

# **Boletín Fármacos: *Ensayos Clínicos***

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

**Publicado por**  
*Salud y Fármacos*



**Volumen 23, número 3, agosto 2020**



**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

Claudio Lorenzo, Brasil  
Jan Helge Solbakk, Noruega  
Jaime Escobar, Colombia

#### Asesores en Ensayos Clínicos

Juan Erviti, España  
Gianni Tognoni, Italia  
Emma Verástegui, México  
Claude Verges, Panamá

#### Asesor en Publicidad y Promoción

Adriane Fugh-Berman

#### Corresponsales

Rafaela Sierra, Centro América  
StevenOrozco Arcila, Colombia  
Raquel Abrantes, Brasil

#### Webmaster

People Walking

#### Equipo de Traductores

Núria Homedes, EE UU  
Enrique Muñoz Soler, España  
Antonio Ugalde, EE.UU.  
María Cristina Latorre  
Amdrea Carolina Reyes Rojas

#### Editores Asociados

Corina Bontempo Duca de Freitas, Brasil  
Albin Chaves, Costa Rica  
Hernán Collado, Costa Rica  
Francisco Debesa García, Cuba  
Anahí Dresser, México  
José Humberto Duque, Colombia  
Albert Figueras, España  
Sergio Gonorazky, Argentina  
Alejandro Goyret, Uruguay  
Eduardo Hernández, México  
Luis Justo, Argentina  
Óscar Lanza, Bolivia  
René Leyva, México  
Duilio Fuentes, Perú  
Benito Marchand, Ecuador  
Gabriela Minaya, Perú  
Bruno Schlemper Junior, Brasil  
Xavier Seuba, España  
Federico Tobar, Panamá  
Francisco Rossi, Colombia

**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 a Antonio Ugalde, 1808 Gelnciff Dr Austin Tx 78704, EE.UU. Teléfono: (202) 9999 079

## Índice

*Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2020; 23(3)*

---

### Investigaciones

---

Malgasto en la investigación de Covid -19 Paul P Glasziou, Sharon Sanders, Tammy Hoffmann	1
Características de los ensayos clínicos registrados que evalúan terapias para Covid-19. Estudio transversal Mehta HB, Ehrhardt S, Moore TJ, et al	2
Limitaciones principales de los ensayos clínicos que la FDA utiliza para aprobar los medicamentos oncológicos Hilal T, Gonzalez-Velez M, Prasad V	3
Análisis de la concordancia médico-paciente en la comprensión de los planes de tratamiento con quimioterapia de los pacientes con cáncer Almalki H, Absi A, Alghamdi A et al	4
Más de la mitad de los ensayos Covid que se hacen en Europa podrían no publicar nunca sus resultados Till Bruckner	5
Los pacientes con cáncer ¿están mejor si participan en ensayos clínicos? Un estudio de métodos mixtos Nielsen ZE, Eriksson S, Schram Harsløf LB et al	7
Variación en los costos estimados de los ensayos pivotaes que demuestran beneficios clínicos y respaldan la aprobación de nuevas terapias en EE UU, 2015-2017: un estudio transversal Moore RJ, Heyward J, Anderson G, Alexander CG	7
Preguntas éticas en torno al experimento histórico sobre el Parkinson Sharon Begley	8
Prevalencia de multiplicidad y de ajustes estadísticos en los ensayos clínicos cardiovasculares aleatorizados en los artículos publicados en las principales revistas médicas Muhammad Shahzeb Khan, Maaz Shah Khan, Zunaira Navid Ansari, et al	10
Registro prospectivo e informe del número del ensayo en los ensayos clínicos aleatorizados: estudio transversal global de la adopción de las recomendaciones de ICMJE y la Declaración de Helsinki Al-Durra M, Nolan RP, Seto E, Cafazzo JA	11
Papel de los profesionales de la salud en el diseño, obtención y entendimiento del consentimiento informado: Una revisión. Camargo A et al.	12
Aplicación de los fundamentos del alfabetismo en salud en el consentimiento informado Cordeiro MD, Sampaio HADC.	12
Variabilidad en los métodos para notificar toxicidad en los ensayos de fase temprana de los tratamientos contra el cáncer de pulmón en los trabajos presentados en las conferencias de oncología Simons EA, Smith DE, Gao D, Camidge DR.	12
Análisis sobre ensayos de farmacología clínica en pediatría, en comparación con ensayos de farmacología clínica en adultos, en Argentina Traversi L, Bolanos R	13
España. La investigación clínica en España Salud por Derecho, junio 2020	13

---

### Entrevistas

---

El peligro de acelerar los ensayos clínicos durante la pandemia de coronavirus	14
--	----

---

### Ensayos Clínicos y Ética

---

Gilead ¿acaba de bajar el listón para los ensayos pivotaes de remdesivir para Covid-19? Los cambios en las medidas de impacto y la ampliación del tamaño de los ensayos suscitan temores y esperanzas en los analistas	16
LA VACUNA. Hay que impedir que se comercialice y quede sujeta a la capacidad de pago del que la necesita	17
Voluntarios para infectarse: el reto para acelerar la vacuna del coronavirus	19
Los ensayos de provocación ¿nos aportarían más rápidamente una vacuna segura contra el coronavirus?	21
El plasma de convaleciente y el Covid	22
Schumer pide a la Administración de Veteranos que explique el uso de medicamentos no probados en los veteranos de guerra	24

<b>Comités de Ética</b>	
Agencias reguladoras africanas, comités de ética para acelerar las revisiones de los ensayos clínicos Covid-19	25
Carta de senadores del Congreso Federal de Estados Unidos a la oficina que audita los programas del estado para que evalúen a los Comités de Ética Comerciales	26
Advarra compra IRBco	28
<hr/>	
<b>Regulación, Registro y Disseminación de Resultados</b>	
Carta abierta a la Agencia Europea de Medicamentos: Todos los datos de ensayos clínicos sobre medicamentos y vacunas Covid-19 deben publicarse el día que se otorga el permiso de comercialización	28
<hr/>	
<b>Reclutamiento, Consentimiento Informado y Perspectivas de los Pacientes</b>	
Una nueva investigación muestra que hay no adherencia intencional en los ensayos clínicos	29
Conejillo de Indias para la vacuna contra el Covid	30
<hr/>	
<b>Gestión de los Ensayos Clínicos, Metodología, Costos y Conflictos de Interés</b>	
La etiqueta de remdesivir induce a errores	32
Pagado para demostrar que los medicamentos funcionan: por qué los ensayos clínicos "enmascarados" de nuevos medicamentos son mucho menos ciegos de lo que deberían ser	33
<hr/>	

## Investigaciones

### Malgasto en la investigación de Covid -19 (*Waste in covid-19 research*)

Paul P Glasziou, Sharon Sanders, Tammy Hoffmann

BMJ 2020;369:m1847

<https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1847> (Published 12 May 2020)

Traducido por Salud y Fármacos

Etiquetas: Covid, pandemia, ensayos clínicos, métodos de investigación, malgasto, preimpresiones, medios de comunicación, sesgo

Un diluvio de investigación de baja calidad está sabotando la posibilidad de dar una respuesta efectiva, basada en evidencia

El mundo de la investigación clínica está respondiendo a la pandemia Covid-19 a una velocidad impresionante. Se ha producido una vorágine de investigación global, con consecuencias mixtas. Entre los aspectos positivos se incluye el que muchos de los estudios Covid-19 son de acceso abierto, hay mayor colaboración, se ha acelerado el proceso de revisión de los nuevos estudios clínicos por parte de las agencias de gobierno y por los comités de ética, y se ha ampliado el uso de las preimpresiones. Pero también se han evidenciado muchos problemas. Antes de la pandemia, se estimó que hasta el 85% de la investigación se desperdiciaba porque no respondía a la pregunta adecuada, el diseño del estudio era deficiente, había ineficiencias en la regulación y en la implementación, y los resultados, o se informaban mal o no se informaban [1]. Muchos de estos problemas se han amplificado en la investigación de Covid-19, por las presiones de tiempo y porque la infraestructura de investigación es inadecuada.

#### Ensayos

Desde que comenzó la pandemia, se ha registrado un número extraordinario de ensayos relacionados con el Covid-19. El registro de la Biblioteca Nacional de Medicina, ClinicalTrials.gov, enumera 1.087 estudios de Covid-19, y aunque algunos proporcionarán información útil, muchos son demasiado pequeños y están mal diseñados para ser útiles, por lo que solo contribuirán a añadir confusión alrededor del Covid-19. Por ejemplo, hay 145 ensayos registrados de hidroxiquina, y 32 tienen un tamaño de muestra  $\leq 100$ , 10 no tienen grupo control y 12 son comparativos, pero no aleatorios. Las medidas de resultado varían ampliamente, y solo 50 parecen ser multicéntricos. Sorprendentemente, el registro solo incluye el protocolo de un estudio, y analizando simplemente los pocos detalles que se incluyen en el registro se observan cambios injustificados en las medidas de impacto [2].

El desequilibrio en los temas de los ensayos es preocupante, en particular por la escasez de ensayos que estudian intervenciones no farmacológicas. A pesar de que las intervenciones no farmacológicas son el pilar de la estrategia que se está utilizando de mitigación [3], en ClinicalTrials.gov solo pudimos encontrar dos ensayos de máscaras y ninguno que examinara el distanciamiento social, el efecto de la cuarentena o la adherencia a las recomendaciones, la higiene de las manos u otras intervenciones no farmacológicas. Los fondos de investigación para Covid-19 reflejan este lamentable desequilibrio. Una búsqueda en Covid-19 Research Project Tracker, una base actualizada de datos de proyectos financiados para estudiar Covid-19, no encontró casi ninguna investigación primaria sobre

los efectos de las intervenciones no farmacológicas en la transmisibilidad, en comparación con cientos de proyectos de intervención farmacológica por un valor de al menos US\$74 millones (£ 60 millones; 67 millones de euros) [4].

