en la atención de los participantes. Se identificaron brechas e inconsistencias significativas en el apoyo posterior al ensayo, particularmente en entornos de bajos recursos.

Conclusión: Los hallazgos resaltan la necesidad urgente de reevaluar y mejorar la atención a los participantes en los ensayos una vez se ha concluido la investigación clínica. El estudio aboga por el desarrollo de mecanismos de apoyo sólidos, la distribución equitativa de los beneficios de la investigación y una mejor supervisión ética para defender los derechos y el bienestar de los participantes. Estos conocimientos contribuyen a promover la bioética y un entorno de investigación que priorice las consideraciones éticas y el bienestar de los participantes.

Ensayos Clínicos Cuestionados

Documentos cuestionados respaldan varios fármacos

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos y Ética 2025; 28 (1)

Tags: Neurociencia, calidad de la investigación médica, ética médica, rigor metodológico, Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, Demencia vascular, Accidente cerebrovascular.

Un dossier reciente ha documentado presuntas manipulaciones de imágenes en más de 100 artículos científicos publicados por Masliah, exjefe de neurociencia del Instituto Nacional sobre el Envejecimiento de EE UU. También se han identificado 238 patentes activas relacionadas con enfermedades neurológicas que citan los estudios cuestionados. Todo esto genera preocupación a múltiples compañías farmacéuticas que han estado basando el desarrollo de tratamientos en sus hallazgos [1].

La empresa de biotecnología Ever Pharma utilizó estudios de Masliah para respaldar la eficacia de Cerebrolysin, una mezcla

de péptidos (cadenas cortas de aminoácidos) derivados de cerebros de cerdo. Aunque pequeños ensayos clínicos sugieren modestos beneficios cognitivos en la enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular, no existen estudios de gran escala que lo respalden, ni ha sido aprobado por la FDA para su uso en EE UU. Ever Pharma distribuye el medicamento en docenas de naciones para tratar la demencia y el accidente cerebrovascular.

Por otra parte, la empresa Neuropore cita siete artículos de Masliah con imágenes aparentemente alteradas que se relacionan con el desarrollo de minzasolmin, un posible tratamiento para el Parkinson, que se encuentra en fases iniciales de ensayos clínicos. De todos los productos que Masliah ha ayudado a desarrollar este es el más importante. Además, Masliah proporcionó imágenes para un artículo publicado en 2023 en NPJ Parkinson's Disease. Según el dossier, las imágenes presentadas en dicho estudio, que

supuestamente muestran beneficios mejorados del minzasolmin en modelos murinos, parecen haber sido alteradas.

El desarrollo de minzasolmin cuenta con el respaldo de grandes empresas farmacéuticas. En 2015, Neuropore otorgó la licencia para su desarrollo y comercialización a la farmacéutica UCB, con sede en Bruselas, por US\$63 millones, además de pagos adicionales sujetos a hitos futuros. Posteriormente, la empresa suiza Novartis pagó US\$150 millones a UCB, con la posibilidad de alcanzar un total de US\$1.500 millones, el derecho al codesarrollo de minzasolmin y otro fármaco experimental. UCB afirmó que no tiene conocimiento de hechos o circunstancias que generen preocupaciones sobre la calidad, validez y seguridad del programa de desarrollo clínico en curso para minzasolmin, el cual, según Schots, se sustenta en evidencia adicional más allá del trabajo cuestionado de Masliah. Las farmacéuticas UCB y Novartis, han anunciado que investigarán la validez de los estudios preclínicos.

Tanto Ever Pharma como Neuropore han señalado que revisarán los datos afectados y evitarán usarlos hasta que se aclare la situación. Springer Nature, editor de varias de las revistas donde se publicaron los estudios cuestionados, ha indicado que investigará las acusaciones.

En conclusión, el artículo revela un posible escándalo científico con amplias repercusiones en la investigación neurológica y en la industria farmacéutica. Las acusaciones contra Masliah podrían poner en duda la validez de tratamientos en desarrollo y afectar la confianza en las publicaciones científicas. Aunque las empresas involucradas aseguran que su investigación no depende exclusivamente del trabajo cuestionado, han iniciado revisiones internas para evaluar la magnitud del problema.

Información Adicional

En el mismo número de Science, se publica un artículo con muchos otros detalles de lo sucedido (Daniel Garcia. Picture imperfect. Scores of papers by Eliezer Masliah, prominent neuroscientist and top NIH official, fall under suspicion. *Science* 2024; 385 (6716)) que, entre otras cosas, dice lo siguiente:

En 2016, cuando el Congreso de EE UU asignó un presupuesto para investigar la enfermedad de Alzheimer, el Instituto Nacional sobre el Envejecimiento (*National Institute of Aging - NIA*) eligió a Eliezer Masliah como líder clave de la iniciativa. Tomó el mando de la División de Neurociencia de la agencia,

cuyo presupuesto (US\$2.600 millones en el último año fiscal) es superior a lo que recibe en total el resto del NIA.

Como embajador federal líder ante la comunidad de investigación y asesor principal del director del NIA, Richard Hodes, Masliah tenía una enorme influencia sobre el estudio y el tratamiento de las enfermedades neurológicas.

Masliah parecía una elección ideal. El médico y neuropatólogo realizó investigaciones en la Universidad de California en San Diego (UCSD) durante décadas, y su empuje, curiosidad y productividad lo catapultaron a los primeros puestos de los estudiosos sobre las enfermedades de Alzheimer y Parkinson. Sus aproximadamente 800 artículos de investigación, muchos de ellos sobre cómo estas enfermedades dañan las sinapsis, las uniones entre neuronas, lo han convertido en uno de los científicos más citados en su campo. Su trabajo sobre temas como la alfa-sinucleína (una proteína vinculada a ambas enfermedades) sigue influyendo en la ciencia básica y clínica.

Masliah ya no se desempeña como director de la división de neurociencia del NIA, y no se sabe si sigue vinculado.

El trabajo de Masliah, por ejemplo, ayudó a obtener una aprobación de la FDA) para los ensayos clínicos de un anticuerpo llamado prasinezumab para el Parkinson. El fármaco, fabricado por Prothena (una empresa con mucho dinero), está pensado para atacar la alfa-sinucleína, cuya acumulación en el cerebro se ha relacionado con los síntomas físicos y cognitivos debilitantes de la enfermedad. Pero en un ensayo con 316 pacientes de Parkinson, publicado en 2022 en *The New England Journal of Medicine*, el prasinezumab no mostró ningún beneficio en comparación con un placebo. Y los voluntarios que recibieron infusiones del anticuerpo sufrieron muchos más efectos secundarios, como náuseas y dolores de cabeza, que los del grupo placebo que recibieron infusiones simuladas. Prothena está colaborando ahora en otro ensayo del fármaco candidato en el que participan 586 pacientes de Parkinson.

En temas clave relacionados con el Alzheimer y el Parkinson, Masliah se ubica frecuentemente entre los 10 mejores investigadores del mundo (y a menudo en primer lugar – ver cuadro a continuación)) por cantidad de artículos y citas a los mismos, según un análisis de datos de Dimensions Analytics, un banco de datos de investigación académica de la empresa británica Digital Science (ver el gráfico anterior). Por ejemplo, Masliah se ubicó en primer lugar en artículos que utilizan los términos “sinucleína” y “sinapsis”.

Alzheimer in title/abstract

Subfield	Total papers	World rank (Paper tally)	Citations to papers	World rank (Citation tally)
Nerve degeneration	43	2	6972	6
Synaptophysin	57	1	10610	1
Synucleins	89	2	12467	4
Amyloid	296	30	55273	9
Synapse	92	1	18130	2
Neuropathology	30	55	6170	10
Mouse models	139	6	21115	3
Cerebrolysin	22	2	576	2

Parkinson in title/abstract				
Subfield	Total papers	World rank (Paper tally)	Citations to papers	World rank (Citation tally)
Nerve degeneration	21	9	3561	23
Synaptophysin	6	1	1252	2
Synucleins	220	1	31106	3
Synapse	26	3	3460	6
Neuropathology	17	7	908	38
Mouse models	124	1	13635	1

Digital Science, Dimensions database June 2024. En rosa los campos en los que Masliah ha tenido el mayor impacto.

Opinión de Salud y Fármacos:

Este caso plantea preocupaciones graves sobre la integridad científica y la responsabilidad de los investigadores y editores. La revisión por pares y las revistas científicas tienen la obligación de garantizar la calidad y validez de los estudios publicados.

La alta presencia de imágenes cuestionadas en revistas de prestigio sugiere fallas en los mecanismos de control editorial. La presunta manipulación de datos y/o imágenes en investigaciones médicas es una violación del principio de veracidad y puede afectar la confianza del público y la comunidad científica en los hallazgos sobre tratamientos neurológicos. Además, si los datos fraudulentos influyen en la aprobación o comercialización de medicamentos, el impacto en la salud pública es muy alto, dado el riesgo de exponer a

pacientes a tratamientos ineficaces o potencialmente dañinos, violando el principio de no maleficencia.

Las compañías que han basado sus planes de desarrollo en los estudios de Masliah deben ser transparentes sobre la influencia de estos datos en sus ensayos clínicos y garantizar que los pacientes no sean perjudicados por el posible uso de información científica errónea. Este caso subraya la importancia de reforzar la integridad científica y la supervisión de la investigación biomédica, asegurando que los avances en salud se basen en evidencia confiable y verificable.

Fuente Original

1. Piller, Charles. Challenged papers underpin several drugs. *Science* 2024; Vol 385, Issue 6716 p. 1410 DOI: [10.1126/science.adt3536](https://doi.org/10.1126/science.adt3536) <https://www.science.org/doi/10.1126/science.adt3536>

Razones para retractar artículos de investigación clínica de las revistas médicas indexadas en PubMed de 2012 a 2022

(Reasons for retraction of clinical research articles in PubMed indexed medical journals from 2012 to 2022)

Miteshkumar Maurya, Renuka Munshi
IJME 2024; 9 (4)

<https://ijme.in/articles/reasons-for-retraction-of-clinical-research-articles-in-pubmed-indexed-medical-journals-from-2012-to-2022/>
(de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos y Ética* 2025; 28 (1)

Tags: fraude en las publicaciones, retractación de artículos fraudulentos, motivos para retractar artículos publicados

Antecedentes: La comunidad científica está preocupada por la mala conducta al publicar artículos de investigación. Este estudio se realizó con el objetivo de evaluar las diversas razones para retractar los artículos de investigación clínica publicados en revistas de todo el mundo indexadas en PubMed, desde 2012 hasta 2022.

Métodos: Se realizó una búsqueda de artículos de investigación retractados en la base de datos de PubMed utilizando el filtro "publicación retractada". Se evaluaron un total de 314 artículos de investigación elegibles para estudiar los detalles básicos. Las medidas de resultados que se utilizaron en este estudio fueron: una evaluación de las razones de la retractación y las respuestas de los autores y editores de revistas a las retractaciones.

Resultados: De los artículos originales de investigación retractados, 150/242 (61,98%), fueron publicaciones de ensayos clínicos. Del total de 314 artículos de investigación retractados,

la mayoría de las retractaciones se produjeron en 2014 (47, 14,96%) y 2013 (40, 12,73%), mientras que la menor cantidad de retractaciones se produjo en 2012 (3, 0,95%) y 2022 (9, 2,86%). Las razones más frecuentes para la retractación fueron errores de datos o errores en el análisis de los datos (120/314, 38,21%), seguidos de plagio (37/314, 11,8%), publicación duplicada (35/314, 11,1%), preocupaciones éticas (23/314, 7,3%) y fallas metodológicas (22/314, 7%). Los que plantearon estas preocupaciones fueron principalmente el editor o editor en jefe de la revista (228/314, 72,61%), seguido de los autores (29/314, 9,23%). De las 228 preocupaciones sobre las publicaciones, los autores solo estuvieron de acuerdo en 91/228 (39,91%) y 17/228 (7,45%) estuvieron completamente en desacuerdo con la decisión editorial.

Conclusión: Los autores, al enviar sus artículos de investigación, deben ser más cuidadosos con los errores al analizar los datos, con los datos inventados o falsificados y el plagio. Por parte de los editores, detectar la mala conducta en las etapas de envío y revisión por pares ayudará a reducir la tasa de retractación y evitará que otros autores citen dichos artículos.

Cientos de miles de ensayos aleatorios mal hechos circulan entre nosotros*(Hundreds of thousands of zombie randomised trials circulate among us).*

Ioannidis, JPA

Anaesthesia, (2021) 76: 444-447. <https://doi.org/10.1111/anae.15297> (de libre acceso en inglés)Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos y Ética* 2025; 28 (1)

Tags: ensayos zombis, John Carlisle. Anaesthesia, fraude en la investigación, fraude en ensayos clínicos, valor científico de la investigación, distribución geográfica del fraude en la investigación

En este número, *Anaesthesia* publica una descripción general de la experiencia de la revista al tratar de desenterrar los ensayos controlados aleatorios (ECA) que recibieron para publicar y que parecían ser falsos, y aquellos cuyos datos carecen de credibilidad de una manera tan descarada que se los puede llamar "zombis"¹ [1]. El importante trabajo de John Carlisle, quien dirigió en solitario esta tarea durante varios años, tiene importantes implicaciones para la ciencia médica y los procesos de publicación. Carlisle evaluó los artículos de los 526 ensayos que fueron sometidos y valorados por *Anaesthesia* durante 3 años (febrero de 2017 a marzo de 2020), y también obtuvo datos a nivel individual de los autores de 153 ensayos. La disponibilidad de datos a nivel individual aumentó las probabilidades de que un ensayo se calificara como falso o zombi en 47 y 79 veces, respectivamente. Entre los 153 ensayos analizados en profundidad, el 44% se consideraron falsos y el 26% zombis. Utilizando únicamente en el manuscrito enviado originalmente, sin el beneficio de acceder a los datos a nivel individual, se pudieron detectar muy pocos ensayos falsos y zombis.

¿Qué tan extendido está el problema?

Las tasas de ensayos falsos y zombis entre los 153 ensayos analizados en profundidad son probablemente subestimaciones. Carlisle dedicó mucho tiempo a este ejercicio, tal vez invirtiendo más esfuerzo en cada ensayo que muchos/la mayoría de sus autores. Sin embargo, la capacidad de detectar fallas importantes o incluso fatales depende de si hay algún indicio de estos fallos, y de si uno puede identificar estos indicios. Los datos grupales resumidos que se presentan en los manuscritos ofrecen pocas pistas sobre algo importante que podría haber salido mal.

Carlisle había demostrado en un trabajo previo [2-4] cómo al analizar las características basales que se informaban para cada grupo aleatorizado se puede, ocasionalmente, identificar ensayos con datos inverosímiles. Esto condujo a algunos descubrimientos importantes, por ejemplo, como el que llevó a la retractación, reanálisis y (discutible) republicación del estudio de Estruch et al., posiblemente el ensayo más prestigioso entre la investigación nutricional [5, 6].

Los datos a nivel individual ofrecen muchas más oportunidades para comprobar la veracidad de los datos, pero aún así no reflejan todo lo sucedido. Las hojas de cálculo para analizar los datos de la mayoría de los ensayos clasificados como zombis tenían problemas evidentes. Si aceptamos que esos datos habían sido manipulados o inventados, entonces el manipulador/fabricante fue tonto al hacer algo tan atroz y fácil

de detectar, por ejemplo, cortar y pegar grandes cantidades de datos en la hoja de cálculo o informar números pares para todos los resultados.

Carlisle detectó el desorden obvio, la dejadez inculta. La dejadez sofisticada y los manipuladores más hábiles seguirían sin ser detectados. Además, aunque Carlisle tiene mucha experiencia en estos análisis, el esfuerzo se asemeja a diseccionar un cadáver en busca de pruebas de envenenamiento. Incluso el ojo más experimentado puede pasar por alto estos diagnósticos. No existe un libro de texto que incluya todas las posibles manipulaciones. Compilar una guía forense de ensayos de este tipo no es sencillo.

¿Se podrían extrapolar estos datos a todos los ECA de toda la medicina? Los 153 ensayos analizados en profundidad se eligieron deliberadamente, en función de si los datos resumidos y el manuscrito generaron alguna sospecha (2017-2019) o (en el último año) si provenían de países "sospechosos" que presentaron muchos ensayos (Egipto, China, India, Irán, Japón, Corea del Sur y Turquía). Por lo tanto, representan una muestra seleccionada y sesgada. No es sorprendente que se detectaran ensayos falsos y zombis con mayor frecuencia en estos países.

Origen de los datos

Centrándose en los artículos presentados durante el último año, en los artículos de países para los que rutinariamente se solicitaron las hojas de cálculo y limitándose a los ensayos para los que se pudieron analizar los datos a nivel individual, las tasas de ensayos falsos fueron muy altas: 100% (7/7) en Egipto; 75% (3/4) en Irán; 54% (7/13) en India; 46% (22/48) en China; 40% (2/5) en Turquía; 25% (5/20) en Corea del Sur; y 18% (2/11) en Japón.

En la mayoría de estos países, excepto Turquía y Corea del Sur, todos o casi todos los ensayos falsos eran zombis. El Registro Internacional de Ensayos Clínicos de la OMS incluye (al 26 de septiembre de 2020): 6.668 ensayos de Egipto; 27.064 de Irán; 33.134 de la India; 54.746 de China; 8.362 de Turquía; 19.680 de Corea; y 51.095 de Japón. Si uno extrapola las proporciones de ensayos falsos observados en *Anaesthesia* en 2019-2020 para estos países utilizando sus aportaciones al registro de la OMS, uno puede estimar que hay casi 90.000 ensayos falsos registrados de estos países, incluyendo unos 50.000 zombis. De hecho, *Anaesthesia* solo considera la publicación de los ensayos que han sido registrados. Quizás la mayoría de los ensayos de estos siete países ni siquiera se registraron [7, 8] (hay variabilidad en las tasas de registro entre los países y a lo largo del tiempo). Además, la proporción de ensayos falsos y zombis puede ser mayor entre los estudios que ni siquiera se molestan en registrar que entre los que sí se registran. Si estas suposiciones son ciertas, tan solo en estos siete países podría

término "zombi" se utiliza porque los ensayos parecen ser investigaciones reales, pero en realidad están vacíos.

¹ Nota de SyF. Los ensayos zombis son ensayos clínicos con tantos errores en los datos que se consideran poco fiables. El

haber entre 200.000 y 300.000 ensayos falsos y entre 100.000 y 200.000 zombis acechando.

Estas estimaciones obviamente son inciertas, pero cubren sólo un subconjunto del total de ensayos falsos y zombis, ya que sólo se consideraron siete países. Carlisle no examinó de manera tan sistemática los ensayos de otros países, porque su sospecha previa de que fueran falsos y zombis era menor. Esto puede ser apropiado, y las tasas de ensayos falsos y zombis pueden ser mucho más bajas en otros lugares. Sin embargo, incluso en ese escenario, puede haber muchas decenas, si no cientos de miles de ensayos falsos y zombis adicionales de otros países. Además, como se mencionó anteriormente, una hoja de cálculo sin problemas no significa que un ensayo esté libre de manipulación. Por ejemplo, podría ser simplemente que los manipuladores de EE UU o Europa son más sofisticados y pueden ocultar el fraude mejor que sus colegas de China o Egipto.

A primera vista, el número de ensayos presentados a Anaesthesia de países conocidos por su fuerte tradición en investigación parece bajo. De hecho, el número total de ensayos que se sometieron a publicación de los seis países más prolíficos de ese grupo (Francia, Alemania, Australia, EE UU, Reino Unido y Canadá) es sólo 90, en comparación con 96 ensayos presentados solo desde China. De estos seis países, solo EE UU (n = 147.442 ensayos) supera a China (n = 54.46) en la cantidad de ensayos que aparecen en el registro de la OMS, y este incluye ensayos registrados durante muchos años. En los últimos años, la brecha se ha reducido o incluso se ha invertido. En muchos campos de investigación, el volumen de publicaciones de China ha superado a EE UU y a otras potencias de investigación tradicionales [9, 10]. Por ejemplo, el 27 de septiembre de 2020, la cantidad de artículos sobre covid-19 procedentes de China que aparecen en LitCOVID es más del doble que la cantidad de artículos de EE UU. Hasta el 19 de mayo de 2020 se registraron 1.551 ensayos sobre la covid-19 en clinicaltrials.gov, y China contribuyó con muchos de ellos [11]. Otros países, como los otros seis destacados en el corpus de Anaesthesia, también se están convirtiendo en productores masivos de investigación clínica. La mayor parte de esta investigación puede provenir de investigadores inexpertos y de entornos con salvaguardas subóptimas para mantener la calidad o integridad de la investigación. Varios estudios empíricos destacan deficiencias importantes en estos estudios de China y países menos desarrollados, y sugieren que estos estudios pueden eventualmente difundir inferencias sesgadas, por ejemplo, resultados estadísticamente más significativos y estimaciones exageradas de los beneficios del tratamiento [12-14].

Los estudios realizados en EE UU o Europa tampoco son infalibles. Lo más probable es que menos de ellos muestren errores atroces en las hojas de cálculo. Sin embargo, gran parte de la investigación académica que se hace en estos países sigue siendo de baja calidad. Además, en los ensayos financiados por la industria que revisan los reguladores, los errores superficiales perjudicarían la autorización de medicamentos. Sin embargo, estos ensayos podrían ser zombis y tener otros problemas más sutiles, pero aún más peligrosos, entre ellos: elección de resultados clínicamente irrelevantes; elección engañosa de comparadores y diseños de no inferioridad; análisis estadísticos

sofisticados pero engañosos; informes selectivos; manipulación y otras formas de sesgo de difusión; y colusión dentro del complejo médico-industrial [15]. Estos ensayos probablemente estuvieron subrepresentados en la cohorte de *Anaesthesia*, dada la naturaleza de la especialidad de anestesiología y de sus intervenciones.

Valor de la investigación

¿Son los ensayos falsos y zombis, tal como los define Carlisle, un desperdicio total, o tienen algún valor a pesar de sus defectos? En primer lugar, hay que reconocer que Carlisle no proporcionó una estimación de la concordancia entre los observadores para calificar un ensayo como falso o zombi. Diferentes editores y analistas pueden tener opiniones diferentes sobre la gravedad de los problemas detectados. Algunas de las peculiaridades y anomalías observadas en los datos pueden deberse a hallazgos casuales sin que haya habido manipulación. Sin embargo, parece muy poco probable que en la mayoría de los casos reflejen aleatoriedad.

Una cuestión crítica es si la detección de un signo de zombi invalida toda la base de datos. Quizás solo una parte de los datos sea espuria y el resto sean válidos. Por ejemplo, no se puede excluir que algunos datos hayan sido introducidos por un estudiante inexperto o incluso por un colega con un comportamiento poco ético, pero el resto de los datos son completamente válidos. En el pasado, hemos documentado situaciones en las que se introdujeron datos fraudulentos en un ensayo, provocando una pérdida de confianza no solo en ese ensayo en sí, sino en toda la organización que realiza muchos ensayos [16]. Los resultados y conclusiones de los ensayos específicos no se vieron afectados por una pequeña porción de datos fraudulentos, y los demás ensayos de los mismos investigadores ciertamente no deberían haber sufrido, ya que las intenciones, los métodos y la conducta fueron excelentes. La investigación clínica es difícil y propensa a errores. El ensayo perfecto no existe, pero los ensayos imperfectos pueden ofrecer alguna evidencia y orientación útiles.

Sin embargo, en última instancia, no solo se trata de si datos erróneos específicos marca una diferencia en esa base específica de datos. Esto se podría abordar excluyendo los datos cuestionables y volviendo a ejecutar los análisis. Así es como se realizó un esfuerzo discutible para salvar el estudio de Estruch et al. de la retractación definitiva [6, 7]. El problema más profundo es que la detección de fallas fatales en algunos datos o en algún aspecto del estudio puede poner en duda si se han producido fallas adicionales y errores fatales o manipulaciones en otros aspectos del estudio que no se pueden investigar con los datos disponibles. Muchos aspectos de la investigación clínica siguen sin ser transparentes, incluso cuando se comparten datos a nivel individual.

Las bases de datos que se comparten son una versión final que puede haber sufrido decenas de iteraciones, limpieza y manipulaciones desde que se ingresaron los primeros datos durante la recopilación inicial. Aspectos relacionados con la fidelidad de la aleatorización, el ocultamiento de la asignación, el cegamiento, el cronograma de visitas, la recopilación de datos, la obtención de datos y muchas otras características clave de cómo se realizó realmente un ensayo, siguen siendo en gran parte desconocidos. Un ensayo con un patrón zombi perfecto en

una hoja de cálculo podría o no haber tenido problemas igualmente graves en otros aspectos de su diseño, realización y redacción. Problemas importantes pueden concentrarse en los mismos ensayos, incluso si se desconoce el grado de agrupación de los defectos principales en cada ensayo individual.

La interesante experiencia editorial de *Anaesthesia* tiene implicaciones para toda la investigación clínica. En primer lugar, la revisión editorial de los ensayos debería requerir acceso a datos a nivel individual y esto requeriría recursos adecuados y una dedicación de tiempo. En una comunicación personal, Carlisle confió que dedicaba una media de 3 horas a cada ensayo que proporcionaba hojas de cálculo, pero los editores y analistas menos experimentados pueden no ser tan eficientes. Además, la mayoría de las revistas actualmente funcionan con equipos editoriales muy limitados.

En segundo lugar, uno teme pensar en otros diseños de estudio, por ejemplo, la investigación observacional, que tienen incluso menos probabilidades de estar regulados y más probabilidades de no ser tan rigurosos como los ensayos aleatorios. En total, en la investigación clínica, el acceso a datos a nivel individual debería ser mucho más frecuente. Se han planteado contraargumentos, pero existen soluciones para resolverlos [17]. El intercambio de datos de los ensayos a nivel individual ya se ha convertido en norma en algunas revistas, como *British Medical Journal* y *PLoS Medicine*, y los resultados de estas pruebas piloto parecen sólidos al volverlos a analizar [18]. Incluso si los editores no pueden examinar cada detalle, la disponibilidad de los datos mejorará las opciones de revisión posterior a la publicación y permitirá que estos datos se utilicen de muchas otras maneras de forma fructífera.

En tercer lugar, los que hacen revisiones sistemáticas deben ser conscientes de que los ensayos falsos y zombis son muy comunes, y pueden ser incluso más comunes en campos específicos y en ensayos que provienen de algunos países o equipos. Muchas revisiones sistemáticas pueden tener que moderar su confianza en sus conclusiones.

Por último, los financiadores y los reguladores también pueden promover la transparencia proporcionando incentivos para el intercambio de datos y/o sanciones por ocultar bases de datos. De igual manera, el sistema de recompensas académicas debería tener más en cuenta la transparencia, la apertura y el rigor de la investigación al evaluar a los profesores para su contratación y promoción [19]. Ya hay demasiados zombis circulando entre nosotros.

Referencias

1. Carlisle JB. False individual patient data and zombie randomised controlled trials submitted to *Anaesthesia*. *Anaesthesia* 2020; <https://doi.org/10.1111/anae.15263>.
2. Carlisle JB. Data fabrication and other reasons for non-random sampling in 5087 randomised, controlled trials in anaesthetic and general medical journals. *Anaesthesia* 2017; 72: 944–52.
3. Carlisle JB. The analysis of 168 randomised controlled trials to test data integrity. *Anaesthesia* 2012; 67: 521–37.
4. Carlisle JB, Loadman JA. Evidence for non-random sampling in randomised, controlled trials by Yuhji Saitoh. *Anaesthesia* 2016; 72: 17–27.
5. Retraction and Republication. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *New England Journal of Medicine* 2018; 378: 2441–2.
6. Agarwal A, Ioannidis JPA. PREDIMED trial of Mediterranean diet: retracted, republished, still trusted? *British Medical Journal* 2019; 364: I341.
7. Oduyo A, Emdin CA, Hsiao AJ, et al. Association between trial registration and positive study findings: cross sectional study (Epidemiological Study of Randomized Trials-ESORT). *British Medical Journal* 2017; 356: j917.
8. Won J, Kim S, Bae I, Lee H. Trial registration as a safeguard against outcome reporting bias and spin? A case study of randomized controlled trials of acupuncture. *PLoS One* 2019; 14: e0223305.
9. National Science Foundation. Science & Engineering Indicators 2018. <https://www.nsf.gov/statistics/2018/nsb20181/> (accessed 26/09/2020).
10. Ioannidis JP, Chang CQ, Lam TK, Schully SD, Khoury MJ. The geometric increase in meta-analyses from China in the genomic era. *PLoS One* 2013; 8: e65602.
11. Pundi K, Perino AC, Harrington RA, Krumholz HM, Turakhia MP. Characteristics and strength of evidence of COVID-19 studies registered on ClinicalTrials.gov. *Journal of the American Medical Association Internal Medicine* 2020; e202904.
12. Zhang D, Freemantle N, Cheng KK. Are randomized trials conducted in China or India biased? A comparative empirical analysis. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 64: 90–5.
13. Wu T, Li Y, Bian Z, Liu G, Moher D. Randomized trials published in some Chinese journals: how many are randomized? *Trials* 2009; 10: 46.
14. Panagiotou OA, Contopoulos-Ioannidis DG, Ioannidis JP. Comparative effect sizes in randomised trials from less developed and more developed countries: meta-epidemiological assessment. *British Medical Journal* 2013; 346: f707.
15. Stamatakis E, Weiler R, Ioannidis JPA. Undue industry influences that distort healthcare research, strategy, expenditure and practice: a review. *European Journal of Clinical Investigation* 2013; 43: 469–75.
16. Fisher B, Redmond CK. Fraud in breast-cancer trials. *New England Journal of Medicine* 1994; 330: 1458–60.
17. Institute of Medicine. *Sharing Clinical Trial Data: Maximizing Benefits, Minimizing Risk*. Washington, DC: National Academies Press, 2015.
18. Naudet F, Sakarovitch C, Janiaud P, et al. Data sharing and reanalysis of randomized controlled trials in leading biomedical journals with a full data sharing policy: survey of studies published in *The BMJ* and *PLOS Medicine*. *British Medical Journal* 2018; 360: k400.
19. Rice DB, Raffoul H, Ioannidis JPA, Moher D. Academic criteria for promotion and tenure in biomedical sciences faculties: cross sectional analysis of international sample of universities. *British Medical Journal* 2020; 369: m2081.

Dudas sobre el ensayo clínico de un fármaco cardiovascular de referencia: estudio PLATO sobre ticagrelor*(Doubts over landmark heart drug trial: ticagrelor PLATO study)*

Doshi P.

BMJ 2024; 387:q2550 doi:10.1136/bmj.q2550

<https://www.bmj.com/content/387/bmj.q2550> (de libre acceso en inglés)Parrafos seleccionados y traducidos por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos y Ética* 2025; 28 (1)

Tags: ensayo con ticagrelor, ensayo PLATO, prasugrel, resultados dispares según centros de ensayos clínicos, fraude en ensayos clínicos, ensayos supervisados por el patrocinador, problemas en la supervisión de los ensayos clínicos

Sigue habiendo dudas sobre las ventajas de un fármaco antiplaquetario de grandes ventas sobre sus rivales más baratos. Dado que las versiones genéricas de *ticagrelor* están a punto de salir al mercado, Peter Doshi analiza la evidencia desde otra perspectiva.

Durante la última década, el antiplaquetario *ticagrelor* (Brilinta en EE UU y Brilique en Europa), ha logrado establecerse firmemente en el tratamiento del síndrome coronario agudo, lo recomiendan las guías de las sociedades de cardiología de todo el mundo [1-3]. Siendo el único inhibidor de P2Y12 que todavía está protegido por patentes en EE UU, el gasto público es sustancial y representa alrededor de dos tercios del costo total de los inhibidores de P2Y12, a pesar de que representa menos del 10% del total de prescripciones [4]. En 2022, el gobierno federal de EE UU gastó más de US\$750 millones (£593 millones; €712 millones) en *ticagrelor*.

Pero desde que recibió la aprobación de la FDA en 2011, las dudas sobre su aparente ventaja sobre los inhibidores de P2Y12 más baratos y sin patente, como el *clopidogrel* y el *prasugrel*, han ido aumentando. Si bien AstraZeneca, el fabricante de *ticagrelor*, informó que en el ensayo de fase 3, que es el que utilizó la FDA para autorizar su comercialización, tenía una eficacia superior al *clopidogrel*, los estudios realizados después de su comercialización han informado resultados decepcionantes repetidamente [5-14], mostrando una eficacia similar al *clopidogrel*, pero con un aumento del sangrado y la disnea, ocasionando que se solicitara una reevaluación de las guías [15,16].

Se espera que pronto se comercialicen las versiones genéricas de *ticagrelor* en EE UU, por lo que The BMJ revisó la evidencia. Nuestra investigación encontró que el fármaco de AstraZeneca fue aprobado a pesar de las enfáticas objeciones del personal de la FDA que hizo la revisión científica, y que hubo una larga y rencorosa disputa sobre la confiabilidad del principal ensayo clínico de *ticagrelor*, llamado PLATO. Tras obtener, a través de una solicitud de libertad de información, los registros primarios del ensayo PLATO y datos no publicados, el BMJ también revela nuevos detalles sobre la controversia que revelan más problemas en la presentación de datos.

La paradoja de EE UU

Cuando AstraZeneca desarrolló *ticagrelor* a mediados y fines de la década de 2000, tenía que demostrar una clara ventaja sobre el *clopidogrel* (Plavix), que en ese momento era uno de los medicamentos de venta con receta más vendidos del mundo y cuya patente estaba cerca de expirar. Parecía que los resultados de PLATO, un ensayo aleatorizado con 18.624 pacientes realizado en 43 países, iban a convertir esas esperanzas en

realidad. Los investigadores de PLATO, que publicaron en 2009 en el *New England Journal of Medicine* (NEJM), informaron que, a los 12 meses, en comparación con *clopidogrel*, los pacientes asignados a *ticagrelor* experimentaron una reducción en el riesgo del criterio de valoración principal (muerte por causas vasculares, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular) del 11,7% al 9,8%, una disminución del 16% en el riesgo relativo [17].

Sin embargo, a pesar de los resultados, el primer intento de la empresa de obtener la autorización de comercialización de la FDA fracasó. Un análisis de subgrupos encontró que, en EE UU, los pacientes tratados con *ticagrelor* tuvieron peores resultados que los asignados aleatoriamente a *clopidogrel*: un riesgo 27% mayor en el criterio de valoración principal [18].

AstraZeneca se esforzó en explicar que los resultados desfavorables se debían a una dosis de aspirina inusualmente alta observada casi exclusivamente en EE UU, pero los científicos de la FDA no estaban convencidos.

Los asesores externos de la FDA también estaban preocupados. En 2010, durante una reunión de un día organizada por la FDA para analizar la solicitud de AstraZeneca, los miembros del comité asesor votaron 7 a 1 recomendando la aprobación del *ticagrelor*, pero instaron a la FDA a exigir un ensayo posterior a su comercialización en la población estadounidense [19]. En lugar de aprobar y exigir dicho estudio (una opción prevista en una ley estadounidense de 2007), la FDA invitó a AstraZeneca a volver a presentar su solicitud incluyendo un análisis más detallado de la hipótesis de la aspirina.

La FDA aprueba el *ticagrelor* a pesar de las crecientes dudas

Thomas Marciniak, un médico que trabajaba en la FDA y tenía la reputación atípica de hacer revisiones exhaustivas de las solicitudes de las compañías farmacéuticas [20,21], fue asignado a evaluar los documentos nuevos que presentó AstraZeneca. Meses después, Marciniak no solo estaba poco convencido de la hipótesis de la aspirina de AstraZeneca, sino que también estaba profundamente preocupado por la confiabilidad de los datos del ensayo PLATO.

“*Mi conclusión es que hay suficientes problemas con la calidad de los datos de PLATO como para que, en el mejor de los casos, los resultados de EE UU sean representativos de la eficacia del ticagrelor, es decir, el ticagrelor es inferior al clopidogrel en eficacia y seguridad*”, escribió en 2011 en su implacable memorando de revisión de 47 páginas, recomendando que no se aprobara [22].

Marciniak calificó la solicitud de AstraZeneca como “*la peor en mi experiencia en lo que respecta a la integridad de la información entregada y la respuesta completa y precisa del patrocinador a las solicitudes*” [22]. Pero la dirección de la FDA se negó a respaldar las amplias reservas de Marciniak. Ya

sea que los resultados de EE UU fueran simplemente el resultado del azar o la consecuencia de las diferencias en la dosis de aspirina, un administrador de alto rango de la agencia razonó que "el ticagrelor debería ser aprobado" [23].

Lloyd Klein, profesor clínico de la facultad de medicina en la Universidad de California en San Francisco y experto en el valor clínico de los inhibidores de P2Y₁₂, dijo a The BMJ: "En ese momento, muchos entendían que el problema de la dosis de aspirina era la estrategia que la compañía adoptó para avanzar con la aprobación de la FDA, reconociendo que los datos de los resultados en EE UU eran diferentes a los de los centros europeos. Pero no existían ensayos prospectivos para probar si esa hipótesis era precisa" [24].

La saga se intensifica

La aprobación del ticagrelor provocó un flujo constante de críticas de aquellos que sostenían que no se podía confiar en los resultados que se habían publicado del ensayo PLATO [25,26]. Los críticos dijeron que se debía mencionar que el ticagrelor fracasó en EE UU, el único país con una alta tasa de inscripción donde los sitios no eran monitoreados por el propio patrocinador.

Los copresidentes del comité ejecutivo del ensayo, Robert Harrington, entonces en el Instituto de Investigación Clínica de Duke, y Lars Wallentin, del Centro de Investigación Clínica de Uppsala en Suecia, han sido coautores de docenas de respuestas en defensa de PLATO. Han acusado a sus críticos de "mala ciencia" (selección de los mejores resultados, autocitación y "desprecio [por] los conceptos convencionales de probabilidad estadística"), y han cuestionado sus motivos [27-29].

La saga se ha expuesto en varias revistas de cardiología y continúa hasta el día de hoy. La controversia alcanzó su punto álgido en octubre de 2013, cuando el Departamento de Justicia de EE UU abrió una investigación formal sobre PLATO [30,31] seguida al mes siguiente por cuestionamientos de la Agencia Europea de Medicamentos que atrajeron la atención de los medios de comunicación y de los inversores [32].

La investigación civil del Departamento de Justicia de EE UU fue dirigida por Victor Serebruany, profesor adjunto en la Universidad Johns Hopkins y posiblemente el primer crítico de PLATO (y el más persistente), a quien la FDA recurrió en busca de ayuda durante sus deliberaciones previas a su aprobación. Serebruany quedó inicialmente impresionado por los resultados del ensayo, pero se volvió escéptico tras detectar inconsistencias y anomalías en los datos [25,33]. En septiembre de 2012 llevó a juicio a AstraZeneca en una demanda por delator interpuesta en nombre del gobierno por irregularidades, concretamente por presentar "datos falsos y fraudulentos a los EE UU".

Pero el Departamento de Justicia dio por terminada su investigación en agosto de 2014, y los investigadores de PLATO expresaron su reivindicación. "Esta decisión debería eliminar cualquier duda sobre la confiabilidad de los resultados del ensayo", escribieron Wallentin, Harrington y colegas en una respuesta rápida en bmj.com [34]. "Ahora podemos centrarnos aún más en aportar nuevos conocimientos sobre cómo administrar mejor este tratamiento que salva vidas a nuestros pacientes con ataques cardíacos". Sin embargo, al

negarse a proseguir con la demanda por delator de Serebruany, el Departamento de Justicia escribió en un expediente judicial que el gobierno de los EE UU "se reserva el derecho" de revisar su decisión.

Cuando se le preguntó por qué el departamento cerró su investigación, un portavoz de la Fiscalía de Estados Unidos para el Distrito de Columbia dijo a The BMJ: "Tras una investigación exhaustiva... determinamos que las acusaciones carecían de mérito suficiente, por lo que intervenir en la demanda no era lo mejor para los intereses de Estados Unidos".

La paradoja de PLATO

En los años posteriores a la investigación del Departamento de Justicia, una serie de estudios observacionales y aleatorios no han logrado replicar los resultados de PLATO [5-14], lo que ha llevado a algunos cardiólogos a cuestionar el lugar del ticagrelor en la práctica clínica [15, 16].