#### Preimpresiones

Las preimpresiones han permitido acceder tempranamente a los resultados de los estudios, y esto es muy valioso. Las publicaciones en MedRxiv han aumentado más de 400% (de 586 durante las últimas 15 semanas de 2019 a 2.572 durante las primeras 15 semanas de 2020), mientras que los accesos y descargas se han multiplicado por 100 [5]. Sin embargo, muchas de las preimpresiones no informan adecuadamente. Al revisar sistemáticamente la proporción de casos Covid-19 asintomáticos, encontramos que el marco muestral de la mayoría de los estudios no estaba claro, los casos faltantes no estaban documentados y no se había definido el término “asintomático”. También identificamos desacuerdos entre el texto y los cuadros. Muchos de estos problemas podrían corregirse antes de la publicación final (que no siempre se produce), pero los informes deficientes están complicando la evaluación y síntesis de las investigaciones que se están realizando.

El acceso a las preimpresiones también ha provocado una difusión irresponsable, ya que los medios de comunicación hacen eco a estudios defectuosos. La preimpresión del primer estudio de hidroxiquina que se informó el 20 de marzo de 2020, un estudio no aleatorio con 46 pacientes y análisis inapropiados se ha citado 520 veces [6], mientras que un ensayo aleatorio más grande de hidroxiquina publicado el 14 de abril en MedRxiv que no mostró beneficios ha recibido mucha menos atención [7]. La atención desequilibrada de los medios al primer estudio ha desencadenado una ola de investigación que probablemente sea en gran medida innecesaria o esté mal dirigida: desde el 20 de marzo se han registrado 135 estudios con hidroxiquina en ClinicalTrials.gov.

#### Malgasto y duplicación

Es importante reproducir algunos estudios, pero la duplicación innecesaria de estudios es un desperdicio. Un ejemplo es el gran número de ensayos registrados que evalúan a la hidroxiquina, pero también hay malgasto en otros tipos de investigación. Se han hecho, en paralelo, al menos cinco revisiones sistemáticas sobre máscaras faciales para las personas que residen en la comunidad [8-12].

La infraestructura existente de investigación es inadecuada para permitir que haya colaboración y comunicación, y las grietas del sistema se han hecho más evidentes por el ritmo y el volumen de la investigación Covid-19. Para la mayoría de tipos de estudios no hay registros. Cuando a nivel mundial hay gran interés por investigar una enfermedad, sería muy importante contar con un portal centralizado y accesible (alojado por la Organización

Mundial de la Salud, por ejemplo) que albergue toda la investigación y los esfuerzos de síntesis que se están realizando.

Se han establecido varias colaboraciones importantes para investigar el Covid -19. Quizás lo más importante es que la Coalición para las Innovaciones en la Preparación para Epidemias (CEPI), que ya contaba con mecanismos de financiación y coordinación para las vacunas, está desarrollando y probando ocho candidatas a vacunas en paralelo. Del mismo modo, la infraestructura de ensayos multicéntricos del Reino Unido ha permitido la implementación del ensayo RECUPERACIÓN, donde se testan cuatro tratamientos Covid-19; y en menos de dos meses ha reclutado a más de 9.000 pacientes en 173 centros [13]. Pero hay pocos ejemplos de este tipo, y ha faltado coordinación en muchas áreas importantes para la investigación de pandemias. Dado el riesgo de que una vacuna sea ineficaz, parcialmente efectiva o se atrase, existe la necesidad urgente de tener un equipo similar a CEPI que pueda coordinar y apoyar la investigación desatendida de intervenciones no farmacológicas como distanciamiento, higiene de manos, máscaras, rastreo, y modificaciones ambientales, que hasta ahora han sido el único medio efectivo de control.

Este malgasto masivo en la investigación no es nuevo, pero se ha visto exacerbado por el interés que ha despertado la pandemia en investigar. La mala calidad de la investigación de Covid-19 tiene que abordarse inmediatamente, otros problemas son de largo plazo, y ciertamente hay que resolverlos antes de la próxima pandemia.

#### Notas al pie de página

Conflicto de intereses: hemos leído y entendido la política de BMJ sobre declaración de intereses y no tenemos intereses relevantes que declarar.

#### Referencias

- Chalmers I, Glasziou P. Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. *Lancet* 2009;374:86-9. doi:10.1016/S0140-6736(09)60329-9 pmid:19525005
- ClinicalTrials.gov. History of changes for study: NCT04280705, 1 May 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT04280705?A=10&B=15&C=Side-by-Side#StudyPageTop>.
- Hoffmann T, Glasziou P. What if the vaccine or drugs don't save us? Plan B for coronavirus means research on alternatives is urgently needed. *The Conversation*, 21 Apr 2020. <https://theconversation.com/what-if-the-vaccine-or-drugs-dont-save-us-plan-b-for-coronavirus-means-research-on-alternatives-is-urgently-needed-136833>.
- UK Collaborative on Development Research, Global Research Collaboration for Infectious Disease Preparedness. COVID-19 research project tracker. 1 May 2020 <https://www.ukcdr.org.uk/funding-landscape/covid-19-research-project-tracker/>.
- Yan W. Coronavirus tests science's need for speed limits. *New York Times* 2020 Apr 14. <https://www.nytimes.com/2020/04/14/science/coronavirus-disinformation.html>.
- Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020;105949. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949 pmid:32205204
- Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients with covid-19: an open-label, randomized, controlled trial. *medRxiv* 2020.04.10.20060558 [Preprint]. doi:10.1101/2020.04.10.20060558.
- Jefferson T, Jones M, Al Ansari LA, et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. Part 1—Face masks, eye protection and person distancing: systematic review and meta-analysis. *medRxiv* 2020.03.30.20047217 [Preprint]. doi:10.1101/2020.03.30.20047217
- Liang M, Gao L, Cheng C, et al. Efficacy of face mask in preventing respiratory virus transmission: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv* 2020.04.03.20051649 [Preprint]. doi:10.1101/2020.04.03.20051649
- Brainard JS, Jones N, Lake I, Hooper L, Hunter P. Facemasks and similar barriers to prevent respiratory illness such as COVID-19: A rapid systematic review. *medRxiv* 2020.04.01.20049528; [Preprint]. doi:10.1101/2020.04.01.20049528
- Long Y, Hu T, Liu L, et al Effectiveness of N95 respirators versus surgical masks against influenza: A systematic review and meta-analysis. *J Evid Based Med* 2020. doi:10.1111/jebm.12381 pmid:32167245
- Perski O, Simons D, West R, Michie S. Face masks to prevent community transmission of viral respiratory infections: A rapid evidence review using Bayesian analysis. <https://www.qeios.com/read/1SC5L4> [preprint]
- A randomised trial of treatments to prevent deaths in patients hospitalised with COVID-19 (coronavirus). *ISRCTN50189673*. *ISRCTN Registry* 2020. <http://www.isrctn.com/ISRCTN50189673>.

### Características de los ensayos clínicos registrados que evalúan terapias para Covid-19. Estudio transversal

(Characteristics of registered clinical trials assessing treatments for COVID-19: a cross-sectional analysis)

Mehta HB, Ehrhardt S, Moore TJ, et al

*BMJ Open* 2020;10:e039978. doi: 10.1136/bmjopen-2020-039978

Traducido por Salud y Fármacos

Etiquetas: ensayos clínicos, Covid, pandemia, métodos de investigación

**Objetivos:** A raíz de la pandemia por coronavirus 2019 (Covid-19) han surgido muchas iniciativas para identificar tratamientos seguros y eficaces, pero hay poca información sobre los objetivos de estos esfuerzos iniciales. Este estudio caracteriza los ensayos clínicos que se han registrado y que evalúan tratamientos con medicamentos o plasma para tratar el Covid-19.

**Diseño, escenario y participantes.** Análisis transversal de los ensayos clínicos con tratamientos para Covid-19 que se han registrado en EE UU o en los países que contribuyen a la Plataforma Internacional de Registro de Ensayos Clínicos de la OMS. El 26 de marzo de 2020 se descargaron las entradas de los ensayos con medicamentos o plasma que cumplían con los criterios de inclusión, se eliminaron los duplicados, se verificaron haciendo revisiones en las principales revistas médicas y en los sitios web de la OMS. Dos revisores analizaron independientemente la información.

**Variables de resultado (s) principal (es):** ensayo intervencional, patrocinio, elementos críticos de diseño y resultados específicos.

**Resultados.** En total se habían registrado 201 ensayos clínicos que evaluaban los beneficios terapéuticos de 92 medicamentos o plasma, incluyendo 64 en monoterapia y 28 en diferentes combinaciones. Solo ocho (8,7%) productos o combinaciones incluían nuevas entidades moleculares. El resto de los ensayos clínicos se hacían con terapias que se habían utilizado previamente para una amplia gama de usos médicos, e incluían antivirales, antipalúdicos, inmunosupresores y tratamientos oncológicos. Los pacientes se asignaron al azar, para recibir el tratamiento o el comparador, en 152 ensayos (75,7%), 55 ensayos incluían algún tipo de enmascaramiento y 97 eran estudios abiertos. De los 49 (24,4%) ensayos que no eran aleatorios, 29 eran estudios de un solo brazo y 20 utilizaban algún grupo control. La mayoría de los diseños incluían múltiples medidas de impacto. Se identificaron medidas de impacto clínico en 134 (66,7%) de los ensayos, que incluyeron síntomas de

Covid-19, muerte, recuperación, necesidad de cuidados intensivos y alta hospitalaria. En 33 ensayos (16,4%) se utilizaron escalas clínicas, la mayoría de las veces eran medidas de oxigenación y enfermedad crítica; y 88 (42,3%) ensayos utilizaron medidas indirectas de valoración o biomarcadores, principalmente pruebas de carga viral. Aunque los ensayos se iniciaron en más de 17 países o regiones, 100 (49,8%) se registraron en China y 78 (37,8%) en EE UU. El número de ensayos registrados aumentó rápidamente, duplicándose entre el 1 de marzo al 26 de marzo de 2020.

**Conclusiones.** El aumento en la morbilidad y la mortalidad por la pandemia Covid-19 se ha acompañado de un aumento paralelo de la investigación clínica temprana y rápida, pero muchos de estos ensayos no cumplen con las características necesarias para optimizar su valor científico. Para maximizar el progreso científico y el descubrimiento rápido de tratamientos seguros y eficaces podría tenerse que mejorar la coordinación global e incrementar el financiamiento para hacer investigación de buena calidad.

### **Limitaciones principales de los ensayos clínicos que la FDA utiliza para aprobar los medicamentos oncológicos** (*Core limitations in clinical trials leading to anticancer drug approvals by the U.S. Food and Drug Administration*)

Hilal T, Gonzalez-Velez M, Prasad V

*Journal of Clinical Oncology* 2020 38:15\_suppl, 2057-2057

[https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15\\_suppl.2057](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.2057)

Traducido por Salud y Fármacos

Etiquetas: FDA, regulación, ensayos clínicos, oncología, ensayo pivotal

**Antecedentes:** Hasta la fecha, no se ha hecho una evaluación integral de las principales limitaciones de los ensayos clínicos que utiliza la FDA para aprobar los medicamentos oncológicos. El objetivo de este estudio fue identificar las tasas de ensayos clínicos que lograron que la FDA, entre 2014 y 2019, aprobara productos oncológicos y que tienen limitaciones importantes, definidas como falta de aleatorización, falta de datos de supervivencia general, uso inapropiado de los cruces de tratamiento y brazos control subóptimos.

**Métodos:** Este análisis observacional incluyó todas las indicaciones de medicamentos oncológicos que la FDA aprobó entre julio de 2014 y julio de 2019. Se investigaron todas las indicaciones y para cada ensayo clínico se evaluó el diseño, el período de inscripción, los criterios principales de valoración, y la presencia de limitaciones importantes. Para determinar cuál debía ser el tratamiento estándar se hizo una revisión de la literatura y de las guías publicadas un año antes de la fecha en que se empezaron a inscribir pacientes en el ensayo clínico. Se analizó y evaluó si en los ensayos con diseño cruzado se habían optimizado los cruces. Luego se calculó el porcentaje de aprobaciones en base a ensayos clínicos que tuvieran alguna o

todas las limitaciones principales.

**Resultados:** En total, se evaluaron 187 aprobaciones de indicaciones oncológicas. El número de aprobaciones de medicamentos contra el cáncer se duplicó con el tiempo, de 68 durante la primera mitad del período de estudio (junio de 2014 a diciembre de 2016) a 119 en la segunda mitad del período de estudio (de enero de 2017 a julio de 2019). De ellas, 125 (67%) se basaron en un ensayo clínico con al menos una limitación central. Sesenta y cuatro (34%) aprobaciones se basaron en un ensayo clínico de un solo grupo, de las 123 aprobaciones restantes, basadas en ensayos aleatorios, 60 (32%) tenían una limitación central. De todos los ensayos aleatorizados, 37 (30%) no aportaron beneficios de supervivencia general, 31 (25%) hicieron un uso subóptimo de los controles y 17 (14%) utilizaron los cruces de manera inapropiada.

**Conclusiones:** la mayoría de los medicamentos contra el cáncer se aprueban en base a resultados de ensayos clínicos con limitaciones fundamentales. Al diseñar los ensayos clínicos, hay que hacer un esfuerzo por minimizar estas limitaciones para garantizar que los medicamentos nuevos contra el cáncer beneficien a los pacientes, más de lo que lo hacen los tratamientos estándar actuales.

## Análisis de la concordancia médico-paciente en la comprensión de los planes de tratamiento con quimioterapia de los pacientes con cáncer

(Analysis of patient-physician concordance in the understanding of chemotherapy treatment plans among patients with cancer)

Almalki H, Absi A, Alghamdi A et al

JAMA Netw Open. 2020;3(3):e200341. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.0341

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2761875>

Traducido por Salud y Fármacos

Etiquetas: ensayos clínicos, comunicación medico paciente, consentimiento informado, concordancia

### Puntos clave

**Pregunta.** Los pacientes con cáncer ¿entienden los planes de tratamiento que aceptan al dar su consentimiento?

**Hallazgos.** En este estudio transversal de 151 pacientes adultos con cáncer y 20 médicos tratantes, solo el 13,7% de los pacientes concordaba plenamente con su médico en los diferentes aspectos de los planes de tratamiento de quimioterapia. Los que tenían títulos universitarios o estudios avanzados y antecedentes familiares de cáncer se asociaron con una mejor comprensión de los planes de tratamiento.

**Significado.** Estos hallazgos sugieren que se debe invertir más esfuerzo y tiempo en mejorar la comprensión de los planes de tratamiento con quimioterapia entre los pacientes con niveles educativos más bajos y / o sin antecedentes familiares de cáncer.

### Resumen

**Importancia.** Los planes de tratamiento para los pacientes con cáncer son de modalidades múltiples, y los oncólogos los deben explicar a sus pacientes. Una de esas modalidades es la quimioterapia, y para que el paciente tenga una comprensión óptima, se considera fundamental compartir la información sobre los objetivos, la duración y las complicaciones esperadas de la terapia. La comunicación efectiva entre los pacientes y sus médicos tratantes es importante para garantizar la adherencia del paciente al tratamiento y lograr mejores resultados.

**Objetivo.** Investigar la concordancia en la comprensión de los planes de tratamiento con quimioterapia entre los pacientes y sus oncólogos tratantes, e identificar los factores que podrían estar asociados a la concordancia.

**Diseño, entorno y participantes.** Se realizó un estudio transversal entre pacientes adultos (mayores de 18 años) con cáncer, que aceptaron recibir quimioterapia entre el 4 de octubre de 2017 y el 8 de noviembre de 2018. El estudio también incluyó a los oncólogos que trataban a los pacientes que recibieron quimioterapia. Se administró un cuestionario estructurado a los pacientes, tanto hospitalizados como ambulatorios, del Centro de Oncología Princess Noorah en Jeddah, Arabia Saudita. Los datos demográficos de los pacientes y los médicos se obtuvieron del Sistema de Información Oncológica ARIA, una base de datos de prescripción de quimioterapia que se utilizaba en ese centro. Se excluyó a los pacientes con antecedentes personales de cáncer o que no estaban dispuestos a participar en el proceso de toma de decisiones. Los datos se analizaron entre el 15 de noviembre y el 20 de diciembre de 2018.

**Exposición.** La comprensión y la concordancia entre los pacientes y sus médicos tratantes sobre diversos aspectos del plan previsto de tratamiento.

**Principales medidas y resultados.** Los principales resultados que se midieron fueron: el nivel de concordancia médico-paciente en la comprensión de los planes de tratamiento, y las características de los pacientes y sus médicos que se asociaron al nivel de concordancia.

**Resultados.** Se entrevistó a un total de 151 pacientes adultos (77 hombres [51,0%] y 74 mujeres [49,0%]). De ellos, 144 pacientes (75,5%) eran menores de 60 años y 52 pacientes (34,4%) tenían un título universitario o estudios avanzados. Se entrevistó a un total de 20 oncólogos tratantes, de los cuales 14 (70,0%) eran hombres y 6 (30,0%) mujeres. El árabe era el idioma principal de 19 oncólogos (95,0%), y 19 oncólogos (95,0%) habían ejercido la medicina fuera de Arabia Saudita. Solo 20 pacientes (13,7%) tuvieron total concordancia con sus médicos con respecto a los diferentes aspectos de sus planes de tratamiento. Los 131 pacientes restantes (86,2%) discordaban en uno o más aspectos de sus planes de tratamiento. La discordancia más común fue sobre la duración planificada del régimen de quimioterapia, y 104 pacientes (68,4%) estaban en discordancia completa. La concordancia completa médico-paciente fue más probable entre pacientes con títulos universitarios o estudios avanzados ( $\chi^2_1 = 17,73$ ;  $P < .001$ ) y entre los pacientes con antecedentes familiares de cáncer ( $\chi^2_1 = 15,88$ ;  $P < .001$ ). Además, los médicos más mayores (> 40 años) tenían más probabilidades que los médicos más jóvenes (de 30 a 40 años) de lograr tasas más altas de concordancia completa médico-paciente, mientras que los pacientes de más edad (> 60 años) solían tener una concordancia parcial comparado con los pacientes menores de 60 años ( $\chi^2_1 = 5,84$ ;  $P = ,008$ ), con un análisis del residual ajustado (AR) de 2,7.

**Conclusiones y relevancia.** La mayoría de los pacientes mostraron una comprensión subóptima de diversos aspectos de sus planes de tratamiento con quimioterapia. Se debe dedicar más esfuerzo y tiempo a mejorar la comprensión de los planes de quimioterapia por parte de los pacientes con niveles educativos más bajos. Además, se deben desarrollar encuestas autoinformadas que evalúen la comprensión que tienen los pacientes de sus planes de tratamiento con quimioterapia, y estas se deberán agregar al proceso de consentimiento informado para evaluar objetivamente cuánto comprende cada paciente y desarrollar un programa de educación gradual para pacientes, dirigido especialmente a los pacientes con los niveles más bajos de comprensión

Divulgación de conflictos de interés: No se informa ninguno.