Eric Bates, profesor de medicina interna en la Universidad de Michigan, es coautor de las guías de cardiología de EE UU que recomiendan ticagrelor [3]. Está pidiendo abiertamente una reevaluación.

Los resultados de EE UU: ¿pista falsa o señal de peligro?

Otros apuntan a una posibilidad más preocupante: que los resultados de PLATO no eran creíbles desde el principio. Estos críticos sostienen que los datos de EE UU no fueron una aberración, sino que en realidad eran más confiables que los de otros países como Hungría y Polonia.

Destacan que la propia AstraZeneca realizó el seguimiento de los datos del ensayo PLATO, excepto en los sitios que fueron supervisados por organizaciones de investigación por contrato (CRO) [25, 35]. En los cuatro países supervisados exclusivamente por los que no eran patrocinadores (Georgia, Israel, Rusia y EE UU), el ticagrelor obtuvo peores resultados.

Resolución

Quince años después de PLATO, Serebruany sigue publicando críticas. Desde 2016, muchas de ellas han sido en coautoría con Marciniak, ahora retirado de la FDA. Sin embargo, en gran medida, los investigadores de PLATO parecen haber dejado de responder.

En una entrevista con The BMJ, Serebruany expresó pocas esperanzas de que el escrutinio científico resuelva las preguntas sobre la integridad de los datos en PLATO. La única manera de avanzar, en su opinión, es que el Departamento de Justicia vuelva a comprometerse.

"Hay mucha gente buena en el Departamento de Justicia y tenemos que darles otra oportunidad para que examinen el caso, emitan nuevas demandas de investigación civil y dejen de flirtear, traficar y hacer negocio a cambio de futuros puestos de alto perfil en las grandes compañías farmacéuticas. En ese momento el pueblo estadounidense recibirá justicia".

Referencias

1. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al., ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J 2019;40:87-165.

- doi:10.1093/eurheartj/ehy394
pmid:30165437CrossRefPubMedGoogle Scholar
2. Mehta SR, Baaney KR, Cantor WJ, et al., members of the Secondary Panel. 2018 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Association of Interventional Cardiology focused update of the guidelines for the use of antiplatelet therapy. *Can J Cardiol*2018;34:214-33. doi:10.1016/j.cjca.2017.12.012
pmid:29475527CrossRefPubMedGoogle Scholar
 3. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines: An update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention, 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease, 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction, 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes, and 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery. *Circulation*2016;134:e123-55. doi:10.1161/CIR.0000000000000404
pmid:27026020FREE Full TextGoogle Scholar
 4. Essa M, Ross JS, Dhruva SS, Desai NR, Yeh RW, Faridi KF. Trends in spending and claims for P2Y12 inhibitors by Medicare and Medicaid from 2015 to 2020. *J Am Heart Assoc*2023;12:e028869. doi:10.1161/JAHA.122.028869
pmid:37042289CrossRefPubMedGoogle Scholar
 5. Zocca P, van der Heijden LC, Kok MM, et al. Clopidogrel or ticagrelor in acute coronary syndrome patients treated with newer-generation drug-eluting stents: CHANGE DAPT. *EuroIntervention*2017;13:1168-76. doi:10.4244/EIJ-D-17-00634
pmid:29151439CrossRefPubMedGoogle Scholar
 6. Wang HY, Li Y, Xu XM, Li J, Han YL. Impact of baseline bleeding risk on efficacy and safety of ticagrelor versus clopidogrel in Chinese patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Chin Med J (Engl)*2018;131:2017-24. doi:10.4103/0366-6999.239306
pmid:30127210CrossRefPubMedGoogle Scholar
 7. Turgeon RD, Koshman SL, Youngson E, et al. Association of ticagrelor vs clopidogrel with major adverse coronary events in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *JAMA Intern Med*2020;180:420-8. doi:10.1001/jamainternmed.2019.6447
pmid:31930361CrossRefPubMedGoogle Scholar
 8. Völz S, Petursson P, Odenstedt J, et al. Ticagrelor is not superior to clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing PCI: A report from Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry. *J Am Heart Assoc*2020;9:e015990. doi:10.1161/JAHA.119.015990
pmid:32662350CrossRefPubMedGoogle Scholar
 9. You SC, Rho Y, Bikdeli B, et al. Association of ticagrelor vs clopidogrel with net adverse clinical events in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *JAMA*2020;324:1640-50. doi:10.1001/jama.2020.16167
pmid:33107944CrossRefPubMedGoogle Scholar
 10. Mullen L, Meah MN, Elamin A, et al. Risk of major bleeding with potent antiplatelet agents after an acute coronary event: A comparison of ticagrelor and clopidogrel in 5116 consecutive patients in clinical practice. *J Am Heart Assoc*2021;10:e019467. doi:10.1161/JAHA.120.019467
pmid:33834845CrossRefPubMedGoogle Scholar
 11. Goto S, Huang CH, Park SJ, Emanuelsson H, Kimura T. Ticagrelor vs. clopidogrel in Japanese, Korean and Taiwanese patients with acute coronary syndrome -- randomized, double-blind, phase III PHILLO study. *Circ J*2015;79:2452-60. doi:10.1253/circj.CJ-15-0112
pmid:26376600CrossRefPubMedGoogle Scholar
 12. Berwanger O, Nicolau JC, Carvalho AC, et al., TREAT Study Group. Ticagrelor vs clopidogrel after fibrinolytic therapy in patients with ST-elevation myocardial infarction: A randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*2018;3:391-9. doi:10.1001/jamacardio.2018.0612
pmid:29525822CrossRefPubMedGoogle Scholar
 13. Park DW, Kwon O, Jang JS, et al., TICAKOREA Investigators. Clinically significant bleeding with ticagrelor versus clopidogrel in Korean patients with acute coronary syndromes intended for invasive management: a randomized clinical trial. *Circulation*2019;140:1865-77. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041766
pmid:31553203CrossRefPubMedGoogle Scholar
 14. Gimbel M, Qaderdan K, Willemsen L, et al. Clopidogrel versus ticagrelor or prasugrel in patients aged 70 years or older with non-ST-elevation acute coronary syndrome (POPular AGE): the randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*2020;395:1374-81. doi:10.1016/S0140-6736(20)30325-1
pmid:32334703CrossRefPubMedGoogle Scholar
 15. Herron GC, Bates ER. Review of the ticagrelor trials evidence base. *J Am Heart Assoc*2024;13:e031606. doi:10.1161/JAHA.123.031606
pmid:38804216CrossRefPubMedGoogle Scholar
 16. Klein LW. Ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndrome: Have things changed? *Am J Cardiol*2024;210:315-6. doi:10.1016/j.amjcard.2023.10.078
pmid:37918476CrossRefPubMedGoogle Scholar
 17. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al., PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*2009;361:1045-57. doi:10.1056/NEJMoa0904327
pmid:19717846CrossRefPubMedWeb of ScienceGoogle Scholar
 18. Fiorentino RP. NDA 22-433 Brilinta (ticagrelor) efficacy review. FDA Cardio-Renal Advisory Committee Meeting. 2010 Jul 28. <http://web.archive.org/web/20170114003058/http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM221383.pdf>
 19. Food and Drug Administration. 2010 Meeting materials, Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee. 2014. <http://web.archive.org/web/20170111202307/http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/ucm192863.htm>
 20. Harris G. Caustic government report deals blow to diabetes drug. *New York Times*. 2010 Jul 10. www.nytimes.com/2010/07/10/health/10diabetes.html
 21. Cohen D. FDA official: "clinical trial system is broken". *BMJ*2013;347:f6980. doi:10.1136/bmj.f6980
pmid:24309077FREE Full TextGoogle Scholar
 22. Marciniak T. Review of Complete Response. Food and Drug Administration. May 2011. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/022433Orig1s000MedR.pdf#page=12
 23. Temple R. Office director decisional memo. Food and Drug Administration. 2011 Jul. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/022433Orig1s000DMemo.pdf
 24. DiNicolantonio JJ, Serebruany VL. Challenging the FDA black box warning for high aspirin dose with ticagrelor in patients with diabetes. *Diabetes*2013;62:669-71. doi:10.2337/db12-0746
pmid:23431005Abstract/FREE Full TextGoogle Scholar
 25. Serebruany VL. Viewpoint: paradoxical excess mortality in the PLATO trial should be independently verified. *Thromb Haemostasis*2011;105:752-9. doi:10.1160/TH10-12-0807
pmid:21384079CrossRefPubMedGoogle Scholar
 26. DiNicolantonio JJ, Tomek A. Misrepresentation of vital status follow-up: challenging the integrity of the PLATO trial and the claimed mortality benefit of ticagrelor versus clopidogrel. *Int J*

- Cardiol2013;169:145-6. doi:10.1016/j.ijcard.2013.08.085
pmid:24120213CrossRefPubMedGoogle Scholar
27. Wallentin L, Becker RC, James SK, Harrington RA. The PLATO trial reveals further opportunities to improve outcomes in patients with acute coronary syndrome. Editorial on Serebruany. "Viewpoint: Paradoxical excess mortality in the PLATO trial should be independently verified" (Thromb Haemost 2011; 105.5). Thromb Haemost2011;105:760-2. doi:10.1160/TH11-03-0162
pmid:21394383CrossRefPubMedGoogle Scholar
 28. James SK, Pieper KS, Cannon CP, et al., PLATO study group. Ticagrelor in patients with acute coronary syndromes and stroke: interpretation of subgroups in clinical trials. Stroke2013;44:1477-9. doi:10.1161/STROKEAHA.111.000514
pmid:23572474FREE Full TextGoogle Scholar
 29. Wallentin L, Becker RC, Cannon CP, et al., PLATO Investigators. No misrepresentation of vital status follow-up in PLATO: predefined analyses guarantee the integrity of the benefits of ticagrelor over clopidogrel in the PLATO trial: Commentary on: DiNicolantonio JJ, Tomek A, Misrepresentation of vital status follow-up: challenging the integrity of the PLATO trial and the claimed mortality benefit of ticagrelor versus clopidogrel, International Journal of Cardiology, 2013 Serebruany VL. Discrepancies in the primary PLATO trial publication and the FDA reviews, International Journal of Cardiology, 2014. Int J Cardiol2014;176:300-2. doi:10.1016/j.ijcard.2014.06.029
pmid:25005338CrossRefPubMedGoogle Scholar
 30. Cohen D. US lawyers investigate trial that secured license for AstraZeneca's antiplatelet drug. BMJ2013;347:f6727. doi:10.1136/bmj.f6727
pmid:24212110FREE Full TextGoogle Scholar
 31. AstraZeneca. United States Department of Justice closes investigation into PLATO clinical trial for Brilinta. 2014. www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2014/united-states-department-justice-closes-investigation-plato-clinical-trial-brilinta-19082014.html
 32. EU agency questions AstraZeneca over heart drug trial. Reuters. 2013 Nov 7. www.reuters.com/article/idUSL5N0IS4GP
 33. Serebruany VL, Atar D. The PLATO trial: do you believe in magic? Eur Heart J2010;31:764-7. doi:10.1093/eurheartj/ehp545
pmid:20007979CrossRefPubMedWeb of ScienceGoogle Scholar
 34. Wallentin LC, Harrington R, Becker RC, et al. Rapid response to: US lawyers investigate trial that secured license for AstraZeneca's antiplatelet drug. [Response to Cohen D. US lawyers investigate trial that secured license for AstraZeneca's antiplatelet drug.] BMJ 2014. www.bmj.com/content/347/bmj.f6727/rtr/763084
 35. DiNicolantonio JJ, Tomek A. Inactivations, deletions, non-adjudications, and downgrades of clinical endpoints on ticagrelor: serious concerns over the reliability of the PLATO trial. Int J Cardiol2013;168:4076-80. doi:10.1016/j.ijcard.2013.07.020
pmid:23911266CrossRefPubMedGoogle Scholar
 36. Wallentin L, Becker RC, Cannon CP, et al. Review of the accumulated PLATO documentation supports reliable and consistent superiority of ticagrelor over clopidogrel in patients with acute coronary syndrome: Commentary on: DiNicolantonio JJ, Tomek A, Inactivations, deletions, non-adjudications, and downgrades of clinical endpoints on ticagrelor: serious concerns over the reliability of the PLATO trial, International Journal of Cardiology, 2013. Int J Cardiol2014;170:e59-62. doi:10.1016/j.ijcard.2013.11.003
pmid:24299581CrossRefPubMedGoogle Scholar
 37. Carroll KJ, Fleming TR. Statistical evaluation and analysis of regional interactions: The Plato trial case study. Stat Biopharm Res2013;5:91-101doi:10.1080/19466315.2013.783878
.CrossRefGoogle Scholar
 38. Serebruany V, Tanguay JF, Benavides MA, et al., Clinical Trials Outcomes Verification Task Force. Verifying death reports in the platelet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial. Am J Ther2020;27:e563-72. doi:10.1097/MJT.0000000000001286
pmid:33109913CrossRefPubMedGoogle Scholar
 39. Fiorentino RP. Clinical efficacy review. 25 June 2010. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/022433Orig1s000MedR.pdf#page=474

Nota de Salud y Fármaco, Una respuesta rápida a este artículo [1] dice lo siguiente:

Estimado editor:

El artículo de Doshi es un excelente resumen de esta saga.

La FDA inicialmente rechazó la aprobación, a pesar de que el HR de PLATO era 0,84; IC del 95%: 0,77 a 0,92; $P < 0,001$; las preocupaciones se centraron en la integridad de los datos y la discordancia entre los resultados generales y los de EE UU, HR en EE UU 1,27; IC del 95%: 0,92 - 1,75. Un año después, sin cambios en el conjunto de datos, la FDA aprobó el fármaco. Aparentemente, prevaleció la tranquilidad corporativa y, en lugar de analizar los datos de los subgrupos, la FDA aceptó los resultados agrupados que se incluyeron en la publicación del NEJM [2]. La agrupación de los datos implica que todos los cuidados auxiliares posteriores al infarto de miocardio son idénticos, independientemente de si el paciente fue asignado al azar en Bulgaria, Sudáfrica o cualquiera de los otros 41 países participantes. Es una suposición sólida. Si se ignora la agrupación dentro de países o regiones geográficas específicas, se subestimarán los errores de muestreo, lo que dará como resultado intervalos de confianza falsamente precisos. Por otra parte, examinar sólo el subgrupo de EE UU es un desperdicio, ya que excluye alrededor del 90% de los datos de pacientes aleatorizados.

El uso de modelos jerárquicos, un compromiso entre la ausencia de agrupación y la agrupación completa, con sus propiedades estadísticas óptimas [3] ofrece una alternativa a este dilema. Los efectos de cada país o región se reducen hacia la media global y su varianza se mejora con este préstamo de información de otras regiones. Por ejemplo, este modelo da un HR para EE UU de 1,05 IC del 95%: 0,79-1,35. Como se predijo, la estimación regional de EE UU se reduce hacia la media global con una precisión mejorada debido a este préstamo de información. Sin embargo, la media de la suma general tendrá intervalos de confianza más amplios (HRmedia 0,90 IC del 95%: 0,72-1,10), ya que ahora se incluyen variaciones de muestreo tanto dentro como entre regiones. Se predice que el próximo estudio, aún no realizado [4] caerá en el IC del 95%: 0,46-1,37.

En otras palabras, incluso aceptando los datos de PLATO tal como están, simplemente eligiendo un modelo estadístico más realista, con una mejor estimación de la incertidumbre subyacente, vemos que no se alcanza la significancia estadística convencional para el *ticagrelor*. Ignorar esta incertidumbre resulta en publicaciones y guías que proclaman la superioridad del *ticagrelor*, cuando una interpretación más razonable es que, si bien parece haber una señal positiva del *ticagrelor*, hay que confirmarla en estudios posteriores, especialmente para pacientes estadounidenses. Curiosamente, este segundo estudio estadounidense nunca se realizó. Además, los ensayos aleatorios posteriores no han favorecido al *ticagrelor*. Una población asiática [5], que por razones genéticas se creía que tenía una respuesta inferior al *clopidogrel* no mostró los resultados esperados, sino peores, con el *ticagrelor* (HR, 1,47; IC del 95%: 0,88-2,44). Otro ECA de pacientes holandeses de edad

avanzada [6] también mostró un peor resultado con *ticagrelor* en comparación con *clopidogrel* (diferencia de riesgo absoluto - 4 %, IC del 95 %: -10,0 a 1,4; p = 0,03 para no inferioridad).

Por lo tanto, incluso ignorando la cuestionable integridad de los datos, la superioridad del *ticagrelor* en PLATO se atribuye a la elección del modelo estadístico, específicamente a uno que ignora una gran parte de la variabilidad del estudio. Si bien se puede optar por rechazar el modelo jerárquico propuesto como una mejor alternativa, debería haber un consenso en que cuando las conclusiones difieren drásticamente según la elección del modelo estadístico, los datos difícilmente se pueden considerar robustos.

¿Cómo logró el *ticagrelor* su abrumadora supremacía? Una vez el patrocinador del *ticagrelor* me ofreció \$750 para asistir a una cena en la que un destacado autor de las guías canadienses ensalzaba los beneficios del PLATO (rechacé la oferta), uno debe preguntarse cómo el marketing ayuda a superar cualquier deficiencia científica.

Una sólida evaluación crítica del ensayo CHAGASICS en pacientes con miocardiopatía chagásica (A Strong Critical Appraisal of the CHAGASICS Trial in patients with Chagas Cardiomyopathy)

Anis Rassi Jr

Sensible Medicine, 16 de diciembre de 2024

<https://www.sensible-med.com/p/a-strong-critical-appraisal-of-the>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos y Ética* 2025; 28 (1)

Tags: revistas médicas ignoran críticas a sus publicaciones, conflictos de interés de los editores de revistas médicas, censura a la información científica, impedir el debate científico, ensayo clínico con tratamiento para el Chagas, miocardiopatía por Chagas

El Dr. Anis Rassi Jr. ayudó a diseñar este ensayo. Terminó renunciando a la autoría del artículo por fallas en la realización del ensayo y en la presentación de informes. JAMA-Cardiology se negó a publicar sus preocupaciones.

Uno de los objetivos de *Sensible Medicine* es dar voz a las valoraciones críticas que rechazan las revistas médicas. Hay dos mensajes importantes en la valoración del Dr. Rassi: (1) los errores específicos que este ensayo podría desencadenar en el tratamiento de pacientes con miocardiopatía de Chagas, pero el mensaje más importante es (2) lo que dice sobre la conducta científica y la publicación.

La primera sección incluye la explicación del Dr. Rassi sobre sus interacciones con la revista; la segunda sección es una lista detallada de críticas y errores en el artículo.

El ensayo CHAGASICS: un preocupante fracaso de la revisión por pares en una importante revista de cardiología
(*The CHAGASICS Trial: A Disturbing Failure of Peer Review at a Leading Cardiology Journal*)

Anis Rassi, Director Científico, Hospital Goiânia, Brazil

Envíe una carta al editor sobre el ensayo CHAGASICS que se publicó recientemente en JAMA Cardiology [1]. Se me recomendó que presentara formalmente mis inquietudes en una carta al editor. Esta carta fue rechazada por el Editor en Jefe.

Referencias

1. James M Brophy JM. Doubts over landmark heart drug trial: ticagrelor PLATO study. *BMJ* 2024; 387:q2550 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.q2550> (Published 11 December 2024) <https://www.bmj.com/content/387/bmj.q2550/rr>
2. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361(11):1045-57. DOI: 10.1056/NEJMoa0904327.
3. Gelman A, & Hill, J. . Analytical methods for social research: Data analysis using regression and multilevel/hierarchical models: Cambridge University Press., 2006.
4. Riley RD, Higgins JP, Deeks JJ. Interpretation of random effects meta-analyses. *BMJ* 2011;342:d549. DOI: 10.1136/bmj.d549.
5. Goto S, Huang CH, Park SJ, Emanuelsson H, Kimura T. Ticagrelor vs. clopidogrel in Japanese, Korean and Taiwanese patients with acute coronary syndrome -- randomized, double-blind, phase III PHILO study. *Circ J* 2015;79(11):2452-60. DOI: 10.1253/circj.CJ-15-0112.
6. Gimbel M, Qaderdan K, Willemsen L, et al. Clopidogrel versus ticagrelor or prasugrel in patients aged 70 years or older with non-ST-elevation acute coronary syndrome (POPular AGE): the randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2020;395(10233):1374-1381. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30325-1.

Esto me impulsó a compartir mi análisis detallado del ensayo CHAGASICS y las diapositivas de una presentación que realicé recientemente en el Congreso Brasileño de Arritmias [2]. Mi objetivo es aportar información sobre la calidad de los artículos científicos que se publican.

Tengo curiosidad por ver cómo abordará JAMA Cardiology los numerosos errores que permitió que se filtraran a través de su proceso de revisión: ¿mantendrá el status quo, ignorando las discrepancias identificadas?, ¿Implementará correcciones para los múltiples errores identificados durante la revisión por pares posterior a la publicación y se apropiará de los hallazgos?, ¿o los autores emitirán una retractación, atribuyendo estas inconsistencias sustanciales a meros errores tipográficos, quizás incluso eliminando los comentarios existentes sobre estas discrepancias en el manuscrito?

Sería preocupante que estas correcciones se hicieran sin reconocer que estos problemas metodológicos se identificaron, inicialmente, en una correspondencia que la revista se negó a publicar.

23 de octubre de 2024

Al consejo editorial de JAMA Cardiology:

Escribo para expresar mi profunda preocupación con respecto a la publicación del ensayo CHAGASICS [1]. Si bien el objetivo del estudio fue evaluar el desempeño de los Cardio Desfibriladores Implantables (CDI), en comparación con la amiodarona en pacientes con miocardiopatía chagásica crónica, hay muchos errores críticos que socavan sus hallazgos.

La gran cantidad de fallas metodológicas, errores de cálculo, mala interpretación de la literatura y omisión de datos cruciales es profundamente preocupante. Estos errores son inaceptables y cuestionan el proceso de revisión por pares que permitió que este estudio se publicara en su forma actual.

1. Potencia estadística y bajo poder estadístico del estudio

Inicialmente, el ensayo se diseñó para inscribir a 1.100 pacientes, con lo que tendría un poder estadístico del 90% para detectar una diferencia significativa entre los grupos que recibieron CDI o amiodarona. Sin embargo, el análisis se hizo con los datos de 323 pacientes, por lo que el poder estadístico del estudio fue muy bajo. Basándose en los supuestos originales (30% de mortalidad en el grupo de amiodarona y una reducción del riesgo relativo (RRR) del 30% en el grupo de CDI), el poder estadístico del estudio solo alcanzó el 46%, muy por debajo del 90% planificado. Si se adaptan lo que eran expectativas para que reflejen los datos del ensayo, en el que se observó una tasa de mortalidad del 38,6% en el grupo amiodarona y se mantuvo el mismo RRR del 30% en el grupo CDI, el poder estadístico aumentó ligeramente al 60%.

El manuscrito no reconoció adecuadamente esta reducción drástica del poder estadístico. Una disminución tan grande del poder estadístico limita la capacidad del estudio para detectar diferencias reales entre los grupos. Teniendo esto en mente, es probable que los resultados informados, como la reducción de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca a los tres años, e incluso la cuestionable reducción de la mortalidad total en los primeros años de seguimiento, sean fruto del ruido estadístico.

Las siguientes deficiencias suponen que el estudio CHAGASICS tenía la potencia adecuada, aunque no fue así.

2. Análisis por intención de tratar (ITT) modificado

El estudio se desvió del análisis ITT planificado (consulte el documento de diseño [3]) y utilizó un enfoque "ITT modificado", excluyendo a 15 pacientes del grupo tratado con amiodarona y a 24 del grupo CDI que no recibieron las intervenciones asignadas.

Esta modificación, particularmente problemática dado que la población del estudio ya era de por sí pequeña, exacerbó los desequilibrios en las características iniciales, incluyendo la distribución de las puntuaciones de Rassi y el género masculino. Tales exclusiones posteriores a la aleatorización violan los principios de ITT, que existen para preservar la comparabilidad entre los grupos. Los autores no reconocieron esta desviación significativa de la práctica estándar.

3. Cálculo erróneo de los porcentajes de uso de medicamentos

Otro error llamativo es el cálculo erróneo de los porcentajes de uso de medicamentos al final del seguimiento. Los autores informaron erróneamente que había habido una disminución en el uso de medicamentos para la insuficiencia cardíaca, cuando, de hecho, su uso aumentó.

Este error se produjo porque los autores calcularon los porcentajes basándose en el número total de pacientes (323) en lugar de en los tamaños de grupo adecuados (157 para el grupo

tratado con CDI y 166 para el grupo que recibió amiodarona). Por ejemplo, el uso de betabloqueantes al final del seguimiento se informó como 38,1% en el grupo CDI, pero el porcentaje correcto, basado en 123 de 157 pacientes en el grupo CDI, es 78,3%. Este error distorsiona la interpretación del uso de medicamentos en el estudio. Todos los demás porcentajes de medicamentos informados al final del seguimiento son igualmente incorrectos.

La afirmación del artículo, "*Reconocemos que, a pesar de las instrucciones explícitas del protocolo relacionadas con la terapia médica, el bajo uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores del receptor de angiotensina II y betabloqueantes puede haber influido en los criterios finales de valoración: muerte y hospitalización por IC*" (eTabla 7 en el Suplemento 2), es incorrecta.

Lejos de mostrar una disminución, el uso de medicamentos aumentó durante el período del estudio, lo que se alinea con el curso clínico esperado de estos pacientes.

¿Cómo puede un error aritmético tan básico pasar desapercibido por el autor, los coautores, los revisores y los editores?

4. Informes cuestionables sobre las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca

Los informes sobre las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca están plagados de contradicciones. Los autores informan una reducción de las hospitalizaciones en el grupo CDI a los tres años, mientras que simultáneamente informan un aumento de las muertes por insuficiencia cardíaca en el mismo grupo a lo largo de seis años. Esto es clínicamente absurdo. Ningún estudio previo ha demostrado que los CDI reduzcan las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca; al contrario, los CDI se suelen asociar a un aumento de las hospitalizaciones debido a la progresión de la insuficiencia cardíaca, en particular cuando se trata de descargas frecuentes [4]. Es más, el aumento de las muertes por insuficiencia cardíaca solo se hizo evidente después de cuatro años, pero los autores inexplicablemente decidieron analizar las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca a los tres años, excluyendo todos los datos posteriores.

Este informe selectivo no solo es engañoso, sino que también es metodológicamente sospechoso. Tal como se informa, me pregunto si simplemente se dejó que los pacientes murieran en casa por insuficiencia cardíaca, lo que explicaría la supuesta reducción de las hospitalizaciones.

5. Inconsistencias en la notificación de eventos adversos

La notificación de eventos adversos relacionados con CDI contiene errores. En la tabla electrónica 3, que informa el número de pacientes que recibieron descargas apropiadas e inapropiadas de CDI, las sumas no cuadran. Por ejemplo, el número total de descargas notificadas (81), no se puede explicar mediante el desglose de descargas apropiadas (48) e inapropiadas (19). Además, el número de pacientes que recibieron descargas (56) es inconsistente con la suma de pacientes que recibieron descargas apropiadas e inapropiadas (40 + 13). Las mismas discrepancias ocurrieron con la notificación de la terapia anti-taquicardia.

Este no es un error menor. Demuestra una falta fundamental de rigor en la notificación de datos básicos. ¿Cómo puede superar la revisión por pares otro error aritmético obvio? Esto cuestiona la precisión general de los datos presentados en el estudio.

6. No hay información sobre el uso de amiodarona en el grupo CDI y mi renuncia a la autoría.

No se menciona si los pacientes del grupo CDI recibieron amiodarona durante el estudio, a pesar de que se recetaba de forma conjunta en tales situaciones. ¿Realmente no se utilizó amiodarona o simplemente se omitieron estos datos? La transparencia en este tema es fundamental.

Si se utilizó amiodarona en el grupo CDI, el cruce de datos pasa a ser un problema importante y la comparación se convierte en una comparación entre amiodarona y amiodarona + CDI, no solo entre CDI y amiodarona.

La falta de claridad sobre este punto crucial plantea dudas significativas sobre la integridad y las conclusiones del estudio.

Siendo uno de los diseñadores del estudio CHAGASICS tengo conocimientos de primera mano, que han compartido los autores del estudio, de que la mayoría de los pacientes del grupo CDI recibieron amiodarona a medida que avanzaba el estudio. Este hecho importante, que no figura en la publicación, debe aclararse. Sin él, la interpretación de los resultados es cuestionable. Es fundamental mencionar que, como investigador principal, participé en el estudio desde el inicio hasta su conclusión. El objetivo principal del estudio era determinar si la escala de Rassi podía orientar la selección del tratamiento, entre CDI y la amiodarona, para pacientes con miocardiopatía chagásica, siendo la mortalidad por todas las causas el criterio principal de valoración.

Dadas mis inquietudes con respecto a la presentación e interpretación planificadas de los hallazgos del estudio, retiré mi autoría antes de enviar el manuscrito a la revista. Esta fue mi propia decisión, para asegurar que mi crítica no pudiera ser vista como resultado de mi exclusión del estudio. (Nota del editor de *Sensible Medicine*: el Dr. Rassi Jr. es el segundo autor del artículo sobre el diseño [3]).

También es importante señalar que la presentación de los resultados parece favorecer a la escala de Rassi [5] como una herramienta útil para orientar el uso de CDI en la prevención primaria de la enfermedad de Chagas. Sin embargo, el estudio carece del poder estadístico y el rigor metodológico para respaldar tal conclusión. Esto es particularmente preocupante dado que la validación de la escala de Rassi para este propósito representaría un avance importante en el manejo de la enfermedad de Chagas y podría influir significativamente en la toma de decisiones clínicas. Hacer tales afirmaciones sin evidencia adecuada que las respalde, podría ocasionar que la escala se aplicara inapropiadamente en la clínica.

7. Errores en la sección de discusión

Varios errores críticos en la discusión tergiversan estudios clave. Los autores afirman incorrectamente que el ensayo SCD-HeFT tuvo un seguimiento de 4,5 meses, cuando en realidad fue diez veces esa duración: 45,5 meses [6]. Este es un error importante, ya que los resultados a largo plazo del ensayo son

fundamentales para comprender el impacto de los CDI en la mortalidad.

Otro error: los autores confunden dos metaanálisis distintos. La frase, “*Una revisión sistemática y metaanálisis de 13 estudios retrospectivos que incluyeron 1041 pacientes*” se refiere al metaanálisis realizado por Rassi et al. [7]. Sin embargo, su declaración posterior,

“...sugirió que la implantación de CDI, en comparación con la amiodarona, no se asoció con una tasa de mortalidad por todas las causas más baja. La tasa de mortalidad anual reportada fue del 9,7% para el CDI y del 9,6% para la amiodarona”

pertenece a un estudio diferente, realizado por Carmo et al [8]. Esta confusión es ridícula e inexcusable, y debilita la credibilidad del debate.

8. Inclusión ilógica de la necesidad de un marcapasos como resultado secundario

Otro defecto crítico del estudio es la inclusión de la “necesidad de un marcapasos” como resultado secundario, una decisión impuesta por el primer autor. Me opuse firmemente a esta inclusión porque no tenía sentido, ya que todos los pacientes del grupo CDI tienen un marcapasos de respaldo como parte de la implantación de CDI.

Ningún estudio previo ha incluido esta variable como un criterio de valoración significativo, ya que es redundante e irrelevante en este contexto. Además, si se considera la hospitalización por cualquier motivo, el grupo CDI naturalmente tendría tasas de hospitalización más altas porque la implantación de CDI requiere ingreso hospitalario.

9. Falta de adjudicación de eventos

El estudio se desvió de su protocolo original que especificaba que un comité independiente adjudicaría los eventos clínicos. Esto no ocurrió, lo que es particularmente preocupante dado que los tres resultados secundarios informados como favorables al CDI (reducción de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, muerte cardíaca súbita y necesidad de un marcapasos), son subjetivos.

En un estudio abierto, la adjudicación independiente es esencial para garantizar la presentación imparcial de dichos resultados.

10. Conclusiones engañosas e inapropiadas

El estudio no tenía el poder estadístico suficiente para sacar conclusiones sobre su criterio de valoración principal, la mortalidad por todas las causas. Si bien no se encontró ninguna diferencia entre los grupos CDI y amiodarona en cuanto a la mortalidad total, este resultado no es concluyente debido al alto riesgo de falsos negativos (error de tipo II).

Si bien algunos criterios de valoración secundarios sugirieron beneficios del CDI (menos muertes súbitas de origen cardíaco, hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y necesidad de marcapasos), estos hallazgos positivos se deben interpretar con extrema cautela, dada la baja potencia estadística del estudio y el mayor riesgo de resultados falsos positivos en los análisis secundarios (error de tipo I). Se necesitaría un estudio más

amplio y con la potencia estadística adecuada para determinar definitivamente tanto el beneficio en la mortalidad como la fiabilidad de los resultados secundarios observados.

Incluso dejando de lado la cuestión del poder estadístico, las conclusiones presentadas por los autores son problemáticas por varias razones:

:

1. Si bien el CDI redujo las muertes súbitas cardíacas, esta ventaja se vio completamente contrarrestada por un aumento de la mortalidad relacionada con la insuficiencia cardíaca, por lo que no tuvo ningún efecto neto sobre la mortalidad cardiovascular o general.
2. La reducción informada en las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca es tanto metodológicamente errónea como clínicamente cuestionable, ya que se informó solo a los 3 años y no se abordó durante el seguimiento completo de 6 años.
3. La terapia con CDI generalmente se asocia con tasas de hospitalización más altas debido a complicaciones, problemas relacionados con el dispositivo y descargas, factores que no se tuvieron suficientemente en cuenta en el análisis.

11. Relevancia clínica y consideraciones para el paciente

Si bien el estudio intenta demostrar el beneficio potencial de los CDI, las implicaciones derivadas de los datos para la vida real son mucho menos prometedoras. Un paciente que recibe un CDI profiláctico enfrenta una mayor probabilidad de hospitalización, ya sea por el implante en sí o por complicaciones relacionadas. También tienen un 36% de probabilidades de recibir una descarga angustiante inapropiada o apropiada, y es poco probable que el CDI evite su muerte por cualquier causa, especialmente por insuficiencia cardíaca.

Irónicamente, evitar el CDI podría resultar en una muerte más digna por paro cardíaco repentino en lugar de por deterioro prolongado por insuficiencia cardíaca, que el CDI no puede prevenir. Y casi todos los pacientes en el grupo CDI todavía requieren amiodarona (mi propia suposición), lo que complica la narrativa de la eficacia del CDI que presentan los autores.

12. El papel del cabildeo a favor de los CDI en Brasil

En Brasil, ha habido un fuerte cabildeo a favor del uso de CDI en la prevención primaria de las complicaciones relacionadas con la enfermedad de Chagas.

Dada la manipulación del lenguaje por parte de los autores (para distorsionar los hallazgos resaltando los supuestos beneficios del tratamiento experimental [CDI] a pesar de que las diferencias en el resultado primario no son estadísticamente significativas), este ensayo corre el riesgo de ser citado selectivamente para apoyar esta iniciativa.

13. Mis sugerencias para publicar estudios como CHAGASICS

Los estudios con poco poder estadístico como CHAGASICS son publicables, pero solo si se siguen ciertas reglas para garantizar su credibilidad y rigor científico.

- Se debe mantener una transparencia extrema, divulgando claramente las limitaciones del estudio.
- Debe haber una discusión extensa sobre el poder estadístico, destacando la baja potencia del estudio y discutiendo abiertamente sus implicaciones.
- No se deben hacer afirmaciones sobre la eficacia en estudios con bajo poder.
- Los datos deben presentarse como preliminares, haciendo sugerencias sobre cómo podrían ser útiles en estudios futuros.
- Los investigadores deben discutir las lecciones aprendidas en el estudio y cómo pueden mejorar el diseño de ensayos futuros.

El estudio CHAGASICS no cumplió con estos criterios. La falta de transparencia, la falta de información sobre datos importantes y el análisis estadístico defectuoso cuestionan gravemente la validez de sus conclusiones.

Por estas razones, creo firmemente que el consejo editorial debería reconsiderar la inclusión del estudio en JAMA Cardiology y cuestionar si un estudio con tantos problemas críticos debería permanecer en la literatura científica.

14. ¿Este estudio debería retractarse?

Dada la multitud de estos errores, cuestiono si este estudio cumple con los estándares para su publicación.

De hecho, podría tratarse de una de las publicaciones más problemáticas jamás producidas en el campo de la investigación de la enfermedad de Chagas.

Insto respetuosamente al consejo editorial a que reevalúe este estudio y, si es necesario, considere retractarlo para mantener altos estándares científicos para avanzar el conocimiento médico.

15. Aprendizajes más importantes

1. Para los resultados primarios supuestamente “negativos” (mortalidad total)
 - a. No se puede simplemente decir “no hay diferencia” o no redujo el riesgo
 - b. Hay que reconocer el riesgo de no identificar el efecto real (error tipo II)
 - c. Hay que decir que el resultado no permite llegar a conclusiones, en lugar de es negativo o neutral
2. Para los resultados secundarios supuestamente positivos (reducir la muerte súbita, hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, necesidad de marcapasos)
 - a. No se pueden aceptar a primera vista
 - b. Hay que reconocer que tienen un riesgo elevado de ser falsos positivos
 - c. Hay que tomar precauciones especiales cuando los estudios tienen bajo poder estadístico
 - d. Hay que analizar si al informar se exageran los resultados

3. Mensaje general

- Los estudios con muestras pequeñas (bajo poder estadístico) son problemáticos en ambas direcciones
- Pueden no identificar los efectos reales (error Tipo II)
- Puede producir resultados positivos no confiables (error Tipo I)
- El poder de los estudios es muy importante para que los resultados sean confiables

Referencias

- Martinelli-Filho M, Marin-Neto JA, Scanavacca MI, et al. Amiodarone or Implantable Cardioverter-Defibrillator in Chagas Cardiomyopathy: The CHAGASICS Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2024;9(12):1073–1081. doi:10.1001/jamacardio.2024.3169
- Correct Interpretation Of The Chagasics Trial, presentado en 41st Brazilian Congress of Cardiac Arrhythmias October 31 - November 2, 2024, Curitiba, PR, Brazil <https://docs.google.com/presentation/d/10N0igeOgra4SazKqjSAj4jx5WSBHogv/edit#slide=id.p1>
- Martinelli M, Rassi A Jr, Marin-Neto JA, de Paola AA, Berwanger O, Scanavacca MI, Kalil R, de Siqueira SF. Chronic use of Amiodarone aGAINSt Implantable cardioverter-defibrillator therapy for primary prevention of death in patients with Chagas cardiomyopathy Study: rationale and design of a randomized clinical trial. *Am Heart J.* 2013 Dec;166(6):976-982.e4. doi: 10.1016/j.ahj.2013.08.027. Epub 2013 Oct 11. PMID: 24268211.
- Goldenberg I, Moss AJ, Hall WJ, McNitt S, Zareba W, Andrews ML, Cannom DS; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II Investigators. Causes and consequences of heart failure after prophylactic implantation of a defibrillator in the multicenter automatic defibrillator implantation trial II. *Circulation.* 2006 Jun 20;113(24):2810-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.577262.
- Rassi A Jr, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, Rassi GG, Hasslocher-Moreno A, Sousa AS, Scanavacca MI. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med.* 2006 Aug 24;355(8):799-808. doi: 10.1056/NEJMoa053241. PMID: 16928995.
- Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2005 Jan 20;352(3):225-37. doi: 10.1056/NEJMoa043399. Erratum in: *N Engl J Med.* 2005 May 19;352(20):2146. PMID: 15659722.
- Rassi FM, Minohara L, Rassi A Jr, Correia LCL, Marin-Neto JA, Rassi A, da Silva Menezes A Jr. Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Outcome After Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy in Patients With Chagas Heart Disease. *JACC Clin Electrophysiol.* 2019 Oct;5(10):1213-1223. doi: 10.1016/j.jacep.2019.07.003. Epub 2019 Aug 28. PMID: 31648747.
- Carmo AAL, de Sousa MR, Agudelo JF, Boersma E, Rocha MOC, Ribeiro ALP, Morillo CA. Implantable cardioverter-defibrillator in Chagas heart disease: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Cardiol.* 2018 Sep 15;267:88-93. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.05.091. Epub 2018 May 29. PMID: 29871807.

SPLASH: ensayo con un producto activo de lutecio-PSMA en el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración tiene un diseño problemático

(SPLASH - a problematic trial design for an active Lutetium-PSMA product in metastatic castrate-resistant prostate cancer)

Timothée Olivier

Drug Development Letter, 18 de noviembre de 2024

<https://www.drugdevletter.com/p/splash-a-problematic-trial-design>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos y Ética* 2025; 28 (1)

Tags: brazo control no ético en ensayos clínicos, abiraterona, enzalutamida, ensayo SPLASH, hackeo de la P

En 2024, durante la reunión anual de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), se presentaron los resultados del ensayo SPLASH. SPLASH está evaluando un producto de lutecio-PSMA en pacientes con cáncer de próstata metastásico, resistente a la castración y positivo para PSMA. El producto demostró tener actividad (es decir, reducir el tumor, con una tasa de respuesta general del 38,1%). Sin embargo, el ensayo de fase 3 SPLASH supuestamente fue diseñado para demostrar su eficacia en comparación con el estándar de atención actual (es decir, ¿se traduce en mejores resultados clínicos?). El criterio de valoración principal de SPLASH (la sobrevida libre de progresión radiográfica) mejoró con 177Lu-PNT2002. Aquí, destaco los problemas con el diseño del ensayo y los análisis en SPLASH.

Brazo control poco ético: ya es suficiente

Cambio de ARPI: ¿qué es eso?

Los ARPI son inhibidores de andrógenos de segunda generación, como la abiraterona (ABI) o la enzalutamida (ENZA). Para participar en el ensayo SPLASH, los pacientes debían haber recibido tratamiento previo con uno de estos dos productos. Sin embargo, al inscribirse en el ensayo, los

pacientes del grupo control recibieron el otro ARPI. A los que habían recibido ABI se les administró ENZA, o viceversa. El problema es que ABI seguido de ENZA tiene una eficacia limitada, mientras que ENZA seguido de ABI no muestra casi ninguna (consulte esta publicación [1])

En otras palabras, este grupo control en el que se cambia el ARPI es subóptimo, inadecuado y no refleja el estándar de atención actual. Si se necesita alguna evidencia sobre esto, podemos simplemente observar la tasa de respuesta de los pacientes en el grupo control que recibieron tratamiento con el otro ARPI, que en SPLASH es del 12%, lo que demuestra que esta estrategia tiene una actividad mínima.

Si bien 177Lu-PNT2002 competía contra un comparador deficiente, no sorprende que el criterio de valoración principal (la sobrevida libre de progresión [PFS] radiográfica) haya mejorado.

Cruce problemático

El diseño del ensayo SPLASH, incorporó un cruce. Esto significa que los pacientes del grupo control podían recibir el producto experimental 177Lu-PNT2002 tras experimentar progresión radiográfica. Como resultado, el 85% de los pacientes en el grupo control lo recibieron después de que se detectara la progresión.

¿Es esto una buena idea?

Un cruce de este tipo sería deseable si ya se hubiera demostrado que el nuevo producto es beneficioso en comparación con otras opciones, pero este no es el caso, ya que esta es la pregunta central del ensayo. Si el producto resulta no ser beneficioso, los pacientes del grupo control estarían recibiendo primero un tratamiento subóptimo (el cambio de ARPI) y luego el producto 177Lu-PNT2002, lo que retrasaría aún más su acceso a terapias que les podrían prolongar la vida, como los taxanos.

Este concepto de cuándo es deseable hacer el cruce y cuándo se vuelve problemático es clave en oncología, y se explica mejor en este artículo [2]

Me preocupa que los candidatos estuvieran ansiosos por inscribirse a SPLASH, a pesar de saber que el grupo control era subóptimo, a lo mejor porque sabían que posteriormente podrían acceder al "nuevo fármaco" a través del cruce. Sin embargo, como hemos visto, este cruce de tratamiento era problemático.

¿Hackeo de la P en los análisis de sensibilidad de la supervivencia?

El primer análisis provisional de supervivencia general en SPLASH, aunque no es significativo ni maduro, plantea la posibilidad de que haya disminuido con la nueva terapia (HR = 1,11, IC del 95 %: 0,73-1,69).

Sin embargo, como los investigadores sabían que una elevada tasa de pacientes “se cruzaría para recibir el tratamiento”, especificaron previamente una prueba llamada RPSFTM (*rank preserving structural failure time model* o modelo de tiempo de falla estructural que preserva el rango). No profundizaré en los detalles estadísticos, pero este análisis tiene como objetivo “corregir” el cruce de tratamiento e intentar aislar el efecto del fármaco en la supervivencia “si el cruce de tratamiento no hubiera ocurrido”. Curiosamente, en un artículo de Vinay Prasad, Sunny Kim y Alyson Haslam [3], observaron que este tipo de análisis se suele utilizar de forma inapropiada y tiende a favorecer la terapia experimental...

... sin embargo, eso no sucedió: el RPSFTM produjo un cociente de riesgo peor (HR = 1,14) en comparación con el original (HR = 1,11), y ambos tendían a favorecer al grupo control.

Con base en las “violaciones observadas en los supuestos para el RPSFTM”, los investigadores realizaron otros análisis de sensibilidad que no se habían especificado previamente, ¡todos favorecieron la terapia experimental! El hackeo de la P o el dragado de datos implica analizar repetidamente los datos hasta que se encuentran y se informan resultados favorables. Me preocupa que esto pueda haber ocurrido en este caso (ver a continuación).

Para recapitular, el ensayo SPLASH incluyó un cruce cuestionable, pero especificó previamente un modelo para corregirlo. Si bien este modelo no favoreció a su nuevo producto, los investigadores realizaron análisis adicionales no planificados y presentaron resultados favorables a la nueva terapia.

Conclusión general

SPLASH ejemplifica lo que encontramos con demasiada frecuencia en los ensayos oncológicos modernos. Si bien el fármaco es indudablemente activo y podría beneficiar a algunos (o incluso a muchos) pacientes, las limitaciones en el diseño del ensayo impiden que responda las preguntas más críticas: ¿es este fármaco realmente efectivo? ¿cuándo se debe utilizar y para quién? Consecuentemente, nos quedan más preguntas que respuestas.

Referencia

1. Khalaf, Daniel J et al. Optimal sequencing of enzalutamide and abiraterone acetate plus prednisone in metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 2, crossover trial. *The Lancet Oncology*, Volume 20, Issue 12, 1730 – 1739
2. Haslam, A. et al When is crossover desirable in cancer drug trials and when is it problematic? *Annals of Oncology*, Volume 29, Issue 5, 1079 – 1081
3. Prasad, V., Kim, M.S. & Haslam, A. Cross-sectional analysis characterizing the use of rank preserving structural failure time in oncology studies: changes to hazard ratio and frequency of inappropriate use. *Trials* 24, 373 (2023). <https://doi.org/10.1186/s13063-023-07412-y>

Un seguidor de Drug Development Letter hizo una pregunta que ocasionó que el autor escribiera la nota que traducimos a continuación: *Timothée Olivier. ¿Cómo diseñar un ensayo para probar la eficacia de los productos de lutecio-PSMA en el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración? (How to design a trial to test the efficacy of Lutetium-PSMA products in metastatic castration-resistant prostate cancer?) Drug Development Letter*, noviembre 22 de 2024 <https://www.drugdevletter.com/p/how-to-design-a-trial-to-test-the>

Mi respuesta es sencilla.

En primer lugar, una aclaración: gran parte de lo que sigue está inspirado por el trabajo en proyectos de investigación con Vinay Prasad y su equipo (<https://www.vkprasadlab.com/>). La lectura de su libro *Malignant: How Bad Policy and Bad Evidence Harm People with Cancer* puede ayudarle a tener un entendimiento completo y sólido de estos conceptos.

- Primero probar el producto en los entornos más avanzados. En estos casos, los pacientes tienen un mayor riesgo de experimentar el evento, lo que permite tamaños de muestra más pequeños y obtener resultados más rápidamente.
- Utilizar la supervivencia general como criterio de valoración principal: una vez más, en los entornos más avanzados, no hay justificación para elegir un criterio de valoración distinto al de la supervivencia, ya que se ahorra poco o nada de tiempo (consulte esta publicación [1]).

- No se debe realizar el cruce (para que el grupo control reciba el tratamiento experimental) hasta que el producto haya demostrado su eficacia, y dado que la supervivencia general es su criterio de valoración principal, no se debe realizar el cruce. Podría dificultar la interpretación de los resultados del ensayo (consulte lo que sucedió con sotorasib en CodeBreak 200 [2]).
- Un grupo control en el que el investigador pueda elegir el tratamiento: la capacidad de elección debe ser totalmente irrestricta (ver nuestro artículo aquí [3]). En otras palabras, los investigadores deben tener la libertad de tratar al paciente con el mejor tratamiento que se hubiera utilizado si el paciente no hubiera participado en el ensayo.
- Inscribir a los pacientes solo en países donde el producto se comercializará, será accesible y se venderá más adelante (es decir, solo en países donde la atención refleje lo que se consideraría el mejor estándar de atención).

Si este primer ensayo es positivo, ¿cuáles serían los próximos ensayos?

- Si un ensayo ya ha demostrado eficacia y se está probando el producto para aplicarlo en etapas más tempranas, se debe garantizar el acceso gratis al producto en el momento de la progresión. El patrocinador debe proporcionar acceso a este tratamiento si el investigador decide que es la mejor opción.

- Una vez más, el grupo control debe permanecer sin restricciones o reflejar la mejor atención disponible.

Palabras finales

Realizar un ensayo no es una tarea fácil. Sin embargo, la pregunta central es si el ensayo informará la práctica clínica: si la respuesta es claramente negativa desde el principio, el ensayo simplemente no debe realizarse. Esta propuesta se basa en principios fundamentales del diseño de ensayos. Los ensayos no deberían diseñarse simplemente para llevar medicamentos al mercado, sino que deberían apuntar a ofrecer mejores tratamientos para los pacientes.

Referencias

1. Chen EY, Joshi SK, Tran A, Prasad V. Estimation of Study Time Reduction Using Surrogate End Points Rather Than Overall Survival in Oncology Clinical Trials. *JAMA Intern Med.* 2019;179(5):642–647. doi:10.1001/jamainternmed.2018.8351
2. Ranganathan S, Prasad V, Olivier T. The fate of sotorasib: a regulatory failure potentially harming patients. *Lancet Oncol.* 2024 May;25(5):549-552. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00616-2. PMID: 38697153.
3. Olivier T, Haslam A, Prasad V. Reporting of Physicians' or Investigators' Choice of Treatment in Oncology Randomized Clinical Trials. *JAMA Netw Open.* 2022;5(1):e2144770. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.44770

Otro ensayo "positivo" sobre insuficiencia cardíaca que no da la talla (*Another "Positive" Heart Failure Trial that Falls Short*)

John Mandrola

Sensible Medicine, 9 de diciembre de 2024

<https://www.sensible-med.com/p/another-positive-heart-failure-trial>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos y Ética* 2025; 28 (1)

Tags: problemas en el ensayo SUMMIT, ensayos clínicos en cardiología, tratamiento insuficiencia cardíaca, ensayos con poco poder estadístico

El ensayo SUMMIT obtuvo resultados positivos y se anunció con titulares entusiastas, pero su diseño fue curiosamente débil.

En la reunión de la Asociación Americana de Cardiología (AHA) de noviembre de 2024, el Dr. Milton Packer presentó resultados positivos del ensayo SUMMIT, en el que se comparó el tratamiento con tirzepatide (Zepbound) con placebo en pacientes obesos con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección preservada (ICFEp) [1].

Sus resultados positivos fueron noticia. Al menos 57 organizaciones de noticias cubrieron el estudio. Los expertos lo tildaron de "cambio en la práctica clínica". Si esto fuera cierto, sería una gran cosa, porque la obesidad y la ICFEp son muy frecuentes.

Sin embargo, el ensayo está muy lejos de cambiar la práctica. Y es bastante sorprendente que los expertos digan estas cosas sobre él.

Breves antecedentes

En los viejos tiempos, la mayoría de las insuficiencias cardíacas se debían a que la capacidad de bombeo del corazón era débil.

Lo llamamos insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFER). Ahora, la mayoría de las insuficiencias cardíacas se deben a un corazón rígido que bombea bien pero no se relaja por completo. Esto es ICFEp. Los pacientes con ICFEp suelen tener otros problemas de salud, como envejecimiento, diabetes, hipertensión y obesidad.

Tratar la ICFEp es mucho más difícil que tratar la ICFER. Estos últimos suelen tener un problema (el corazón débil) y tenemos medicamentos que ayudan. El paciente con un corazón rígido suele tener múltiples problemas no cardíacos que complican el tratamiento. Además, no hay medicamentos que "relajen" el músculo cardíaco.

El ensayo

Se asignó aleatoriamente a un total de 731 pacientes para recibir tirzepatida o placebo.

Los investigadores eligieron dos criterios de valoración coprimarios. El primero fue una combinación de muerte cardiovascular (CV) y empeoramiento de eventos de insuficiencia cardíaca, que podría consistir en una hospitalización por insuficiencia cardíaca, una visita para recibir diuréticos intravenosos o intensificación de los diuréticos orales. El segundo criterio de valoración coprimario fue un cambio en un cuestionario de calidad de vida, autoinformado por el paciente al cabo de un año.

Los pacientes tenían una edad promedio de 65 años, el 55% eran mujeres, el índice de masa corporal promedio fue de 38.

Resultados

El resultado primario de muerte CV y primer evento de insuficiencia cardíaca ocurrió en 36 pacientes (9,9%) en el grupo tirzepatida y 56 pacientes (15,3%) en el grupo control, con un cociente de riesgo de 0,62 (IC del 95%, 0,41-0,95; P = 0,026).

La reducción del riesgo absoluto del 5,4% en el criterio de valoración primario fue completamente impulsado por tasas más bajas de eventos de insuficiencia cardíaca (8% frente a 14,2%). La muerte CV fue en realidad más alta en el grupo tirzepatida, pero el número de muertes fue bajo en ambos grupos (8 frente a 5).

La tasa de hospitalizaciones debido a insuficiencia cardíaca fue menor con tirzepatida (3,3% frente a 7,1%), al igual que la intensificación de diuréticos orales (4,7% frente a 5,7%).

El segundo criterio de valoración coprimario, el cambio con respecto a la calidad de vida inicial favoreció a la tirzepatida.

Otros criterios de valoración secundarios también favorecieron a la tirzepatida: mayor distancia recorrida en caminatas de 6 minutos, mayor cambio en el peso corporal (-11,6 %) y niveles más bajos de proteína C reactiva de alta sensibilidad y presión arterial sistólica (-4,7 mm Hg).

Comentarios:

Parece positivo, ¿no? Los valores P muestran significancia estadística. Hay menos eventos de insuficiencia cardíaca. La calidad de vida es mejor.

El investigador principal, el Dr. Packer, dijo que la tirzepatida “cambió la trayectoria clínica de la enfermedad”. Otra experta, Jennifer Ho, profesora adjunta de medicina en la Facultad de Medicina de Harvard, Boston, Massachusetts, dijo: “*Este es realmente un ensayo que cambia la práctica y consolida este tipo de terapia como una de las piedras angulares del tratamiento de la obesidad y la ICFEP*”.

Tengo muchas preocupaciones:

Problema uno: cuando se dice que algo modifica la enfermedad, eso significa una reducción en los resultados robustos libres de sesgo, como muerte, muerte CV, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. El año pasado argumenté que el fármaco GLP1a semaglutida modificaba la enfermedad en pacientes con enfermedad cardíaca establecida y obesidad [2] porque el ensayo SELECT [3] mostró reducciones en criterios clínicos de valoración robustos.

SUMMIT no demostró eso. Para uno los dos componentes de su criterio primario de valoración, la muerte CV no hubo diferencias entre los dos grupos. El otro componente, los eventos de insuficiencia cardíaca, es un criterio de valoración problemático. Como escribí la semana pasada [4], la hospitalización por insuficiencia cardíaca a menudo no es un buen sustituto de la hospitalización total.

Sin embargo, ese no es el único problema de utilizar los eventos de insuficiencia cardíaca como criterio de valoración. SUMMIT tenía un grupo de placebo, pero seguramente los pacientes acabaron conociendo el grupo de tratamiento al que habían sido asignados. Los medicamentos GLP1a causan síntomas gastrointestinales, como disminución del apetito, flatulencia y pérdida de peso. El placebo no. Dado que la decisión de solicitar atención médica por hinchazón o aumento de líquido es parcialmente subjetiva, el desenmascaramiento del tratamiento puede sesgar el criterio de valoración. En otras palabras, un evento de insuficiencia cardíaca requiere que un paciente y un médico tomen una decisión.

Problema dos: incertidumbre. En 2018, el Dr. Packer escribió una editorial titulada *Building Castles in the Sky* [5]. Fue una fuerte crítica a un ensayo de ablación en la fibrilación auricular llamado CASTLE-AF [6]. Una de sus principales críticas fue el pequeño número de eventos que se presentaron de los que se habían establecido como criterios de valoración. Escribió que tales ensayos son “*notoriamente no reproducibles*”. Esta es una crítica importante porque un número pequeño de eventos puede no separar la señal del ruido.

El estudio SUMMIT del Dr. Packer tuvo un número extremadamente pequeño de eventos. Las muertes por causa cardiovascular fueron 8 frente a 5 en los grupos tirzepatida y placebo y, el número de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (el criterio de valoración más estándar) fue bajo, de solo 12 y 26, respectivamente. Compárese esto con otros dos ensayos de ICFEP: el ensayo DELIVER del inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2 dapagliflozina [7], donde hubo casi 750 hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, y el PARAGON-HF de sacubitrilo-valsartán frente a valsartán, donde hubo casi 1.500 [8].

Problema tres: los autores de SUMMIT no nos dicen el número de hospitalizaciones por todas las causas. Sin ese número, es difícil evaluar la importancia del criterio de valoración “eventos de insuficiencia cardíaca”. Por ejemplo ¿qué pasaría si la tirzepatida provocara un aumento de las hospitalizaciones por causas no relacionadas con la insuficiencia cardíaca?

Resumen:

Me resulta curioso que Eli Lilly y los autores académicos hayan diseñado un ensayo tan pequeño y con tan poco poder. La ICFEP y la obesidad son dos de las enfermedades más frecuentes. En ensayos previos sobre ICFEP se inscribieron miles de pacientes. El patrocinador claramente tiene el financiamiento.

En cambio, tenemos un ensayo con un total de 13 muertes por causas cardiovasculares, menos de 50 hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y criterios de valoración de calidad de vida sesgados (debido a que el estudio no fue ciego).

Los fármacos GLP1 pueden modificar la enfermedad en presencia de ICFEP, pero se necesitaría un ensayo mucho más sólido para demostrarlo. ¿Por qué no se hizo? esto es un misterio.

Referencia

1. Packer M, Zile MR, Kramer CM, Baum SJ, Litwin SE, Menon V, Ge J, Weerakkody GJ, Ou Y, Bunck MC, Hurt KC, Murakami M,

- Borlaug BA; SUMMIT Trial Study Group. Tirzepatide for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med*. 2025 Jan 30;392(5):427-437. doi: 10.1056/NEJMoa2410027. Epub 2024 Nov 16. PMID: 39555826.
2. Mandrola J. Positive Results From SELECT Begins a New Era in Cardiology. *Medscape*, 12 de noviembre de 2023 <https://www.medscape.com/viewarticle/998217>
 3. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, Hardt-Lindberg S, Hovingh GK, Kahn SE, Kushner RF, Lingvay I, Oral TK, Michelsen MM, Plutzky J, Tornøe CW, Ryan DH; SELECT Trial Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med*. 2023 Dec 14;389(24):2221-2232. doi: 10.1056/NEJMoa2307563. Epub 2023 Nov 11. PMID: 37952131.
 4. Mandrola J. A Story about Surrogate Outcomes. *Sensible Medicine*, 2 de diciembre de 2024 <https://www.sensible-med.com/p/a-story-about-surrogate-outcomes>
 5. Packer M, Kowey PR. Building Castles in the Sky: Catheter Ablation in Patients With Atrial Fibrillation and Chronic Heart Failure. *Circulation*. 2018 Aug 21;138(8):751-753. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034583. PMID: 29848750.
 6. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, Merkely B, Pokushalov E, Sanders P, Proff J, Schunkert H, Christ H, Vogt J, Bänsch D; CASTLE-AF Investigators. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018 Feb 1;378(5):417-427. doi: 10.1056/NEJMoa1707855. PMID: 29385358.
 7. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Lam CSP, Martinez F, Shah SJ, Desai AS, Jhund PS, Belohlavek J, Chiang CE, Borleffs CJW, Comin-Colet J, Dobreanu D, Drozd J, Fang JC, Alcocer-Gamba MA, Al Habeeb W, Han Y, Cabrera Honorio JW, Janssens SP, Katova T, Kitakaze M, Merkely B, O'Meara E, Saraiva JFK, Tereshchenko SN, Thierer J, Vaduganathan M, Vardeny O, Verma S, Pham VN, Wilderäng U, Zaozerska N, Bachus E, Lindholm D, Petersson M, Langkilde AM; DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2022 Sep 22;387(12):1089-1098. doi: 10.1056/NEJMoa2206286. Epub 2022 Aug 27. PMID: 36027570.
 8. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, Martinez F, Packer M, Pfeffer MA, Pieske B, Redfield MM, Rouleau JL, van Veldhuisen DJ, Zannad F, Zile MR, Desai AS, Claggett B, Jhund PS, Boytsov SA, Comin-Colet J, Cleland J, Düngen HD, Goncalvesova E, Katova T, Kerr Saraiva JF, Lelonek M, Merkely B, Senni M, Shah SJ, Zhou J, Rizkala AR, Gong J, Shi VC, Lefkowitz MP; PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-Nepriylisin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019 Oct 24;381(17):1609-1620. doi: 10.1056/NEJMoa1908655. Epub 2019 Sep 1. PMID: 31475794.

Resumiendo el escándalo de STAR*D: el público fue traicionado, millones resultaron perjudicados y los principales medios de comunicación nos fallaron a todos

Robert Whitaker

Mad in America, 4 de enero de 2025

https://www.madinamerica.com/2025/01/stard-scandal-betrayed/?mc_cid=9e161f80bc

La pasada primavera parecía seguro que la historia del escándalo STAR*D, sobre el que *Mad in America* lleva informando 14 años, atraería finalmente la atención de los medios de comunicación tradicionales. Ahora estaban a la vista todos los ingredientes para un artículo de gran éxito, incluido el reconocimiento desde dentro de la psiquiatría de que esta historia era de profunda importancia para toda nuestra sociedad.

Sin embargo, los medios de comunicación han permanecido en silencio y ahora el escándalo se está desvaneciendo. La psiquiatría estadounidense ha superado la crisis; no tendrá que enfrentarse a un público atónito por las noticias de cómo la tasa de remisión acumulada del 67%, tan citada en el “[estudio más grande y más largo](#) jamás realizado para evaluar el tratamiento de la depresión”, fue fruto de una mala conducta científica. En cambio, ese hallazgo permanecerá en la literatura, como

evidencia que podrán citar los medios de comunicación y el campo de la eficacia de los antidepresivos.

En este sentido, el escándalo sirve ahora como veredicto histórico sobre la ética de la psiquiatría estadounidense y, por extensión, del Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH). En cuanto a los medios de comunicación tradicionales, esta es una historia de cómo fallaron completamente al público, intimidados y silenciados por una disciplina médica que, durante décadas, ha utilizado los medios para promover una narrativa que privilegia sus intereses gremiales pero que es desmentida por su propia ciencia.

He aquí un resumen de este escándalo y del daño causado. Puede leer el artículo completo en el enlace que aparece en el encabezado

Los investigadores que delataron el fraude de STAR*D piden la retractación de cinco artículos de AJP

Editorial

Mad in America, 16 de octubre de 2024

https://www.madinamerica.com/2024/10/investigators-who-blew-the-whistle-on-stard-fraud-call-for-retraction-of-five-ajp-articles/?mc_cid=04af79c2b9

Nota del editor: Ésta es una copia de una carta que Ed Pigott y Jay Amsterdam enviaron a Ned Kalin, MD, editor en jefe del *American Journal of Psychiatry*.

Dr. Ned H. Kalin
Editor en jefe
The American Journal of Psychiatry

Estimado Dr. Kalin:
El Dr. Jay Amsterdam y yo escribimos esta carta abierta para pedir la retractación de los cinco artículos de STAR*D publicados en el *American Journal of Psychiatry* (AJP) porque los hallazgos principales de estos artículos no son precisos [1-5] Somos los investigadores principales (IP) del artículo de *BMJ Open* que reanalizó el conjunto de datos a nivel de pacientes de STAR*D [6] El reanálisis demuestra que las tasas de remisión

fueron drásticamente más bajas que las informadas en AJP cuando se adhirió al protocolo aprobado por el NIMH y las publicaciones relacionadas.

El reanálisis fue financiado por la iniciativa Restoring Invisible and Abandoned Trials (RIAT). En 2019, publicamos un Llamado a la acción en el British Medical Journal en el que documentamos nuestras preocupaciones con respecto a las violaciones del protocolo [7]. Advertimos a los investigadores principales de STAR*D sobre nuestras intenciones y les preguntamos si emprenderían el reanálisis ellos mismos. Los investigadores principales de STAR*D se negaron.

Antes de la publicación en julio de 2023, el editor de BMJ Open invitó a los investigadores principales de STAR*D a responder a nuestro artículo y, una vez más, se negaron [8]. Por lo tanto, nos sorprendió leer en la edición de diciembre de 2023 de AJP la carta de los investigadores principales de STAR*D titulada “Los datos de STAR*D siguen siendo sólidos: respuesta a Pigott et al” en la que buscaban desacreditar nuestro nuevo análisis y reiteraban su afirmación de una tasa de remisión acumulada del 67% [9].

Por coincidencia, el artículo de portada de diciembre de 2023 en Psychiatric Times (PT), se centró en nuestro nuevo análisis titulado “¿STAR*D destronado?” [10]. Fue escrito por el Dr. John Miller, editor en jefe de PT. El Dr. Miller elogió el rigor científico de nuestro nuevo análisis RIAT y afirmó:

“Para nosotros en psiquiatría, si los autores del BMJ están en lo cierto, esto es un gran revés, ya que TODAS las publicaciones y decisiones políticas basadas en los hallazgos de STAR*D que se convirtieron en dogma clínico desde 2006 deberán ser revisadas, revisadas nuevamente y posiblemente retractadas” [10, p.16].

El Dr. Miller concluyó el artículo de portada de PT diciendo:

“En mi opinión clínica, es urgente que el campo de la psiquiatría concilie las diferencias significativas en las tasas de remisión de los pacientes con TDM publicadas en el artículo original de STAR*D en 2006 con el nuevo análisis recién publicado en el artículo de BMJ este año”. [10, pág. 17]

El Dr. Amsterdam y yo coincidimos con la evaluación del Dr. Miller y, por lo tanto, enviamos un artículo a PT que respondía tanto al artículo de portada como a la carta de los investigadores principales de STAR*D que publicó AJP. Una vez aceptado, le pedimos al Dr. Miller que reenviara nuestro artículo a los investigadores principales de STAR*D para que pudieran responder públicamente tanto al artículo de portada de PT como a nuestro artículo que documentaba sus errores científicos. [11].

A pesar de haber escrito siete artículos que documentaban los errores científicos de los investigadores de STAR*D, mis coautores y yo nunca tuvimos éxito en lograr que los investigadores principales respondieran a nuestras críticas publicadas [6, 7, 12-16].

Sin embargo, el cálculo cambió con la contundente historia de portada de PT de diciembre de 2023 (y el conocimiento previo de los investigadores privados de nuestro artículo que pronto se

publicaría), por lo que los investigadores privados de STAR*D se vieron esencialmente obligados a proporcionar su mejor respuesta en la edición de marzo de PT titulada "Rechazando la acusación de un protocolo STAR*D violado" [17]. Desafortunadamente, sus respuestas no abordaron adecuadamente los puntos principales que planteamos en nuestro artículo de PT.

A continuación, se enumeran los cinco errores científicos clave que documentamos en nuestro artículo de PT, cada uno de los cuales es motivo de retractación. Cada error que enumeramos va seguido de la respuesta de los investigadores principales de STAR*D y, luego, de nuestra respuesta. Puede seguir leyendo el artículo completo en el enlace que aparece en el encabezado

Referencias

1. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, Norquist G, Howland RH, Lebowitz B, McGarth PJ, Shores-Wilson K, Biggs MM, Balasubramani GK, Fava M. Evaluación de los resultados con citalopram para la depresión utilizando atención basada en mediciones en STAR*D: implicaciones para la práctica clínica. *Am J Psychiatry*. 2006;163:28–40.
2. Fava M, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Alpert JE, McGrath PJ, Thase ME, Warden D, Biggs MM, Luther JF, Niederehe G, Ritz L, Trivedi MH. Comparación de mirtazapina y nortriptilina tras dos tratamientos farmacológicos consecutivos fallidos para pacientes ambulatorios deprimidos: un informe STAR*D. *Am J Psychiatry*. 2006;163:1161–1172.
3. Nierenberg AA, Fava M, Trivedi MH, Wisniewski SR, Thase ME, McGrath PJ, Alpert JE, Warden D, Luther JF, Niederehe G, Lebowitz BD, Shores-Wilson K, Rush AJ. Comparación de la administración de litio y de T3 después de dos tratamientos farmacológicos fallidos para la depresión: un informe de STAR*D. *Am J Psychiatry*. 2006;163:1519–1530.
4. McGrath PJ, Stewart JW, Fava M, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Thase ME, Davis L, Biggs MM, Shores-Wilson K, Luther JF, Niederehe G, Warden D, Rush AJ. Tranilcipromina versus venlafaxina más mirtazapina después de tres ensayos fallidos con medicamentos antidepresivos para la depresión: un informe STAR*D. *Am J Psychiatry*. 2006;163:1531–1541.
5. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, Niederehe G, Thase ME, Lavori PW, Lebowitz BD, McGrath PJ, Rosenbaum JF, Sackheim HA, Kupfer DJ, Luther J, Fava M. Resultados agudos y a largo plazo en pacientes ambulatorios deprimidos que requieren uno o varios pasos de tratamiento: un informe STAR*D. *Am J Psychiatry*. 2006;163:1905–1917.
6. Pigott HE, Kim T, Xu C, Kirsch I, Amsterdam, JD. ¿Cuáles son las tasas de remisión, respuesta y grado de mejoría del tratamiento después de hasta cuatro ensayos de terapias antidepresivas en pacientes con depresión del mundo real? Un nuevo análisis de los datos a nivel de pacientes del estudio STAR*D con fidelidad al protocolo de investigación original. *BMJ Open* 2023; 13:e063095
7. Pigott HE, Dubin W, Kirsch I, Amsterdam JD. Llamado a la acción: reanálisis de RIAT del estudio de alternativas de tratamiento secuenciado para aliviar la depresión (STAR*D). *BMJ* 6 de marzo de 2019. Disponible: <https://www.bmj.com/content/346/bmj.f2865/rr-10> Pigott HE, Dubin W, Kirsch I, et al. Llamado a la acción: reanálisis de RIAT del estudio de alternativas de tratamiento secuenciado para aliviar la depresión (STAR*D). *BMJ* 6 de marzo de 2019. Disponible: <https://www.bmj.com/content/346/bmj.f2865/rr-10>
8. Ver: [¿Cuáles son las tasas de remisión, respuesta y grado de mejoría del tratamiento después de hasta cuatro ensayos de terapias antidepresivas en pacientes con depresión del mundo real? Un nuevo análisis de los datos a nivel de pacientes del estudio STAR*D con fidelidad a la investigación original... | BMJ Open](#)

9. Rush AJ, Trivedi MH, Fava M, Thase ME, Wisniewski SR. Los datos de STAR*D siguen siendo sólidos: respuesta a Pigott et al. *Am J Psychiatry* 2023; 180:919–920; doi: 10.1176/appi.ajp.20230869
10. Miller JJ. ¿STAR*D destronado? *Psychiatric Times*. 2023;40(12). [¿STAR*D destronado? \(psychiatristimes.com\)](https://www.psychiatristimes.com)
11. Pigott HE, Kim T, Xu C, Kirsch I, Amsterdam, JD. ¿Cuál fue la tasa de remisión acumulada de STAR*D y por qué sigue siendo importante? Respuesta a John Miller. *Psychiatric Times*. 2024;41(3). [Tasa de remisión acumulada de STAR*D y por qué sigue siendo importante \(psychiatristimes.com\)](https://www.psychiatristimes.com)
12. Boren J, Leventhal A, Pigott, HE. ¿Cuán eficaces son los medicamentos antidepressivos? Resultados de un nuevo estudio importante. *Journal of Contemporary Psychotherapy* 2009;39(2): 93-100.
13. Pigott HE, Leventhal AM, Alter GS, Boren JJ. Eficacia y efectividad de los antidepressivos: estado actual de la investigación. *Psychother Psychosom*. 2010;79:267–279.
14. Pigott HE. STAR*D: una historia y un juicio sobre prejuicios. *Ethical Hum Psychol Psychiatry*. 2011;13(1):6–28.
15. Pigott, HE. El ensayo STAR*D: es hora de reexaminar las creencias clínicas que guían el tratamiento de la depresión mayor. *Canadian J Psychiatry*. 2015;60:9–13.
16. Kirsch I, Huedo-Medina TB, Pigott HE, Johnson B. ¿Los resultados de los ensayos clínicos se parecen a los de los pacientes del “mundo real”? Un nuevo análisis de los datos del antidepressivo STAR*D. *Psicología de la conciencia: teoría, investigación y práctica*. 2018 <https://doi.org/10.1037/cns0000164>
17. Rush AJ, Trivedi MH, Fava M, Thase ME, Wisniewski SR. Rechazando la acusación de un protocolo STAR*D violado. *Psychiatric Times*. 2024;41(3). [Rechazando la acusación de un protocolo STAR*D violado \(psychiatristimes.com\)](https://www.psychiatristimes.com)

Evaluación de la viabilidad y el impacto de la verificación de la confiabilidad de los ensayos clínicos aplicándola a las revisiones Cochrane: Etapa 2 del INSPECT-SR (*Assessing the feasibility and impact of clinical trial trustworthiness checks via an application to Cochrane Reviews: Stage 2 of the INSPECT-SR Project*)

Wilkinson J, Heal C, Antoniou GA et al,

medRxiv 2024.11.25.24316905; doi: <https://doi.org/10.1101/2024.11.25.24316905>

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2024.11.25.24316905v1> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos y Ética* 2025; 28 (1)

Tags: revisiones sistemáticas de la literatura, eliminar ensayos problemáticos de las revisiones sistemáticas, INSPECT-SR, confiabilidad de las revisiones sistemáticas, GRADE

Resumen

Antecedentes: El objetivo del proyecto INSPECT-SR es desarrollar una herramienta para identificar ECA problemáticos en las revisiones sistemáticas. Durante la Etapa 1 del proyecto se generó una lista de posibles controles de confiabilidad. Hay que evaluar los controles de esta lista para determinar cuáles se deben incluir en la herramienta INSPECT-SR.

Métodos: Intentamos aplicar 72 controles de confiabilidad a los ECA de 50 revisiones Cochrane. Para cada ECA, registramos si el control funcionó, falló o podría haber fallado, o si no fue factible aplicar el control. Tras aplicar los controles, registramos si teníamos inquietudes sobre la autenticidad de cada ECA. Repetimos cada uno de los metaanálisis después de eliminar los ECA que habían sido señalados como problemáticos por cada control, y nuevamente después de eliminar los ECA sobre los que teníamos inquietudes de autenticidad, para estimar el impacto de la evaluación de confiabilidad. Las evaluaciones de confiabilidad se compararon con las evaluaciones de riesgo de sesgo y GRADE que aparecían en las revisiones.

Resultados: Se evaluaron 95 ECA. Tras aplicar los controles, los evaluadores tuvieron algunas o serias dudas sobre la autenticidad del 25% y el 6% de los ECA, respectivamente. La eliminación de los ECA con algunas o serias dudas dio como resultado que el 22% de los metaanálisis se quedaran sin ECA. Sin embargo, muchos controles resultaron difíciles de entender o implementar, lo que en algunos casos puede haber generado un escepticismo injustificado. Además, restringimos la evaluación a los metaanálisis con no más de 5 ECA, lo que distorsionará el impacto en los resultados. No se identificó ninguna relación entre la evaluación de la confiabilidad y el riesgo de sesgo o GRADE.

Conclusiones: Este estudio respalda la propuesta de evaluar la confiabilidad de los ECA de forma rutinaria al hacer las revisiones sistemáticas, porque parecería que los estudios problemáticos no se identifican a través de una evaluación del riesgo de sesgo. El estudio produjo evidencia sobre la viabilidad y el impacto de controlar la confiabilidad. Estos resultados se utilizarán, junto con los de un proceso Delphi posterior, para determinar qué controles deben incluirse en la herramienta INSPECT-SR.

Resumen en lenguaje sencillo: Las revisiones sistemáticas recopilan evidencia de Ensayos Controlados Aleatorios (ECA) para determinar si las intervenciones de salud son seguras y eficaces. Sin embargo, ahora se reconoce que los hallazgos de algunos ECA no son genuinos y algunos de estos estudios parecen haber sido inventados. Se han propuesto varios controles para estos ECA "problemáticos", pero hay que evaluar estos controles para determinar cuáles son útiles y cuáles son factibles. Aplicamos una lista completa de "controles de confiabilidad" a 95 ECA incluidos en 50 revisiones sistemáticas para aprender más sobre ellos y ver la frecuencia con la que hacer estos controles nos llevaría a clasificar los ECA como posiblemente falsos. Encontramos que la aplicación de los controles generó inquietudes sobre la autenticidad de alrededor de 1 de cada 3 ECA. Sin embargo, encontramos que muchos de los controles eran difíciles de aplicar y podrían haber sido malinterpretados. Esto, en algunos casos, podría habernos llevado a ser demasiado escépticos. Los resultados de este estudio se utilizarán, junto con otros análisis, para decidir cuáles de estos controles se deben realizar de forma rutinaria para tratar de identificar los ECA problemáticos, y evitar que se confundan con estudios genuinos y se utilicen para informar decisiones de atención en salud.

Novedades

Se evaluó una amplia lista de posibles controles para evaluar la confiabilidad de los estudios aplicándolos a 95 ensayos controlados aleatorios (ECA) de 50 revisiones Cochrane.

Tras aplicar los controles, los evaluadores tuvieron dudas sobre la autenticidad del 32% de los ECA.

Si se excluyeran estos ECA, el 22% de los metaanálisis se quedarían sin ningún ECA.

Sin embargo, el estudio mostró que algunos controles eran con frecuencia inviables y otros podían entenderse mal o malinterpretarse fácilmente.

El estudio restringió la evaluación a los metaanálisis que incluían cinco o menos ECA, lo que podría distorsionar el impacto de la aplicación de los controles.

Representatividad y notificación de eventos adversos en los ensayos clínicos de fase tardía en pacientes con tuberculosis sensible a rifampicina: una revisión sistemática (*Representativeness and adverse event reporting in late-phase clinical trials for rifampin-susceptible tuberculosis: a systematic review*)

Burman, William et al.

The Lancet Infectious Diseases, 2025;25:2e86-e98

[https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(24\)00597-8/abstract](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(24)00597-8/abstract)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos y Ética* 2025; 28 (1)

Tags: subregistro de reacciones adversas durante los ensayos clínicos, representatividad de los participantes en ensayos clínicos

Resumen

Realizamos una revisión sistemática y un metaanálisis de los ensayos clínicos que probaron tratamientos para la tuberculosis sensible a la rifampicina, con el objetivo de evaluar: (1) si las características de los participantes eran representativas de la población mundial de personas con tuberculosis y (2) la idoneidad de la notificación de eventos adversos.

Buscamos en Medline, Embase, el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados y la Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas. Recabamos la información sobre los ensayos publicados entre el 1 de enero de 2000 y el 10 de diciembre de 2023, que incluyeran un mínimo de 50 participantes por grupo y se les hubiera dado seguimiento hasta finalización del tratamiento, por lo menos.