**Más de la mitad de los ensayos Covid que se hacen en Europa podrían no publicar nunca sus resultados**  
(*Over half of COVID trials in Europe may never make their results public*)

Till Bruckner

*Transparimed*, 17 de junio de 2020

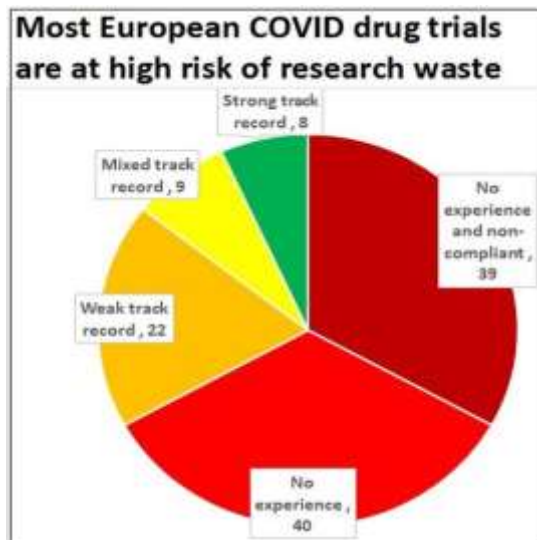
Traducido por Salud y Fármacos

Etiquetas: Regulación, agencias reguladoras, transparencia, divulgación de resultados, ensayos clínicos, Francia, España, Covid

Según un informe de *Transparimed* publicado hoy [1], más de la mitad de los resultados de los ensayos clínicos relacionados con Covid que se están implementando en Europa tienen un alto riesgo de acabar siendo investigación desperdiciada.

De un total de 118 ensayos clínicos con posibles tratamientos farmacológicos, 79 están en manos de empresas e instituciones que no tienen experiencia en publicar resultados en el registro europeo de ensayos clínicos.

Esto significa que es posible que los resultados de sus ensayos relacionados con Covid no se publiquen, especialmente si los medicamentos estudiados no muestran beneficios o los ensayos se concluyen antes de tiempo.



La mayoría de los ensayos de medicamentos para COVID en Europa tienen un alto riesgo de convertirse en investigación desperdiciada. Sin experiencia y sin adherirse a las normas de publicación, 39. Sin experiencia, 40. Historial corto, 22. Historial mixto, 9. Historial fuerte, 8.

**Los ensayos que se terminan antes de tiempo, antes de que inscribir al número deseado de pacientes, son especialmente preocupantes.**

Estos ensayos, por el pequeño tamaño de su muestra, a menudo son de poco interés para las revistas médicas más conocidas, por lo que los investigadores tienen pocos incentivos para publicar los resultados. Sin embargo, en conjunto, los resultados de muchos ensayos pequeños pueden aportar información valiosa y potencialmente vital sobre la efectividad y la seguridad de los posibles tratamientos contra Covid.

Como en la mayoría de los países europeos la primera ola de infecciones fue menos severa de lo esperado, se generó "escasez" de pacientes, por lo que es probable que muchos ensayos Covid se cierren antes de tiempo.

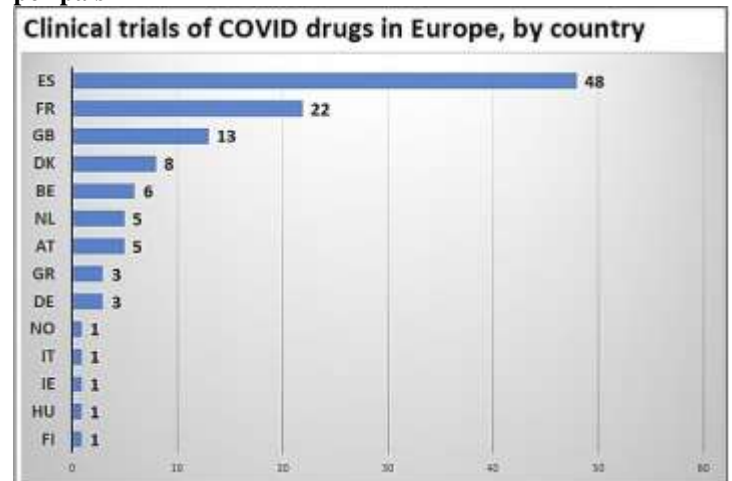
Según las normas de la Unión Europea, los resultados de estos ensayos deben publicarse en el registro europeo de ensayos EudraCT. En teoría, esto debería garantizar el acceso de la comunidad científica a los resultados de todos los ensayos Covid, incluso cuando no se publican en revistas médicas.

Sin embargo, como las agencias reguladoras de medicamentos de los diferentes países miembros de la UE no exigen que se cumplan estas normas, por lo general la adherencia es baja.

**Al analizar de cerca los ensayos Covid que se están realizando en España y Francia se detectan muchos problemas.**

Las agencias reguladoras nacionales de estos dos países son responsables de supervisar más de la mitad de los 118 ensayos clínicos de Covid que se hacen en Europa: 48 en España y 22 en Francia.

**Ensayos clínicos con medicamentos para COVID en Europa, por país**



**De los 48 ensayos con Covid en España, 46 están en manos de patrocinadores que nunca han publicado resultados en el registro.**

Ningún patrocinador de los ensayos Covid que se están haciendo en España cumple totalmente con las normas de transparencia europeas, lo que indica que la agencia reguladora española, la AEMPS está haciendo poco o nada para obligar a que se cumplan las normas.

Por ejemplo, FFIS, un centro público de investigación está violando las reglas de transparencia, y no ha actualizado sus datos de registro. FFIS está ejecutando dos ensayos Covid.

**El panorama es similar en Francia, donde la agencia reguladora nacional ANSM es responsable de supervisar 22 ensayos Covid.**

Solo uno de los patrocinadores de esos ensayos, CHU d'Angers, parece cumplir totalmente con las normas de transparencia. Seis ensayos están patrocinados por Assistance Publique - Hôpitaux

de París, que no ha publicado los resultados de más del 90% de los ensayos que ha realizado. Ninguno de los otros patrocinadores franceses ha publicado los resultados de los ensayos.



**El patrocinador español de ensayos Covid, el FFIS: alto riesgo de que la investigación se desperdicie.** FFIS nunca ha publicado el resultado de un ensayo clínico → NINGUNO DE LOS ENSAYOS DE LA FUNDACIÓN PARA LA FORMACIÓN E INVESTIGACIÓN SANITARIA (FFIS) HA SIDO INFORMADO. Algunos ensayos se presentan falsamente como "en curso" → Ensayos correctos (columna de color negro); Ensayos incorrectos (columna de color gris); Ensayos Inconsistentes (columna de líneas color naranja). AEMPS no actualizó 3 (ensayos). 17 DE LAS ENTRADAS EN EL REGISTRO QUE PERTENECEN A LA FUNDACIÓN PARA LA FORMACIÓN E INVESTIGACIÓN SANITARIA (FFIS) TIENEN DATOS INCONSISTENTES, POR LO QUE NO PODEMOS ESTAR SEGUROS SI LOS DEBERÍAN HABER INFORMADO.

#### Informe del desempeño de los patrocinadores franceses de ensayos de COVID.

Reporting performance of French COVID trial sponsors			
FR	EUCTR2020-001283-11-FR	CHU de Saint Etienne	
FR	EUCTR2020-001435-27-FR	CHU de Bordeaux	
FR	EUCTR2020-001406-27-FR	University Hospital, Montpellier	
FR	EUCTR2020-001686-36-FR	Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille	
FR	EUCTR2020-001825-15-FR	CHU de Saint Etienne	
FR	EUCTR2020-001788-27-FR	Centre Hospitalier de Versailles	
FR	EUCTR2020-001734-36-FR	CHU de Tours	
FR	EUCTR2020-001709-21-FR	CHU de Nancy	
FR	EUCTR2020-001598-66-FR	Centre Hospitalier de Versailles	
FR	EUCTR2020-001635-27-FR	AP Science	
FR	EUCTR2020-001766-11-FR	Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille	
FR	EUCTR2020-001383-11-FR	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris	6
FR	EUCTR2020-001303-23-FR	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris	6
FR	EUCTR2020-001457-43-FR	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris	6
FR	EUCTR2020-001678-31-FR	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris	6
FR	EUCTR2020-001909-22-FR	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris	6
FR	EUCTR2020-001700-42-FR	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris	6
FR	EUCTR2020-001273-33-FR	CHU Angers	100
FR	EUCTR2020-000890-25-FR	Fondation Méditerranée Infection (FMI) - IHU	100
FR	EUCTR2020-001493-33-FR	L'Hôpital Fondation Adolphe de Rothschild	100
FR	EUCTR2020-001333-13-FR	Groupe Hospitalier Paris Saint-Joseph	100
FR	EUCTR2020-001723-13-FR	Groupe Hospitalier Paris Saint-Joseph	100

En respuesta al informe, Thomas Senderovitz, director general de la Agencia Danesa de Medicamentos y presidente del grupo de Jefes de las Agencias [Europeas] de Medicamentos (hma.eu), dijo a STAT News [2] que:

"[Es] justo alertar y recordar a todos que tienen que publicar los resultados de los ensayos clínicos, tal como lo indica la

legislación. Nos tomamos muy en serio que los patrocinadores sean muy meticulosos al presentar sus resultados".

Till Bruckner, fundador de TranspariMED, dijo:

"Ocultar los resultados de los ensayos clínicos amenaza con socavar la búsqueda de tratamientos seguros y eficaces contra Covid-19. Actualmente, en toda Europa, se están gastando miles de millones de euros provenientes de fondos públicos en investigación médica, pero esas inversiones solo beneficiarán a los pacientes si se publican los resultados".

"Claramente, muchas agencias reguladoras nacionales han descuidado su responsabilidad de garantizar que las empresas y centros de investigación publiquen todos los resultados de los ensayos clínicos".

"Es urgente que los reguladores nacionales intensifiquen y comiencen a monitorear de cerca los ensayos Covid-19 que están bajo su supervisión, e impongan sanciones a aquellos patrocinadores de ensayos que violen las normas".

Jaume Vidal, Asesor Principal de Políticas para los Proyectos Europeos de Acción Internacional para la Salud (Health Action International), dijo:

"La falta de transparencia en informar los resultados de los ensayos clínicos sigue siendo un obstáculo para el progreso científico. No hay necesidad de poner obstáculos adicionales cuando se está enfrentando una pandemia de proporciones globales. Las autoridades tienen el deber y la obligación moral de hacer cumplir las normas vigentes relacionadas con la divulgación adecuada de tan importante información, incluyendo los patrocinadores, protocolos y resultados (entre los que figuran los informes de los ensayos clínicos – clinical study reports) de todos los ensayos clínicos realizados en sus jurisdicciones".

**Las instituciones europeas que hacen ensayos para el Covid pueden encontrar una guía práctica para gestionar el registro de los datos de los ensayos y cargar sus resultados en EudraCT en el sitio web de TranspariMED [3].**

Puede acceder al informe completo de TranspariMED, incluida la lista completa de los 118 ensayos clínicos de Covid registrados en Europa en el enlace que aparece en la referencia [1]

#### Referencias

1. Transperimed. Risk of research waste in COVID-19 drug trials conducted in Europe 18 de junio de 2020 [https://988e032c-518c-4d3b-b8e1-0f903f16a792.filesusr.com/ugd/01f35d\\_a44c29998c814119bb8dd6bd24703122.pdf](https://988e032c-518c-4d3b-b8e1-0f903f16a792.filesusr.com/ugd/01f35d_a44c29998c814119bb8dd6bd24703122.pdf)
2. Silverman E. Some Covid-19 trial sponsors never posted other study results in an EU database. Will they hide data again? Statnews, 17 de junio de 2020 <https://www.statnews.com/pharmalot/2020/06/17/covid19-coronavirus-clinical-trials-transparency/>
3. Transparimed. Working to end evidence distortion in medicine. <https://www.transparimed.org/resources>

## Los pacientes con cáncer ¿están mejor si participan en ensayos clínicos? Un estudio de métodos mixtos

(Are cancer patients better off if they participate in clinical trials? A mixed methods study)

Nielsen ZE, Eriksson S, Schram Harsløf LB et al  
*BMC Cancer* 2020; 20: 401

<https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-020-06916-z>

Traducido por Salud y Fármacos

Etiquetas: oncología, ensayos clínicos, beneficios pacientes

### Resumen

#### Antecedentes

La investigación y la atención del cáncer están estrechamente relacionadas; sin embargo, no está claro si los médicos y enfermeras creen que los ensayos clínicos ofrecen el mejor tratamiento para los pacientes y, de ser así, si esta creencia está justificada. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue: (i) explorar cómo los médicos y enfermeras perciben los beneficios de participar en un ensayo clínico en comparación con recibir la atención estándar; y (ii) si se justifica afirmar que la participación en un ensayo clínico mejora los resultados en los pacientes oncológicos.

#### Métodos

Se utilizaron métodos mixtos, incluyendo entrevistas semiestructuradas a 57 médicos y enfermeras que trabajaban en las áreas de oncología y hematología, y se hizo una revisión de la literatura para identificar evidencia sobre la superioridad de participar en el ensayo, es decir, la idea de que al recibir tratamiento como parte de un ensayo clínico se obtiene un mejor resultado en comparación con recibir la atención estándar. Para analizar los datos de la entrevista se utilizó un análisis temático inductivo. Se realizó una revisión de la literatura que incluyó nueve artículos, utilizando el marco conceptual desarrollado por Peppercorn et al. y se evaluó la evidencia reciente sobre la superioridad de los ensayos.

### Resultados

Nuestros hallazgos muestran que muchos médicos y enfermeras afirman que es mejor participar en ensayos; sin embargo, en la literatura hay muy poca evidencia que compare los resultados de los participantes en el ensayo con los resultados de quienes no participan que respalde sus afirmaciones.

### Conclusiones

A pesar de que el desarrollo reciente ha sido rápido y ha aumentado el uso de terapias personalizadas e inmunoterapia, no encontramos evidencia para respaldar la hipótesis de que los pacientes oncológicos que participan en un ensayo clínico obtienen mejores resultados que los pacientes que reciben la atención estándar. Por lo tanto, nuestros resultados corroboran los de Peppercorn et al. Una forma más débil de expresar que la participación en ensayos es positiva para los pacientes, consistiría en decir que, si bien no aporta un efecto positivo directo, produce efectos positivos indirectos. Sin embargo, como el valor de esos efectos indirectos depende de las circunstancias y preferencias específicas del individuo, no se puede utilizar para afirmar que el trato durante los ensayos es superior. La percepción de que es mejor participar en un ensayo es infundada. Por lo tanto, si durante el reclutamiento se mencionan estas ideas a los pacientes, se estaría proporcionando información engañosa. En cambio, se debe hacer hincapié en que los pacientes se ofrezcan como voluntarios, para contribuir de forma altruista a promover el conocimiento y el posible beneficio de futuros pacientes.

## Variación en los costos estimados de los ensayos pivotaes que demuestran beneficios clínicos y respaldan la aprobación de nuevas terapias en EE UU, 2015-2017: un estudio transversal

(Variation in the estimated costs of pivotal clinical benefit trials supporting the US approval of new therapeutic agents, 2015–2017: a cross-sectional study)

Moore RJ, Heyward J, Anderson G, Alexander CG.

*BMJ Open* 2020;10:e038863. doi: 10.1136/bmjopen-2020-038863

<https://bmjopen.bmj.com/content/10/6/e038863>

Traducido por Salud y Fármacos

Etiquetas: costos ensayos clinicos, ensayos pivotaes, regulación

### Resumen

**Objetivo.** Rutinariamente, se dice muy poco sobre los costos de los ensayos clínicos pivotaes que aportan evidencia científica clave sobre los beneficios del tratamiento con los nuevos agentes terapéuticos. Ampliamos nuestra investigación previa para examinar por qué los costos estimados pueden variar hasta en 100 veces.

**Diseño.** Estudio transversal de los costos estimados de los ensayos clínicos pivotaes que respaldan la aprobación de 101 agentes terapéuticos nuevos, que aprobó la FDA entre 2015 y 2017.

**Métodos.** Obtuvimos la licencia para utilizar el programa de software que utiliza la industria farmacéutica para estimar el costo probable de los ensayos clínicos que realizarán las organizaciones de investigación por contrato. Para cada ensayo, recopilamos 52 características del estudio. Utilizamos regresión lineal para identificar los factores más importantes del ensayo clínico que afectan sus costos.

**Medidas de resultado primarias y secundarias.** La media y el IC del 95% de 225 ensayos clínicos pivotaes utilizan diversos supuestos. También evaluamos la mediana del costo estimado por paciente, por visita a la clínica y por medicamento.

**Resultados.** Utilizando el costo de los ensayos clínicos pivotaes por fármaco aprobado, estimamos que el costo medio de las 101 nuevas entidades moleculares fue de US\$48 millones (IQR de

US\$20 millones a US\$102 millones). La mediana del costo individual de los 225 ensayos clínicos se estimó en US\$19 millones (IQR US\$ 12 millones – US\$33 millones) por ensayo, y US\$41.413 (IQR, US\$29.894 – US\$75.047) por paciente. El factor individual que impulsó más el costo del ensayo fue el número de pacientes que se requerían para establecer los efectos del tratamiento, que varió de 4 pacientes a 8.442. El segundo factor fue el número de visitas a la clínica, que varió de 2 a 166. Nuestro modelo estadístico mostró que los costos del ensayo aumentaron exponencialmente con estas dos variables ( $R^2 = 0,696$ ,  $F = 257,9$ ,  $p < 0,01$ ).

**Conclusiones.** Los costos estimados para establecer los beneficios de los nuevos agentes terapéuticos son modestos, pero aumentan exponencialmente a medida que se requieren más pacientes y visitas a la clínica para establecer un efecto del fármaco.

**Nota de Salud y Fármacos:** Vale la pena notar que cuanto menor es el efecto del tratamiento, mayor tiene que ser la muestra de pacientes. Los costos también variaron según área terapéutica, el costo por paciente en los ensayos de dermatología se estimó en US\$25.000 mientras que en los de oncología superaron los US\$100.000.

### Preguntas éticas en torno al experimento histórico sobre el Parkinson

*(Ethics questions swirl around historic Parkinson's experiment)*

Sharon Begley

*Statnews*, 14 de mayo de 2020

"Translated and republished with permission from STAT. This article originally appeared on May 14th, 2020:

<https://www.statnews.com/2020/05/14/ethics-questions-swirl-around-historic-parkinsons-experiment/>"

Traducido por Rubiela Pacanchique

Etiquetas: ensayos clínicos, ética, Parkinson, pagar para participar, integridad científica, consentimiento informado, secretismo

Esta semana salió a la luz un experimento hasta ahora secreto, en el que neurocirujanos trasplantaron células cerebrales a un paciente con enfermedad de Parkinson, que ya forma parte de la historia de la medicina [1]. Era la primera vez que esas células "reprogramadas", producidas en el laboratorio a partir de células madre de la piel del mismo paciente, se usaban para tratar la enfermedad cerebral degenerativa. Pero, desde el punto de vista de la bioética, también era un iceberg, con algunos problemas obvios y muchos más al acecho.

En 2013, George López, que pronto se convertiría en paciente, donó US\$2 millones para financiar las investigaciones celulares, en cajas de Petri y en ratas, que se necesitaban para demostrar que la cirugía sería segura y, posiblemente, incluso efectiva. López, un médico retirado y fundador adinerado de una compañía de equipos médicos, también pagó el trabajo de los abogados para lograr que la FDA aprobara las dos cirugías. En septiembre de 2017, se implantaron las células en el lado izquierdo del cerebro de López y en marzo de 2018 en el lado derecho.

Brian Fiske, vicepresidente de investigación de la Fundación Michael J. Fox, que financia investigación sobre el Parkinson dijo "Cuando hay personas que financian la investigación para una terapia, y son las primeras en recibirla, surgen preocupaciones".