Se excluyeron los estudios que comparaban diferentes formulaciones de medicamentos estándar (p. ej., comprimidos combinados de dosis fija); tenían como objetivo reclutar principalmente a participantes con tuberculosis resistente a la isoniazida o resistente a la rifampicina; evaluaban el tratamiento para prevenir la infección por tuberculosis; probaban la suplementación dietética o vitamínica; probaban vacunas u otras intervenciones basadas en el sistema inmunológico; probaban estrategias de apoyo a la adherencia u otros mecanismos relacionados con el sistema de atención; o participantes inscritos en ensayos clínicos que tenían tuberculosis, pero que no se habían aleatorizado para recibir el tratamiento de la tuberculosis (por ejemplo, ensayos sobre el momento de inicio de la terapia antirretroviral). También se excluyeron los protocolos de ensayos y los ensayos que no estaban disponibles en inglés.

Los resultados que se analizaron fueron: los criterios de inclusión y exclusión, las características de los participantes y el informe de eventos adversos.

Esta revisión sistemática se registró prospectivamente (PROSPERO ID CRD42022373954). Identificamos 7.328 artículos, de los cuales 40 fueron elegibles para el análisis. Se informaron las características demográficas, incluyendo el sexo, de 20.420 participantes, de los cuales 6.663 (33 %) eran mujeres y 13.757 (67 %) eran hombres. Descubrimos que es frecuente que se excluya a personas que se han visto muy afectadas por la pandemia mundial de tuberculosis: de los 40 ensayos, 25 (62,5 %) excluyeron a personas menores de 18 años, 12 (30,0 %) excluyeron a personas de 65 años o más, 34 (85,0 %) excluyeron a mujeres embarazadas o lactantes, 12 (30,0 %) excluyeron a personas con diabetes y 11 (27,5 %) excluyeron a personas con consumo excesivo de alcohol, de drogas o ambos.

En los nueve ensayos que informaron la inscripción de personas con diabetes, la proporción agrupada de participantes con diabetes (9 %) fue inferior a las estimaciones globales de la proporción de personas con tuberculosis que son diabéticas (16 %). Hubo importantes lagunas en la determinación, el análisis y la interpretación de los eventos adversos.

De los 40 ensayos, una minoría informó medidas de aceptabilidad del régimen de tratamiento: 14 (35,0%) informaron sobre el retiro del estudio, ocho (20,0%) sobre la interrupción temporal, 16 (40,0%) sobre la interrupción permanente de la terapia asignada, y 11 (27,5%) informaron adherencia.

Las características demográficas y clínicas de los participantes en los ensayos no fueron representativas de la pandemia mundial de tuberculosis, lo que restringe la posibilidad de generalizar los resultados del ensayo. La notificación de eventos adversos podría mejorarse incluyendo resultados informados por los pacientes, definiciones estandarizadas de resultados clave y notificación uniforme de medidas de aceptabilidad del régimen. Esta revisión sistemática se hizo sin financiación externa.

Generalización de los ensayos clínicos de los medicamentos nuevos para bajar de peso a la población adulta de EE UU (Generalizability of Clinical Trials of Novel Weight Loss Medications to the US Adult Population)

Bessette LG, Anderson TS.

JAMA Intern Med. 2025;185(1):108–110. doi:10.1001/jamainternmed.2024.6340

Párrafos seleccionados y traducidos por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos y Ética* 2025; 28 (1)

Tags: GLP-1, representatividad de los participantes en ensayos clínicos, liraglutida, semaglutida

Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) liraglutida y semaglutida y el agonista dual del receptor del GLP-1 y del polipéptido insulino-trópico dependiente de la glucosa (GLP-1/GIP), tirzepatida, son tratamientos novedosos para la pérdida de peso. Los ensayos clínicos pivotaes de estos medicamentos para la pérdida de peso incluyeron, entre los criterios de exclusión, a las personas con problemas médicos y psiquiátricos crónicos. Sin embargo, el etiquetado de la FDA no restringe estos tratamientos en estas poblaciones. Se requiere mayor comprensión de la generalización de los ensayos. Estimamos en qué medida las personas que cumplen los criterios de etiquetado de la FDA para recibir tratamiento con GLP-1 y GLP-1/GIP para la pérdida de peso hubieran cumplido los criterios de elegibilidad del ensayo.

Discusión

Este estudio estima que aproximadamente un tercio de los adultos estadounidenses sin diabetes que eran elegibles para recibir tratamiento para la pérdida de peso con GLP-1 y GLP-1/GIP fueron excluidos de los ensayos clínicos que respaldan la seguridad y la eficacia de estos medicamentos. Las limitaciones

del estudio incluyen: los problemas médicos fueron autoinformados y fue imposible medir todos los criterios de exclusión de los ensayos con una temporalidad precisa, lo que puede subestimar la proporción de pacientes excluidos. En los análisis de sensibilidad, el 23,5 % de los adultos elegibles usaban medicamentos relacionados con la motilidad gastrointestinal, que cuando se combinan con cualquier GLP-1 pueden aumentar los efectos adversos gastrointestinales. Si bien este estudio se centró en los criterios de exclusión del ensayo, es posible que otras poblaciones elegibles para el ensayo estén subrepresentadas. Además, la decisión de iniciar tratamiento es multifactorial y la farmacoterapia puede no ser la opción preferida para muchos pacientes con sobrepeso u obesidad.

Los médicos que consideren recetar estos medicamentos a poblaciones no estudiadas, antes de iniciar el tratamiento, deben evaluar la depresión, la función hepática y el uso concomitante de medicamentos que retrasan el vaciamiento gástrico. Hasta que haya evidencia de estudios poscomercialización de gran calidad, la FDA debe considerar actualizar el etiquetado/ficha técnica para advertir que se debe tener precaución al generalizar la seguridad y la eficacia de GLP-1 y GLP-1/GIP a las poblaciones excluidas de los ensayos pivotaes.

Los resultados de los ensayos clínicos para la enfermedad de Duchenne cuestionan las terapias génicas

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos y Ética 2025; 28 (1)

Tags: Elevidys, terapias génicas y desarrollo de cáncer, ensayos clínicos para enfermedad Duchenne, complicaciones de la terapia génica

En el ensayo clínico de Pfizer, la terapia génica hizo lo que se suponía que debía hacer. Los niños que la recibieron durante el ensayo clínico de fase 3 produjeron cantidades significativas de microdistrofina. En principio, eso debería haber ayudado a frenar una enfermedad que, a partir de los 12 años, puede privar a los pacientes de su capacidad para caminar y reducir su esperanza de vida a menos de 30 años. Sin embargo, el tratamiento no aportó ningún beneficio. El resultado de múltiples pruebas de la función muscular (que se utilizaron para medir la eficacia) mostró que, en comparación con los que habían recibido un placebo, no habían mejorado, informa Statnews [1].

Consecuentemente, Pfizer ha interrumpido el desarrollo de su terapia génica para Duchenne, por lo que el enigma científico que generaron sus datos no afectará a la empresa. Pero, según Statnews, para la FDA, Sarepta y empresas como RegenxBio y Solid Biosciences, podría suponer un verdadero problema.

La pregunta que hay que responder es qué tan bien funcionan las microdistrofinas (estos genes sintéticos y liliputienses) y cuál debería ser el estándar para la aprobación de nuevas

terapias génicas para los afectados por la enfermedad de Duchenne.

Las microdistrofinas se diseñaron por primera vez en la década de 1990, ya que la distrofina en sí es demasiado grande para caber en los virus que se utilizan para administrar la terapia génica.

En 2022, Sarepta solicitó a la agencia otorgara la aprobación acelerada a su terapia génica. En general, para recibir una aprobación acelerada, las compañías deben demostrar que su medicamento tiene un impacto en un biomarcador indirecto, “que tenga una probabilidad razonable de predecir un beneficio clínico”. La compañía argumentó que la microdistrofina era ese biomarcador. Su medicamento claramente liberaba cantidades significativas de la misma en las células musculares de los pacientes.

Los revisores y los funcionarios se opusieron. El único ensayo aleatorio que realizó Sarepta había fracasado. Sin embargo, Peter Marks, el principal responsable de las terapias genéticas en la FDA, ignoró la opinión de su personal y otorgó la aprobación acelerada del tratamiento (Elevidys) para los niños de 4 y 5 años. Esto permitió que otras empresas trataran de obtener la aprobación acelerada para otras terapias genéticas en

pacientes Duchenne demostrando que sus productos lograban que se produjera microdistrofina en suficientes cantidades.

Posteriormente, un ensayo de fase 3 con Elevidys no logró alcanzar su criterio principal de valoración: mejorar la función muscular general. Pero su efecto en los criterios de valoración secundarios fue suficiente para que Marks concluyera (de nuevo a pesar de las objeciones de los revisores), que mostraba que la microdistrofina se correlacionaba con la función muscular y que su aprobación debería ampliarse a prácticamente todos los pacientes.

Los datos de Pfizer ponen en duda la decisión casi unilateral de Marks. Los datos presentados en la reunión de la Sociedad Mundial del Músculo mostraron que los niños que recibieron el fármaco habían producido, en promedio, casi tanta microdistrofina como la que producen los individuos sanos. Sin embargo, no aportó ningún beneficio muscular.

Wilson Bryan, un ex alto funcionario de la FDA, que había expresado dudas sobre el uso de la microdistrofina como criterio de valoración para otorgar la aprobación acelerada, dijo que los datos de Pfizer sugieren que los niveles de estos genes sintéticos “no predicen el beneficio clínico en la distrofia de Duchenne”.

La FDA ratifica la suspensión del ensayo pediátrico con la vacuna de VRS de Moderna

Diario Médico, 26 de diciembre de 2024

https://www.diariomedico.com/medicina/empresas/fda-ratifica-suspension-ensayo-pediatrico-vacuna-vrs-moderna.html?emk=NPSMEDI&s_kw=1T

Aunque se interrumpió el pasado mes de julio, el comité asesor de la agencia ha revisado ahora los casos de 5 de 40 niños entre 5 y 8 meses con infección grave o muy grave.

La agencia reguladora estadounidense FDA ha emitido un documento que recomienda la interrupción en el reclutamiento de pacientes pediátricos en ensayos que la compañía norteamericana Moderna tiene en marcha para el desarrollo de una nueva vacuna frente al virus respiratorio sincitial virus (VRS) por problemas de seguridad.

En concreto, el organismo americano publicó hace unos días un documento revisado la semana pasada durante una reunión de su Comité de Vacunas y Productos Biológicos en el que se recuerda que el ensayo en fase 1 con dos vacunas experimentales de Moderna frente al citado virus en niños con edades comprendidas entre los 5 y los 8 meses ya se interrumpió el pasado mes de julio, tras cinco casos de infecciones graves o muy graves del tracto respiratorio inferior por VRS entre los 40 que habían recibido la vacuna, frente a un solo caso en el grupo de placebo.

Aunque las microdistrofinas utilizadas en cada programa se basan esencialmente en el concepto original propuesto por Jeff Chamberlain en la década de 1990, cada una es diferente. Se desconoce cuán relevantes son estas diferencias.

Hay quien piensa que tanto los fármacos de Sarepta como los de Pfizer funcionan, pero hay que estudiarlos durante un período de tiempo más largo y en los pacientes adecuados para que los investigadores vean claramente cómo la microdistrofina puede ralentizar el deterioro muscular.

Ninguno de los expertos contactados por STAT cree que los resultados de Pfizer obligarán a la FDA a revisar la decisión de otorgar la aprobación regular a Elevidys de Sarepta. Pero la aceptación de Elevidys por parte de los médicos no ha sido entusiasta, principalmente debido a su beneficio ambiguo. En ese sentido, los datos de Pfizer no son útiles.

Fuente Original

1. Mast J, Feuerstein A. Perplexing results from Duchenne muscular dystrophy trial raise questions about gene therapies. Pfizer results showed boys did not improve even though target was achieved. Statnews, Oct. 21, 2024.
<https://www.statnews.com/2024/10/21/duchenne-muscular-dystrophy-gene-therapy-pfizer-sarepta/>

Los cinco citados casos requirieron ingreso hospitalario y uno de ellos respiración asistida.

La FDA ya ordenó la interrupción del ensayo en julio, y ahora tras la evaluación del comité señala que el riesgo observado puede tener implicaciones aun inciertas en los ensayos pediátricos futuros y en marcha con otras vacunas frente al VRS inactivado.

Moderna seguirá monitorizando a los participantes en el citado ensayo y recopilando nuevos datos, pero no prevé continuar con el ensayo con niños menores de dos años, aunque el propio comité asesor de la FDA se ha manifestado esperanzado de que se pueda desarrollar una vacuna frente al VRS para estas edades que, de momento, solo disponen de anticuerpos monoclonales autorizados para la inmunización pasiva, pese a que se trata del grupo de edad más vulnerable.

En mayores de 60 años, la compañía dispone de una vacuna basada en ARNm-1345 aprobada por la FDA el pasado mes de mayo. Se trata de una de las tres vacunas -junto a las de GSK y Pfizer- autorizadas en el mercado norteamericano en los últimos dos años para su uso en embarazadas y adultos.

Comités de Ética en Investigación

Ética e investigación clínica: ¿Cómo pueden evolucionar los Comités de Ética (CPP) y los Comités de Ética en Investigación (CER)? (*Ethics and clinical research: How can the Ethics Committees (CPPs) and Committees for Research Ethics (CER) evolve?*)

Berdaï D, Guérin A, Pérol D, Girault C, Molimard M, Amiel P, Beaussier H, Bertoye PH, Cornu C, Deplanque D, Dreyfuss D, Duchossoy L, Fouret C, Haaser T, Le Louarn A, Rifai S, Thierry JP.

Therapie. 2024 Dec 4:S0040-5957(24)00208-7. doi: 10.1016/j.therap.2024.11.006.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040595724002087?via%3Dihub> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos y Ética* 2025; 28 (1)

Tags: comités franceses de ética, talleres de Giens, mejorar los comités de ética

Resumen

En línea con el espíritu de los talleres de Giens, este artículo relata cómo se recomienda que evolucionen los Comités de Ética (CE) y los Comités de Ética en Investigación (CEI) en Francia. Estos comités desempeñan un papel crucial en la evaluación ética de los proyectos de investigación clínica, un proceso que se ha vuelto cada vez más complejo, especialmente por los recientes cambios legislativos, reglamentarios y metodológicos.

Esta reflexión destaca los desafíos que actualmente enfrentan los CE, incluyendo la creciente carga de trabajo, la complejidad de los temas que deben abordar y la necesidad de optimizar el uso de sus recursos. Para abordar esto, se proponen varias recomendaciones. Entre ellas, se incluyen mejorar el apoyo a los patrocinadores antes de que presenten un proyecto, simplificar las tareas administrativas para los miembros de los CE y mejorar las herramientas informáticas.

El artículo también destaca la necesidad de hacer una evaluación continua de las actividades de los CE para contribuir

a la calidad y la coherencia de sus dictámenes, así como la importancia de lograr que esta actividad sea más atractiva para los profesionales calificados, ofreciéndoles una remuneración adecuada y reconocimiento profesional.

Hay un fuerte deseo de desarrollar un sistema único de gestión de documentos accesible a todos, en beneficio de todos los que participan en la investigación en salud, que incluya la información pertinente y los modelos de documentos. En cuanto a los CEI, que actualmente funcionan sin marco jurídico, la propuesta es que su desarrollo se lleve a cabo en condiciones de cumplimiento de los principios esenciales de colegialidad, transparencia y gestión adecuada de los conflictos de intereses.

Por último, parece necesario dotar a la Comisión Nacional de Investigaciones sobre la Persona Humana (CNRIPH) con los recursos adecuados para llevar a cabo sus tareas de manera eficaz, incluyendo la coordinación de los CE y el desarrollo de programas de formación adecuados para sus miembros. El objetivo de estas recomendaciones es mejorar las condiciones de funcionamiento de los CE y los CEI, garantizando la ética de la investigación realizada, así como la calidad de sus resultados.

Volar a ciegas: ¿Qué tan exhaustivos son los CEI cuando evalúan el valor científico?

(*Flying Blind: How Thorough are IRBs when Assessing Scientific Value?*)

Shum C, Hey SP, Wilkes MS. et al.

J Gen Intern Med (2024). <https://doi.org/10.1007/s11606-024-09286-5> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos y Ética* 2025; 28 (1)

Tags: desempeño de los CEI, capacidad de los CEI para evaluar el valor científico de los ensayos clínicos, manuales de procedimientos de los CEI

Resumen

Antecedentes: Las Juntas de Revisión Institucional (IRB) de EE UU, que en otros países se conocen como Comités de Ética en Investigación (CEI) tienen un papel crucial para garantizar que los ensayos clínicos se hagan respetando los principios éticos, lo que incluye evaluar el mérito científico de los estudios para valorar si se pueden justificar los riesgos para los participantes. Sin embargo, investigaciones previas sugieren que muchos CEI no evalúan sistemáticamente el mérito científico, lo que genera inquietudes sobre la aprobación de ensayos de baja calidad.

Objetivo: Investigar si los Procedimientos Operativos Estándar (SOP, por su sigla en inglés) y otros materiales relevantes de los CEI ofrecen una guía adecuada para evaluar el mérito científico de los protocolos.

Diseño: Un estudio piloto hizo una revisión sistemática de los SOP de los CEI y de otras guías relacionadas, utilizando los documentos de una muestra de instituciones sin fines de lucro con sede en EE UU.

Participantes: Materiales de CEI de 35 instituciones sin fines de lucro con sede en EE UU, seleccionadas a partir de la base de datos del sistema de información de monitoreo de la bioinvestigación de la FDA (*FDA's Bioresearch Monitoring Information System database*), que revisaron el 39,9 % de los protocolos presentados entre 2018 y 2021. Además, se incluyeron materiales de un CEI con fines de lucro con sede en EE. UU.

Intervenciones: No aplicable.

Mediciones principales: Se evaluó la presencia de 15 dimensiones del mérito científico, agrupadas en cuatro categorías PICO (población, intervención, comparador,

resultado) en las guías. Para ello se hizo una revisión de los procedimientos operativos estándar de los CEI y de otros documentos relacionados. Se consideró que había evidencia de que se habían proporcionado orientación sobre cada uno de los aspectos ubicando las palabras clave relacionadas con cada dimensión.

Resultados clave: La mayoría de los materiales de los CEI mencionaron elementos básicos del estudio, como el diseño del estudio (99%), el reclutamiento de sujetos (90%) y la justificación de la intervención (97%). Sin embargo, aspectos críticos relacionados con la calidad del estudio, como la reducción del sesgo (53%) y las herramientas para medir los

resultados (57%) se mencionaron con menos frecuencia. La dimensión menos representada fue el control de los factores de confusión (10%).

Conclusiones: Los materiales de orientación de los CEI varían en su nivel de cobertura de las diferentes dimensiones del mérito científico, y hay brechas significativas en áreas críticas para evaluar la calidad del estudio. El fortalecimiento de los materiales de orientación mediante la inclusión de instrucciones integrales para las 15 dimensiones podría mejorar las evaluaciones que hacen los CEI del mérito científico, mejorando así la supervisión ética de los ensayos clínicos.

Pensar las bioéticas de una región en crisis: La fractura ética en la bioética argentina

Pallitto, Nahuel

Universidad de Magdalena; Jangwa Pana; 2022; 21; 3:204-216

<https://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/206690> (de libre acceso en español)

Resumen

El presente artículo de reflexión es una invitación a pensar de forma crítica una de las principales modalidades de expresión e institucionalización de la bioética en América Latina: los denominados Comités de Ética en Investigación. Partiendo de experiencias transitadas durante la pandemia de la covid-19 en Argentina y en función de las particularidades ambientales, sociales, políticas y económicas que exhibe la región, el objetivo fundamental del trabajo consiste en descubrir y

exponer una fractura ética en el modo en que se abordan las problemáticas que afectan la salud y el bienestar de las comunidades e individuos de nuestros territorios.

Luego de brindar una caracterización de la fractura ética, se exhiben algunos de sus problemas y se ofrece un conjunto de ideas que pueden ser incorporadas por los Comités de Ética en Investigación para subsanarla.

Políticas, Regulación, Registro y Difusión de Resultados

Orientación para la recopilación, acceso, uso e intercambio de datos del genoma humano

(Guidance for human genome data collection, access, use and sharing)

OMS, 20 de noviembre de 2024

<https://www.who.int/publications/i/item/9789240102149> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos y Ética* 2025; 28 (1)

Descripción general

El intercambio ético, legal y equitativo de datos genómicos humanos es fundamental para avanzar en la investigación global en salud y garantizar el acceso justo a los beneficios de la genómica. El nuevo documento de la OMS describe un conjunto integral de principios diseñados para orientar a las partes interesadas en la recopilación, el uso y el intercambio responsables de datos del genoma humano que son aplicables a nivel mundial. Este documento sirve como recurso clave para abordar cuestiones complejas relacionadas con la gobernanza de datos, con el objetivo de fomentar la transparencia, promover la equidad y salvaguardar los derechos individuales y colectivos. Estos principios tienen por objeto respaldar la implementación de las mejores prácticas en diversos entornos, mejorando así la capacidad mundial para la investigación genómica y traducirla en beneficios para la salud de todos.

Introducción

El avance en la genómica tiene un enorme potencial para mejorar la salud individual y poblacional; sin embargo, su implementación plantea desafíos éticos, legales, sociales y culturales que deben ser gestionados adecuadamente. Es crucial

equilibrar los beneficios y los riesgos de la recopilación y el uso de datos genómicos.

Esta Guía complementa legislaciones y marcos regulatorios existentes solo de los datos genómicos humanos (no cubre datos genómicos de patógenos ni microbiomas).

Principios Fundamentales

El documento detalla ocho principios clave para la recolección, acceso, uso y colaboración compartida de datos genómicos:

1. Derechos Individuales y Comunitarios: Respeto a la autonomía en la toma de decisiones sobre los datos genómicos, necesidad de consentimiento informado claro, granular, adecuado al contexto cultural y la protección especial para grupos vulnerables y el derecho de los menores a decidir sobre sus datos en el futuro.

2. Justicia Social: Garantizar que los datos genómicos sean usados para reducir desigualdades en salud y garantizar la protección contra discriminación y estigmatización derivada de la información genómica.

3. Solidaridad: Promover el acceso equitativo a los datos genómicos, su uso responsable y evitar que intereses comerciales limiten el acceso y el beneficio colectivo.

4. Acceso Equitativo y Beneficios: Asegurar que los datos genómicos sean representativos de diversas poblaciones, garantizar que quienes aportan sus datos se beneficien de su uso e invertir en capacitación y fortalecimiento de capacidades en países en desarrollo.

5. Colaboración y Cooperación: Fomentar alianzas nacionales e internacionales entre sectores público y privado, promover la interoperabilidad de plataformas de datos genómicos, educar a la población sobre los beneficios y riesgos de compartir datos genómicos.

6. Gobernanza y Custodia de los Datos: Aplicar normas éticas y legales en la gestión de los datos genómicos, implementar principios de acceso abierto y reutilización responsable (FAIR, CARE, TRUST), evaluar y mitigar impactos ambientales del almacenamiento y procesamiento de datos.

7. Transparencia: Garantizar que las políticas de uso de datos sean públicas y accesibles e informar a los participantes sobre el uso de sus datos y sus derechos.

8. Responsabilidad y Rendición de Cuentas: Establecer mecanismos de supervisión y sanciones en caso de mal uso de los datos, evitar el uso de datos para prácticas discriminatorias o perjudiciales e implementar auditorías y controles en todo el ciclo de vida de los datos.

En conclusión, este documento de la OMS proporciona un marco ético y normativo para gestionar los datos genómicos de manera segura, equitativa y responsable, con el fin de maximizar sus beneficios y minimizar sus riesgos. Su implementación requiere cooperación global, salvaguardias adecuadas y un enfoque centrado en los derechos humanos.

Fuente Original:

Guidance for human genome data collection, access, use and sharing. Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. ISBN 978-92-4-010214-9 (electronic version). <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/379554/9789240102149-eng.pdf?sequence=1>

Costa Rica y la FDA fortalecen procesos regulatorios en salud para mayor eficiencia y productividad

Ministerio de Salud de Costa Rica, 8 de noviembre de 2024

<https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/prensa/61-noticias-2024/1990-costa-rica-y-la-fda-fortalecen-procesos-regulatorios-en-salud-para-mayor-eficiencia-y-productividad>

Colaboración permitirá que el país mejore continuamente sus procesos como autoridad regulatoria, adoptando estándares internacionales.

Durante los días 7 y 8 de noviembre, autoridades del Ministerio de Salud y de la FDA se han reunido en un taller de trabajo con el objetivo de avanzar en la implementación de guías del Foro Internacional de Reguladores de Dispositivos Médicos (IMDRF) y fortalecer el acceso al Consejo Internacional de Armonización de Requisitos Técnicos para Productos Farmacéuticos de Uso Humano (ICH) en calidad de observador. Este esfuerzo responde al acuerdo de cooperación técnica establecido entre la FDA y el Ministerio de Salud, orientado a optimizar los procesos regulatorios en salud del país.

Esta colaboración subraya el compromiso de Costa Rica en mejorar continuamente sus procesos como autoridad regulatoria, adoptando estándares internacionales que contribuyan a garantizar la calidad y seguridad de los productos sanitarios que llegan a la población. La ministra de Salud destacó que “la transferencia de conocimiento y el intercambio de mejores prácticas con la FDA refuerzan nuestras capacidades

para responder a las demandas de la población de manera más rápida, efectiva y segura”.

Con el acompañamiento técnico de la FDA, Costa Rica se posiciona para avanzar en la modernización de su sistema regulatorio, priorizando la eficiencia y productividad en el registro y evaluación de productos de interés sanitario. Este proceso no solo fortalece las competencias de los equipos técnicos del Ministerio de Salud, sino que también fomenta la implementación de herramientas regulatorias de vanguardia, alineadas con las mejores prácticas internacionales.

Este esfuerzo conjunto es un paso más hacia el objetivo de hacer de Costa Rica un referente en regulación sanitaria en la región, optimizando la calidad de los servicios y protegiendo la salud pública.

El Ministerio de Salud reafirma su compromiso con la mejora continua en sus procesos y agradece a la FDA por su colaboración en esta importante iniciativa de desarrollo regulatorio.

Argentina. Con relación al: “Clúster de Investigación e Innovación en Salud Humana de Córdoba”

Sociedad Argentina de Bioética y Derechos Humanos

Capítulo Argentino de la Redbioética

Desde la Sociedad Argentina de Bioética y Derechos Humanos y el Capítulo Argentino RedBioética queremos expresar nuestra preocupación y manifestar nuestras objeciones al Proyecto: “Clúster de Investigación e Innovación en Salud Humana de Córdoba”, que se presentó en septiembre último. El documento constitutivo lo presenta como una iniciativa en conjunto entre el gobierno provincial, municipal, el sector privado y académico, “para impulsar las investigaciones en salud humana en la provincia”.

Como es sabido, la investigación en salud es indispensable para el avance de la ciencia y mejorar el bienestar de las personas, pero a su vez, dado que se lleva a cabo sobre personas tiene riesgos para las mismas. Desde la segunda mitad del Siglo XX, comenzando por el Código de Núremberg, existe un consenso con respecto a que los aspectos éticos de las investigaciones son prioritarios para proteger la dignidad, la seguridad, el bienestar y los derechos de los participantes en las mismas. Existen normativas éticas internacionales consolidadas y aprobadas por diversas instancias a todos los niveles, tales como las distintas versiones de la Declaración de Helsinki, la norma CIOMS y la Declaración Universal sobre Bioética y DDHH de la UNESCO, que surgieron justamente como respuesta para la protección de aquellas personas y poblaciones más vulnerables cuando son incluidas en investigaciones. De igual modo aplica el sistema internacional de los DDHH y sus instrumentos vinculantes (artículo 75 inc.22 de la Constitución Nacional). Nuestro país, la República Argentina, adhirió primero e incorporó luego en su Constitución Nacional pactos internacionales y convenciones legalmente vinculantes, con el objetivo de respetar, proteger, garantizar y promover los derechos consagrados en esos instrumentos. En todas las normativas éticas citadas se establece que el interés y el bienestar de las personas tienen prioridad por sobre los de la ciencia y la sociedad. Este criterio constituye un pilar de la ética de la investigación internacional.

En consecuencia, el Estado debe ser el garante de la prevención, promoción y protección de los DDHH de los y las ciudadanas, responsabilidad que no escapa a las instituciones de salud que deben velar por el bienestar de quienes participan en investigaciones científicas. El modo de ejercer esta responsabilidad es a través de entidades como los Comités de Ética de la Investigación en salud: CEIs que deben evaluar que la protección de las personas sujetos de investigación se vea asegurada a través de la aplicación de las normas éticas fundamentalmente, más allá de cuestiones meramente operacionales, razón por la cual las autoridades sanitarias deben resguardar la calidad, adecuada formación, integridad, independencia y eficiencia de estos entes evaluadores. Asimismo, debe fiscalizarlos toda vez que sea necesario.

En el caso de la Provincia de Córdoba, el Estado provincial debe consolidar dicha responsabilidad a través del Sistema de Evaluación, Fiscalización y Registro de las Investigaciones, regido por el COEIS (Consejo de Evaluación Ética de Investigaciones en Salud) según lo establece la Ley 9694, cuyos miembros deben poder ejercer dicha función libres de conflictos de interés.

Por otro lado, es conocido que en la actualidad la mayor parte de las investigaciones en salud multinacional, particularmente los ensayos clínicos con medicamentos y vacunas son llevadas a cabo por las empresas farmacéuticas, cuyos intereses primarios no están ligados al cuidado de la salud humana, sino que persiguen fines comerciales. Estos grandes grupos globales han operado a nivel internacional, presionando y haciendo lobby a distintos niveles de toma de decisión política para flexibilizar las normas que protegen la seguridad, el bienestar y los derechos de los y las participantes en investigaciones. Asimismo, han ido desplazando sus investigaciones a países de bajos y medianos ingresos (PBMI) a fin de facilitar el reclutamiento de individuos de bajos recursos, en medios legalmente más flexibles, menos supervisados, con menores demandas y con Comités de Ética de la Investigación (CEIs), no siempre suficientemente capacitados. Hay flagrantes denuncias de violaciones de los DDHH y situaciones de lobby y de corrupción realizadas por las empresas farmacéuticas en colaboración con gobiernos en distintas regiones del mundo. La organización Oxfam ha dedicado varios informes a denunciar la complicidad entre empresarios y funcionarios, los gastos millonarios en lobby político que permite la flexibilización de legislaciones, normas y regulaciones y retornos económicos y prebendas para funcionarios, con el fin de poder avanzar con sus investigaciones.

<https://web.oxfamintermon.org/sites/default/files/documentos/files/recetaspara-la-pobreza.pdf>

Así, la industria farmacéutica inescrupulosa -que no es toda la industria farmacéutica- se aprovecha del desfinanciamiento del Estado nacional y los Estados provinciales -debido a un endeudamiento inexplicable- para ofrecerle soluciones inadecuadas que lo único que hacen es instrumentalizar a la población vulnerada y desinformada para acelerar sus experimentaciones a costa de poner en riesgo la salud y la vida de voluntarios y pacientes, debido a la falta de controles sobre los ensayos clínicos, con el agravante de que la investigación ni se orienta por las prioridades locales ni son luego aprovechadas por la población involucrada.

En atención a tales antecedentes -en el entendimiento de que probablemente algunos funcionarios desconocen el contexto internacional actual o fueron engañados en su buena fe o por desconocimiento de la problemática, queremos resaltar aspectos cuestionables de la Iniciativa del Clúster anunciado por el Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba (Argentina), que son los siguientes:

- El rol del Estado: las asociaciones públicas y privadas en el campo de la investigación en salud, deben estar celosamente custodiadas por la autoridad de aplicación (que no debe ser parte interesada comercialmente), de modo que aseguren la protección, la seguridad y el bienestar de los y las participantes y que apunten a las prioridades y las necesidades en salud de la comunidad. Ello solo se puede garantizar si el Estado es independiente de los intereses que están en juego.

- Apertura de las instituciones públicas a la investigación privada: Las investigaciones en casos lideradas por personas ajenas a la institución creará una serie de problemas al interior de las instituciones, (entre los profesionales, con el personal de apoyo, con los registros confidenciales, y con la doble remuneración por algunos profesionales en su tiempo de trabajo, afectando la atención de los pacientes), cuyo fin fundamental es la atención de la salud de la población más desprotegida.
 - La participación económica del Estado y los conflictos de interés: según manifiesta la resolución ministerial, el gobierno cobrará por el desarrollo de investigaciones clínicas en los hospitales públicos. De este modo se impulsa la investigación llevada a cabo por las empresas farmacéuticas como medio de ingreso de fondos a las arcas del Estado lo que es éticamente cuestionable. (véase Anexo 4 de la normativa 1644/24. Art 4^a y 4b). Además, se establece que los acuerdos financieros no serán evaluados previamente a la evaluación ética de los protocolos, por los CEIs sino que se harán ambas evaluaciones al mismo tiempo (Los CEIs no tendrán acceso al contrato con el hospital). Por otro lado, se establece que la dirección del hospital, que firmará los acuerdos financieros, tendrá representación en los CEIs, lo que genera un grave conflicto de interés. (Anexo 6 Art 1). Será la misma autoridad sanitaria quien propondrá y designará a los miembros del COEIS (Consejo de Evaluación Ética de Investigaciones en Salud), lo que puede habilitar a que los miembros del mismo no tengan la suficiente independencia para realizar una tarea adecuada de protección de los y las participantes. En ese sentido, debería haberse considerado lo que establece la Ley 9694, cuando dice que las relaciones interpersonales estrechas y laborales constituyen conflictos de interés para ser miembro de esta comisión. En consecuencia, si los miembros designados pertenecen a instituciones privadas con estrechos lazos o perciben salarios de los y las investigadores, esto genera un grave conflicto de interés.
 - Habilitación de ensayos clínicos de Fase 1 y 2 en los hospitales públicos: las investigaciones en la Fase 1 se realizan en sujetos voluntarios sanos a quienes se les da una compensación económica, entre otras compensaciones, por participar. Es muy preocupante esta habilitación porque es riesgosa, y además porque ha sido una verdadera excepción hasta la actualidad en Argentina, (según expresado en Normativas de ANMAT) y particularmente en países de bajos y medianos ingresos. Los estudios con voluntarios sanos o enfermos requieren una evaluación pormenorizada y experta de los estudios preclínicos, de la bibliografía independiente sobre el producto, de los riesgos potenciales, de la seguridad y la potencial aplicación clínica (incluso en el contexto local) de los estudios subsecuentes y de la capacidad operacional para la ejecución de estos. Esto es así por cuestiones, entre otras, de falta de infraestructura y servicios públicos de salud altamente sofisticados para atender potenciales eventos adversos graves, sumado a ello el contexto de vulnerabilidad de la comunidad. De igual modo, la Fase I de cualquier investigación biomédica requiere de una evaluación metodológica altamente especializada para lo cual muchos CEIs pueden no estar preparados. Además, (como ya se mencionó) la potencial explotación de personas vulnerables en estas Fases, al permitir el pago a sujetos voluntarios sanos, es enorme, dada la actual situación de incremento de la pobreza y la indigencia en el país, sobre todo en la población joven, con potencial analfabetismo funcional y otras situaciones que ponen a quienes asisten a los hospitales públicos de la provincia, en condiciones que requieren especial protección.
 - Poca claridad y limitaciones al establecer el nivel de riesgo: La definición de riesgo que incluye la normativa hace alusión a la evaluación riesgo/ beneficio con tres categorías, en las que se incluye por algún motivo a los principios del Informe Belmont de 1978 (EEUU), pero no establece con claridad quién definirá el nivel de riesgo. Al parecer estará ya prevista en el protocolo (es decir será evaluada por el patrocinador). El concepto de riesgo así será solo biológico (probabilidad y magnitud) pero no incorporará las vulnerabilidades de tipo cultural, psicológico y socioeconómico que deben ser consideradas como un incremento del riesgo al evaluar una investigación biomédica.
 - Los riesgos de explotación de personas vulnerables: El Clúster se presenta como una apertura de todos los hospitales públicos y centros de salud pública a la investigación multinacional. Con ello se pretende estimular la investigación, admitiendo que se pagará a la provincia para contar con este “recurso” humano para desarrollar las investigaciones. Dado que estos estudios se realizarán en una población vulnerable, por su condición social, económica y cultural y debido a que esta condición no está establecida como tal en la normativa como un factor de vulnerabilidad o que aumenta el riesgo, el potencial de explotación de las personas de menos recursos que asiste a los hospitales públicos aumenta notablemente. Sobre todo y en particular, cuando ellas no cuentan con acceso a servicios de salud de calidad y la investigación se les ofrece como “opción terapéutica”, lo que no es correcto.
 - Confundir Investigación con provisión de tratamientos: en el Manual para investigadores se dice que se trata de (Anexo 5 Art 5): “estudios que ofrecen a los participantes acceso a potenciales tratamientos innovadores y la posibilidad de recibir cuidados especializados beneficiando a la sociedad al mejorar la atención médica”. Esto se manifiesta también en las siguientes declaraciones del Ministro de salud: “Esta iniciativa proporciona a las empresas, laboratorios, investigadores y al Estado un ecosistema saludable para promover la investigación, generar conocimientos, oportunidades de trabajo y para proveerle a los pacientes, opciones de tratamiento” (<https://www.lavoz.com.ar/ciudadanos/en-que-areas-cientificas-se-centrara-el-cluster-de-investigacion-en-salud-humana-de-cordoba/>), situación que conlleva a ofrecer tratamientos cuando los mismos aún no están debidamente probados. Esta enumeración de beneficios para la población parte de una confusión que identifica investigación y atención médica, cuando está claro que son aspectos diferentes. Pero también permite suponer un riesgo de inequidad dado que los participantes recibirán una atención preferencial con respecto a los demás pacientes.
- Además de no proteger a voluntarios y pacientes y confundir investigación con tratamiento, en el proyecto tampoco se

garantiza la transparencia, la accesibilidad de los datos ni se aseguran las obligaciones post estudios de las investigaciones, criterios fundamentales que han estado ausentes en la gran mayoría de las investigaciones patrocinadas por la industria. Es necesario: 1) garantizar la transparencia y accesibilidad a los datos obtenidos para permitir la reproducibilidad y replicabilidad de los ensayos (consistentemente se exige a investigadores y Estados la confidencialidad de los datos, lo cual va en contra no sólo de la ética de la investigación sino de los criterios básicos de la ciencia misma); 2) garantizar la accesibilidad del producto una vez que se probó su eficacia en general o en un paciente en particular (obligaciones post investigación): dado que no se establece con claridad la forma en la que las personas tendrán acceso a los beneficios de la investigación (acceso post estudio) tampoco está asegurado que los y las participantes y la comunidad de la provincia, podrán beneficiarse de los productos probados a través de su participación, como no sucedió, por ejemplo, con la vacuna Pfizer contra la covid en Argentina (que habiendo participado con aproximadamente el 10% de los sujetos de investigación, el laboratorio exigía condiciones especiales, explicitadas luego de la investigación para que se aplique en nuestro país). Cabe mencionar que la accesibilidad de la población involucrada en los ensayos clínicos constituye uno de los principios fundantes de la bioética, a saber, el Principio de Justicia, el cual es retomado y enfatizado en la Declaración Universal de Bioética y Derechos Humanos de la UNESCO (art. 4°)

Y además nos preguntamos: ¿Quién decide las prioridades en las Investigaciones? No se ha identificado en el texto del documento ninguna referencia a prioridades en salud para las investigaciones establecidas por el propio ministerio, quedando a la oferta de las empresas farmacéuticas la posibilidad de las iniciativas. De esta manera puede ocurrir -y suele ser así- que se utiliza o instrumentaliza a nuestra población para realizar investigaciones sobre prioridades de otros países o poblaciones, y no se investiga en las patologías que padece nuestra población.

Por los puntos arriba explicitados, los bioeticistas de las entidades arriba mencionadas consideramos que iniciativas de este tipo no son las apropiadas para incentivar el desarrollo de la investigación en salud ni para la mejora de los servicios de salud. Una de las motivaciones necesarias para acrecentar ese desarrollo es justamente cuidar la salud de las poblaciones y no orientarse por ganancias en términos meramente pecuniarios como si la salud fuera meramente una mercancía. De modo que pensando en primer lugar cómo incrementar ganancias puede sumar a mejorar la salud pública. El Estado, atendiendo a su papel protector fundante, que le da su razón de ser, debe comprometerse en la promoción y protección de la salud

pública, respetando el derecho a la salud, es decir, el acceso a tratamientos probados en instituciones seguras y confiables.

En Argentina, históricamente hemos padecido la intromisión de las grandes farmacéuticas no solo en la economía sino en la política, la firma de convenios como el que este proyecto propone no es más que cerrar la puerta a toda independencia y solidaridad del trabajo científico, y convertirlo en esclavo de los grandes capitales, aceptando que lo primordial es la ganancia monetaria y financiera de las grandes empresas y poniendo a la población, en este caso la cordobesa, al servicio de esa ganancia. Los sanos y enfermos convertidos en meros “recursos” que se instrumentalizan para el desarrollo financiero. Esto va totalmente a contramano de lo que debe ser y hacer la ciencia con sus investigaciones, sobre todo cuando lo que está en juego es la salud humana.

Toda iniciativa en el campo de las investigaciones en salud debe buscar proteger a las personas sujetos de esas investigaciones, cuyo bienestar y sus derechos deben primar por encima de los intereses no solo económicos, sino incluso de la ciencia. No se beneficia a la sociedad convirtiendo a los sanos y enfermos en “recursos” humanos para el crecimiento de los beneficios de las grandes empresas y ganancias del estado. El único modo de beneficiar a una sociedad es beneficiar y respetar a sus miembros. Por ello el Estado no puede deslindar su obligación de ser garante del bienestar y los derechos de los participantes de las investigaciones científicas, situación que se ve seriamente comprometida si se convierte en parte interesada.

No podemos dejar de mencionar por otro lado que sólo el respeto a las instituciones garantiza los derechos, y el Clúster pone como condición de éxito reformar la ley de investigaciones vigente en la provincia, haciéndola más laxa para adecuarla a sus pretensiones, dando por supuestos que no solo los legisladores cordobeses sino incluso los nacionales y la propia ANMAT terminarán sometidos a sus exigencias.

Consideramos que este tipo de acuerdos que ahora denominan “Clúster” y que se vienen perfeccionando desde que entró en vigencia el Consenso de Washington, forman parte de un plan sistemático de intervenir sobre el desarrollo científico en América Latina; usando a los más desprotegidos de nuestras comunidades como “capital” proveedores de datos a los médicos como “reclutadores lucrativos”. Este proyecto no está concebido como defensa del derecho a la salud en el campo investigativo, sino que, por el contrario, se plantea como un buen negocio para el Ministerio de Salud poniendo en jaque una vez más la soberanía política y desconociendo los derechos de la población.

Brasil. Anvisa crea la Cámara Técnica de Investigación Clínica en Medicamentos y Dispositivos Médicos
(Anvisa cria Câmara Técnica de Pesquisa Clínica de Medicamentos e Dispositivos Médicos)

Pesquisa Clínica. 16 septiembre 2024

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2024/anvisa-cria-a-camara-tecnica-de-pesquisa-clinica-de-medicamentos-e-dispositivos-medicos-catepec>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2024; 27(4)

Tags: Catepec, investigación clínica, investigación clínica en Brasil

Con Catepec, la Agencia mejora y consolida la participación social y científica en los procesos de regulación y evaluación de

la investigación clínica relacionada con medicamentos y dispositivos médicos.

Este viernes (13/9) se publicó la Ordenanza Conjunta 2, de 9 de septiembre de 2024, por la cual se crea la Cámara Técnica de Investigación Clínica en Medicamentos y Dispositivos Médicos, Catepec.

El objetivo de Catepec es ofrecer apoyo técnico-científico a la Coordinación de Investigaciones Clínicas en Medicamentos y Productos Biológicos (Copec) y a la Coordinación de Investigaciones Clínicas en Productos Sanitarios (CPPRO) de Anvisa. Este apoyo permitirá que estas Coordinaciones e cumplan con sus responsabilidades regulatorias relacionadas con los procesos de regulación y evaluación de la investigación clínica de medicamentos y dispositivos médicos.

Otro objetivo de la Cámara es acompañar el desarrollo científico y tecnológico en vigilancia de salud, modernizar, racionalizar y agilizar la acción regulatoria de Anvisa en el control sanitario de la investigación clínica, subsidiando el registro y post-registro de medicamentos y dispositivos médicos.

Descubra más

La creación de Catepec es una acción integrada para la formación de un órgano colegiado de carácter consultivo, específico para trabajar el tema de la investigación clínica. Los miembros de este panel contarán con una gama de conocimientos técnicos, experiencia y habilidades relevantes para la evaluación de protocolos de ensayos clínicos que servirán como insumo para el registro o post-registro de medicamentos y dispositivos médicos.

Los subsidios técnicos de Catepec servirán como fuente de evidencia científica para mejorar el proceso de toma de decisiones en las áreas técnicas. Además, permitirán estandarizar la participación de agentes externos en el proceso de toma de decisiones relacionadas con la investigación clínica con fines regulatorios.

Para integrar la cámara técnica, se publicó la Convocatoria Conjunta 2 con fecha 9 de septiembre de 2024, con el objetivo de identificar a los profesionales interesados en trabajar en el colegiado, en temas relacionados con la evaluación de protocolos de ensayos clínicos de medicamentos y dispositivos médicos, para su registro.

Los profesionales pueden actuar como miembros del Catepec, con mandato de tres años, como miembros de un grupo de trabajo formado en el ámbito de la cámara técnica, o como expertos invitados a reuniones, según el interés, conveniencia y oportunidad que ofrezca Anvisa. Para ello creará un banco de currículum para la Cámara.

Los interesados en participar deberán manifestar su interés en ser parte de la base de datos de currículum de Catepec, mediante el llenado de un formulario electrónico, dentro de los 30 días naturales siguientes a la fecha de publicación del aviso en el Diario Oficial de la Unión. Para representantes de entidades profesionales y científicas, deberá emitirse una carta de la institución proponente, indicando el candidato y explicando la motivación y cómo las habilidades del interesado cumplen con los criterios requeridos.

Brasil. Anvisa aprueba nuevo marco para normas de investigación clínica en el país

(Anvisa aprova novo marco para regras de pesquisa clínica no país)

Anvisa, 29 de noviembre del 2024

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2024/anvisa-aprova-novo-marco-para-regras-de-pesquisa-clinica-no-pais>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos y Ética* 2025; 28 (1)

Tags: regulación de los ensayos clínicos, acelerar la importación de productos en investigación, establecer el riesgo de los ensayos clínicos

El Consejo Colegiado de Anvisa aprobó, este miércoles (27/11), una amplia actualización de la norma que regula la investigación clínica en Brasil. Las nuevas reglas deberían hacer que Brasil fuera más atractivo para las inversiones en investigación clínica.

La actualización de la norma fue propuesta por el área técnica de la propia Agencia y recibió 240 aportes durante la fase de consulta pública, todos ellos fueron analizados individualmente por el equipo técnico.

La investigación clínica engloba el conjunto de estudios realizados con seres humanos, y los datos generados durante estos estudios sirven para demostrar la eficacia y seguridad de un medicamento que, durante la fase de investigación, se considera un producto en investigación. Los estudios clínicos

son uno de los pilares centrales para el registro de nuevos medicamentos y su salida al mercado.

Modernización

Según la directora y relatora de la nueva resolución, Meiruze Freitas, la modernización de las estrategias regulatorias es esencial para consolidar un ecosistema de innovación robusto en Brasil, capaz de atender las crecientes necesidades de salud pública e impulsar el desarrollo tecnológico.

El nuevo reglamento actualiza las normas y su objetivo es reducir las trabas burocráticas y facilitar el desarrollo clínico de los medicamentos, sin reducir los estándares técnicos necesarios para demostrar su seguridad y eficacia.

La actualización se publicará en forma de Resolución de Consejo Colegiado (*Resolução da Diretoria Colegiada* o RDC) con guías y procedimientos, y una Instrucción Normativa (IN) que incluye la lista de autoridades extranjeras equivalentes que podrán utilizarse para optimizar los análisis.

Novedades:

- *Posibilidad de acelerar la importación de medicamentos que se utilizarán en la investigación mientras se analiza el expediente.* Esta medida permitirá acortar el tiempo entre la autorización de la investigación por parte de Anvisa y el inicio efectivo del estudio clínico. Para este punto, la Agencia realizó un análisis histórico del porcentaje de aprobaciones de expedientes de investigación. La norma define que los productos importados para investigación deben almacenarse bajo responsabilidad del patrocinador hasta que se autorice el estudio.
- *Regulación del uso de la presentación continua de datos en el contexto de la investigación clínica.* Este mecanismo permitirá a los investigadores ir presentando los datos para que se apruebe una investigación por etapas, a medida que se produzcan, lo que permitirá a Anvisa comenzar a evaluar las solicitudes antes, mientras se generan otros datos y se obtiene información adicional. El mismo mecanismo regulatorio se utilizó por primera vez en Brasil durante la pandemia de covid-19, y fue fundamental para acelerar la evaluación de nuevos medicamentos y vacunas.
- *Introducción de definiciones más precisas de categorías de riesgo, fases de estudio y requisitos técnicos.* La IN aportará criterios claros para la clasificación del riesgo y la complejidad de los ensayos clínicos y de los medicamentos experimentales, así como la definición de Autoridades Reguladoras Extranjeras Equivalentes (AREE), con el objetivo de optimizar el análisis de las peticiones y reducir la duplicación de análisis.
- *Armonización de las prácticas regulatorias nacionales con las normas recomendadas por el Consejo Internacional para la Armonización de Requisitos Técnicos para Productos Farmacéuticos de Uso Humano – ICH, en particular la Guía de Buenas Prácticas Clínicas ICH E6(R2).*

Puede obtener más información en la presentación preparada por el área técnica de ANVISA https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2024/DICOL_27.11.24_CPI.257RDCPesquisaClinica.pdf (en portugués)

Canadá. En Canadá, si se violan los derechos humanos en las investigaciones con financiación privada no hay consecuencias, afirma un experto en ética

(No consequences' for violating human rights in privately funded research in Canada, says ethics expert)

Geoff Leo ·

CBC News, 2 de diciembre de 2024

<https://www.cbc.ca/news/canada/saskatchewan/ethics-research-canada-privately-funded-1.7393063>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos y Ética* 2025; 28 (1)

Tags: ámbito de aplicación de la regulación ética de los ensayos clínicos, impunidad para los que violan principios éticos al hacer investigación, investigación con ondas cerebrales, universidades evaden hacer control ético

Aproximadamente el 85% de los ensayos clínicos que se hacen en Canadá están financiados por el sector privado

La primavera pasada, Janice Parente leyó un relato en CBC sobre un dudoso estudio de ondas cerebrales dirigido principalmente a niños indígenas de Saskatchewan, que despertó inmediatamente su interés.

Esto se debe a que la científica y experta en ética en la investigación con sede en Quebec estaba dando los toques finales a un libro que criticaba el sistema canadiense de supervisión de la investigación.

El objetivo del estudio de la Escuela Prince Albert (*Prince Albert School Study* o PASS), que se realizó entre 2014 y 2016, era probar los beneficios del entrenamiento con ondas cerebrales en niños de 12 a 15 años y sus padres o tutores.

James Hardt, el científico estadounidense que dirigió el estudio afirma que el entrenamiento con ondas cerebrales puede lograr que los participantes sean más inteligentes, más felices y superen los traumas. Dijo que también puede permitirles levitar, caminar sobre el agua y visitar ángeles.

Parente dijo que la gran cantidad de señales de alerta en el PASS la dejó sin aliento.

"Violó todo", dijo, describiéndolo como un fracaso colosal.

Al saber que el estudio PASS había sido aprobado por dos universidades canadienses, Parente pensó: "*Podría escribir un libro sólo sobre esto*". En su lugar, está añadiendo un capítulo sobre el tema a su próximo libro, titulado provisionalmente *Ethics on Trial: Protecting Humans in Canada's Broken Research System* (La ética en tela de juicio: la protección de los seres humanos en el fallido sistema de investigación de Canadá).

Pero a través de sus interacciones con CBC, Parente hizo otro descubrimiento: el organismo del gobierno federal que supervisa la ética en la investigación, la Secretaría de Conducta Responsable en la Investigación (*Secretariat on the Responsible Conduct of Research*), no tiene jurisdicción sobre los ensayos clínicos financiados con fondos privados, que representan aproximadamente el 85% de toda la investigación de este tipo en este país.

"*Esta revelación me sorprendió*", dijo. "*Todos con los que he hablado estaban igualmente sorprendidos*".

Martin Letendre, abogado y especialista en ética en la investigación radicado en Quebec, dijo que este hecho demuestra que el sistema de ética en la investigación de Canadá es el "salvaje Oeste".

"Claramente, no tiene ningún sentido", dijo Letendre, que es presidente del CEI Veritas, un comité privado de ética en la investigación fundado por Parente. "Va a ser una gran sorpresa para cualquiera del mundo académico que esté estudiando o para los expertos en la gobernanza de la investigación en el país".

Janice Parente, fundadora de *Human Research Accreditation Canada* (Acreditación de investigación en seres humanos de Canadá), dice que, en Canadá, los participantes en una investigación no tienen a quién recurrir cuando se violan sus derechos durante un estudio de investigación financiado con fondos privados.

Parente dice que, si ella no estaba al tanto de la falta de jurisdicción de la Secretaría en estos casos, tampoco lo está la mayoría de las personas que se ofrecen voluntariamente para participar en estudios de investigación. Ella dice que esto hay que corregirlo.

"El formulario de consentimiento informado debería decir: 'Este estudio está siendo financiado por un grupo privado y, por lo tanto, si algo te sucede, es tu problema'", dijo.

Alma Stonestand y su hija Chyna participaron en PASS en 2014.

"Alguien nos causó daños a nosotros. A nuestros hijos. Y alguien debe rendir cuentas por ello", dijo Stonestand a CBC a principios de este mes.

Parente dijo que esta revelación envía un mensaje escalofriante a personas como Stonestand que participan en investigaciones financiadas con fondos privados.

"No estás protegido", dijo Parente.

Un estudio cuestionable

PASS fue un estudio financiado con fondos privados y estuvo liderado por el Instituto Biocybernaut con sede en Arizona. La empresa estaba probando su programa patentado de entrenamiento con ondas cerebrales en estudiantes de escuelas con predominio de estudiantes indígenas y sus padres. La financiación provino de Allan Markin, un ejecutivo petrolero de Alberta, copropietario de Calgary Flames y conocido filántropo.

Si bien Markin aceptó financiar el estudio de Biocybernaut, su abogado señaló a CBC que ni él ni su empresa, Pure North S'energy Foundation, estaban "involucrados en la supervisión directa del trabajo de Biocybernaut".

Biocybernaut prometió a los estudiantes que el entrenamiento con ondas cerebrales aumentaría su felicidad, alegría e inteligencia, y los ayudaría a recuperarse de la ansiedad y el trauma.

Hace aproximadamente una década, un científico estadounidense especializado en ondas cerebrales obtuvo permiso para experimentar con niños indígenas en Canadá, en un intento de curarles sus traumas. Geoff Leo de CBC investigó

cómo se aprobó el programa Biocybernaut y descubrió un enorme vacío en la supervisión.

Los estudiantes fueron reclutados por Biocybernaut con la ayuda del sistema escolar de Prince Albert. Los participantes conocieron muy pocos detalles sobre la investigación con antelación.

Cada estudiante fue trasladado en avión a Victoria, B.C., acompañado de un padre o tutor, durante una semana. Se los colocó solos en habitaciones oscuras, a veces durante varias horas al día, mientras escuchaban sonidos generados por sus propias ondas cerebrales y aprendían a controlarlas.

"Cambia tus ondas cerebrales, cambia tu vida", decía el folleto promocional distribuido en las escuelas.

El estudio fue aprobado por el comité de ética de investigación (CEI) de la Universidad de Regina. Un CEI de la Universidad de Calgary dio su aprobación para que sus investigadores analizaran los datos obtenidos por el proyecto.

Los expertos consultados por CBC calificaron el experimento de extraño, impactante, abusivo y poco ético; señalaron que carecía de consentimiento informado y que algunos de los métodos de investigación eran riesgosos y no estaban probados.

Al reflexionar sobre el hecho de que dos universidades aprobaron el estudio, Ian Mosby, un historiador médico de la Universidad Metropolitana de Toronto, concluyó que "claramente se cometió un grave error".

Las universidades se investigaron a sí mismas

Cuando a principios de este año la CBC se puso en contacto con el vicepresidente de investigación de la Universidad de Regina, Christopher Yost, escribió: "Lamentamos cualquier papel que la U de R pueda haber tenido en causar sufrimiento o daño a los niños, los padres o la comunidad de la Escuela Prince Albert en relación con este estudio".

Dijo que después de que la CBC le llamara la atención sobre el estudio, solicitó una revisión informal. Como resultado, la universidad ha establecido nuevos procedimientos para garantizar que la investigación propuesta sea revisada rigurosamente por expertos adecuados y representantes de la comunidad indígena.

CBC preguntó a Yost si la revisión descubrió qué es lo que había fallado en el CEI y por qué. No respondió.

William Ghali, vicepresidente de investigación de la Universidad de Calgary, dijo a CBC que los detalles en la historia del PASS "son preocupantes, y las críticas y cuestiones éticas planteadas son válidas".

Dijo que inició una revisión interna a principios de este año, cuando CBC comenzó a hacer preguntas. Encontró que el CEI emitió su aprobación después de que los datos ya se habían recopilado. Simplemente estaba autorizando a los investigadores a analizar esos datos.

En un correo electrónico, CBC señaló que Stephen Hoption-Cann, un experto en ética en la investigación de la facultad de medicina de la Universidad de Columbia Británica dijo que a pesar de eso, el CEI de la Universidad de Calgary estaba obligado a evaluar la ética del estudio.

"Obviamente, no se pueden tomar datos o muestras que se desconoce si se recogieron de manera ética", dijo Hoption-Cann.

Ghali respondió diciendo que "declarar, a posteriori, no es apropiado, porque la retrospectiva proporciona más información sobre si un proceso de revisión ha sido 'aprobado' o 'reprobado'".

Parente dijo que ambas universidades han mostrado falta de transparencia.

"Ese es un sistema enfermo", dijo Parente. "No te dicen qué hicieron mal. Así que no hay nada para estos pobres participantes en la investigación que sufrieron en ese estudio".

Alma Stonestand cree que las universidades "sólo esperan que esto desaparezca". Ella dice que eso no va a suceder, y agregó que nadie ha explicado nunca por qué se aprobó el estudio ni ha asumido responsabilidad por él.

"No me gusta tener la sensación de que me tratan como si no fuera un ser humano", dijo Stonestand. "Todos estamos tratando de averiguar, ¿hacia dónde vamos a partir de aquí? ¿Qué hacemos?"

Una denuncia formal

Parente se puso en contacto con CBC después de leer el relato sobre PASS en junio.

Alma Stonestand dijo que no tenía idea de que le colocarían electrodos en la cabeza hasta que llegó a las instalaciones de Biocybernaut en Victoria, B.C. (Enviado por Alma Stonestand)

Ella es una experta reconocida en la revisión ética de protocolos de investigación. En 2017, Parente fundó *Human Research Accreditation Canada*, una organización independiente, sin fines de lucro, que acredita instituciones de investigación como las universidades, asegurándose de que son responsables de seguir los estándares nacionales. Dos años después, creó la *Human Research Standards Organization*, que ha desarrollado una serie de estándares nacionales para las organizaciones gubernamentales que realizan investigaciones en seres humanos.

A pedido de CBC, revisó la documentación recabada para su investigación.

Ella y sus colegas estaban tan alarmados que en julio presentaron una queja ante la Secretaría de Conducta Responsable en la Investigación (*Secretariat on the Responsible Conduct of Research*), una rama de las tres agencias federales que financian la investigación en Canadá, conocidas como las Tri-agencias (*Tri-agencias*).

Parente dice que para recibir dinero de las Tri-agencias, las universidades u otras organizaciones de investigación deben firmar la Declaración de Política de los Tres Consejos (*Tri-Council Policy Statement o TCPC*, por sus siglas en inglés), sobre la Conducta Ética en la Investigación que Involucra a Seres Humanos, prometiendo que "la investigación realizada bajo sus auspicios cumple con esta política".

La declaración agrega que "el incumplimiento de los requisitos de TCPS, ya sea por parte del investigador o la institución, puede resultar en la toma de medidas por parte de las agencias". Las sanciones pueden ir desde una carta redactada con severidad hasta una reprimenda pública o la pérdida del financiamiento.

La Secretaría, explicó Parente, es la encargada de verificar que se respete la Declaración. Tiene el poder de ordenar que una universidad que realice una investigación y tiene autoridad para revisar esa investigación y asegurarse de que se ha hecho correctamente.

"La Secretaría se asegurará de que se realice una investigación", dijo.

La queja que Parente y sus colegas presentaron acusaba a PASS de lo siguiente:

- La solicitud que se presentó para hacer la revisión ética de la investigación no describía el propósito del estudio, no justificaba la metodología utilizada ni proporcionaba suficiente información para evaluar los riesgos del estudio.
- Dicha solicitud no justificaba la realización de ese tipo de estudio en niños.
- El folleto del estudio era más bien un "folleto de ventas" que prometía hacer que los participantes fueran más inteligentes, felices y saludables, sin presentar evidencia, resultando en "influencia indebida en los estudiantes y sus padres".
- El formulario de consentimiento no describía lo que sucedería durante el proceso de investigación, ni los riesgos a los que se enfrentaban los participantes.
- El sistema escolar de Prince Albert estaba ayudando a los investigadores a reclutar niños para el estudio, generando un desequilibrio de poder.

Los denunciantes concluyeron que se podría haber evitado mucho daño si los comités de ética en investigación hubieran hecho su trabajo y hubieran impedido la realización de este estudio.

"[Los investigadores] realmente explotaron al máximo a esa población", dijo Parente. "¿Cómo es que tú lo ves, yo lo veo y todo el mundo en mi alrededor lo ve, pero el comité de ética en investigación no lo vio? Me pone muy triste".

Las universidades solo son responsables ante sí mismas

Después de conocer la denuncia de Parente, CBC se puso en contacto con la Secretaría para conocer el estado de su investigación. Pero no hubo investigación.

La Secretaría le dijo a CBC que no tiene jurisdicción sobre los estudios financiados con fondos privados.

"En el caso del Estudio de la Escuela Prince Albert, la investigación no fue financiada por las agencias federales que otorgan subvenciones para la investigación y, por lo tanto, está fuera de la jurisdicción de la Secretaría", dijo Karen Wallace, directora ejecutiva de la Secretaría, en un correo electrónico a CBC.

CBC señaló a Wallace que el sitio web de ética del gobierno federal dice que sus políticas de investigación humana se aplican *"a la investigación financiada por agencias y no agencias"*.

Wallace respondió que el gobierno espera que las instituciones de investigación sigan su política cuando se trata de estudios financiados con fondos privados, pero sus poderes de ejecución solo se aplican a la investigación financiada por el gobierno.

Dijo que, si alguien tiene una queja sobre un estudio financiado con fondos privados, debe quejarse a la organización que realizó la investigación. Otra opción es llevar a la institución de investigación a los tribunales.

"Si bien la Secretaría no puede asesorar sobre los recursos disponibles para alguien que tenga inquietudes sobre los procesos institucionales para hacer investigación que no está financiada por las Agencias, esperamos que haya otras vías disponibles, por ejemplo, a través de procedimientos legales", dijo Wallace.

“¿Para qué existe la Secretaría?”

Parente dijo que sabía que el sistema de supervisión de la investigación de Canadá era malo. No tenía idea de que fuera tan malo.

Dijo que era alarmante porque siempre había creído que la Secretaría se aseguraría de que cualquier violación de la política fuera investigada, independientemente de la fuente de financiación.

Dijo que es increíble que las Tri-agencias exijan a las universidades que se comprometan por escrito a seguir las reglas éticas, *"pero si no lo hacen, no hay consecuencias"*.

Martin Letendre, que formó parte del Panel sobre Conducta Responsable en la Investigación del Tri-Consejo entre 2012 y 2014, señala que la gran mayoría de la investigación que se lleva a cabo en Canadá se financia con fondos privados y, por lo tanto, no rinde cuentas a nadie.

En un artículo reciente, Megan Bettle, directora ejecutiva de ensayos clínicos en los Institutos Canadienses de Investigación en Salud (CIHR), una de las Tri-agencias, dijo que mientras que los CIHR financian 150 ensayos clínicos al año, la industria patrocina entre 750 y 1.000 ensayos cada año.

Eso significa que hasta el 87% de los ensayos clínicos en Canadá son financiados por el sector privado y quedan fuera del ámbito de competencia de la Secretaría.

"¿Para qué existe la Secretaría?", se preguntó Letendre. *"¿Qué sentido tiene si sólo supervisa un porcentaje minúsculo?"*

Canadá debería seguir el modelo estadounidense, dice un experto

Dijo que decir a los participantes en el estudio PASS que recurran a los tribunales es especialmente exasperante. Señaló que la misma solicitud para hacer el estudio dice que los participantes tenían un nivel socioeconómico bajo.

Letendre menciona que ni siquiera la mayoría de las personas ricas tienen los medios para ir tras las universidades en los tribunales.

"Los medios legales y los tribunales civiles no son la solución para proteger a los participantes de la investigación", dijo Letendre. *"Es absurdo"*.

Dijo que Canadá debería seguir el modelo estadounidense de acreditación. Dijo que en EE UU, todas las universidades importantes han logrado la acreditación de terceros para proteger a los participantes en investigación. Esto garantiza que un organismo independiente pueda investigar las denuncias e imponer sanciones cuando corresponde.

Dijo que, si el caso PASS hubiera ocurrido en EE UU, se habría investigado de manera transparente.

"Se discutiría en la comunidad. Se tomarían medidas", dijo. *"Habrá responsables políticos presentes y eso lograría que se tomaran medidas"*.

Canadá. Injusticia (epistémica) y resistencia en la gobernanza de la ética en la investigación canadiense.

([Epistemic] Injustice and Resistance in Canadian Research Ethics Governance).

Clairmont S, Doerksen E, Gunay AE, Friesen P.

Ethics Hum Res. 2025;47(1):2-19. doi: 10.1002/eahr.60004. PMID: 39749365; PMCID: PMC11696195.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/eahr.60004> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos y Ética* 2025; 28 (1)

Resumen

Este artículo ofrece una perspectiva filosófica para abordar cuestiones de gobernanza de la ética en la investigación tal como se practica y organiza en Canadá. En la medida en que los procesos y procedimientos que constituyen la supervisión de la investigación tienen como objetivo garantizar la conducta ética

en la investigación, se basan en ideas o creencias sobre lo que implica la investigación ética y sobre qué procesos garantizarán la conducta ética al hacer investigación. Estas ideas y creencias conforman una infraestructura epistémica que subyace al sistema de gobernanza de la ética en la investigación de Canadá, pero, sostenemos, que los grandes esfuerzos de los miembros de

la comunidad para llenar los vacíos de ese sistema sugieren que estas ideas pueden ser deficientes.

Nuestro objetivo es hacer explícitas estas deficiencias a través de un análisis crítico, presentando brevemente la literatura filosófica sobre la injusticia y la ignorancia epistémicas, y recurriendo a esta literatura y a la evidencia empírica para examinar cómo la injusticia y la ignorancia se manifiestan en tres niveles de gobernanza de la ética en la investigación:

comités de ética en la investigación, regulaciones y capacitación.

Siguiendo esta crítica, y basándonos en ideas de la misma tradición filosófica, destacamos el trabajo que las comunidades de todo Canadá han realizado para reescribir y reelaborar cómo se practica la ética de la investigación como lugar de resistencia epistémica.

Miembros Temporales de Comité Asesor de la FDA: recomendaciones y decisiones de la agencia, 2017-2021

(Temporary FDA Advisory Committee Members, Recommendations, and Agency Actions, 2017-2021)

Chaudhry N, Zhang AD, Schwartz JL, Ramachandran R, Ross JS.

JAMA Netw Open. 2024;7(10):e2436789. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2024.36789

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2824289> (Acceso libre en inglés)

Resumido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2025; 28(1)

Tag: comité asesor en la toma de decisiones regulatorias, aprobación de medicamentos, acciones de seguridad, FDA

Introducción: La FDA convoca a comités asesores para obtener asesoría externa especializada sobre decisiones clave de la agencia, como la aprobación de nuevos medicamentos o la emisión de advertencias de seguridad. Los comités de asesores suelen estar compuestos por miembros permanentes, que generalmente son designados por períodos de varios años, y miembros temporales con derecho a voto, que participan en reuniones específicas en función de su experiencia en un área determinada. Sin embargo, se sabe poco sobre el papel que desempeñan los miembros temporales del comité asesor en la toma de decisiones regulatorias. Analizamos la participación de los miembros temporales y permanentes del comité asesor, las recomendaciones por las que han votado y la concordancia con las acciones regulatorias que posteriormente adoptó la FDA.

Métodos: Buscamos en la sección de comités asesores del sitio web de la FDA e identificamos reuniones convocadas por el Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos entre 2017 y 2021 que evaluaron las aprobaciones para las indicaciones originales y suplementarias o las medidas de seguridad. Tratamos a cada producto discutido y votado como una reunión separada. Excluimos 18 reuniones de comités asesores que se convocaron para ofrecer orientación general, 7 que consideraron otras acciones regulatorias, 15 que carecían de transcripciones disponibles públicamente y 4 que no votaron preguntas dicotómicas.

Usando las transcripciones de las reuniones y listas de miembros, registramos el estado y el voto de los miembros del comité, categorizados como a favor o en contra de la comercialización del producto. Usamos la base de datos *Drugs@FDA* para determinar si la FDA tomó la acción recomendada (aprobación, cambio de etiqueta o retiro) dentro de los doce meses posteriores a la reunión. Las acciones posteriores de la FDA se consideraron concordantes con la recomendación del comité si se alineaba con el voto mayoritario del comité asesor sobre la pregunta de votación única (los votos empatados se consideraron no concordantes). Utilizamos una prueba de χ^2 y una prueba exacta de acuerdo para comparar la concordancia de las recomendaciones de los miembros permanentes y temporales del comité asesor con las acciones

posteriores de la FDA. La significancia estadística se estableció en $P < .05$ y las pruebas fueron bilaterales.

Resultados: Entre 2017 y 2021, se convocaron 88 reuniones de comités asesores para abordar la aprobación de medicamentos o acciones de seguridad por 14 divisiones según área terapéutica. En total, participaron 1.315 personas en estas 88 reuniones, 657 (49,8%) de las cuales eran miembros permanentes y 658 (50,2%) miembros temporales. La mediana (rango intercuartílico -RIC) del número de miembros del comité asesor que participaron fue de 15 (12-17) y la mediana (RIC) de la proporción de miembros temporales en un comité asesor fue del 50,0% (41,7%-57,5%).

Entre las 88 reuniones del comité, la mayoría de los votos (61 [69,3%]), recomendó la comercialización del producto (aprobación del producto o ningún cambio en la etiqueta de seguridad). Hubo 24 (27,3%) votos contra la comercialización y 3 (3,4%) empates. En general, 75 recomendaciones del comité asesor (85,2%) fueron concordantes con las acciones posteriores de la FDA.

Cuando se estratificó por tipo de miembro del comité, 77 recomendaciones de miembros temporales (87,5%) y 71 recomendaciones de miembros permanentes (80,7%) fueron concordantes con las acciones posteriores de la FDA (cociente de riesgo, 1,08; IC del 95%, 0,95-1,23; $P = 0,22$). Sin embargo, los patrones de concordancia difirieron significativamente, ya que 9 de 11 recomendaciones no concordantes de miembros temporales (81,8%) y 10 de 17 recomendaciones no concordantes de miembros permanentes (58,8%) favorecieron la comercialización ($P = 0,03$).

Discusión: En este estudio transversal de los comités asesores de la FDA que se convocaron para discutir temas relacionados con medicamentos entre 2017 y 2021, descubrimos que los miembros temporales constituían la mitad de los miembros de los comités asesores. El 85% de las recomendaciones de los comités asesores coincidían con las acciones posteriores de la FDA, las recomendaciones de los miembros permanentes y temporales diferían en los patrones de concordancia, ya que las recomendaciones de los miembros temporales que no coincidían con las acciones posteriores de la FDA favorecían con mayor frecuencia la comercialización de los medicamentos. Este

estudio ofrece nuevos conocimientos sobre el papel que desempeñan los miembros temporales de los comités asesores en la toma de decisiones regulatorias.

Nuestro estudio se limitó a los comités asesores relacionados con medicamentos y a la imposibilidad de tener en cuenta a las personas que participan en varios comités asesores, las

diferencias en la experiencia relevante entre los miembros permanentes y temporales, y si los miembros de los comités pueden influir en la votación o no. Estudios futuros podrían explorar por qué se seleccionan miembros temporales con tanta frecuencia y cómo se los identifica, lo que podría informar los esfuerzos de la FDA para optimizar los comités asesores.

La FDA establece el Centro CDER para la Innovación en Ensayos Clínicos (C3TI)

(FDA establishes CDER Center for Clinical Trial Innovation [C3TI])

FDA, abril 2024

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-establishes-cder-center-clinical-trial-innovation-c3ti>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Regulatorias* 2024; 27 (3)

Tag: Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos (CDER) de la FDA, Centro de Innovación en Ensayos Clínicos (C3TI), enfoques innovadores para ensayos clínicos, mejoras en el diseño y la realización de ensayos clínicos, Programa de Demostración C3TI.

El Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos (en inglés Center for Drug Evaluation and Research CDER) de la FDA anunció el lanzamiento del Centro de Innovación en Ensayos Clínicos (C3TI) del CDER. La misión del C3TI es promover las actividades de innovación en ensayos clínicos del CDER, mejorando la comunicación y colaboración, tanto interna como externamente.

Patrizia Cavazzoni, M.D., directora del CDER dijo “Los esfuerzos de larga data del CDER para integrar la innovación en el diseño y la realización de ensayos clínicos en nuestro trabajo regulatorio han sido cruciales para comercializar nuevas terapias para cubrir necesidades médicas no satisfechas”, dijo. “Estamos ansiosos por construir sobre esta base con el lanzamiento del C3TI para impulsar aún más la innovación en ensayos clínicos en toda la industria y dentro del CDER”.

Durante años, el CDER ha defendido la innovación, y nuestras actividades para fomentar y apoyar la innovación abarcan programas de desarrollo de medicamentos, áreas terapéuticas y disciplinas. Estos esfuerzos del CDER han logrado mejoras en el diseño y la realización de ensayos clínicos, con el objetivo de generar evidencia sobre la seguridad y la eficacia de las nuevas terapias de manera eficiente y que satisfaga las crecientes demandas del desarrollo de medicamentos.

Recientemente, quisimos conocer el impacto de estos esfuerzos mediante la realización de entrevistas, sesiones para recibir retroalimentación y un taller público con partes internas y externas, solicitando comentarios para contar con un expediente público. Con lo aprendido en esas actividades, reconocimos que teníamos la oportunidad de mejorar la implementación de nuestros esfuerzos innovadores y maximizar el impacto en el desarrollo de medicamentos.

C3TI será un centro neurálgico dentro del CDER que respaldará acercamientos innovadores para los ensayos clínicos que estén diseñados para mejorar la eficiencia del desarrollo de medicamentos. C3TI facilitará el intercambio de lo aprendido en todas las iniciativas de innovación de ensayos clínicos del CDER, y se comunicará y colaborará con partes externas. C3TI también administrará un programa de demostración que ampliará las oportunidades para que los patrocinadores de ensayos clínicos innovadores interactúen con el personal del CDER y para que estos ensayos sirvan como ejemplos de casos para ampliar su implementación. Las tres áreas de proyecto iniciales bajo el Programa de Demostración C3TI son: 1) ensayos pragmáticos o en el punto de atención; 2) análisis bayesianos; y 3) ensayos que utilizan la recopilación selectiva de datos de seguridad.

Este nuevo centro dentro del CDER permitirá que las partes internas y externas accedan a información sobre los esfuerzos de innovación en ensayos clínicos con mayor facilidad, participen en colaboraciones, identifiquen recursos que puedan respaldar aún más el uso de modalidades innovadoras e identifiquen programas de desarrollo en los que un enfoque concertado para innovar en los ensayos clínicos sería impactante. El objetivo de estos esfuerzos es ayudar a los implicados en la investigación clínica a mantenerse al día en las innovaciones en los ensayos clínicos, mejorar su eficiencia y eficacia, ayudar a aumentar la participación de poblaciones diversas y, a su vez, acelerar el desarrollo de nuevos fármacos seguros y eficaces.

El objetivo de estos esfuerzos es ayudar a quienes participan en la investigación clínica a mantenerse al día con las innovaciones en ensayos clínicos, mejorar la eficiencia y eficacia de los ensayos clínicos, ayudar a aumentar la participación de poblaciones diversas y, a su vez, acelerar el desarrollo de nuevos medicamentos seguros y efectivos.

La FDA publica un borrador de guía sobre los ensayos controlados aleatorios con medicamentos que se realizan en la práctica clínica habitual (*FDA Releases Draft Guidance on Randomized Controlled Drug Trials in Routine Clinical Practice*)

Thomas Sullivan

Policy & Medicine, 28 de octubre de 2024

<https://www.policymed.com/2024/11/fda-releases-draft-guidance-on-randomized-controlled-drug-trials-in-routine-clinical-practice.html>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos y Ética* 2025; 28 (1)

Tags: ensayos clínicos con datos de la práctica clínica, uso de historias clínicas electrónicas en ensayos clínicos, guías del ente regulador

Recientemente, la FDA publicó un borrador de guía que integra los ensayos controlados aleatorios con medicamentos y productos biológicos en la práctica clínica habitual. Guía para la industria (*Integrating Randomized Controlled Trials for Drug and Biological Products Into Routine Clinical Practice. Guidance for Industry*) [1]. El objetivo de la guía es facilitar la realización de ensayos controlados aleatorios con medicamentos (ECA) que utilizan protocolos y procedimientos simplificados y enfatizan la recopilación de datos esenciales, para permitir la integración de la investigación en la práctica clínica habitual.

La FDA señala que los avances en la tecnología de la información y el uso generalizado de Historias Clínicas Electrónicas (EHR, por sus siglas en inglés), han facilitado el acceso a los datos de la práctica clínica (mundo real) que se obtienen durante la atención médica de rutina, y ofrecen nuevas oportunidades para integrar la investigación clínica y la atención médica. Las instituciones pueden mejorar la integración de la investigación clínica y la atención médica mediante el diseño de sistemas de EHR que capturen la información relacionada con el servicio médico en formatos estandarizados, alineados con el formato de la información recopilada en los formularios de informe de casos que se utilizan en los ECA.

Ha habido intentos de integrar los ensayos clínicos en la práctica clínica habitual desde hace muchos años, y los ensayos con recopilación simplificada de datos han permitido que la inscripción y generación de evidencia sea rápida.

La guía señala que los patrocinadores, los establecimientos de atención médica, los investigadores clínicos y los proveedores de atención médica locales tienen un papel que desempeñar en los ECA que se integran en la práctica clínica. Por ejemplo, los acuerdos entre los patrocinadores y los establecimientos de atención médica deben documentar las responsabilidades que

asumen los establecimientos y sus empleados, así como las tareas que realizarán para el ensayo clínico. De igual manera, los patrocinadores deben obtener el permiso de los proveedores de atención médica locales para realizar tareas relacionadas con el protocolo, según corresponda, ya sea directamente o a través de los establecimientos de atención médica en los que trabajan. Los investigadores clínicos son responsables de garantizar que un ensayo se realiza de acuerdo con la declaración firmada del investigador, el plan de investigación y las regulaciones aplicables (entre otras cosas). Un investigador clínico puede estar afiliado al establecimiento o sistema de atención médica donde se realiza el ECA o puede ser externo.