Los investigadores -biólogos de células madre, neurólogos y neurocirujanos- siguieron todas las recomendaciones del libro. El Centro Médico Weill Cornell, el Hospital General de Massachusetts y la FDA aprobaron las cirugías experimentales. Y un artículo publicado el miércoles en el *New England Journal of Medicine* [2], reveló que el paciente había financiado las primeras investigaciones.

Sin embargo, cuatro aspectos de este trabajo pionero inquietaron

a algunos especialistas en ética médica:

**Integridad científica:** cuando, en 2018, la neurobióloga Jeanne Loring, del Instituto de Investigación Scripps, se enteró por una amiga de López, de que se habían hecho los trasplantes, dijo: "Me sorprendió mucho. Que el paciente pague la investigación, parece algo más propio de un país del Tercer Mundo".

De hecho, el número de ensayos clínicos que cobran a los pacientes por inscribirse está creciendo tan rápidamente que los bioeticistas le han puesto un nombre: pagar para participar. Esto generalmente significa que los investigadores solicitan donaciones u otros pagos de los pacientes, lo que podría constituir una explotación. Pero también podría ocurrir de otra manera, los pacientes se acercan a los científicos.

El hecho de que López haya buscado al biólogo Kwang-Soo Kim del Hospital McLean, que creó las neuronas productoras de dopamina que fueron trasplantadas a López, reduce la preocupación ética por la posible explotación del paciente. Y si los pagos de los pacientes pueden ayudar a sufragar los costos de investigación, se pueden hacer más ensayos de este tipo.

Así lo vio Kim, quien dijo que habían recortado el financiamiento gubernamental para su investigación y, sin el dinero de López, sus avances se habrían reducido drásticamente.

Kim dijo que, aunque el cheque de López de 2013 no significaba que fuera a ser el primero en la fila, "cuando [López] se dio cuenta de que nuestra investigación superó los principales problemas [de] seguridad y eficacia, quiso ser el primer paciente". Varios neurólogos examinaron a López, explicó Kim, "y concluyeron que era un candidato razonable".

Sin embargo, la estrecha participación de López en la investigación -ya que también reclutó al neurocirujano que hizo el trasplante- plantea preocupaciones sobre su integridad científica. Cuando un paciente financia una investigación que desemboca en la realización de un ensayo clínico, "los científicos

pueden tener incentivos a tomar decisiones optimizadas a favor del paciente-financiador, y no para avanzar la ciencia", dijo el bioético Jonathan Kimmelman de la Universidad McGill.

Por ejemplo, el paciente ideal, para un ensayo de un solo participante como este, podría requerir ciertas características, pero si el paciente ha pagado por la investigación, puede "haber incentivos para acomodarse a ese, en lugar de adherirse a un estándar científico más exigente", dijo Kimmelman.

Agregó que no hay evidencia de que hubiera sucedido en este caso, pero las aprobaciones de los comités de ética no garantizan que no fuera así. Dichos comités de ética (que en EE UU se conocen como IRBs) se fijan en el consentimiento y en la seguridad del paciente. "No analizan el mérito científico o cómo debe diseñarse el estudio", dijo Kimmelman. "Se preguntan si la relación riesgo-beneficio es razonable". Las deliberaciones de los comités de ética no son públicas, y no se sabe cuánta atención prestaron a que el paciente financiara la investigación de Kim.

Otros investigadores han resistido la tentación de recaudar dinero de los pacientes a cambio de acceder a una terapia experimental. "Lo pensamos seriamente", dijo Loring, quien también es el director científico de Aspen Neuroscience, cuyo objetivo es comercializar una terapia personalizada con células madre para el Parkinson. "Preferiríamos tratar a algunas personas más temprano que tarde, pero [un experimento de una sola persona financiado por el paciente] podría distraernos de un ensayo clínico real".

Los investigadores involucrados en las cirugías de López no formaban parte del consorcio de científicos "GForce-PD" (<http://www.gforce-pd.com/>) que compartían datos y cooperaban para proporcionar terapias basadas en células madre a los pacientes de Parkinson. Y, antes de que se publicara el documento esta semana, no dijeron a otros expertos lo que estaban planeando ni que las cirugías ya se habían realizado.

**Consentimiento informado:** la ética médica requiere que los pacientes comprendan los riesgos de una terapia experimental antes de dar su consentimiento. Kim argumentó que los antecedentes médicos de López y su profunda inmersión en la investigación con células madre (asistir a conferencias y leer artículos científicos) indicaba que entendía los riesgos de la cirugía, que nunca se había intentado, mejor que el paciente promedio.

Alison Bateman-House, especialista en ética médica de la Facultad de Medicina Grossman de la Universidad de Nueva York dijo "Realmente estoy bastante de acuerdo con la idea de que estaba superinformado". Pero la participación financiera de López podría haber eclipsado su decisión de ser el primer conejillo de indias. Bateman-House preguntó "¿Realmente puede dar su consentimiento informado después de invertir en la ciencia?" Un fuerte deseo de demostrar que su inversión valió la pena podría haber influido en su razonamiento. (López dijo que esto no sucedió).

**Doblegar la ciencia según la voluntad de los ricos:** pagar para participar genera la percepción de que "se puede comprar a los investigadores", dijo un bioeticista que conoce a algunos de los científicos involucrados y pidió permanecer en el anonimato para

proteger sus relaciones profesionales. "Queremos creer que la ciencia avanza en las áreas más prometedoras. Hay algo profundamente injusto en que un individuo rico dirija los recursos de investigación".

El problema aquí no es que López recibiera un trasplante que miles de otros pacientes de Parkinson desearían intentar, sino que hubo un gran esfuerzo de investigación para él, porque lo pagó. Kimmelman dijo "En mi opinión, tenemos la obligación de asegurarnos de que los escasos recursos, así como los mismos científicos, se dediquen a lo que pueda generar el mayor bien posible" "Si se consolida un modelo como este, lo cual no es difícil de imaginar, los centros médicos académicos podrían dedicarse a hacer la investigación para la que hay dinero, sin pensar en qué es lo que ofrece las mayores promesas científicas y cuáles son las necesidades médicas".

Los ricos pueden comprar vecindarios más seguros para vivir, mejor educación para sus hijos, mejor atención médica y mucho más. "El gran problema, ignorado por conveniencia o comodidad, es el de la justicia", dijo Bateman-House, los ricos están siempre al principio de la fila. En este caso, el beneficio potencial para otros pacientes de Parkinson mitiga el aspecto de querer ser "primero yo", dijo, "estoy de acuerdo si avanza la ciencia. Pero tiene que compartirse públicamente".

**Secretismo:** Eso finalmente se evitó con la publicación de un artículo que describe el trasplante y la creación de las células de dopamina, en el *New England Journal of Medicine* [2]. Pero las cirugías tuvieron lugar en 2017 y a principios de 2018.

Los científicos originalmente dijeron a STAT, seis meses después de la segunda cirugía, que estaban dispuestos a publicar su trabajo. Discutirían lo que habían hecho, enfocándose en la investigación que Kim hizo para crear las células, pero no anunciaron ningún resultado, ya que era demasiado pronto para saber si los trasplantes ayudaron a López.

En Boston había rumores de que investigadores no identificados habían llevado a cabo este experimento. Pero Kim y sus colegas cambiaron de opinión acerca de discutir su trabajo, y decidieron esperar hasta ver cómo evolucionaba López.

"El impacto de un resultado negativo", dijo Kim en 2019, "es inmensamente grande, como ya lo experimentamos en el campo de la terapia génica", cuando en 1999 murió un participante en un estudio de terapia génica y se paralizó la investigación en ese campo por más de una década. "Por esto nuestro equipo decidió ser cauteloso y monitorear este caso sin hacer ningún anuncio público prematuro. Creemos que nuestro plan es el mejor, y que es imprudente promocionarlo sin tener datos reales".

Por lo tanto, el artículo de NEJM [2] -y una noticia en STAT sobre el experimento [1] que se publicó el martes- apareció 32 meses después de la primera cirugía.

"Eso parece un plazo terriblemente largo", dijo Bateman-House. "Está bien esperar hasta tener más datos antes de revelar los resultados, pero al menos digan algo en tiempo real. Hay una responsabilidad ética de revelar lo que se ha hecho, por ejemplo, hacer una presentación en un encuentro médico".

Alternativamente, dijo Loring de Scripps, podrían haber compartido sus planes con el consorcio de investigación "GForce-PD" (<http://www.gforce-pd.com/>). Pero no dijeron ni una palabra sobre sus planes, ni siquiera sobre el hecho de que las cirugías habían tenido lugar.

"En esto hay mucho en juego", dijo Loring. "Hubiera sido bueno tener la información".

## Prevalencia de multiplicidad y de ajustes estadísticos en los ensayos clínicos cardiovasculares aleatorizados en los artículos publicados en las principales revistas médicas

*(Prevalence of multiplicity and appropriate adjustments among cardiovascular randomized clinical trials published in major medical journals)*

Muhammad Shahzeb Khan, Maaz Shah Khan, Zunaira Navid Ansari, et al  
*JAMA Netw Open.* 2020;3(4):e203082. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.3082

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2764653>

Traducido por Salud y Fármacos

Etiquetas: multiplicidad, ensayos cardiovasculares, sesgo

**Preguntas.** ¿Cuál es la prevalencia de análisis múltiples en los ensayos clínicos aleatorios de tipo cardiovascular publicados en seis revistas médicas con factor de impacto alto? y ¿con qué frecuencia se realizan ajustes de multiplicidad en estos ensayos?

**Hallazgos.** Para este estudio transversal se recopilaron datos de artículos publicados en seis revistas con factor de impacto alto entre el 1 de agosto de 2015 y el 31 de julio de 2018. De los 511 ensayos clínicos cardiovasculares aleatorizados incluidos en este análisis, 300 incluían análisis múltiples; de estos 300, solo 85 ajustaron el análisis por multiplicidad.