La FDA cree que los ensayos que tienen más probabilidades de integrarse con éxito en la práctica clínica son aquellos en que los datos necesarios para el ensayo se recopilan de manera rutinaria en las consultas de práctica clínica, y conllevan la necesidad de hacer una cantidad mínima de procedimientos o visitas adicionales para cumplir con el protocolo. Esta guía se aplica a estudios que involucran medicamentos aprobados por la FDA que se están estudiando para nuevas indicaciones, poblaciones, vías de administración o dosis; estudios de seguridad de medicamentos para medicamentos aprobados por la FDA; otros estudios posteriores a la comercialización de medicamentos aprobados por la FDA; estudios de efectividad comparativa de medicamentos aprobados por la FDA; ensayos con medicamentos no aprobados cuando el perfil de seguridad está suficientemente caracterizado y el medicamento es apropiado para ser administrado y manejado en el contexto de la práctica clínica habitual. No aborda estudios observacionales. Como sucede con las guías de la FDA, este documento no establece responsabilidades legalmente exigibles, sino que detalla el pensamiento actual de la Agencia sobre el tema.

Referencias

1. FDA. Integrating Randomized Controlled Trials for Drug and Biological Products Into Routine Clinical Practice. Guidance for Industry. Septiembre 2024

<https://www.fda.gov/media/181871/download>

Europa. Programa COMBINE para ensayos clínicos y productos para la salud aprobados por los Estados Miembros (*COMBINE programme for clinical trials and medical devices endorsed by Member States*)

Comisión Europea, 16 de diciembre de 2024

<https://ec.europa.eu/newsroom/sante/newsletter-archives/58613>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos y Ética* 2025; 28 (1)

Tags: agilizar la aprobación de ensayos clínicos con medicamentos y dispositivos médicos

Las autoridades nacionales de los Estados miembros han aprobado una nueva estrategia para el programa COMBINE, una iniciativa intersectorial para agilizar los estudios que combinan medicamentos y dispositivos médicos, incluyendo las pruebas diagnósticas.

El programa COMBINE se desarrollará en los próximos años a través de siete proyectos intersectoriales. Su objetivo es fomentar la colaboración entre las autoridades nacionales responsables de los ensayos clínicos y de los dispositivos médicos, así como la Comisión, la Agencia Europea de Medicamentos, los comités de ética y las partes interesadas,

como los patrocinadores, los médicos y los representantes de los pacientes.

Entre los objetivos de este programa se encuentran:

- Hacer un plan piloto que utilice un proceso de evaluación único para los estudios combinados que se realicen en varios países, teniendo en cuenta las regulaciones sobre dispositivos médicos y medicamentos
- Armonizar los procesos de notificación de acontecimientos adversos graves
- Aclarar cuestiones sobre la interfaz entre los ensayos clínicos y las regulaciones sobre dispositivos médicos

- Explorar nuevas oportunidades para asesorar a los patrocinadores y facilitar el intercambio de conocimientos entre las autoridades nacionales
- La estrategia se puede consultar en la página web de la Comisión: Estudios combinados y estrategia COMBINE https://health.ec.europa.eu/medical-devices-topics-interest/combined-studies_en

COMBINE es una de las iniciativas destacadas en el informe Draghi para apoyar la competitividad de la UE en la investigación clínica.

https://commission.europa.eu/topics/strengthening-european-competitiveness/eu-competitiveness-looking-ahead_en

Nota de Salud y Fármacos, puede leer más sobre este tema en inglés en https://health.ec.europa.eu/medical-devices-topics-interest/combined-studies_en

Contribución de Prescrire a la consulta de la EMA sobre el “Documento de reflexión para el desarrollo de una guía para los ensayos clínicos de no inferioridad y comparaciones de equivalencia” (*Prescrire’s contribution to the EMA’s consultation on the “Concept Paper for the Development of a Guideline on Non-Inferiority and Equivalence Comparisons in Clinical Trials”*)

Prescrire International 2024; 33 (262): 223

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2024; 27(4)

Tags: consideración ética ensayos clínicos no inferioridad, ensayos clínicos de no inferioridad versus placebo para demostrar que el tratamiento nuevo no es dañino

- Pensando en el interés de los pacientes, la contribución de *Prescrire* enfatiza dos puntos que son fundamentales para la calidad y la seguridad de los servicios médicos, y que la EMA debe tomar en cuenta al desarrollar la futura guía para ensayos clínicos de “no inferioridad”.

Prescrire ha participado en la consulta pública organizada por la EMA para su “Documento de reflexión para el desarrollo de una guía para los ensayos clínicos de no inferioridad y comparaciones de equivalencia”, con fecha del 12 de febrero de 2024 [1].

Los ensayos clínicos de no inferioridad no están diseñados para mostrar si un tratamiento representa un avance terapéutico. En el ámbito sanitario, el objetivo de un ensayo clínico de no inferioridad es mostrar que un tratamiento no es mucho menos eficaz o mucho más riesgoso que el tratamiento con el que se lo compara. En otras palabras, este tipo de estudio no pretende demostrar que el tratamiento representa un avance terapéutico, y se ha cuestionado si estos ensayos clínicos se pueden considerar éticos [2-4].

Aun así, es esencial establecer qué medicamentos nuevos representan un avance real respecto de otros tratamientos disponibles. Tal avance solo se puede establecer mediante ensayos clínicos comparativos aleatorizados, diseñados para demostrar la superioridad, siempre que los resultados se basen en evidencia de alta calidad. Si la EMA quiere mejorar la calidad y la seguridad de los servicios de salud, primordialmente para beneficiar a los pacientes, debería imponer una regla definitiva para que la evaluación de los medicamentos nuevos incluya al menos dos ensayos clínicos

aleatorizados, diseñados para demostrar la superioridad del tratamiento sobre el tratamiento habitual, si existe alguno.

El uso de ensayos clínicos de no inferioridad para obtener un permiso de comercialización debe seguir siendo una excepción a esta regla, reservada para los casos raros que se definan claramente en la guía futura. Estos ensayos clínicos siempre deberían comparar el medicamento nuevo con el tratamiento habitual, y se deberían usar exclusivamente para mostrar la no inferioridad de la eficacia del medicamento, siempre que existan suficientes datos sólidos que indiquen que el medicamento analizado también es menos tóxico o más conveniente que el tratamiento habitual.

Prohibir las comparaciones de no inferioridad versus placebos. El documento que la EMA publicó para la consulta indica que los ensayos clínicos de no inferioridad versus placebo en ocasiones procuran “*demostrar que el tratamiento nuevo no es dañino*” [1]. El uso de ensayos clínicos de no inferioridad con este fin es inaceptable y se debe prohibir explícitamente. Todo tratamiento farmacológico, sin excepción, tiene efectos adversos. Pueden ser poco frecuentes o leves, o pueden aparecer tras una exposición prolongada o tras un intervalo largo (en ocasiones mucho después de concluir el tratamiento), pero siempre hay algunos. Sería engañoso concluir que un medicamento no tiene efectos adversos basándose en un ensayo clínico controlado con placebo. Además, la farmacovigilancia es esencial para identificar los efectos adversos de un medicamento [5]. La guía europea sobre la no inferioridad y las comparaciones de equivalencia en los ensayos clínicos debe prohibir explícitamente el uso de un placebo como control, sin excepciones.

Referencias

1. EMA “Concept paper for the development of a guideline on non-inferiority and equivalence comparisons in clinical trials” available

here https://www.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/concept-paper-development-guideline-non-inferiority-equivalence-comparisons-clinical-trials_en.pdf

2. Prescrire Editorial Staff “Concepts and methods: non-inferiority studies” *Prescrire Int* 2006; **15** (85): 165.
3. Prescrire Rédaction “Remue-ménages. Un chouïa moins?” *Rev Prescrire* 2021; **41** (451): 397-398.

4. Garattini S, Bertele V “Non-inferiority trials are unethical because they disregard patients’ interests” *Lancet* 2007; **370**: 1875–1877.
5. Prescrire Editorial Staff “Evaluation of treatment risks: taking clinical data, pharmacology and patient characteristics into account” *Prescrire Int* 2010; **19** (105): 44-45.

Reino Unido. Los pacientes, el NHS y el sector de las ciencias de la vida se beneficiarán del nuevo marco de ensayos clínicos que se presentará hoy en el parlamento

(Patients, the NHS and the Life Sciences sector set to benefit from new clinical trials framework being laid in parliament today)
Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, 12 de diciembre de 2024

<https://www.gov.uk/government/news/patients-the-nhs-and-the-life-sciences-sector-set-to-benefit-from-new-clinical-trials-framework-being-laid-in-parliament-today>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos y Ética* 2025; 28 (1)

Tags: reformas a los ensayos clínicos, acelerar los ensayos clínicos, las agencias reguladoras al servicio de la industria farmacéutica

El marco regulatorio modificado acelerará las aprobaciones de ensayos y fomentará la innovación en el diseño de los ensayos, sin comprometer la seguridad del paciente.

Hoy se presentará en el Parlamento una nueva legislación que abordará la necesidad que tiene el sector que se dedica a la investigación de contar con un marco regulatorio más eficiente, simplificado y adaptable para los ensayos clínicos. Hará del Reino Unido un lugar más atractivo para que los innovadores realicen investigaciones importantes, y ayudará a que los pacientes y el NHS tengan acceso, lo más rápidamente posible, a los nuevos tratamientos que pueden cambiar la vida.

Esto marca un hito importante en la mayor revisión de la normativa de ensayos clínicos de la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos para la Salud (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* o MHRA) en 20 años [1], y facilita que los ensayos clínicos sean más accesibles a los pacientes.

La nueva legislación, que una vez convertida en ley entrará en vigor tras un período de implementación de 12 meses para garantizar que todo esté preparado, tiene como objetivo reducir las cargas administrativas innecesarias para los patrocinadores de los ensayos, sin comprometer la seguridad del paciente. Al incorporar un esquema combinado de revisión y notificación para algunas solicitudes iniciales de ensayos clínicos y enmiendas en la ley, se eliminarán requisitos duplicados y se simplificarán los procesos.

Estos cambios se están introduciendo con el apoyo de los socios del sistema de salud, incluyendo la Autoridad de Investigación en Salud (*Health Research Authority* o HRA), el mundo académico y los investigadores.

La Dra. June Raine, directora ejecutiva de la MHRA, afirmó:

“Hoy se ha logrado un hito importante en la reglamentación de los ensayos clínicos

Después de una amplia consulta pública y con la participación de expertos, estamos introduciendo regulaciones que eliminan la duplicación innecesaria y aceleran las aprobaciones.

Estas reformas protegen el desarrollo seguro de nuevos tratamientos pioneros para el beneficio de los pacientes y del NHS, convirtiendo al Reino Unido en uno de los mejores lugares del mundo para realizar investigaciones para los pacientes, investigadores e innovadores”

El Dr. Matt Westmore, director ejecutivo de la HRA, afirmó:

“Los ensayos clínicos buenos pueden acelerar el diagnóstico, mejorar el tratamiento y permitir que el NHS ofrezca una atención de primera clase. Esta legislación facilitará la realización de ensayos clínicos con y para todos, convirtiendo al Reino Unido en un destino mundial para realizar investigaciones clínicas y garantizar que todos se beneficien”

La nueva reglamentación muestra que las expectativas del Reino Unido sobre cómo se deben realizar los ensayos clínicos son altas y establecen requisitos claros para la transparencia de la investigación. Cuando la nueva ley entre en vigor, las guías de apoyo garantizarán que todos comprendan qué se espera de ella y cómo hacerlo.

Estas reformas:

- Promoverán la salud pública y garantizarán que la protección de los participantes siga siendo el núcleo de la legislación
- Facilitarán la evaluación y el desarrollo de medicamentos nuevos o mejores para beneficiar a los pacientes y a la sociedad, y mejorarán la salud pública
- Eliminarán los obstáculos a la innovación, manteniendo al mismo tiempo una supervisión sólida de la seguridad de los ensayos
- Al adoptar un enfoque basado en el riesgo, agilizarán la regulación de los ensayos clínicos y reducirán la carga innecesaria para quienes realizan los ensayos
- Garantizarán que la legislación permita que los patrocinadores de los ensayos trabajen en todos los países, para que el Reino Unido siga siendo un lugar preferente para realizar ensayos multinacionales.

Las reformas se desarrollaron a través de una serie de talleres en los que participaron las partes interesadas, y se recabó la opinión de una amplia gama de organizaciones e individuos de todo el sector de la investigación clínica, incluyendo los representantes de los pacientes. Se llevó a cabo una consulta pública entre enero y marzo de 2022, se recibieron más de 2.000 respuestas, y la respuesta del Gobierno se publicó en marzo de 2023 [2].

Junto con las regulaciones, la MHRA y la HRA están elaborando una guía porque quieren lograr una participación pública significativa en los ensayos clínicos y aumentar la diversidad de personas que participan en los ensayos. Esto garantizará que los resultados de las investigaciones puedan mejorar la atención médica de todos, ayudando a abordar las desigualdades en materia de salud, porque el Reino Unido es uno de los mejores lugares del mundo para realizar investigaciones en las que la gente pueda confiar.

La modernización del marco regulatorio fortalecerá la posición del Reino Unido como destino privilegiado para realizar ensayos clínicos innovadores y seguros. Esto se alinea con las recomendaciones de la Revisión de Lord O'Shaughnessy [3], enfatizadas aún más en la Investigación independiente de Lord Darzi sobre el NHS en Inglaterra [4], para hacer que el Reino Unido sea más atractivo para los ensayos clínicos comerciales.

Para preparar a la comunidad de ensayos clínicos para los próximos cambios y facilitar una transición fluida a las nuevas regulaciones, se desarrollarán guías con la participación de una amplia gama de partes interesadas y se publicarán durante el período de implementación.

Referencias

1. Government UK. MHRA to streamline clinical trial approvals in biggest overhaul of trial regulation in 20 years. MHRA, 21 de marzo de 2023 <https://www.gov.uk/government/news/mhra-to-streamline-clinical-trial-approvals-in-biggest-overhaul-of-trial-regulation-in-20-years>
2. Government UK. Consultation on proposals for legislative changes for clinical trials. MHRA, 21 de marzo de 2023 <https://www.gov.uk/government/consultations/consultation-on-proposals-for-legislative-changes-for-clinical-trials>
3. Government UK. Lord O'Shaughnessy to lead independent review into UK clinical trials. Department for Science, Innovation and

Technology, Department of Health and Social Care, Office for Life Sciences and Will Quince 20 de febrero de 2023

<https://www.gov.uk/government/news/lord-oshaughnessy-to-lead-independent-review-into-uk-clinical-trials>

4. Government UK. Independent report. Independent investigation of the NHS in England. Lord Darzi's report on the state of the National Health Service in England. 15 de noviembre de 2024 Department of Health and Social Care <https://www.gov.uk/government/publications/independent-investigation-of-the-nhs-in-england>

Nota de Salud y Fármacos: Una nota publicada en el BMJ [1] especifica que el día en que se presentó el nuevo marco regulatorio ante el parlamento, se anunciaron 20 nuevos centros de investigación clínica en el Reino Unido, que se financiarán con £100 millones de inversión pública y privada.

La nueva legislación permite que los equipos de investigación que quieran obtener el permiso para realizar un ensayo clínico con un medicamento presenten una solicitud única que se enviará al mismo tiempo a la MHRA y a un comité de ética en investigación. Es decir, las revisiones regulatorias y éticas se realizarán en paralelo, y cualquier solicitud de información adicional se planteará de manera conjunta. Todo el proceso, desde la presentación de una solicitud hasta obtener el veredicto final, durará un máximo de 60 días. En octubre de 2023, la MHRA anunció un nuevo esquema de notificación para los ensayos clínicos de menor riesgo, para garantizar que se procesen en un plazo de 14 días.

Además, por primera vez será un requisito legal registrar los ensayos clínicos en un registro público reconocido por la Organización Mundial de la Salud, y publicar un resumen de los resultados dentro de los 12 meses posteriores a la finalización del ensayo. Los resultados del ensayo también deben compartirse con los participantes de manera oportuna y en un lenguaje que puedan entender.

Por otra parte, se elaborarán guías para mejorar la diversidad de los que se inscriban en los ensayos clínicos.

Referencia

1. Wise. J Clinical trials: New UK framework aims to streamline process and improve transparency BMJ 2024; 387: q2812 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.q2812> (Published 13 December 2024)

¿Cuánto tardan en publicarse los resultados de los ensayos clínicos?

Showell MG, Cole S, Clarke MJ, DeVito NJ, Farquhar C, Jordan V.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2024; 11: MR000011. DOI: 10.1002/14651858.MR000011.pub3. <https://www.cochrane.org/MR000011/CENTRALED-how-long-do-clinical-trials-take-publish-their-results>

Tags: sesgo en la publicación de ensayos clínicos, desperdicio en la investigación clínica, valor científico de la investigación, valor social de la investigación

¿Qué preguntas pretende abordar esta revisión?

¿Cuántos de los ensayos clínicos (estudios) realizados para examinar intervenciones sanitarias se publican en revistas y cuánto tiempo tardan en publicarse estos ensayos? ¿Las tasas de publicación y el tiempo que tardan en publicarse los ensayos están influidos por la naturaleza de sus resultados, la cantidad de participantes y centros de estudio o su fuente de financiación?

Mensajes clave

- Casi la mitad (47%) de los ensayos clínicos no se publican.
- Los resultados positivos, el tamaño del ensayo y si es unicéntrico o multicéntrico, y el tipo de organización que financia el ensayo afectan si un ensayo se publica y el tiempo que tarda en hacerlo.

¿Qué es la publicación y el sesgo de publicación?

Existen varios pasos en la publicación de los resultados de un ensayo clínico. El proceso comienza con la realización de un

ensayo clínico, después se redacta un documento resumen (manuscrito) que contiene los objetivos, la metodología y los resultados del ensayo. El manuscrito se envía al editor de una revista científica, que lo examina y lo comenta junto con sus compañeros y con revisores externos expertos en la temática del manuscrito, pero sin implicación en el ensayo. Si evalúan que el manuscrito es correcto y apto, se publicará en una revista digital o en papel para que puedan leerlo las personas interesadas en sus hallazgos. A veces, se debe pagar una suscripción para acceder al manuscrito, pero a menudo será de “acceso abierto”, que significa disponible gratis. Cuando la decisión acerca de si publicar o no los resultados de un ensayo está influida por la naturaleza de dichos resultados, es decir, por si son o no favorables a la intervención, se conoce como “sesgo de publicación”.

El sesgo de publicación es un problema porque implica que la información de la que disponen quienes toman decisiones importantes relacionadas con su salud, la de sus familiares o de sus pacientes, no está completa y podría incluso ser engañosa. Por ejemplo, si los resultados negativos no se han publicado, existe el peligro de que quienes toman decisiones no sean conscientes de los posibles efectos perjudiciales relacionados con la intervención.

El sesgo de publicación de los ensayos puede agravarse en las revisiones sistemáticas que recopilan toda la evidencia sobre un tema. Es un problema porque las políticas y la toma de decisiones sanitarias se basan en gran medida en las revisiones sistemáticas, que combinan los resultados de varios ensayos, lo que permite a las personas tomar decisiones en base a todos los datos disponibles; pero si no se pueden incluir algunos ensayos porque no se han publicado, la evidencia está incompleta y podría no ser exacta.

¿Cómo podemos evitar el sesgo de publicación?

Los resultados de todos los ensayos clínicos deberían publicarse y la decisión de publicarlos no debe determinarla la naturaleza de los resultados ni ningún otro factor.

¿Qué se quería averiguar?

Se quiso averiguar cuántos ensayos se publican. También se quiso saber si la publicación y el tiempo que tardan en

publicarse los ensayos están influidos por la naturaleza de sus resultados, el tamaño del ensayo y el tipo de organización responsable de proporcionar el dinero para elaborarlo.

¿Qué se hizo?

Se buscaron varias bases de datos sobre salud para encontrar estudios que examinaran la tasa de publicación o el tiempo que tardan en publicarse los resultados de los ensayos clínicos. Se compararon y resumieron los resultados de los estudios y la confianza en la evidencia se evaluó según la metodología de los estudios.

¿Qué se encontró?

Se encontraron 204 estudios publicados entre 1992 y 2023, que incluyeron 165.135 ensayos ¿cuántos?

Los estudios mostraron que solo algo más de la mitad (53%) de todos los ensayos habían publicado sus resultados en una revista. Los estudios también mostraron que los ensayos tenían más probabilidades de publicar sus resultados si estos eran positivos, si los ensayos eran grandes (incluían a muchas personas), si se llevaron a cabo en distintos sitios y si recibían financiación de organizaciones no comerciales. El tiempo que tardaron en publicarse fue menor para los ensayos con resultados positivos o con un tamaño de muestra grande o si estaban financiados por una organización no comercial.

Esta evidencia tiene importantes implicaciones sobre cuándo se deben elaborar revisiones sistemáticas y el mejor momento para actualizarlas, especialmente si las revisiones sistemáticas no se esfuerzan en incluir evidencia no publicada. Es especialmente preocupante en revisiones que solo contienen un pequeño número de estudios.

¿Cuáles son las limitaciones de la evidencia?

Los estudios incluidos en la revisión variaron en metodología, tipo de ensayos examinados y calidad. En la revisión se reconocen y debaten estas cuestiones y se proporcionan análisis separados de ensayos de distinto tipo y calidad.

¿Cuál es el grado de actualización de esta evidencia?

La evidencia se basa en búsquedas hechas en agosto de 2023.

Información discordante sobre el enmascaramiento en los registros de ensayos e investigaciones publicadas: Revisión sistemática (*Discordant Information on Blinding in Trial Registries and Published Research: A Systematic Review*)

Zhang F, Zhu Y, Zhao S, et al.

JAMA Netw Open. 2024;7(12):e2452274. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.52274

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos y Ética* 2025; 28 (1)

Tags: sesgo en la publicación de datos sobre los ensayos clínicos, información en registros de ensayos difiere de información en publicaciones

Puntos clave

Pregunta: ¿Hay inconsistencias en la información sobre el enmascaramiento que aparece en las publicaciones y en los registros de los ensayos correspondientes?

Hallazgos: En esta revisión sistemática de 1.340 ensayos clínicos aleatorios, el 80,6 % mostró inconsistencias en la

información sobre el enmascaramiento que aparecía en la publicación y en el registro del mismo ensayo. Los ensayos que tuvieron probabilidades notablemente más altas de informar inconsistencias fueron los de un solo centro y los de estudios oncológicos.

Significado: Estos hallazgos resaltan la necesidad de mejorar la consistencia entre los protocolos registrados y los informes que se publican, para promover la transparencia y minimizar el potencial de sesgo en los ensayos clínicos.

Resumen

Importancia: El enmascaramiento de las personas involucradas en los ensayos clínicos aleatorios (ECA) puede servir para evitar el comportamiento inadecuado y los sesgos, pero las discrepancias en cómo se informa esta característica metodológica en los protocolos registrados y en las publicaciones posteriores de los estudios pueden generar inconsistencias, reintroduciendo el sesgo.

Objetivo: Investigar la inconsistencia en la forma como se informa sobre el enmascaramiento en los registros de ensayos y en las publicaciones.

Fuentes de datos: Se creó una base de datos exploratorios y una base de datos de validación. La base de datos exploratorios consistió en ECA incluidos en revisiones sistemáticas de eventos adversos de la base de datos SMART Safety publicadas entre el 1 de enero de 2015 y el 1 de enero de 2020. La base de datos de validación se construyó a partir de una búsqueda bibliográfica en PubMed de todos los ECA registrados que se publicaron durante el mismo período de tiempo.

Selección de estudios: Los ECA elegibles para formar parte de la base de datos exploratorios fueron los que especificaron la seguridad de los medicamentos como resultado exclusivo e incluyeron al menos un metaanálisis por pares que involucrara a 5 o más ECA de intervenciones de atención médica. La base de datos de validación incluyó una selección aleatoria de ECA, sin restricción en los resultados.

Extracción y síntesis de datos: Durante la extracción de datos se siguieron las pautas PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* o PRISMA), para informar las revisiones sistemáticas y metaanálisis. Los ECA se emparejaron con sus registros y se extrajo la información sobre el enmascaramiento tanto de la publicación en la revista como del registro del ensayo. Uno de los autores hizo la extracción, otros dos autores la verificaron, y las discrepancias se

resolvieron mediante consenso. El análisis de datos se realizó entre julio de 2023 y enero de 2024.

Mediciones y resultados principales: El resultado primario fue la inconsistencia en los informes de enmascaramiento entre la publicación y el registro del ensayo asociado. Los factores asociados con la inconsistencia se estudiaron más a fondo mediante regresión logística multivariable. Luego, se compararon los resultados con el conjunto de datos de validación.

Resultados: Se incluyeron un total de 1.340 ECA, con una mediana de tamaño de muestra (rango intercuartílico o RIC) de 338 (152-772) participantes. De estos, 749 (55,90 %) ensayos fueron multirregionales, 1.220 (91,04 %) multicéntricos y 835 (62,31 %) se registraron prospectivamente. El problema de salud estudiado con mayor frecuencia fue el cáncer, con 472 ensayos (35,22 %). En el conjunto de datos exploratorios, 1.080 ensayos (80,60 %) contaban con informes inconsistentes de enmascaramiento en el registro del ensayo. Las probabilidades más altas de inconsistencia se asociaron con los ensayos realizados en un solo centro (OR, 2,84; IC del 95 %, 1,24-7,74; $P = 0,02$) o en los centrados en oncología (OR, 3,26; IC del 95 %, 2,04-5,38; $P < 0,001$). La evaluación de los 98 ECA en el conjunto de datos de validación reveló que 70 (71,43 %) tenían inconsistencias entre el ensayo publicado y su registro. La aparición de inconsistencias fue significativamente mayor en el conjunto de datos exploratorios que en el conjunto de datos de validación ($P = 0,03$).

Conclusiones y relevancia: En esta revisión sistemática de ECA hubo inconsistencias significativas en el informe del enmascaramiento entre las publicaciones de ensayos y sus registros correspondientes. Estos hallazgos subrayan la importancia de mantener la consistencia entre los protocolos registrados y los informes de ensayos publicados para garantizar la transparencia metodológica y minimizar el sesgo.

Notificación selectiva de reacciones adversas renales en ensayos clínicos aleatorizados con inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2

(*Relato seletivo de reações adversas renais em ensaios clínicos randomizados de inibidores seletivos da ciclooxigenase-2*)

Tayanny Margarida Menezes Almeida Biase, Joao Gabriel Mendes Rocha, Marcus Tolentino Silva, Tais Freire Galvao

JAFF - Anais Congresso REBRATS 2023; v. 9 n. s. 1 (2024):

DOI: <https://doi.org/10.22563/2525-7323.2024.v9.s1.p.73>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos y Ética* 2025; 28 (1)

Tags: sesgo en la publicación de reacciones adversas, antiinflamatorios, inhibidores de la ciclooxigenasa-2

Resumen: La presentación selectiva de resultados socava el conocimiento sobre los efectos de las tecnologías sanitarias, especialmente en las revisiones sistemáticas. La falta de transparencia de los informes puede afectar negativamente la confianza de los pacientes, los médicos y los profesionales de la salud en la evidencia científica disponible.

Métodos: Haciendo una revisión sistemática de los efectos adversos renales de los antiinflamatorios que son inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (protocolo registrado PROSPERO: CRD42022380227), se evaluó el informe

selectivo de resultados en los artículos, identificados utilizando el ítem 6 del Riesgo de Sesgo Cochrane.

Clasificamos como con alto riesgo de sesgo a los estudios que (1) adoptaron un umbral de incidencia de eventos (ocurrencia mínima del evento para reportar reacciones adversas) o (2) reportaron solo eventos adversos preespecificados o previamente definidos, sin reportar todos que ocurrieron o (3) no reportaron eventos altamente sospechosos (por ejemplo, reportaron una interrupción del tratamiento debido a una determinada reacción, pero no hicieron un informe específico sobre las reacciones). Calculamos la frecuencia de estudios con informe selectivo, y los eventos renales que no figuraban en

estudios que informaron de forma selectiva se consideraron eventos adversos renales no informados.

Resultados: En la revisión se incluyeron 50 estudios (reportados en 46 artículos) y se analizaron en este estudio. La mayoría de los estudios (42/50) estuvieron financiados por la industria farmacéutica. Se observó una notificación selectiva de reacciones adversas en 31 estudios, 19 estudios adoptaron un umbral de incidencia para la notificación de reacciones adversas: 3% (n = 9), 5% (n = 7), 2% (n = 2), 1% (n = 1) y 12 estudios informaron exclusivamente eventos adversos preespecificados. Los siguientes eventos potencialmente fatales no se informaron en los estudios: creatinina (n = 28), trastornos renales o urinarios (n = 31), glucosuria (n = 30), hematuria (n =

30), infección urinaria (n = 28), retención urinaria (n=26), nitrógeno ureico (n=29), eventos renales o hipertensivos (n=31) e interrupción debido a creatinina elevada (n=30).

Discusión y conclusiones: Se identificó el reporte selectivo de los ensayos clínicos aleatorizados que investigaron los efectos adversos de tipo renal de los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2. La financiación procedente de la industria farmacéutica posiblemente influyó en la información selectiva. La notificación transparente de los estudios, incluyendo las reacciones adversas, es necesaria para garantizar la obtención de resultados confiables y la seguridad del paciente. La ausencia de esta información puede subestimar los riesgos de consumir estos medicamentos en dosis terapéuticas.

Financiación de ensayos clínicos y eficacia notificada de los medicamentos

(Funding of Clinical Trials and Reported Drug Efficacy)

Tamar Oostrom

Journal of Political Economy 2024 132:10, 3298-3333

<https://www.journals.uchicago.edu/doi/full/10.1086/730383> (de libre acceso en inglés)

Párrafos seleccionados y traducidos por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos y Ética* 2025; 28 (1)

Tags: sesgo de patrocinio, distorsión de la eficacia de los ensayos clínicos, prescripción fuera de etiqueta con información incompleta

Resumen

Este artículo estima el efecto del patrocinio financiero de los ensayos clínicos en los reportes de eficacia de los fármacos, aprovechando la idea de que los mismos pares de fármacos se comparan a menudo en diferentes ensayos realizados por patrocinadores con diferentes intereses financieros. Se recabaron nuevos datos de ensayos psiquiátricos para estimar si un fármaco parece sustancialmente más eficaz cuando el ensayo está patrocinado por el fabricante de ese fármaco, en comparación con el mismo fármaco probado contra la misma combinación de fármacos, pero sin patrocinio. Esta diferencia no se explica por características observables, pero el sesgo de publicación es importante. El registro prospectivo puede ser eficaz para superar este sesgo.

VI. Conclusión

Este artículo demuestra el impacto de los incentivos financieros en los resultados de los ensayos clínicos que se notifican. Se concluyó que los fármacos patrocinados parecen sustancialmente más eficaces que cuando se comparan en un ensayo con la misma combinación de fármacos, pero sin la participación de su fabricante.

El efecto del patrocinio es importante en varias especificaciones y resultados, y representa -de forma constante- aproximadamente la mitad de la diferencia promedio de la eficacia entre los brazos del ensayo. El sesgo de publicación explica la mayor parte de este efecto, el diseño del ensayo y la inscripción de pacientes son menos relevantes. La parte restante no explicada del efecto del patrocinio podría deberse a características no observables en el diseño de los ensayos, ruido en las estimaciones, reversión a la media o falsificación de datos.

La magnitud del efecto de la financiación sobre la eficacia de los fármacos tiene implicaciones importantes para la aprobación

y prescripción de fármacos. La muestra incluye 23 fármacos aprobados por la FDA y siete fármacos no aprobados. La eficacia relativa de un fármaco en los ensayos previos a su aprobación es un predictor fuerte de su aprobación por la FDA. Si esta relación fuera causal y si la eficacia del fármaco disminuyera por el efecto medio del patrocinio, que es de 0,17 desviaciones estándar, la tasa de aprobación disminuiría entre el 77% y el 70%, con lo que se hubieran aprobado dos fármacos psiquiátricos menos. En términos de prescripciones, si la relación entre la efectividad de los medicamentos y las prescripciones fuera causal, eliminar el efecto promedio del patrocinio para cada fármaco resultaría en una disminución del 18% en el número de prescripciones.

McKibbin (2023) [1] documentó que cuando se publica un ensayo oncológico estadísticamente significativo, las prescripciones fuera de etiqueta aumentan en un 86%. Su artículo muestra que los brazos de los ensayos que están patrocinados tienen 10 puntos porcentuales más de probabilidades de informar mejoras estadísticamente significativas. Según la estimación de McKibbin, esto se traduciría en una disminución del 8,6% en las prescripciones sin patrocinio. Contar con menos aprobaciones y prescripciones de medicamentos puede ser beneficioso para el bienestar, si los consumidores sustituyen los medicamentos por tratamientos alternativos o medicamentos más eficaces.

Este artículo también concluye que un importante cambio de política en relación con los ensayos clínicos (el requisito de registro prospectivo como condición para la publicación), coincide con una disminución estadísticamente significativa del efecto del patrocinio en los informes sobre la eficacia de los medicamentos. Esto sugiere que el registro prospectivo puede reducir el efecto del patrocinio de los ensayos.

Referencia

1. McKibbin, Rebecca. 2023. "The Effect of RCTs on Demand for Off-Label Cancer Drugs." *J. Health Econ.* 90:102779.

Transparencia en los ensayos con terapias génicas.

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos y Ética 2025; 28 (1)

Tags: proteger a los que participan en ensayos con terapia génica, secretos comerciales y terapia génica, aprender de los estudios con terapia génica, evitar riesgos evitables para la salud de los voluntarios

Rafael Escandon y Arthur Caplan son bioeticistas y miembros del Grupo de Trabajo de Terapia Génica Pediátrica y Ética Médica (*Pediatric Gene Therapy & Medical Ethics Working Group*) en el departamento de ética médica de la Facultad de Medicina Grossman de la Universidad de Nueva York, y publicaron un artículo de opinión en Statnews que resumimos a continuación [1].

El 18 de noviembre de 2024, una paciente pediátrica que participaba en un ensayo clínico sufrió un síndrome hiperinflamatorio sistémico y murió unas dos semanas después de haber recibido una terapia génica (<https://medcitynews.com/2024/11/neurogene-gene-therapy-patient-death-rett-syndrome-rare-disease-ngne/>). La muerte de la joven se produjo apenas dos años después de que un síndrome comparable provocara la muerte de un hombre de 27 años con distrofia muscular de Duchenne, que había recibido un vector viral similar que transportaba una carga genética diferente a través de una vía de administración diferente (<https://www.statnews.com/2022/11/04/muscular-dystrophy-patient-in-line-for-crispr-therapy-dies/>). En 2022 se produjeron otras dos muertes por reacciones agudas y toxicidad orgánica con el uso comercial temprano del mismo vector viral (<https://www.statnews.com/pharmalot/2022/08/11/novartis-zolgensma-liver-failure-gene-therapy-death/>). En 2020 y 2021, un ensayo clínico con una terapia génica que utilizaba un vector viral diferente y que transportaba una carga genética diferente resultó en la muerte de cuatro niños, poco después de la administración (<https://www.statnews.com/2023/11/15/astellas-gene-therapy-deaths-study/>).

Estas muertes ponen de relieve algo importante: la industria debe analizar si se puede mejorar la seguridad y la prevención de eventos adversos catastróficos y, de ser así, cómo. Sin embargo, eso será prácticamente imposible sin cambios importantes.

Actualmente, el seguimiento de la seguridad en los ensayos iniciales incluye a patrocinadores, investigadores, reguladores, comités de ética y comités de seguridad de datos. Todos tienen la tarea de garantizar que los eventos adversos graves que surgen en cada ensayo se identifican y reportan rápidamente.

Sin embargo, si hay un problema de seguridad en un ensayo específico, la decisión de involucrar a otros interesados en terapias génicas depende del informe del patrocinador y de la evaluación del regulador.

El secretismo que rodea a todo el proceso de investigación y las protecciones de propiedad intelectual impiden que las partes interesadas en terapias génicas aprendan de lo que sucede en otros ensayos. Estos requisitos imponen una carga insostenible a la FDA y a otros reguladores. Una búsqueda en clinicaltrials.gov identifica aproximadamente 1.400 ensayos con terapia génica actualmente activos.

Si las empresas estuvieran más dispuestas y los reguladores mejor capacitados para compartir información, sería más fácil identificar los problemas que se generan con el uso de diferentes serotipos de vectores, transgenes, dosis, vías de administración, métodos de inmunosupresión, títulos de anticuerpos preexistentes y similares.

Para que las terapias genéticas prosperen, la industria debe aceptar y autorizar a los reguladores a compartir información más completa sobre los eventos adversos emergentes de manera rápida y amplia.

En este momento, lo único que puede hacer la FDA es imponer una suspensión clínica a todos los ensayos similares.

Si los patrocinadores y los reguladores de terapias genéticas pudieran cooperar abiertamente, se podrían tomar las medidas necesarias para reducir el riesgo con mayor rapidez.

Los autores proponen [1] que los patrocinadores autoricen voluntariamente que la FDA revele los detalles relevantes de los eventos de seguridad, que actualmente están detrás de cientos de cortinas para mantener la confidencialidad, de manera más abierta a las partes interesadas clave. Estos cambios podrían proteger mejor a los voluntarios que se involucran en los primeros ensayos de terapias genéticas.

Fuente Original

1. Escandon R, Caplan AL. Gene therapy trials should emphasize transparency, not secrecy. The industry needs to be more open to sharing information to protect participants. Statnews Dec. 20, 2024, <https://www.statnews.com/2024/12/20/gene-therapy-trials-safety-secrecy-patient-deaths/>

Volver a analizar los datos de los ensayos clínicos aleatorios (*Reanalyses of Randomized Clinical Trial Data*).

Ebrahim S, Sohani ZN, Montoya L, et al.

JAMA, 2024;312(10):1024–1032. doi:10.1001/jama.2024.9646

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1902230> (de libre acceso en inglés)Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos y Ética* 2025; 28 (1)

Tags: necesidad de reanalizar datos de ensayos clínicos, mejorar el análisis de los datos de los ensayos clínicos

Resumen

Importancia: Los reanálisis de los datos de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) pueden ayudar a la comunidad científica a

evaluar la validez de los resultados de los ensayos que se publican.

Objetivos: Identificar los reanálisis de datos de ECA que se han publicado, caracterizar las diferencias metodológicas y de otro tipo entre el ensayo original y el reanálisis, evaluar la independencia de los autores que realizan los reanálisis y si el reanálisis cambió la interpretación del artículo original sobre el tipo o el número de pacientes que deberían recibir tratamiento.

Diseño: Realizamos una búsqueda electrónica en Medline, desde su inicio hasta el 9 de marzo de 2014, para identificar todos los estudios publicados para los que se ha completado un reanálisis de los datos a nivel de paciente de los ECA publicados previamente que abordaban la misma hipótesis que el ECA original. Cuatro extractores de datos analizaron los artículos de forma independiente y extrajeron los datos.

Mediciones y resultados principales: Cambios en la dirección y magnitud del efecto del tratamiento, significancia estadística e interpretación respecto al tipo o número de pacientes que deberían recibir tratamiento.

Resultados: Identificamos 37 reanálisis elegibles en 36 artículos publicados, 5 de los cuales fueron realizados por autores completamente independientes (2 basados en datos disponibles públicamente y 2 en datos que se solicitaron; la disponibilidad de datos no estaba clara para uno de ellos). Los reanálisis difirieron con mayor frecuencia en su enfoques estadístico o analítico (n = 18) y en las definiciones o mediciones del resultado de interés (n = 12). Cuatro reanálisis cambiaron la dirección y 2 cambiaron la magnitud del efecto del tratamiento, mientras que 4 resultaron en cambios en la significancia estadística de los hallazgos. Trece reanálisis (35%) resultaron en interpretaciones diferentes a las del artículo original, 3 (8%) mostraron que se deberían tratar pacientes diferentes; 1 (3%), que se deberían tratar menos pacientes; y 9 (24%), que se deberían tratar más pacientes.

Conclusiones y relevancia: Hasta la fecha se ha publicado un pequeño número de reanálisis de ECA. Solo unos pocos fueron realizados por autores completamente independientes. El treinta y cinco por ciento de los reanálisis publicados resultaron en cambios en los hallazgos que implicaron conclusiones diferentes a las del artículo original sobre los tipos y el número de pacientes que deberían recibir tratamiento.