**Significado.** Los ensayos clínicos cardiovasculares aleatorizados que se han hecho recientemente informan sobre los ajustes de multiplicidad con poca frecuencia.

### Resumen

**Importancia.** Cuando los resultados de los ensayos clínicos se someten a análisis múltiples puede aumentar la probabilidad de concluir de forma inexacta que el tratamiento tiene un efecto estadísticamente significativo. Sin embargo, hasta la fecha, se desconoce cuántos ensayos clínicos aleatorios (ECA) ajustan por la multiplicidad de las comparaciones, y si no se hace se pueden obtener resultados erróneos.

**Objetivos.** Evaluar la prevalencia de análisis múltiples en los ECAs cardiovasculares que se han publicado en seis revistas médicas con un factor de impacto alto, y si se realizaron los ajustes apropiados de multiplicidad.

**Diseño, entorno y participantes.** En este estudio transversal, se seleccionaron los ECA cardiovasculares que se realizaron en todo el mundo, caracterizados como América del Norte, Europa Occidental, multirregional y el resto del mundo. Los datos se obtuvieron a partir de los números publicados en tres revistas cardiovasculares (*Circulation*, *European Heart Journal* y *Journal of the American College of Cardiology*) y en tres revistas de medicina general (*JAMA*, *The Lancet* y *The New England Journal of Medicine*), todas ellas tienen factores de impacto altos,

### Referencias

1. Begley S. A secret experiment revealed: In a medical first, doctors treat Parkinson's with a novel brain cell transplant. *Statnews*, 12 de mayo de 2020 <https://www.statnews.com/2020/05/12/medical-first-parkinsons-brain-cell-transplant-stem-cells/>
2. Schweitzer J S et al. Personalized iPSC-Derived Dopamine Progenitor Cells for Parkinson's Disease. *NEJM* 2020; *N Engl J Med* 2020; 382:1926-1932 DOI: 10.1056/NEJMoa1915872 <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1915872>

entre el 1 de agosto de 2015 y el 31 de julio de 2018. También se revisó la información suplementaria y los protocolos de los ensayos clínicos aleatorios incluidos para ver si se habían hecho análisis múltiples. Se analizaron los datos entre el 20 y 27 de diciembre de 2018.

**Exposiciones.** Dos investigadores extrajeron y verificaron los datos de los ECAs de forma independiente y utilizando un instrumento para la recopilación de datos estructurados. En caso de desacuerdo, un tercer revisor ayudó a lograr consenso. Se consideró que un ECA tenía múltiples grupos de tratamiento si tenía más de 2 brazos; definimos resultado múltiple cuando se incluía más de un resultado primario, y utilizamos la expresión análisis múltiple cuando se analizó la misma variable de resultado de múltiples formas. Solo analizamos la presencia de ajustes de multiplicidad para la variable de impacto más importante.

**Principales resultados y medidas.** El resultado de interés fue el porcentaje de análisis primarios que ajustaron por multiplicidad al informar sobre las variables primarias de impacto.

**Resultados.** De los 511 ECAs cardiovasculares incluidos en este análisis, 300 (58,7%) incluyeron alguna forma de multiplicidad; de estos 300, solo 85 (28,3%) habían hecho los ajustes correspondientes. El tipo de intervención y la fuente de financiación no se asociaron de forma estadísticamente significativa con la notificación de ajuste por riesgo de multiplicidad. Era más probable que se hubieran hecho análisis por riesgo de multiplicidad para los ensayos que utilizaron como variable principal de resultados la mortalidad vs no mortalidad (66,3% [177 de 267] vs 50,4% [123 de 244];  $P < 0,001$ ), y en los ensayos más grandes que en los más pequeños (35,6% [52 de 146] frente al 21,4% [33 de 154];  $P = 0,001$ ).

**Conclusiones y relevancia.** Los hallazgos de este estudio sugieren que los ECAs cardiovasculares publicados en revistas médicas con factores de impacto alto realizan análisis para ajustar por las comparaciones múltiples en la medida primaria de impacto con poca frecuencia. Estos parámetros pueden mejorarse mediante informes más estandarizados.

**Declaraciones de conflictos de interés:** el Dr. Stone informó haber recibido honorarios personales u otro tipo de apoyo de Abiomed, Ablative Solutions, Ancora, Applied Therapeutics, ARIA, BioStar, Cagent Vascular, Cardiac Success, Cook, Gore, HeartFlow, MAIA Pharmaceuticals, Matrizyme, MedFocus, Miracor, Neovasc, Orchestra BioMed, Qool Therapeutics, REVA, Robocath, Shockwave, SpectraWAVE, Teruma, TherOx, Valfix, Vascular Dynamics, Vectorious y V-Wave. El Dr. Bhatt informó haber recibido subvenciones, apoyo para viajes u honorarios personales o tener otras relaciones (membrecía en la junta o comité, presidente, editor o fideicomisario) con Abbott, Afimmune, Amarin, American College of Cardiology, American Heart Association, Amgen, AstraZeneca, Baim Institute for Clinical Research, Bayer, Belvoir Publications, Biotronik, Boehringer Ingelheim, Boston Scientific, Boston VA Research

Institute, Bristol-Myers Squibb, Cardax, Cereno Scientific, Chiesi, Cleveland Clinic, Clinical Cardiology, CSI, CSL Behring, Duke Clinical Research Institute, Eisai, Elsevier, Ethicon, Ferring Pharmaceuticals, FlowCo, Forest Laboratories / AstraZeneca, Fractyl, Harvard Clinical Research Institute (ahora Baim Institute for Clinical Research), HMP Global, Idorsia, Ironwood, Ischemix, Journal of the American College of Cardiology, Lexicon, Lilly, Mayo Clinic, Medscape Cardiology, Medtelligence / ReachMD, Medtronic, Merck, Mount Sinai School of Medicine, Novo Nordisk, Pfizer, PhaseBio, PLx Pharma, Population Health Research Institute, Regado Biosciences, Regeneron, Roche, Sanofi-Aventis, Slack Publications, Society of Cardiovascular Patient Care, St Jude Medical (ahora Abbott), Svelte, Synaptic, Takeda, The Medicines Company, TobeSoft, Departamento de Asuntos de Veteranos y WebMD. No se informaron otros conflictos.

### **Registro prospectivo e informe del número del ensayo en los ensayos clínicos aleatorizados: estudio transversal global de la adopción de las recomendaciones de ICMJE y la Declaración de Helsinki**

*(Prospective registration and reporting of trial number in randomised clinical trials: global cross sectional study of the adoption of ICMJE and Declaration of Helsinki recommendations)*

Al-Durra M, Nolan RP, Seto E, Cafazzo JA

BMJ 2020; 369:m982 : <https://doi.org/10.1136/bmj.m982> (Published 14 April 2020)

Traducido por Salud y Fármacos

Etiquetas: registro de ensayos clínicos, ICMJE, TRN

#### **Resumen**

**Objetivos.** Evaluar el nivel de cumplimiento del registro prospectivo y la inclusión del número de registro del ensayo (TRN) en las publicaciones de los ensayos controlados aleatorios (ECAs), analizar las razones de la falta de cumplimiento, y detectar si hay sesgo de registro selectivo cuando los ensayos se registran retrospectivamente.

**Diseño.** Análisis transversal.

**Fuentes de datos.** PubMed, los 17 registros de ensayos de la Organización Mundial de la Salud, la biblioteca de la Universidad de Toronto, la lista de revistas miembros del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE) y los InCites Journal Citation Reports.

**Criterios de selección de estudios.** ECAs registrados en cualquier registro de ensayos de la OMS y publicados en cualquier revista indexada en PubMed, en 2018.

**Resultados.** Este estudio incluyó 10.500 manuscritos publicados en 2.105 revistas. En general, el 71,2% (7473/10500) informó el TRN y el 41,7% (3013/7218) cumplió con el registro prospectivo del ensayo. Los análisis univariados y multivariados informaron relaciones significativas ( $P < 0.05$ ) entre reportar el TRN y el factor de impacto, y con la pertenencia de la revista a ICMJE. También se observó una relación significativa ( $P < 0,05$ ) entre el

registro prospectivo de los ensayos y el registro, la región, el problema de salud, la financiación, el tamaño del ensayo, el intervalo entre el registro del artículo y las fechas de envío, el factor de impacto y si la revista pertenecía al ICMJE. Un manuscrito publicado en una revista miembro del ICMJE tenía 5,8 veces más probabilidades de incluir el TRN (razón de posibilidades 5,8; intervalo de confianza del 95%: 4,0 a 8,2), y un ensayo publicado tenía 1,8 veces más probabilidades de registrarse de forma prospectiva (1,8 IC:1,5 a 2,2) si se había publicado en una revista miembro del ICMJE, en comparación con las otras revistas.

Este estudio detectó una nueva forma de sesgo, el sesgo de registro selectivo, con una mayor proporción (85,2% [616/723]) de ensayos registrados retrospectivamente durante el año de envío para su publicación. Se observaron tasas más altas de registros retrospectivos en las primeras tres a ocho semanas después de la inscripción de los participantes en el estudio. Solo el 2,8% (8/286) de los autores de los 286 ECAs registrados retrospectivamente, que se publicaron en una revista miembro del ICMJE, incluyeron una declaración que justificara el retraso en el registro. Las razones incluyeron falta de conocimiento, error de omisión y que el proceso de registro tomó más tiempo de lo previsto.

**Conclusiones.** Este estudio encontró una alta tasa de cumplimiento en informar el TRN entre los artículos de ensayos publicados en revistas miembros del ICMJE, pero la tasa de registro prospectivo de los ensayos fue baja.