Reclutamiento, Consentimiento Informado y Perspectivas de los Pacientes

Lactantes elegibles incluidos en ensayos clínicos neonatales y motivos de no inclusión: una revisión sistemática.

(Eligible Infants Included in Neonatal Clinical Trials and Reasons for Noninclusion: A Systematic Review)

Shaikh H, Lyle ANJ, Oslin E, Gray MM, Weiss EM.

JAMA Netw Open. 2024;7(10):e2441372. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.41372

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2825341> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos y Ética* 2025; 28 (1)

Tags: representatividad de los lactantes que participan en ensayos clínicos, renuencia a inscribir a recién nacidos en los ensayos, invitar a los lactantes elegibles a participar en ensayos clínicos

Puntos clave

Pregunta: ¿Qué proporción de lactantes aptos para ser incluidos en ensayos clínicos neonatales no se incluyen y cuáles son las razones de la no inclusión?

Resultados: Esta revisión sistemática de 120 estudios que informaban sobre ensayos clínicos neonatales realizados en EE UU encontró que muchos de ellos describían de forma incompleta la inclusión de neonatos aptos. En conjunto, el 44,4 % de los lactantes elegibles se incluyeron en los resultados de los ensayos y las razones clave para la no inclusión fueron descritas como potencialmente modificables (p. ej., padres que se negaron [29,8 %]) o modificables (p. ej., padres que nunca habían sido contactados [9,3 %]).

Significado: En esta revisión sistemática, más de la mitad de los lactantes elegibles no estaban representados en los resultados de los ensayos, y muchas de las razones para su no inclusión se categorizaron como modificables o potencialmente modificables, lo que sugiere posibles objetivos para aumentar su participación en futuros ensayos.

Resumen

Importancia: Los resultados de los ensayos clínicos solo pueden representar a los participantes incluidos, y muchos ensayos neonatales fracasan porque no hay suficientes participantes. Los lactantes no incluidos en la investigación pueden diferir de los incluidos de manera significativa, lo que sesga la muestra y limita la generalización de los hallazgos.

Objetivo: Describir la proporción de lactantes elegibles incluidos en los ensayos clínicos neonatales y las razones para su no inclusión.

Revisión de la evidencia: Se realizó una búsqueda sistemática en Cochrane CENTRAL para identificar los artículos que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión: artículos revisados por pares que describen los resultados de ensayos clínicos en al menos 20 bebés humanos de unidades de cuidados intensivos neonatales de EE UU, publicados en inglés y agregados a Cochrane CENTRAL entre 2017 y 2022. Dos investigadores independientes analizaron los artículos identificados.

Hallazgos: En total, 120 artículos cumplieron con los criterios de inclusión y 91 de estos (75,8 %) informaron el número de bebés elegibles para participar, que en total fueron 26.854. De estos, se incluyó a un total de 11.924 bebés elegibles (44,4 %) en los resultados informados. Teniendo en cuenta a todos los bebés elegibles, la mayoría de las razones para su no inclusión

en los resultados fueron clasificadas como modificables o potencialmente modificables por el equipo de investigación.

Las dos razones predominantes para la no inclusión fueron padres que se negaron a participar (8.004 bebés [29,8 %]) o que nunca fueron abordados (2.507 bebés [9,3 %]). Otras razones modificables incluyeron factores relacionados con la logística del estudio, como la falta de recopilación adecuada de datos sobre los lactantes inscritos (859 de 26.854 lactantes [3,2 %]) y otras razones (1.907 de 26.854 lactantes [7,1 %]), como el abandono del estudio o participantes elegibles a los que no se dio seguimiento. Las razones no modificables, como el cambio clínico o la muerte, solo explicaron una pequeña proporción de lactantes elegibles que no fueron incluidos (858 de 26.854 lactantes [3,2 %]).

Consecuencias del ensayo de Cassava Sciences

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos y Ética 2025; 28 (1)

Tags: ensayos con simufilam, ensayos clínicos en pacientes con Alzheimer, proteger a los pacientes en ensayos clínicos de alzheimer

Adam Feuerstein resume para Statnews [1] las consecuencias de los ensayos clínicos con simufilam para tratar el Alzheimer. A continuación, los puntos más importantes.

- El simufilam fracasó en un ensayo clínico de fase 3 en el que participaban 2.000 pacientes, por lo que otro ensayo en curso fue suspendido.
- Los ensayos con simufilam se basaron en investigaciones falsificadas y afirmaciones de eficacia engañosas.
- Las acciones de Cassava cayeron en un 83%. Lamentablemente, muchos de los inversionistas, casi todos minoristas, se creyeron las disparatadas teorías que mantuvieron a flote a Cassava.
- Tras el fiasco del fármaco contra el Alzheimer de Cassava, la FDA debe intervenir para proteger a los pacientes
- Felicitaciones al director ejecutivo interino de Cassava, Rick Barry, por informar los resultados negativos del estudio de manera honesta y transparente. Afortunadamente, la empresa también dio el siguiente paso éticamente correcto al cerrar un segundo estudio de fase 3, casi duplicado, cuyos resultados se esperaban a mediados de 2025.

Muertes de pacientes mientras participan en ensayos clínicos

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos y Ética 2025; 28 (1)

Tags: ensayos con terapia génica, ensayos clínicos con tratamientos para anemia falciforme, síndrome de Rett

Según informó Statnews en octubre pasado [1], siete de los 67 niños que recibieron la terapia génica (Skysona) durante los ensayos clínicos de Bluebird Bio para tratar la adrenoleucodistrofia cerebral o CALD han desarrollado

Conclusiones y relevancia: Esta revisión sistemática de los informes sobre lactantes elegibles incluidos y no incluidos en ensayos clínicos neonatales destaca la necesidad de mejorar la documentación sobre el flujo de lactantes elegibles para los ensayos clínicos neonatales, y también puede informar las expectativas de reclutamiento para los investigadores que diseñen futuros protocolos. Una mejor adherencia a los informes estandarizados puede aclarar las características de posibles participantes que están siendo ignorados, mejorando la comprensión de la generalización de los hallazgos de la investigación. Además, estos hallazgos sugieren futuras investigaciones para entender las razones de los padres para negarse a participar en ensayos neonatales, y por qué a algunos nunca se les informa sobre la investigación. Estos estudios podrían ayudar a aumentar la participación.

- Las sanciones que la Comisión de Bolsa y Valores impuso al antiguo director ejecutivo de Cassava, Remi Barbier, y a su esposa y codirectora ejecutiva, Lindsay Burns, quienes dejaron sus puestos en medio de la tragedia del simufilam, fueron demasiado indulgentes.
- Se debería hacer justicia con el colaborador externo de Cassava y coinventor del simufilam, Hoau-Yan Wang, durante su próximo juicio penal por fraude en la investigación.
- Jesse Brodtkin, Adrian Heilbut, Enea Milioris, David Bredt, Geoffrey Pitt, Quintessential Capital Management y Elisabeth Bik, alertaron con frecuencia y desde el principio sobre el simufilam, basándose firmemente en la ciencia. Todos ellos pagaron un alto precio por criticar a la empresa y su medicamento, y fueron acosados incesantemente por los partidarios de Cassava. Bik, en particular, fue objeto de abusos y amenazas crueles y misóginas. Los demás fueron demandados por Cassava en un intento frívolo e infructuoso de callarlos.

Fuente Original

1. Adam Feuerstein. Cassava Sciences and its Alzheimer's drug are done. The damage lingers. While many investors lost money, the bigger tragedy involves patients. Statnews, Nov. 25, 2024 <https://www.statnews.com/2024/11/25/cassava-sciences-simufilam-trial-failure/>

cánceres hematológicos. Esta enfermedad se suele diagnosticar entre los 4 y los 8 años, y los pacientes se pueden deteriorar rápidamente, perdiendo su capacidad para oír, caminar y ver en unos pocos años. La mayoría muere en la segunda década de vida.

Seis de los siete pacientes desarrollaron síndrome mielodisplásico, o SMD, un tipo de malignidad temprana que

puede progresar a leucemia mieloide aguda o LMA, y otro desarrolló LMA.

Seis de los pacientes se sometieron a un trasplante de células madre para tratar su cáncer (uno murió tras desarrollar la enfermedad de injerto contra huésped después del tratamiento). Un séptimo paciente está esperando el trasplante.

Los investigadores esperan que más niños desarrollen cáncer en los próximos años y están monitoreando de cerca a los tratados con Skysona.

Al riesgo de cáncer se contraponen los beneficios de la terapia, que parecía haber detenido la enfermedad mortal. Cuando se aprobó, Skysona había logrado mantener vivos y sin discapacidad a los que recibieron el tratamiento durante dos años. Datos más recientes indican que el 81% de los tratados siguen vivos, sin discapacidad y sin cáncer hematológico, a los cuatro años.

La Skysona sigue siendo la única alternativa a un trasplante de médula ósea de un hermano compatible, que solo está disponible para alrededor del 20% de los pacientes.

La administración de Skysona implica extraer las células madre de los pacientes, luego se utiliza una forma castrada del VIH, llamada lentivirus, para insertar un gen de reemplazo para el gen mutado del paciente y posteriormente se vuelven a infundir las células madre. Se sabe desde hace tiempo que estos tratamientos podrían alterar accidentalmente un gen que se sabe que causa cáncer. Una tecnología más antigua pero similar causó leucemia en un ensayo de terapia genética francés a principios de la década de 2000. Este riesgo no se ha confirmado en los tratamientos basados en lentivirus para otros trastornos, como el tratamiento de Bluebird para la anemia falciforme o el tratamiento de Orchard Therapeutics para la leucodistrofia metacromática.

El 5 de noviembre se informó [2] que un paciente con anemia falciforme murió mientras participaba en un ensayo clínico de un tratamiento basado en CRISPR de Beam Therapeutics. Beam dijo que el paciente sucumbió a una insuficiencia respiratoria, que se consideraba "probablemente causada" por la quimioterapia que se utilizó para preparar al paciente para recibir BEAM-101, un tratamiento que utiliza la forma más precisa de edición genética CRISPR que tiene la empresa, llamada edición de bases. La edición de bases solo "corta" el ADN y cambia una sola letra, en lugar de romper un gen completo, lo que podría resultar en células más saludables y niveles más altos de hemoglobina fetal.

El paciente que murió era uno de los seis participantes con anemia falciforme tratados hasta la fecha en el primer ensayo clínico de Beam. La muerte se produjo cuatro meses después de que el paciente recibiera BEAM-101.

La FDA ha permitido que Beam siga el estudio sin ningún cambio.

Cuatro pacientes tratados con BEAM-101 con al menos un mes de seguimiento han producido más del 60% de hemoglobina fetal, una forma sana y con funcionamiento normal de la

molécula transportadora de oxígeno. Los niveles correspondientes de hemoglobina falciforme, o causante de enfermedades, en la sangre de los cuatro pacientes se redujeron por debajo del 40%.

La fatalidad subraya los riesgos de estos tratamientos genéticos de una sola administración para tratar los problemas sanguíneos como la anemia falciforme y la betatalasemia, incluyendo los que ya comercializan Bluebird Bio y Vertex. La edición genética es del siglo XXI, pero sigue estando atada a una quimioterapia altamente tóxica, llamada busulfán, aprobada en la década de 1950.

El daño pulmonar es un riesgo conocido del acondicionamiento de la médula ósea con busulfán, y se produce en el 2%- 8% de los casos, según algunas estimaciones.

Expertos externos dijeron que era difícil decir si la muerte del paciente cambió el cálculo de riesgo para los pacientes que están considerando la terapia génica.

Hasta ahora, la adopción de las nuevas terapias genéticas ha sido notablemente lenta. Se sabe que Bluebird y Vertex solo han tratado a un paciente cada uno, aunque se han recolectado células sanguíneas de docenas más en preparación para administrar el tratamiento.

Además del riesgo respiratorio observado en el estudio de Beam, el régimen de quimioterapia puede aumentar el riesgo de los pacientes de desarrollar cáncer hematológico. Dos pacientes en los estudios de Bluebird murieron por leucemia, aunque Bluebird ha dicho que fue con un método de fabricación más antiguo.

Neurogene, está desarrollando una terapia génica para el síndrome de Rett [3]. El síndrome de Rett afecta principalmente a las niñas, provoca deterioro neurológico progresivo y grave, que afecta negativamente la capacidad de hablar, caminar o controlar los movimientos musculares. Neurogene no está haciendo ensayos clínicos sino estudios abiertos de un solo brazo. Hasta ahora el número de pacientes que han recibido el tratamiento es muy bajo. Un paciente, tratado con una dosis más alta de NGN-401, experimentó un efecto secundario grave (no se ofrecieron detalles) atribuido al virus adeno asociado, o AAV, utilizado para transportar las modificaciones genéticas al cerebro de los pacientes.

Fuente Original

1. Mast J. 7 children developed blood cancer after Bluebird Bio gene therapy for rare neurological disease. There are few alternative treatments for devastating neurological disorder. Statnews, Oct. 9, 2024 <https://www.statnews.com/2024/10/09/bluebird-bio-gene-therapy-blood-cancer-children/>
2. Feuerstein A, Mast J. Patient dies in Beam Therapeutics trial of CRISPR sickle cell treatment. Preparatory chemotherapy 'likely caused' death; improvements seen in other subjects. Statnews, Nov. 5, 2024 <https://www.statnews.com/2024/11/05/patient-dies-sickle-cell-beam-therapeutics-crispr/>
3. Feuerstein A. Patient dies in Neurogene's Rett syndrome study. Neurogene and the race to the bottom of gene therapy. The company is making a cynical bet on the FDA — and may be right. Statnews, Nov. 14, 2024 <https://www.statnews.com/2024/11/14/neurogene-rett-syndrome-clinical-trial/>

Gestión de los Ensayos Clínicos, Metodología, Costos y Conflictos de Interés

Aprovechamiento de datos de la práctica clínica para uso regulatorio

(*Harnessing Real-world data for regulatory use Report on the joint HMA/EMA Big Data Steering Group workshop on Real-world evidence (RWE) methods*)

Heads of Medicines Agencies - European Medicines Agency. 14 de junio del 2024

https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/report-harnessing-real-world-data-regulatory-use-report-joint-hma-ema-big-data-steering-group-workshop-real-world-evidence-rwe-methods_en.pdf?source=email

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos y Ética* 2025; 28 (1)

Resumen ejecutivo

El 14 de junio de 2024 tuvo lugar un taller híbrido (presencial y por Internet) organizado por los Directores de las Agencias de Medicamentos (HMA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para hablar sobre el plan elaborado por el Grupo sobre la Gestión de las Grandes Bases de Datos (Big Data) de la HMA-EMA 2023-2025 (*HMA-EMA Big Data Steering Group plan 2023-2025*). Este taller se realizó para recopilar las perspectivas sobre el borrador del documento de reflexión (RF) sobre la evidencia de la práctica clínica (*Real World Evidence* o RWE), discutir las prioridades para el desarrollo y la colaboración en futuras guías regulatorias sobre evidencia de la práctica clínica (RWE), e involucrar a las partes interesadas en la metodología que se utilizará para generar RWE en el contexto de la toma de decisiones regulatorias.

El taller también sirvió para presentar el Grupo de Trabajo sobre Metodología (*Methodology Working Party*, MWP por sus siglas en inglés) y el plan del MWP para el desarrollo de la guía para generar evidencia de la práctica clínica como parte del borrador del Plan de Trabajo del MWP.

El taller fue presidido por Peter Arlett (EMA, copresidente del BDSG) y Jeppe Larsen (Agencia Danesa de Medicamentos,

copresidente del Bundesdatenschutzgesetz (o BDSG, la ley alemana de protección de datos). Durante el taller, los participantes de organizaciones de pacientes, el mundo académico, los titulares de registros, los organismos de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), la industria (farmacéutica y de dispositivos médicos), la Comisión Europea y los reguladores de medicamentos intercambiaron experiencias, puntos de vista e ideas sobre cómo fortalecer y asegurar el uso de datos de la práctica clínica (*Real World Data* o RWD) para fines regulatorios. Se identificaron los desafíos clave y los participantes hicieron sugerencias, sentando las bases para futuras mejoras del uso de la evidencia procedente de la práctica clínica en la regulación de medicamentos.

El taller marcó un hito importante en avanzar el debate sobre el uso de la evidencia de la práctica clínica en la atención médica. Todos los materiales, incluida la agenda, las presentaciones y una grabación, están disponibles en la página que creo la EMA para el taller del Grupo Directivo Conjunto de los Directores de las Agencias Reguladoras/EMA sobre Grandes Bases de Datos (*Joint HMA/EMA Big Data Steering Group*) sobre métodos relacionados con la evidencia de la práctica clínica.

Ensayos controlados aleatorios y pruebas controladas aleatorias: un error de categoría con consecuencias

(*Randomized Controlled Assays and Randomized Controlled Trials: A Category Error With Consequences*)

Healy, David

Ethical Human Psychology and Psychiatry, 2023, DOI: 10.1891/EHPP-2023-0006

<https://connect.springerpub.com/content/sgrehpp/early/2023/08/11/ehpp-2023-0006>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos y Ética* 2025; 28 (1)

Tags: definición de ensayo clínico, rigor metodológico en los ensayos clínicos

Resumen

En 1962, a raíz de la crisis de la talidomida, una nueva enmienda a la Ley de Alimentos y Medicamentos introdujo los ensayos controlados aleatorios (ECA) en las regulaciones que regían la concesión de licencias a los medicamentos. Se creía que exigir a las empresas que demostraran la eficacia de sus productos mediante la realización de ECA contribuiría a su seguridad. En 1962, los ECA eran una técnica poco entendida. Se pensaba que los ensayos producirían conocimientos generalizables con resultados similares en ensayos sucesivos.

Consecuentemente, los reguladores adoptaron el criterio de exigir dos ensayos controlados con placebo positivos para la concesión de licencias a los medicamentos. Para los médicos interesados en frenar las tendencias terapéuticas y eliminar los tratamientos ineficaces, un resultado negativo de los ECA era un buen resultado. Cuando los ECA se convirtieron en una puerta de entrada al mercado, las empresas, por el contrario, tuvieron interés en transformar los ECA: de evaluaciones que podrían arrojar resultados inesperados o negativos a pruebas controladas aleatorias (PCA) que generaran de manera eficiente resultados aprobables. Este artículo describe las diferencias entre los ECA y los PCA, los pasos que tomaron las empresas para transformar los ECA en PCA y las consecuencias de esta transformación.

¿Se perdió el *Equipoise*? Desafíos en la realización de ensayos clínicos en una era de terapias innovadoras (*Equipoise Lost? Trial Conduct Challenges in an Era of Breakthrough Therapies*)

Fallah J, Mulkey F, Fiero M et al.

Journal of Clinical Oncology 2024 ;42 (32), 3783-3787. doi: 10.1200/JCO-24-01200.

<https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO-24-01200>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos y Ética* 2025; 28 (1)

Tags: equiponderación en los ensayos clínicos, sesgos en los ensayos clínicos abiertos, perspectivas de los investigadores que distorsionan los datos de los ensayos clínicos, perspectivas de pacientes que distorsionan los resultados de los ensayos clínicos

Los nuevos fármacos oncológicos pueden tener mayor actividad antitumoral y más duradera que las terapias disponibles, pudiendo aumentar las expectativas de éxito en los ensayos de fase avanzada. La rápida diseminación de información preliminar persuasiva a través de la literatura, reuniones profesionales, redes sociales y prensa no especializada puede influir en la percepción de superioridad de un agente en investigación sobre el mejor estándar de atención (SOC). Las medidas regulatorias, como la designación de terapia innovadora o aprobación acelerada, pueden respaldar aún más esta percepción, a pesar de que los beneficios no se hayan verificado en los ensayos clínicos aleatorios (ECA). En conjunto, esto puede afectar la percepción de equiponderación clínica (*clinical equipoise*) que tienen los pacientes y los investigadores [1].

Cuando los ECA están enmascarados, el que se pierda la percepción de equiponderación puede tener un efecto mínimo, aparte de sumarse a otros desafíos; sin embargo, su impacto en los ECA de etiqueta abierta puede ser sustancial. Los pacientes con enfermedades graves y potencialmente mortales como el cáncer se inscriben en ensayos con la esperanza de beneficiarse de un nuevo agente en investigación. La insatisfacción de los pacientes cuando se les asigna al brazo control puede conllevar mayores tasas de abandono en el momento de la aleatorización, generando un sesgo que puede desafiar la interpretación de los resultados [2,3]. Todavía peor, los que abandonan pueden ser pacientes con un mejor estado funcional o aquellos con un nivel socioeconómico más alto que pueden obtener el fármaco en investigación fuera del ensayo, en un país donde haya sido aprobado.

En oncología, los ensayos de fase tardía suelen evaluar la eficacia en función del tiempo que transcurre hasta que surja un evento (TTE), como la supervivencia general (SG) o la supervivencia libre de progresión (SLP). Al finalizar un ensayo, los pacientes que no experimentan un evento (p. ej., progresión de la enfermedad [PD] o muerte) son censurados² y ya no se los considera en riesgo de tener el evento [4]. La censura puede producirse en múltiples momentos a lo largo de un ensayo y por diversas razones. Cuando se censura a los pacientes, se supone que sus resultados son similares a los de los que permanecen en el ensayo y están en el mismo brazo de tratamiento. Esta premisa es básica para obtener estimaciones confiables de los criterios finales de valoración. Sin embargo, si el motivo de la censura no es independiente del resultado, puede haber una censura informativa [5–7]. Por ejemplo, se produce censura informativa cuando, en comparación con los que se quedaron en

el ensayo, los pacientes con un mejor pronóstico o un nivel socioeconómico más alto abandonan el estudio y son censurados en el grupo de control, o cuando los pacientes con peor pronóstico abandonan el estudio y son censurados en el grupo de investigación. Cada uno de estos escenarios puede inflar artificialmente el efecto del tratamiento observado y puede llevar a conclusiones falsas positivas sobre el beneficio del agente en investigación.

Cuanto más subjetivo sea un criterio de valoración, más vulnerable es a un posible sesgo. Por ejemplo, la pérdida percibida de equiponderación en un ensayo abierto puede influir en como un investigador evalúa la respuesta al tratamiento o la PD. En particular, cuando se permite el cruce de los pacientes (*crossover*), los investigadores pueden declarar la PD antes para los pacientes del grupo de control cuando perciben que el brazo del producto en investigación ofrece un tratamiento superior para su paciente. Esto puede resultar en un alto nivel de discordancia entre el investigador y la revisión central independiente ciega (BICR) y en una posible censura informativa de las evaluaciones de la BICR.

En este artículo, analizamos dos solicitudes recientes de comercialización de nuevos fármacos que se presentaron a la FDA en las que se cuestionó la interpretación del efecto del tratamiento en un ECA de etiqueta abierta por las altas tasas de abandono y censura asimétrica, posiblemente ampliadas por una pérdida de la percepción de equiponderación (*equipoise*).

Caso 1: El Ensayo Vision

VISION (identificador ClinicalTrials.gov: NCT03511664) fue un ensayo clínico aleatorizado abierto en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración con antígeno prostático específico (PSMA) positivo, que asignó aleatoriamente (2:1) a los pacientes para recibir 177 Lu-PSMA-617 más tratamiento estándar o tratamiento estándar solo [8]. VISION informó mejoras estadísticamente significativas en sus dos criterios de valoración primarios: el cociente de riesgos instantáneos (HR) para la SLP radiográfica determinada por BICR (rSLP) fue de 0,40 (IC del 95 %, 0,31 a 0,52; $P < 0,001$) y el HR de la SG fue de 0,62 (IC del 95 %, 0,52 a 0,74; $P < 0,001$). Antes de iniciar el ensayo, los resultados de eficacia emergentes de los primeros ensayos con 177 Lu-PSMA-617 y su novedad como radiofármaco terapéutico dirigido para el cáncer de próstata lo convirtieron en una opción atractiva sin quimioterapia, pudiendo contribuir a generar la percepción de preferencia por 177 Lu-PSMA-617 entre los pacientes y los investigadores [9,10]. El grupo control incluyó un tratamiento hormonal de segunda línea bien tolerado, pero solo moderadamente efectivo. No había una opción de tratamiento con quimioterapia, y los pacientes que inicialmente rechazaron la quimioterapia para cumplir con los criterios de elegibilidad

² LA censura consiste en retirar o dejar de dar seguimiento a un paciente antes de que se observe el resultado de interés.

podrían haberse retirado del grupo control para obtener esa opción. En consonancia con esta hipótesis, el 16 % de los pacientes del grupo control en VISION recibieron posteriormente cabazitaxel [11].

Caso 2: El Ensayo Codebreak 200

CodeBreaK 200 (identificador ClinicalTrials.gov: NCT04303780) fue un ensayo clínico aleatorizado abierto que se hizo para confirmar el beneficio clínico de *sotorasib*, que había recibido la aprobación acelerada en función de los resultados de CodeBreaK 100. El ensayo asignó aleatoriamente (1:1) a pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado con una mutación KRAS G12C para recibir *sotorasib* o *docetaxel*. El criterio de valoración principal fue la SLP determinada por BICR. La SG fue un criterio de valoración secundario. CodeBreaK 200 informó una mejora modesta, estadísticamente significativa en la SLP (HR, 0,66 [IC del 95 %, 0,51 a 0,86]; P unilaterial = 0,002). En el análisis final, no se observó ninguna diferencia en la SG (HR, 1,01 [IC del 95 %, 0,77 a 1,33]) [12]. El conocimiento del público fue elevado, dada la novedad de *sotorasib* como posible tratamiento para tumores con una mutación de KRAS, un objetivo oncogénico importante que anteriormente se consideraba intratable. La designación de terapia innovadora y la aprobación acelerada otorgada a *sotorasib* como primer inhibidor de KRAS aprobado podría haber contribuido a la superioridad percibida de *sotorasib* sobre la quimioterapia estándar [13,14].

Abandono temprano del brazo de control

Muchos pacientes se inscribieron en VISION con la esperanza de recibir 177 Lu-PSMA-617, evidenciado por la gran proporción de retiros del brazo control antes de recibir cualquier tratamiento o antes de la primera evaluación radiológica posterior al inicio (dentro de las 8 semanas posteriores a la asignación aleatoria) [12]. La retirada diferencial del consentimiento fue sorprendente. De los primeros 250 pacientes inscritos entre el 4 de junio de 2018 y el 5 de marzo de 2019, el 56 % del grupo control, en comparación con solo el 1,2 % del grupo que recibió el producto en investigación, abandonó el estudio, lo que resultó en un nivel de censura severamente desproporcionado en el grupo control [8,11]. Se implementaron rápidamente estrategias de mitigación, que incluyeron mejorar la educación de los investigadores, la comunicación interdisciplinaria y los límites a la inscripción en los sitios con un alto índice de abandono. Entre las otras estrategias que se utilizaron para garantizar la interpretabilidad de los resultados se incluyó el análisis de la rSLP solo entre los pacientes asignados aleatoriamente después de la implementación de las estrategias de mitigación y el aumento del tamaño de la muestra objetivo para mantener el poder estadístico para este análisis. Estas estrategias redujeron la tasa de abandono en el grupo control del 56 % (47/84 pacientes) al 16 % (32/196 pacientes) después de su implementación. Una cosa importante es que el estado de supervivencia del paciente se obtuvo parcialmente a través de los registros públicos, lo que redujo el nivel de censura asimétrica para el análisis de la SG.

En CodeBreaK 200 también se observó un abandono temprano desproporcionado entre los grupos, donde una mayor proporción de pacientes en el grupo de control (13 %) nunca recibió la terapia del estudio, en comparación con el grupo de *sotorasib* (1,2 %). La mayoría de estos pacientes del grupo

control que no recibieron tratamiento retiraron el consentimiento dentro de las 5 semanas posteriores a la asignación aleatoria y fueron censurados para la SLP el día 1 por falta de imágenes posteriores al inicio.

Señales de un posible sesgo en la evaluación del investigador

Los investigadores clínicos son responsables tanto de la adherencia al protocolo del ensayo como de la prestación de atención médica a su paciente. Esta doble función puede aumentar el riesgo de sesgo. El sesgo del investigador puede manifestarse de varias maneras, desde la evaluación de los criterios de elegibilidad (p. ej., el estado funcional del paciente) hasta la determinación de la progresión de la enfermedad (PD). Ya sea intencional o no, este sesgo puede afectar los resultados del ensayo.

En CodeBreaK 200, hubo una mayor proporción de discordancia temprana (determinación de PD por parte del investigador antes de BICR determinada la PD) en el grupo de control que recibió tratamiento con docetaxel. Además, la proporción de discordancia tardía (determinación de PD por parte del investigador más tarde que la PD determinada por BICR) fue mayor en el grupo de *sotorasib*. Esta distribución diferencial de las discordancias tempranas y tardías aumentó la preocupación por el sesgo de evaluación del investigador a favor de *sotorasib*. Un total del 41 % de los pacientes que pasaron al grupo *sotorasib* lo hicieron después de un evento de PD discordante. Un análisis exploratorio de la FDA indicó que estos pacientes podrían haber sido más saludables que aquellos que cambiaron de tratamiento (*crossover*) después de la PD evaluada por BICR, lo que sugiere un sesgo de censura informativa a favor de *sotorasib* [15].

Estrategias de mitigación

En el Cuadro 1 se resumen varias estrategias para mitigar el riesgo de sesgo del investigador y el abandono del paciente en ensayos abiertos. Al interpretar los resultados hay que considerar los posibles impactos de cada estrategia. Por ejemplo, en un diseño abierto, el cambio de grupo de tratamiento (*crossover*) puede prevenir el abandono, pero puede aumentar la vulnerabilidad al sesgo de la evaluación por imágenes cuando el investigador considera tempranamente que ha habido PD, y un alto porcentaje de cruce de tratamiento afectará la interpretabilidad de la supervivencia general.

Dada la posible pérdida de equiponderación (*equipoise*) que puede ocurrir cuando un fármaco recibe una aprobación acelerada, las estrategias de desarrollo de fármacos que apuntan a una aprobación acelerada podrían considerar un modelo de ensayo único. En este modelo, la aprobación acelerada se otorga en función de un criterio primario de valoración evaluado anteriormente (por ejemplo, tasa de respuesta objetiva o SLP), una vez que el ensayo ha recopilado todos los datos. La aprobación tradicional puede otorgarse en función de la obtención de resultados superiores durante el seguimiento a largo plazo, en un criterio de valoración que se obtenga posteriormente como parte de ese mismo ensayo, como la SG, reduciendo así el potencial de abandono temprano del paciente debido a cualquier pérdida percibida de equiponderación. Además, el uso de elementos de ensayos pragmáticos y/o descentralizados, cuando sea

apropiado, puede reducir los inconvenientes de participar en el ensayo y potencialmente atenuar la deserción.

Cuadro 1: Estrategias de mitigación y análisis de sensibilidad/ de apoyo

Estrategias de Mitigación	
Características del diseño	Mitigación
Usar doble ciego cuando sea apropiado	Reduce la probabilidad de abandono del brazo control tras la aleatorización
Seleccionar el mejor tratamiento disponible para el brazo control	Reduce el abandono en el brazo control
Utilizar criterios objetivos para evaluar la elegibilidad para recibir otros tratamientos disponibles	Reduce el sesgo del investigador al evaluar la elegibilidad para otras opciones de tratamiento disponibles. Reduce el abandono del tratamiento en el brazo control
Evitar el análisis preliminar de los criterios primarios de valoración antes de inscribir a todos los pacientes, excepto en el caso de análisis de futilidad	Reduce la posibilidad de que los pacientes abandonen en base a los resultados preliminares
Permitir que los pacientes en el grupo control tengan acceso al tratamiento (crossover)	Reduce el abandono en el brazo control
Obtener consentimiento de los participantes para evaluar la supervivencia general si abandonan el ensayo tempranamente	Permite recabar datos sobre la supervivencia global, aunque el paciente haya abandonado el estudio
Recabar la información sobre la supervivencia general de registros públicos, si existen	Permite recabar datos sobre la supervivencia global, aunque el paciente haya abandonado el estudio
Educar al investigador y a los pacientes, y animar a los pacientes a que permanezcan en el ensayo	Reduce el abandono, y el sesgo del investigador
Utilizar revisión radiológica independiente y ciega en tiempo real	Reduce el sesgo del investigador al evaluar los cambios radiográficos. Reduce la censura prematura de las evaluaciones BICR
Utilizar formas de consentimiento informado adecuadas, que aporten toda la información	Reduce la insatisfacción del paciente cuando es asignado al brazo control
Utilizar el modelo de ensayo único para las vías de aprobación	Reduce el abandono del brazo control después de la aprobación acelerada
Usar, cuando sea apropiado, elementos de ensayos pragmáticos y/o descentralizados	Reduce la carga de participar en el ensayo y la insatisfacción del paciente si es asignado al brazo control

Análisis de sensibilidad

Incluso cuando se implementan estrategias de mitigación, puede haber censura asimétrica y será necesario tenerla en cuenta para evaluar su impacto en los resultados del ensayo. Se deben realizar análisis de sensibilidad para explorar la solidez de los resultados, incluyendo el uso de diferentes métodos de análisis para el mismo criterio de valoración y/o la redefinición del resultado [16].

En VISION, se realizaron varios análisis de sensibilidad: (1) considerando a todos los abandonos en el grupo tratado con el producto en investigación como eventos, (2) imputando los datos de abandono en el grupo control en función del 20% de los pacientes que lograron atrasar más el evento (TTE más largo) ya sea en general o en el grupo control, (3) midiendo el aumento o la disminución del riesgo de eventos en los pacientes que abandonan el grupo tratado con el producto en investigación o el grupo control que harían que el análisis primario pierda significancia estadística (análisis de punto de inflexión) y (4) excluyendo a los pacientes que retiraron el consentimiento.

Estos análisis sugirieron que era probable que el efecto del tratamiento en el análisis primario en la rSLP observado estuviera sobreestimado. Con respecto al resultado en la SG, además de ser un criterio de valoración menos subjetivo, se capturó el estado vital de algunos de los pacientes que abandonaron. Los análisis de la SG parecieron menos afectados por el abandono asimétrico y los resultados de los análisis de sensibilidad de la SG fueron consistentes con el análisis primario. Por lo tanto, la FDA otorgó la aprobación tradicional para 177 Lu-PSMA-617 en este entorno en función de la supervivencia global, pero no incluyó los resultados de la supervivencia libre de progresión en el etiquetado del fármaco debido a la magnitud incierta de la mejora [11].

En CodeBreaK 200, un número sustancialmente mayor de pacientes en el brazo control en comparación con el grupo que recibió el tratamiento experimental retiró el consentimiento inmediatamente después de la asignación aleatoria, ocasionando una censura asimétrica significativa

para el criterio primario de valoración: la supervivencia libre de progresión. A diferencia de VISION, donde la supervivencia global fue el criterio primario de valoración y la ausencia de información sobre el estado vital por abandono se capturó parcialmente a través de registros, los eventos de supervivencia libre de progresión después del abandono no se pueden capturar retrospectivamente. Un análisis de sensibilidad del punto de inflexión que evaluó el impacto de la censura asimétrica teniendo en cuenta el sesgo potencial introducido por los abandonos tempranos sugirió que los resultados primarios de la supervivencia libre de progresión no fueron sólidos. Estos análisis se discutieron en la reunión del comité asesor de medicamentos oncológicos del 5 de octubre de 2023 [15].

Observar un abandono/censura asimétricos, a primera vista, no implica sesgo, del mismo modo que la distribución uniforme de la censura no excluye el sesgo. Sin embargo, estas señales indican que hay que hacer un mayor escrutinio de los resultados. Los primeros pasos para comprender la gravedad y los posibles impactos de la censura asimétrica incluyen lo siguiente:

- Evaluar las diferencias en las características de los pacientes para determinar si el riesgo de fracaso del tratamiento fue diferente al de los que permanecieron en el ensayo.
- Evaluar los patrones de abandono con respecto al momento, las razones y el equilibrio entre los brazos, con el objetivo de identificar si hay censura informativa.

Estas evaluaciones pueden informar tanto la interpretación de los resultados como los análisis de sensibilidad que son apropiados. En el Cuadro 1 [17–20] se presentan análisis de sensibilidad y de apoyo adicionales. La mayoría de estos análisis dependen de premisas no verificables, por lo que hay que considerar cuidadosamente su uso. La elección del criterio primario de valoración es importante para los ensayos en los que la equiponderación (*equipoise*) puede estar en riesgo. La SG tiene ventajas importantes: (1) la determinación del evento es muy objetiva, (2) se pueden obtener eventos para los pacientes que abandonan, y (3) la significancia clínica elevada y la captura de eventos adversos fatales reducen parcialmente la dependencia de la magnitud del efecto para concluir que aportan un beneficio clínico favorable.

En cambio, la SLP es más vulnerable a posibles sesgos y abandonos: (1) la determinación de un evento de PD por parte del investigador es más subjetiva; (2) no es posible hacer una evaluación de las imágenes de los pacientes que abandonaron, ya que no se pueden obtener retrospectivamente, lo que aumenta la probabilidad de censura asimétrica; y (3) la magnitud de la SLP es de mayor importancia para evaluar si apoya un balance beneficio-riesgo favorable. Si bien los grandes efectos en la SLP pueden superar estas limitaciones, los tamaños de efecto más pequeños con una censura asimétrica sustancial generan incertidumbre no solo sobre si existe un efecto estadísticamente significativo sino también en la precisión en torno a la magnitud de ese efecto y si se considera significativo.

En conclusión, el Centro de Excelencia en Oncología de la FDA ha visto casos notables de abandono temprano del grupo control y señales de sesgo de los investigadores en la evaluación de la PD radiográfica para los ECA de etiqueta abierta. Esto sugiere que mantener la equiponderación en los ECA de etiqueta abierta puede ser más difícil en la era de la información digital donde abunda un alto conocimiento de los hallazgos de los estudios de fase temprana de tratamientos novedosos.

No destacamos esto para sugerir que los pacientes o los investigadores son culpables, sino para alertar a quienes desarrollan medicamentos de que altos niveles de datos faltantes y la censura asimétrica pueden hacer que los resultados sean ininterpretables. Los patrocinadores de los ensayos y los investigadores deben estar atentos, identificando las posibles causas de abandono temprano (por ejemplo, un grupo de control subóptimo), implementando estrategias de mitigación adecuadas en el momento del diseño del ensayo (por ejemplo, enmascaramiento de los tratamientos y evaluaciones) o durante el ensayo, si es necesario (por ejemplo, educando a los pacientes y a los investigadores), e incluyendo análisis de sensibilidad preespecificados en su plan de análisis estadístico. Cuando se produce una censura asimétrica en los ECA, se deben evaluar los resultados para detectar censura informativa y explorar más a fondo el impacto en los resultados. Por último, la participación en ensayos clínicos puede ser una carga para los pacientes. Los esfuerzos por descentralizar la realización de los ensayos y reducir la complejidad mediante la inclusión de elementos pragmáticos ofrecen otra forma importante de alentar a los pacientes a inscribirse y completar su tratamiento asignado en los ensayos clínicos.

Descargo de Responsabilidad

Este es un trabajo del gobierno de los EE UU. No existen restricciones para su uso.

Referencias

1. Freedman B: Equipoise and the ethics of clinical research. *N Engl J Med* 317:141-145, 1987
2. Lindström D, Sundberg-Petersson I, Adami J, et al.: Disappointment and drop-out rate after being allocated to control group in a smoking cessation trial. *Contemp Clin Trials* 31:22-26, 2010
3. Windle E, Tee H, Sabitova A, et al.: Association of patient treatment preference with dropout and clinical outcomes in adult psychosocial mental health interventions: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 77:294-302, 2020
4. Fleming TR, Rothmann MD, Lu HL: Issues in using progression-free survival when evaluating oncology products. *J Clin Oncol* 27:2874-2880, 2009
5. Sridhara R, Mandrekar SJ, Dodd LE: Missing data and measurement variability in assessing progression-free survival endpoint in randomized clinical trials. *Clin Cancer Res* 19:2613-2620, 2013
6. Campigotto F, Weller E: Impact of informative censoring on the Kaplan-Meier estimate of progression-free survival in phase II clinical trials. *J Clin Oncol* 32:3068-3074, 2014
7. Templeton AJ, Amir E, Tannock IF: Informative censoring—A neglected cause of bias in oncology trials. *Nat Rev Clin Oncol* 17:327-328, 2020
8. Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al.: Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 385:1091-1103, 2021
9. Baum RP, Kulkarni HR, Schuchardt C, et al.: 177Lu-Labeled prostate-specific membrane antigen radioligand therapy of

- metastatic castration-resistant prostate cancer: Safety and efficacy. *J Nucl Med* 57:1006-1013, 2016
10. Rahbar K, Ahmadzadehfar H, Kratochwil C, et al.: German multicenter study investigating ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 radioligand therapy in advanced prostate cancer patients. *J Nucl Med* 58:85-90, 2017
 11. Fallah J, Agrawal S, Gittleman H, et al.: FDA approval summary: Lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 29:1651-1657, 2023
 12. de Langen AJ, Johnson ML, Mazieres J, et al.: Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRASG12C mutation: A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 401:733-746, 2023
 13. Canon J, Rex K, Saiki AY, et al.: The clinical KRAS(G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity. *Nature* 575:217-223, 2019
 14. Huang L, Guo Z, Wang F, et al.: KRAS mutation: From undruggable to druggable in cancer. *Signal Transduct Target Ther* 6:386, 2021
 15. U.S. Food and Drug Administration: October 5, 2023: Meeting of the Oncologic Drugs Advisory Committee Meeting Announcement. <https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/october-5-2023-meeting-oncologic-drugs-advisory-committee-meeting-announcement-10052023#event-materials> [Context Link]
 16. Thabane L, Mbuagbaw L, Zhang S, et al.: A tutorial on sensitivity analyses in clinical trials: The what, why, when and how. *BMC Med Res Methodol* 13:92, 2013
 17. Shih W: Problems in dealing with missing data and informative censoring in clinical trials. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 3:4, 2002
 18. Atkinson A, Kenward MG, Clayton T, et al.: Reference-based sensitivity analysis for time-to-event data. *Pharm Stat* 18:645-658, 2019
 19. Fine JP, Gray RJ: A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc* 94:496-509, 1999
 20. Amit O, Mannino F, Stone AM, et al.: Blinded independent central review of progression in cancer clinical trials: Results from a meta-analysis. *Eur J Cancer* 47:1772-1778, 2011

Abordando el sesgo de censura informativa en Ensayos Clínicos

(Addressing Informative Censoring Bias in Clinical Trials)

Burke, JM

Targeted Therapies in Oncology 2024; 13 (14): 7

<https://www.targetedonc.com/view/addressing-informative-censoring-bias-in-clinical-trials>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos y Ética* 2025; 28 (1)

Tags: censura informativa, sesgos en los ensayos clínicos, sesgos en los ensayos clínicos en oncología, supervivencia libre de progresión

Se suele considerar que los ensayos oncológicos son positivos cuando los tratamientos mejoran la supervivencia libre de progresión, pero la censura relacionada con la toxicidad puede sesgar los resultados. Hacer hincapié en la supervivencia global y la calidad de vida ofrece una visión más clara del verdadero beneficio clínico.

Los oncólogos nos alegramos cuando un ensayo clínico aporta un resultado "positivo". Tomamos nuestra revista oncológica favorita y leemos que el tratamiento X mejora la supervivencia libre de progresión en comparación con el tratamiento Y. A menudo, los datos de supervivencia global se informan como "inmaduros" y el seguimiento a largo plazo se informa posteriormente. El tratamiento X se celebra como una terapia superior, obtiene la aprobación de la FDA, se agrega a las pautas de NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) como estándar de atención y comienza a usarse en la práctica clínica. El problema con este patrón es que el beneficio de supervivencia libre de progresión puede deberse a una toxicidad excesiva con el tratamiento X, no por una mejora real en los resultados en los pacientes tratados con X. ¿Cómo es esto posible? La respuesta tiene que ver con una forma de sesgo llamada censura informativa.

¿Qué es la censura informativa? El problema comienza con el uso de la supervivencia libre de progresión como criterio primario de valoración en un ensayo aleatorio. Si un paciente interrumpe el tratamiento debido a su toxicidad, es posible que no se le de seguimiento para determinar la progresión de la enfermedad desde el momento en que interrumpió el tratamiento. En ese caso, se excluye al paciente del análisis de

supervivencia libre de progresión. Si el tratamiento X es más tóxico que el tratamiento Y, más pacientes tratados con X interrumpirán la terapia debido a la toxicidad, y dichos pacientes serán censurados antes de someterse a una evaluación de su respuesta. Esta censura, a su vez, hace que el análisis de supervivencia libre de progresión no se realice por intención de tratar. Es decir, el análisis no incluye a todos los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a X; excluye a aquellos que abandonaron debido a la toxicidad. Si los pacientes censurados tienen un riesgo de progresión mayor que la población general del estudio, los resultados se sesgan a favor de X. Este sesgo puede hacer que la curva de supervivencia libre de progresión de Kaplan-Meier para X sea mejor que la de Y, simplemente porque X fue más tóxico que Y.

Para dar crédito a quien lo merece, me he familiarizado con el concepto de censura informativa leyendo varios artículos al respecto, a menudo con coautoría de Ian Tannock, MD, PhD, profesor emérito de medicina y biofísica médica del Princess Margaret Cancer Centre, Universidad de Toronto en Canadá. En algunos de estos artículos, los autores enumeran ensayos clínicos en oncología con sesgo de censura informativa. He encontrado numerosos ejemplos adicionales por mi cuenta, incluso en artículos publicados en las revistas médicas más prestigiosas. La censura informativa no está siendo denunciada por los editores de las revistas, ni por NCCN cuando agrega regímenes a las guías de tratamiento, y tampoco por la FDA cuando aprueba tratamientos para uso clínico.

¿Cómo deberíamos identificar la censura informativa? En primer lugar, al analizar los resultados de un ensayo, observe la tasa de interrupción por toxicidad en los grupos que reciben el tratamiento en investigación. Si hay una tasa más alta de interrupción por toxicidad en un grupo en comparación con el

otro, esa diferencia va a introducir un sesgo de censura informativa. Este patrón existe en muchos ensayos clínicos aleatorios que comparan dos tratamientos diferentes para pacientes con cáncer avanzado, pero puede ser incluso más frecuente en ensayos adyuvantes que comparan un fármaco con placebo, que, por supuesto, no conlleva toxicidad.

Una vez hemos identificado el potencial de sesgo de censura informativa, ¿qué se puede hacer para determinar si un tratamiento ofrece un beneficio clínico? Una opción es poner más énfasis en el criterio de valoración de supervivencia general, que no va a tener sesgo de censura informativa. Una segunda opción es buscar un análisis de sensibilidad en el que se suponga que todos los pacientes que han abandonado por toxicidad han experimentado un evento de progresión, generando un escenario de peor caso para el tratamiento en investigación (Sin embargo, la verdad es que casi nunca encuentro este tipo de análisis de sensibilidad en los informes de ensayos). Otra opción, que es similar a la segunda, es realizar un

análisis del tiempo hasta el fracaso del tratamiento, en el que un evento se define como muerte, progresión o interrupción del tratamiento por cualquier motivo. Si todo el "beneficio" de supervivencia libre de progresión se debe a la censura informativa, las curvas de tiempo hasta el fracaso del tratamiento no deberían mostrar un beneficio.

La moraleja aquí es que la mejora en la supervivencia libre de progresión no siempre significa que un tratamiento esté aportando un beneficio clínico a un paciente. Debemos recordar que solo hay dos formas de ayudar a nuestros pacientes: hacer que vivan más tiempo (mejorar la supervivencia global) y mejorar su calidad de vida. Cuando analizamos los resultados de los ensayos clínicos para determinar si un tratamiento ha logrado estos objetivos, debemos observar criterios de valoración que van más allá de la supervivencia libre de progresión como las tasas de toxicidad, la supervivencia global, la calidad de vida y el tiempo hasta el fracaso del tratamiento.

Evaluaciones clínicas: demasiadas modificaciones de los criterios de valoración durante los ensayos clínicos

(Clinical evaluation: too many endpoint changes during trials)

Prescrire International 2024; 33 (263): 251

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos y Ética 2025; 28 (1)*

Tags: fraude en la investigación, dificultades en la revisión ética de los ensayos

- Un estudio de varios cientos de ensayos clínicos aleatorizados en oncología descubrió que, en casi la mitad, se había modificado el criterio principal de valoración, en la mayoría de los casos con una total falta de transparencia.

Los ensayos clínicos aleatorizados de doble ciego son la herramienta más sólida para evaluar la eficacia clínica de un tratamiento, siempre que su diseño y el análisis de los resultados tengan el rigor suficiente como para garantizar que aportarán evidencia de alta calidad, sobre todo en relación con el criterio principal de valoración [1].

Un estudio realizado por investigadores en EE UU analizó las modificaciones de los criterios principales de valoración usados para evaluar la eficacia de medicamentos en ensayos clínicos aleatorizados. Esos ensayos clínicos se identificaron usando el registro de ensayos clínicos de EE UU ClinicalTrials.gov, desde su lanzamiento en 2000 hasta febrero de 2020 [2,3].

El estudio incluyó 755 ensayos clínicos de fase 3 de medicamentos oncológicos en los que se había notificado al menos un criterio principal de valoración. En aproximadamente dos tercios de los estudios, no se había publicado el protocolo antes del comienzo del ensayo clínico, por lo que no es posible determinar si el criterio principal de valoración se modificó durante el estudio [2].

En 145 de los 282 ensayos clínicos cuyo protocolo se había publicado, el criterio principal de valoración se modificó después de que el ensayo clínico había comenzado. Los cambios más frecuentes (cada uno representa aproximadamente un tercio de los casos) fueron los siguientes: un criterio principal de valoración se convirtió en el secundario; un criterio de

valoración secundario pasó a ser el principal; o se modificó la definición del criterio principal de valoración. En 102 ensayos clínicos (aproximadamente un 70%) no se reveló esta modificación en los artículos publicados que reportaban los resultados, lo que hizo difícil detectar los posibles sesgos. En aproximadamente un 20% de estos ensayos clínicos, no se reportaron los resultados del criterio principal de valoración inicial [2].

Estadísticamente, los resultados de los ensayos clínicos en los que se había hecho una modificación al criterio principal de valoración favorecían frecuentemente al medicamento: sucedió en 89 de los 145 ensayos clínicos con cambios en el criterio de valoración (61%) versus 309 de los 610 ensayos clínicos en los que no se detectó una modificación (51%) [2].

Estas modificaciones a los criterios principales de valoración, que distan de ser triviales y a menudo se hacen con una total falta de transparencia, muestran hasta qué grado la evaluación de muchos medicamentos carece de solidez, en un área terapéutica considerada altamente lucrativa para la industria farmacéutica.

También confirman la importancia de los registros de ensayos clínicos y de la consulta sistemática de estas bases de datos cuando se quieren basar las decisiones sobre el tratamiento en los resultados de los ensayos clínicos.

Referencias

1. "Prouver l'efficacité d'un traitement. Les essais comparatifs randomisés en double aveugle, fondement d'une démarche scientifique rigoureuse" *Rev Prescrire* 2023; 43 (473): 200-204.
2. Florez MA et al. "Incidence of primary endpoint changes among active cancer phase 3 randomized clinical trials" *JAMA Netw Open* 2023; 6 (5): 8 pages.

3. "ClinicalTrials.gov Background". clinicaltrials.gov accessed 7 May 2024: 3 pages.

Implicaciones del uso de criterios de valoración indirectos en estudios de cánceres sólidos y hematológicos para el cuidado del paciente: implicaciones para nuestra confianza en SLP, la SSE, la ORR, la EMR y más. (*Bedside implications of the use of surrogate endpoints in solid and haematological cancers: implications for our reliance on PFS, DFS, ORR, MRD and more*)

Timothée Olivier, Alyson Haslam, Dagny Ochoa, Eduardo Fernandez, Vinay Prasad
BMJ Oncology 2024;3:e000364.

<https://bmjoncology.bmj.com/content/3/1/e000364> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos y Ética* 2025; 28 (1)

Resumen

Los criterios de valoración clínicos, como la supervivencia global, miden directamente los resultados relevantes. Los criterios de valoración indirectos, por el contrario, son medidas intermedias y sustitutas de diversas mediciones relacionadas con el tumor e incluyen el crecimiento del tumor, la reducción del tumor, los resultados de los análisis de sangre, etc. Los criterios de valoración indirectos pueden medirse en un momento específico, es decir, la reducción del tumor en algún momento (por ejemplo, la tasa de respuesta) o los niveles de biomarcadores, medidos en momentos determinados, para evaluar el estado de la enfermedad (por ejemplo, el ADN tumoral circulante, el ADNtc). También se pueden medir a lo largo del tiempo, como ocurre con la supervivencia libre de progresión, que es el tiempo hasta que un paciente presenta progresión de la enfermedad o muerte.

Los criterios de valoración indirectos se utilizan cada vez más en los ensayos que respaldan la autorización de comercialización de nuevos fármacos oncológicos. Sin embargo, la correlación a nivel de ensayo entre los criterios de valoración indirectos y los criterios de valoración clínicos (es decir, en qué medida una mejora en el criterio de valoración indirecto predice una mejora en el criterio de valoración directo) suele ser de moderada a baja.

En este artículo, ofrecemos una clasificación completa de los criterios de valoración indirectos en neoplasias malignas sólidas y hematológicas: mediciones puntuales y criterios de valoración de tiempo hasta el evento. Además, analizamos un aspecto que al utilizar criterios de valoración indirectos se suele pasar por alto: las limitaciones de los criterios de valoración indirectos fuera de los entornos de ensayo, en la cabecera del paciente.

Los criterios de valoración indirectos pueden dar lugar a la interrupción o al cambio inadecuado de la terapia. Los criterios de valoración indirectos se pueden utilizar para introducir nuevas estrategias (por ejemplo, el ctDNA en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon), que pueden erosionar los resultados en el paciente. En las neoplasias malignas líquidas, los criterios de valoración indirectos pueden inducirnos a utilizar fármacos nuevos y reemplazar los estándares de atención basados en evidencia por medicamentos costosos. Los criterios de valoración indirectos pueden llevarnos a intensificar el tratamiento sin que haya una mejora clara y posiblemente empeorar la calidad de vida. Los médicos deben ser conscientes del papel de los criterios de valoración indirectos en el desarrollo y la regulación de los fármacos, y de cómo su uso puede tener implicaciones reales en la cabecera de la cama del paciente.

Lo que la metainvestigación nos ha enseñado sobre la investigación y los cambios en las prácticas de investigación

(*What meta-research has taught us about research and changes to research practices*)

Ioannidis, JPA.

Journal of Economic Surveys, 2024; 1–12. <https://doi.org/10.1111/joes.12666>

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/joes.12666> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos y Ética* 2025; 28 (1)

Resumen

La metainvestigación se ha vuelto cada vez más popular y ha proporcionado perspectivas interesantes sobre lo que puede salir bien y lo que puede salir mal al hacer investigación y en los estudios científicos. Muchas partes interesadas están tomando medidas para intentar resolver los problemas y sesgos identificados a través de la metainvestigación. Sin embargo, muy a menudo hay poca o ninguna evidencia de que las recomendaciones y acciones específicas puedan realmente resultar en mejoras y en una relación beneficio-daño favorable. Este comentario ofrece una visión general ecléctica de lo que hemos aprendido a partir de los esfuerzos de metainvestigación (en su mayoría observacionales, pero también algunos trabajos cuasiexperimentales y experimentales) y cuáles pueden ser las implicaciones de esta evidencia para cambiar las prácticas de investigación.

Las áreas discutidas incluyen el estudio (y la diferenciación) de los sesgos genuinos, el fraude (incluido el impacto de las nuevas tecnologías), la revisión por pares, los controles de replicación y reproducibilidad, los indicadores de transparencia y la interfaz de las prácticas de investigación con los sistemas de incentivos. La metainvestigación ha ofrecido evidencia empírica en todos estos frentes, y a veces se refiere incluso a grandes efectos de sesgos extremos. Los análisis continuos sobre las prácticas y los resultados de la investigación pueden ofrecer actualizaciones oportunas sobre el estado de la investigación y sus sesgos, ya que pueden cambiar notablemente con el tiempo. La metainvestigación se debe considerar como parte de la investigación, no separada de ella, en su evolución concurrente.

Encuesta de evaluación de la evidencia subjetiva en los estudios con múltiples analistas.*(Subjective evidence evaluation survey for many-analysts studies)*

Sarafoglou A, Hoogeveen S, van den Bergh D, et al.

Soc Open Sci. 2024;24;11(7):240125. doi: 10.1098/rsos.240125. PMID: 39050728; PMCID: PMC11265885.<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11265885/> (de libre acceso en inglés)Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos y Ética* 2025; 28 (1)**Resumen**

Los estudios con múltiples analistas exploran qué tan bien una afirmación empírica resiste plausibles análisis alternativos de la misma base de datos por parte de múltiples equipos de análisis independientes. Las conclusiones de estos estudios generalmente se basan en una única métrica de resultado (por ejemplo, el tamaño del efecto), que proporciona cada equipo de análisis. Si bien aporta información sobre el rango de efectos plausibles en una misma base de datos, el que cada equipo proporcione un único tamaño del efecto

es suficiente para tener una comprensión completa y matizada de cómo las opciones de análisis se relacionan con el resultado.

Utilizamos la técnica de consenso Delphi para recopilar los aportes de 37 expertos y desarrollar una encuesta de evaluación de evidencia subjetiva (SEES) con 18 ítems, para valorar cómo cada equipo de análisis ve la idoneidad metodológica del diseño de investigación y la validez de la evidencia para responder a esa hipótesis. Ilustramos la utilidad de la SEES para proporcionar una evaluación de la evidencia más rica con datos piloto de un estudio previo con múltiples analistas.

Evaluación de las revisiones generales sobre vacunas (Appraisal of umbrella reviews on vaccines).

Bellomo RK, Ioannidis JPA.

Commun Med 2024;4, 250 <https://doi.org/10.1038/s43856-024-00679-5> x integridad de la ciencia<https://www.nature.com/articles/s43856-024-00679-5#citeas> (de libre acceso en inglés)Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos y Ética* 2025; 28 (1)

Tags: ventajas de las revisiones generales de vacunas, desventajas de las revisiones generales de vacinas

análisis de las revisiones generales publicadas sobre la investigación de vacunas.

Resumen

Las revisiones generales (*umbrella reviews*) son revisiones sistemáticas de todas las revisiones sistemáticas sobre una cuestión determinada y pueden proporcionar una mejor perspectiva de la evidencia disponible en ese momento sobre temas de investigación amplios. Dada la importancia y las posibles consecuencias de los conocimientos derivados de las revisiones generales, es fundamental garantizar la precisión y la exhaustividad de los informes, así como el rigor metodológico de estos artículos.

Las vacunas son esenciales para prevenir enfermedades y promover la salud pública. La literatura científica sobre vacunas crece rápidamente, a medida que los investigadores trabajan por mejorar las vacunas existentes y desarrollar otras nuevas. Ya se han publicado más de medio millón de artículos científicos sobre vacunas, incluyendo varios miles de revisiones sistemáticas que tienen como objetivo evaluar y resumir esta literatura creciente. Sin embargo, como las revisiones sistemáticas publicadas solo pueden cubrir una pequeña proporción de la literatura, es importante proporcionar también síntesis de evidencia de alto nivel y analizar otras mejoras que podrían realizarse para integrar la evidencia existente sobre las vacunas.

Aquí, presentamos el potencial y las limitaciones de estas herramientas de síntesis de evidencia en evolución mediante el

Ampliación de los ensayos clínicos en asma mediante tecnología digital, diseños descentralizados y criterios de valoración centrados en el paciente: oportunidades y desafíos (Augmenting clinical trials in asthma through digital technology, decentralised designs, and person-centric endpoints: opportunities and challenges)

van Boven, Job F M et al.

The Lancet Respiratory Medicine, 2024 Dec 5:S2213-2600(24)00327-8. doi: 10.1016/S2213-2600(24)00327-8. Epub ahead of print. PMID: 39647486.[https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(24\)00327-8/abstract?rss=yes](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(24)00327-8/abstract?rss=yes)Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos y Ética* 2025; 28 (1)

Tags: ensayos clínicos en pacientes con asma, ensayos clínicos y dispositivos portátiles

ofrecen la oportunidad de avanzar hacia los ensayos clínicos descentralizados, que se realizan parcial o totalmente fuera del entorno clásico de ensayos clínicos y se caracterizan por la recolección y el monitoreo remoto de datos. Este enfoque para evaluar intervenciones clínicas, farmacológicas o conductuales podría facilitar el reclutamiento de poblaciones de estudio inclusivas y generalizables, mejorar la personalización y la sostenibilidad, reducir los costos de investigación y acelerar el cronograma para la comercialización de nuevos tratamientos para el asma.

Resumen

Las tecnologías digitales (por ejemplo, inhaladores inteligentes, dispositivos portátiles o *wearables* y sensores), permiten recabar datos de forma remota, objetiva, granular y no invasiva, por lo que resultan atractivas para utilizarlas en investigaciones que evalúen intervenciones en enfermedades de las vías respiratorias con trayectorias variables, como el asma. Estas tecnologías

Esta visión personal analiza la aplicación de tecnologías digitales y criterios de valoración en los ensayos; el concepto de diseños híbridos y descentralizados; describe un ensayo completamente descentralizado en asma y explora las fortalezas, debilidades, oportunidades y amenazas con respecto a su implementación desde los puntos de vista del médico, el paciente experto, los de bajos recursos y el regulador.

Mensajes clave

- Las tecnologías digitales ofrecen oportunidades únicas para capturar datos granulares y objetivos en tiempo real, y pueden acelerar y transformar la forma en que se realizan los ensayos clínicos, desde el diseño del estudio hasta la medición y el seguimiento de los criterios de valoración del ensayo
- El asma es una enfermedad heterogénea y variable, lo que la hace ideal para que las tecnologías digitales amplíen los procesos clásicos de los ensayos clínicos
- Las tecnologías digitales podrían facilitar los ensayos habilitados digitalmente, incluyendo los ensayos clínicos

descentralizados que ofrecen oportunidades para reducir los inconvenientes para los pacientes; mejorar la diversidad en el reclutamiento; apoyar una mejor selección de pacientes; incorporar el enriquecimiento del ensayo; y obtener una recopilación de datos más granular, lo que permite hacer una dosificación personalizada, aporta beneficios económicos y de sostenibilidad, y ofrece la oportunidad de incluir nuevos criterios de valoración en el ensayo.

- Siguen existiendo desafíos en torno a los pasos necesarios para garantizar la privacidad de los datos, la gobernanza del estudio, la supervisión de la seguridad, evitar nuevos sesgos no deseados, la alfabetización digital y otras desigualdades de acceso, en particular en países de ingresos bajos y medianos, que podrían reflejar la participación de los pacientes y afectar la calidad del ensayo.
- Se debe priorizar el uso de tecnologías digitales en ensayos clínicos para aprovechar al máximo las oportunidades únicas que ofrecen estas tecnologías para mejorar los resultados del asma.

Conferencia Edridge Green 2022: desmitificando los ensayos clínicos y las aprobaciones regulatorias en el desarrollo de fármacos. (*Edridge Green Lecture 2022—demythifying clinical trials and regulatory approvals in drug development*).

Chong V.

Eye (2024). <https://doi.org/10.1038/s41433-024-03520-4> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos y Ética* 2025; 28 (1)

Tags: ensayos clínicos en oftalmología, DMAE, atrofia geográfica de la retina,

Resumen

Este artículo ofrece una descripción general completa del diseño de ensayos clínicos y las vías regulatorias esenciales para el desarrollo de fármacos, específicamente en el contexto de las enfermedades de la retina. Los conceptos clave incluyen la estructura del ensayo, los criterios de valoración de eficacia y seguridad, y las expectativas regulatorias de agencias como la FDA. Profundiza en los avances regulatorios recientes, como la inclusión de la visión de baja luminancia como criterio de valoración secundario y analiza estudios de casos de ensayos en pacientes con degeneración macular relacionada con la edad (DMAE).

Se analizan las aprobaciones de fármacos clave para la retina, como ranibizumab y aflibercept, tratamientos para la DMAE y el edema macular diabético, destacando criterios como la ganancia/pérdida de 15 letras en la agudeza visual como criterios de valoración de eficacia clínicamente significativos y aprobables.

Los conocimientos sobre los ensayos de atrofia geográfica (AG) y retinopatía diabética muestran un panorama en evolución, donde los criterios de valoración anatómicos y los nuevos fármacos aportan nuevos desafíos y oportunidades. También se destaca la importancia de la colaboración entre la academia y la industria, citando ejemplos de desarrollo de terapias génicas y mediciones innovadoras para usar como criterios de valoración, como la Prueba de Movilidad Multiluminancia (*Multi-Luminance Mobility Test*) para distrofias de retina.

El objetivo general de esta conferencia fue desmitificar el proceso que abarca desde el diseño de ensayos clínicos hasta la aprobación regulatoria de medicamentos para que los médicos comprendan estas complejidades. En particular, es importante comprender las razones detrás de la selección del diseño del ensayo, los criterios de inclusión y exclusión, los criterios de valoración de eficacia primarios y secundarios y de seguridad. Desde que concluyó esta conferencia, ha habido cambios importantes en este campo, incluyendo nuevas guías de la FDA, así como lecciones aprendidas de las aprobaciones recientes de medicamentos que se incluyen en este manuscrito.

Selección de la Herramienta de Evaluación de Depresión Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)*(Selection for the Patient Health Questionnaire-9 Depression Screening Tool).*

Levis B, Bhandari PM, Neupane D, et al. Data-Driven Cutoff

JAMA Netw Open. 2024;7(11):e2429630. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.29630<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2826730> (de libre acceso en inglés)Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos y Ética* 2025; 28 (1)**Tags:** puntos de corte en PHQ 9, ensayos clínicos en salud mental**Puntos clave****Pregunta:** La selección de umbrales de corte óptimos utilizando los datos de los estudios de precisión de la detección del Cuestionario de salud del paciente-9 (PHQ-9) ¿genera puntuaciones de corte que divergen de la puntuación de corte a nivel poblacional y exagera la precisión?**Pregunta:** ¿La selección del punto de corte óptimo basado en datos en los estudios de precisión del tamizaje con el Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9), genera puntos de corte que difieren del punto de corte a nivel poblacional y sobrestiman la precisión?**Hallazgos:** En este estudio transversal de 100 estudios primarios que incluyeron a 44.503 participantes, se identificaron puntuaciones óptimas del PHQ-9 que eran diferentes a la puntuación de corte óptima a nivel poblacional, y se sobreestimó la precisión de detección del PHQ-9. A medida que aumentó el tamaño de la muestra, la sobrestimación de la sensibilidad disminuyó, mientras que la especificidad se mantuvo dentro de 1 punto porcentual.**Significado:** Los hallazgos de este estudio sugieren que los usuarios de evidencia para la precisión diagnóstica deben evaluar los estudios de precisión con cautela y asegurarse de que las recomendaciones de punto de corte estén basadas en investigaciones adecuadas con suficiente poder estadístico o en metaanálisis bien realizados.**Resumen****Importancia:** Los estudios de precisión de pruebas a menudo utilizan bases de datos pequeñas para seleccionar simultáneamente una puntuación de corte óptima que maximice la precisión de la prueba y genere estimaciones de precisión.**Objetivo:** Evaluar hasta qué punto el uso de métodos basados en datos para seleccionar simultáneamente un puntaje de corte óptimo para el PHQ-9 y estimar la precisión produce (1) puntajes de corte óptimos que difieren del puntaje de corte óptimo a nivel poblacional y (2) estimaciones de precisión sesgadas.**Diseño, entorno y participantes:** Este estudio utilizó datos transversales de un metaanálisis que utilizó datos de participantes individuales (IPDMA) sobre la precisión de

detección del PHQ-9 para representar una población hipotética. Los estudios en la base de datos IPDMA compararon los puntajes del PHQ-9 de los participantes con una clasificación de depresión mayor. De la población IPDMA, se volvieron a muestrear 1.000 estudios de 100, 200, 500 y 1.000 participantes cada uno.

Principales resultados y medidas: Para la población completa del IPDMA y cada estudio simulado, se seleccionó un puntaje de corte óptimo maximizando el índice de Youden. Las estimaciones de precisión para los puntajes de corte óptimos en los estudios simulados se compararon con la precisión en la población completa.**Resultados:** La base de datos IPDMA incluyó 100 estudios primarios con 44.503 participantes (4.541 [10 %] casos de depresión mayor). El punto de corte óptimo a nivel poblacional fue de 8 o más. Las puntuaciones de corte óptimas en estudios simulados variaron de 2 o más a 21 o más en muestras de 100 participantes y de 5 o más a 11 o más en muestras de 1.000 participantes. El porcentaje de estudios simulados que identificaron la verdadera puntuación de corte óptima de 8 o más fue del 17 % para muestras de 100 participantes y del 33 % para muestras de 1.000 participantes.

En comparación con las estimaciones para una puntuación de corte de 8 o más en la población, la sensibilidad se sobreestimó en 6,4 (IC del 95 %, 5,7-7,1) puntos porcentuales en muestras de 100 participantes, 4,9 (IC del 95 %, 4,3-5,5) puntos porcentuales en muestras de 200 participantes, 2,2 (IC del 95 %, 1,8-2,6) puntos porcentuales en muestras de 500 participantes y 1,8 (IC del 95 %, 1,5-2,1) puntos porcentuales en muestras de 1.000 participantes. La especificidad estuvo dentro de 1 punto porcentual en todos los tamaños de muestra.

Conclusiones y relevancia: Este estudio de datos transversales encontró que las puntuaciones de corte óptimas y las estimaciones de precisión diferían sustancialmente de los valores en la población cuando se utilizaron métodos basados en datos para identificar simultáneamente una puntuación de corte óptima y estimar la precisión. Los usuarios de evidencia de precisión diagnóstica deben evaluar los estudios de precisión con cautela y asegurarse de que las recomendaciones de puntajes de corte se basen en investigaciones con poder estadístico adecuado o en metaanálisis bien realizados.**Ensayo Walgreens: farmacias minoristas como motor de ensayos clínicos descentralizados en EE UU**

Salud y Fármacos,

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (1)**Tags:** farmacias minoristas EE UU, ensayos clínicos descentralizados, farmacias comunitarias para impulsar ensayos clínicos

Kate Ruder, en su artículo para la revista JAMA, analiza el ensayo clínico que se realiza en las farmacias Walgreens para

determinar si las farmacias comunitarias contribuyen a ampliar el acceso de pacientes que no suelen estar representados en los ensayos clínicos (como minorías étnicas), agilizar el reclutamiento y optimizar los resultados. A continuación, se presenta un resumen sobre los objetivos y la ejecución de este estudio [1].

El estudio Walgreens nació para impulsar los ensayos clínicos descentralizados, para facilitar las brechas de inscripción y recopilación de los datos y las muestras de manera eficaz en farmacias o hogares. Este estudio también pretende evaluar la capacidad de las farmacias comunitarias para reclutar a una población diversa de participantes, aprovechando que las farmacias tienen acceso directo a sus clientes.

En octubre de 2024, este estudio comenzó a reclutar al primero de 3.600 participantes en un estudio de la vacuna covid-19 en 20 tiendas físicas en ocho estados como parte de un contrato de US\$25 millones otorgado por BARDA (*Biomedical Advanced Research and Development Authority*, por sus siglas en inglés), una división de la Administración de Preparación y Respuesta Estratégica (*Administration for Strategic Preparedness and Response* o ASPR, por sus siglas en inglés) del Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE UU. Este estudio se suma a una alianza de 5 años y US\$100 millones entre BARDA y Walgreens para impulsar los ensayos clínicos descentralizados.

Allucent, una empresa de investigación en salud, realizará un estudio complementario totalmente remoto sobre la vacuna contra la covid-19 en 4.000 hogares, también financiado por BARDA. Ambos ensayos, estudiarán las respuestas inmunitarias a las vacunas contra la covid-19 y evaluarán si los ensayos clínicos descentralizados mejoran las brechas de inscripción y pueden recopilar datos y muestras de manera eficaz en farmacias o hogares.

El personal de la farmacia no participará directamente en el estudio. Los coordinadores de investigación desplegados en las farmacias participantes inscribirán a los compradores que reciban una vacuna covid-19, desde este momento hasta la próxima primavera. Los participantes proporcionarán muestras de sangre durante cinco visitas a la farmacia a lo largo de un año y recibirán hasta US\$275 en compensación por participar en el estudio. Los investigadores evaluarán el desempeño de la vacuna comparando los anticuerpos séricos de los participantes contra cualquier infección de covid-19 que notifiquen durante el estudio de un año de duración. Los participantes completarán cuestionarios semanales a través de una plataforma web o una aplicación para teléfonos inteligentes y recibirán pruebas moleculares en la farmacia para confirmar las infecciones.

De esta manera se proyectan los ensayos clínicos como una nueva y atractiva fuente de ingresos para los minoristas. Walgreens, la segunda farmacia minorista más grande de los EEUU, en términos de ingresos por medicamentos de venta con receta, lanzó su negocio de ensayos clínicos descentralizados en 2022, siendo estos financiados principalmente por la industria. Otras farmacias minoristas como CVS, Kroger y Walmart han establecido negocios similares.

Los estudios de farmacia son solo una parte de un esfuerzo mayor para que los ensayos se realicen fuera de los entornos

tradicionales. Un análisis reciente de estudios publicados en ClinicalTrials.gov sugiere que el primer ensayo clínico descentralizado puede haber sido un estudio de casos y controles de 1998 sobre trombólisis administrada por paramédicos en ambulancias para pacientes que experimentaban un infarto agudo de miocardio [2]. Los ensayos con componentes descentralizados aumentaron gradualmente a partir de allí, pero despegaron durante la pandemia de covid-19. Desde 2020, se han realizado más de 500 ensayos totalmente descentralizados o híbridos al año, según el análisis.

Más allá de los objetivos principales de aumentar el acceso y diversificar las poblaciones de participantes, los investigadores y los patrocinadores esperan que los ensayos clínicos descentralizados puedan ayudar a retener a más participantes y reducir los costos del estudio, al tiempo que ofrecen una valiosa recopilación de datos de la práctica clínica.

Es importante resaltar que a medida que los ensayos descentralizados ganan fuerza, sea en farmacias o en los hogares, se debe tener especial cuidado para proteger la seguridad y la privacidad de los participantes. Tal como detalla la guía final emitida por la FDA sobre ensayos clínicos descentralizados, la capacitación adecuada, la supervisión, la evaluación y gestión de riesgos iniciales y continuos serán clave para implementar estos estudios con éxito. Los sistemas electrónicos también deben garantizar la confiabilidad, seguridad, privacidad y confidencialidad de los datos.

Por último, el artículo afirma que es clave abordar las barreras socioeconómicas y motivar la participación en ensayos clínicos, recordando que los investigadores deben ser transparentes sobre la recopilación y uso de datos, además de comunicar los resultados de forma inclusiva. También se advierte que los ensayos descentralizados pueden trasladar la carga del estudio a médicos, coordinadores o pacientes, quienes podrían requerir capacitación y apoyo adicionales.

Referencia

1. Ruder K. US Government Turns to Retail Pharmacies to Improve Representation in Clinical Trials. *JAMA*. 7 de enero de 2025;333(1):7.
2. Park J, Huh KY, Chung WK, Yu KS. The landscape of decentralized clinical trials (DCTs): focusing on the FDA and EMA guidance. *Transl Clin Pharmacol*. 2024 Mar;32(1):41-51. <https://doi.org/10.12793/tcp.2024.32.e2>

Nota de Salud y Fármacos: Hay evidencia de que la población que participa en los ensayos clínicos no es representativa de la población que eventualmente consumirá esos tratamientos. Dicho esto, y teniendo en cuenta que solo alrededor del 10% de los medicamentos que se testan en humanos acaban siendo aprobados por las agencias reguladoras, y de los que son aprobados solo un 10-12% son superiores a tratamientos existentes (con grandes variaciones según las áreas terapéuticas), SyF considera que antes de promocionar la participación en los ensayos clínicos hay que mejorar la forma en que se investigan los nuevos tratamientos. En este momento, hay muy pocos participantes en ensayos clínicos que reciben un tratamiento superior al que recibirían en la atención habitual, y muchos corren riesgos y soportan inconvenientes innecesariamente.

Un comentario de JAMA destaca la necesidad de mecanismos de vigilancia virtual en ensayos clínicos descentralizados (JAMA Commentary Highlights Need for Virtual Vigilance in Decentralized Clinical Trials)

Adrian Hernandez and Chris Lindsell

Rethinking clinical trials, 21 de noviembre de 2024

<https://rethinkingclinicaltrials.org/news/november-21-2024-jama-commentary-highlights-need-for-virtual-vigilance-in-decentralized-clinical-trials/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos y Ética* 2025; 28 (1)

En un artículo publicado en línea en JAMA Viewpoint [1], los coautores Adrian Hernandez y Chris Lindsell advierten que, si bien el uso de ensayos descentralizados genera eficiencias significativas, existen amenazas importantes a la validez de estos ensayos que no se reflejan en las prácticas tradicionales de monitoreo y supervisión.

En un ensayo clínico descentralizado, algunas o todas las actividades relacionadas con el ensayo se llevan a cabo en lugares que no son el sitio del ensayo, lo que puede resultar en menos viajes, menos inversión de tiempo y una reducción de la carga para los pacientes. Sin embargo, estos ensayos pueden presentar riesgos relacionados con:

- verificar la identidad del participante. Al realizar un ensayo de forma remota, se debe tener cuidado en garantizar que sea el participante inscrito el que proporcione la información a través del portal de datos que se utilice y que no se ingrese información falsificada o inventada. Los participantes y el personal nunca pueden interactuar cara a cara, por lo tanto, la identidad del participante debe volver a confirmarse en cada interacción
- entregar el producto en investigación al participante. Cuando el producto se envía por correo directamente a un paciente, garantizar la cadena de custodia de un producto plantea desafíos, ya que los envíos pueden perderse en el camino, los mensajeros pueden negarse a entregar directamente a las direcciones de los participantes en entornos extremadamente rurales o urbanos, y los participantes pueden rechazar la entrega del producto o devolver la intervención. La dependencia de apartados de correos también puede complicar la entrega, y la ambigüedad en las pautas regulatorias actuales puede limitar la prescripción de agentes en investigación a través de las fronteras estatales. En consecuencia, los investigadores deben considerar el proceso por el cual los materiales llegan a los participantes como de alto riesgo y monitorear según sea necesario. Los investigadores necesitan tener un mecanismo para confirmar que los participantes pueden recibir y reciben el producto y se adhieren a los protocolos del ensayo.
- minimizar los retrasos entre la entrada de datos de los participantes e identificar la necesidad de tomar medidas para garantizar la seguridad y la adherencia, incluyendo la adherencia al tratamiento y a las mediciones de resultados. La biometría, la tecnología de video y la telemedicina se pueden utilizar para confirmar la identidad del participante y observar directamente una tarea o actividad. Para garantizar la seguridad de los pacientes, los investigadores deben controlar en tiempo real los datos ingresados de forma remota y deben actuar en consecuencia de manera adecuada, no simplemente agregarlos a una base de datos.

Rethinking patient monitoring and trial procedures for decentralized clinical trials to ensure the *right patient* receives the *right intervention* resulting in the *right data* and *right responses* in case of adverse events



"Teniendo en cuenta estos riesgos para la integridad, y en consonancia con los principios de uso de elementos descentralizados y un seguimiento proporcional al riesgo, proponemos que [los ensayos descentralizados] enmarquen su seguimiento y supervisión para garantizar que el paciente adecuado reciba la intervención adecuada, aporte los datos adecuados y que se dé la respuesta adecuada ante eventos adversos o incumplimiento", escribieron los autores.

Este trabajo se basó en la sesión del 23 de febrero de 2024 del seminario web Rethinking Clinical Trials Grand Rounds del NIH Pragmatic Trials Collaboratory, <https://rethinkingclinicaltrials.org/news/grand-rounds-february-23-2024-virtual-vigilance-monitoring-of-decentralized-clinical-trials-adrian-hernandez-md-christopher-j-lindsell-phd/>

Referencia

1. Hernandez AF, Lindsell CJ. Ensuring Virtual Vigilance in Decentralized Clinical Trials. *JAMA*. 2025 Jan 14;333(2):119-120. doi: 10.1001/jama.2024.22640. PMID: 39565601.