**Papel de los profesionales de la salud en el diseño, obtención y entendimiento del consentimiento informado: Una revisión.**

Camargo A et al.

rev.udcaactual.divulg.cient. [online]. 2019;22(2): e1164. Epub Dec 31, 2019. ISSN 0123-4226. <http://dx.doi.org/10.31910/rudca.v22.n2.2019.1164>

[http://www.scielo.org/co/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0123-42262019000200008&lng=en&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org/co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0123-42262019000200008&lng=en&nrm=iso&tlng=es)

**Resumen**

El consentimiento informado es un proceso que tiene la intención de autorizar o llegar a un acuerdo con el profesional para la realización de un procedimiento en el área de la salud o en el campo de la investigación, que se formaliza con la firma de un documento. Este consentimiento refleja la voluntad y la autonomía de dicho individuo y su capacidad, una vez ilustrado en detalle sobre la intervención, para entender los resultados principales y los potenciales riesgos de dicha intervención y su voluntad de asumirlos, sin presión externa. Aunque esto parece trivial, la historia muestra que voluntad y autonomía no han sido valores tenidos en cuenta en el área de la salud y menos en el campo de la investigación, de manera intencional o por omisión. Para la presente revisión, se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed, Medline, Scielo y Google Académico. Se utilizaron los siguientes descriptores: historia de la investigación, ética, consentimiento informado, investigación, enfermería y comprensión, encontrando 2.800 artículos, en

idiomas inglés, portugués y español, sin restricción de un límite de tiempo; luego, se efectuó la lectura del resumen de los artículos, seleccionando los 80 que más se acercaban al tema y se emplearon. Como resultado del análisis de la información, se generaron algunas pautas orientadas a mejorar el proceso de consentimiento informado, a través de técnicas que mejoren la explicación por parte del profesional de salud y la comprensión del participante o paciente.

**Nota Salud y Fármacos:** Es importante tener en cuenta que la persona que explica y obtiene el consentimiento informado no puede tener conflictos de interés. Hoy en día, en América Latina, las personas que explican y reciben el consentimiento tienen relaciones con los investigadores principales y el Comité de Ética en Investigación (CEI) solamente verifica que el consentimiento esté firmado, no que el sujeto lo haya entendido y si conoce sus obligaciones y sus derechos.

**Aplicación de los fundamentos del alfabetismo en salud en el consentimiento informado**

(Aplicação dos fundamentos do letramento em saúde no consentimento informado)

Cordeiro MD, Sampaio HADC.

Rev. Bioét. [online]. 2019; 27(3):410-418. Epub Sep 26, 2019. ISSN 1983-8034. <http://dx.doi.org/10.1590/1983-80422019273324>  
[https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1983-80422019000300410&lng=en&nrm=iso&tlng=es](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1983-80422019000300410&lng=en&nrm=iso&tlng=es)

**Resumen:**

El consentimiento informado es necesario para la participación voluntaria en investigaciones y en la toma de decisiones en salud. No obstante, la información debe transmitirse al paciente o al participante de la investigación de forma tal que sea efectivamente comprendida. El alfabetismo funcional en salud debe tomarse en consideración en la elaboración de estos documentos, en el diseño de materiales gráficos y de entrevistas, y en la comunicación verbal, para que el individuo pueda evaluar la información transmitida y decidir con autonomía. Así, este

trabajo tiene como objetivo identificar las dificultades para la aplicación de estos documentos y para su efectividad, considerando la comprensión real del entrevistado, ya sea usuario del sistema de salud o participante de una investigación. Para ello, se realizó una búsqueda bibliográfica sobre la forma en que se presenta el consentimiento informado, en base a la cual se propone un guión para la elaboración de estos documentos, teniendo en cuenta los principios del alfabetismo funcional en salud.

**Variabilidad en los métodos para notificar toxicidad en los ensayos de fase temprana de los tratamientos contra el cáncer de pulmón en los trabajos presentados en las conferencias de oncología**

(Variation in Toxicity reporting methods for early phase lung cancer treatment trials at oncology conferences)

Simons EA, Smith DE, Gao D, Camidge DR. [published online ahead of print, 2020 Apr 27].

J Thorac Oncol. 2020; S1556-0864(20)30335-X. doi:10.1016/j.jtho.2020.04.020

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32353598/>

Traducido por Salud y Fármacos

Etiquetas: toxicidad, cáncer de pulmón, ensayos clínicos, oncología, eventos adversos

informa la aparición de eventos adversos (EA) durante la conferencia profesional más grande de oncología clínica.

**Resumen**

**Introducción.** Los ensayos de fase I y II aportan información inicial sobre la seguridad y tolerabilidad de los nuevos medicamentos para humanos. Sin embargo, los métodos para presentar la información de toxicidad no están estandarizados. Los médicos suelen recibir por primera vez esta información en las conferencias profesionales. Buscamos caracterizar cómo se

**Métodos.** Recopilamos la información de toxicidad de los ensayos fase I y II de los tratamientos contra el cáncer de pulmón que se informaron, como presentaciones o pósteres, en las reuniones anuales de la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica (ASCO en inglés) entre 2017 y 2019. Seleccionamos la información sobre diversas características de los eventos adversos (EA), incluyendo la incidencia mínima que habían



establecido para tener que informar; si los EA emergían del tratamiento (es decir que surgieron al iniciar el tratamiento o empeoraron con el tratamiento) o se relacionaban con el tratamiento (el investigador había establecido una relación causal entre el tratamiento y los síntomas), si se agrupaban por sistemas de órganos o se presentaban por separado, según descriptores individuales; en caso de incluir un componente de aumento de dosis, si se hizo un análisis combinado o separado según niveles de dosis; y si se describieron las toxicidades limitantes de la dosis (es decir las dosis que generan efectos secundarios suficientemente serios como para prevenir un aumento o la nivelación de ese tratamiento), los eventos adversos graves, las normas para la reducción de dosis, y los denominadores de las pruebas de laboratorio.

**Resultados.** Se analizaron un total de 209 ensayos. Las prácticas de notificación de toxicidad fueron muy variables. Se utilizaron seis umbrales diferentes para informar EA de cualquier grado. Los EA relacionados con el tratamiento se notificaron con el

doble de frecuencia que los EA emergentes del tratamiento. Era tan probable que se notificaran toxicidades combinando todas las dosis como según dosis. Rara vez se definieron términos como toxicidad limitante de la dosis y EA graves. Las reglas de reducción de dosis y los denominadores para las pruebas de laboratorio no se definieron en ningún caso.

**Conclusiones.** Estandarizar los métodos para informar sobre toxicidad podría mejorar la calidad y facilitar la comparabilidad de los datos sobre los eventos adversos que ocurren durante los ensayos terapéuticos de fase inicial. Se propone una plantilla mínima de divulgación de datos EA.

**Conflictos de interés:** el Dr. Camidge informa haber recibido honorarios de Roche / Genentech y por participar en ensayos clínicos patrocinados por Takeda (institucionales) por Pfizer, Roche, Genentech y Takeda. Los demás autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

### Análisis sobre ensayos de farmacología clínica en pediatría, en comparación con ensayos de farmacología clínica en adultos, en Argentina

Traversi L, Bolanos R

*Arch. argent. pediatr.* [online]. 2019;117(1):34-40. ISSN 0325-0075. <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.34>  
[http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0325-00752019000100007&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0325-00752019000100007&lng=es&nrm=iso&tlng=es)

#### Resumen

**Introducción:** Se plantea la necesidad de conocer cuánto y qué se investiga en farmacología pediátrica en Argentina y determinar las diferencias con la población adulta.

**Objetivos:** Comparar ensayos clínico-farmacológicos pediátricos y de adultos en relación con número, fases, diseños (utilización de placebo como comparador, proporción de ensayos ciegos/abiertos), enfermedades investigadas. En pediatría: determinar si las patologías investigadas coinciden con las principales causas de mortalidad infantil en Argentina.

**Métodos.** Estudio analítico, observacional, transversal, realizado en la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), que incluyó ensayos autorizados entre 2011 y 2014.

**Resultados.** Sobre 614 estudios, 552 (90 %) fueron de adultos y 62 (10 %), pediátricos. La fase III fue la más frecuente en adultos (77 %) y pediatría (69 %). En relación con los diseños: se usó más placebo en adultos (49 %) que en pediatría (31 %) y hubo mayor cegamiento en adultos (74 %) que en pediatría (58 %). Patologías más investigadas: en adultos, fueron tumorales; en pediatría, respiratorias y enfermedades del sistema osteomuscular y tejido conjuntivo. En pediatría, no hubo correlación entre las patologías y las causas de mortalidad infantil.

**Conclusiones.** 1) Hubo más estudios en adultos que en niños; 2) La fase más frecuente fue la III; 3) Hubo diferencias en el diseño de los estudios entre ambas poblaciones; 4) Las patologías investigadas fueron diferentes en cada población; 5) En pediatría, no hubo correlación entre las enfermedades y las principales causas de mortalidad infantil en Argentina.

### España. La investigación clínica en España

Salud por Derecho, junio 2020

ES <https://saludporderecho.org/wp-content/uploads/2020/06/EECC-SaludporDerecho-ES.pdf>

EN <https://saludporderecho.org/wp-content/uploads/2020/06/EECC-SaludporDerecho-EN.pdf>

Este informe analiza el perfil de los ensayos clínicos en España a través del análisis del Registro Español de Estudios Clínicos. Está muy enfocado en España y en base a datos de finales de 2019, pero verás que las conclusiones son coherentes con el panorama internacional... Por un lado, constatamos que la agenda de investigación clínica está muy desequilibrada y que las enfermedades infecciosas están muy desatendidas (el análisis, que fue anterior a la pandemia, mostraba solo un 4% de ensayos en infecciones víricas, frente a 35% en cáncer, por ejemplo) y,

por otra parte, que todavía existe una importante falta de transparencia en la publicación de los resultados de los ensayos, que es obligatoria. También se encontraron muchas deficiencias en la información publicada y lo que parece una ausencia total de mecanismos de vigilancia y rendición de cuentas por parte de la Agencia Española de Medicamentos (que es la responsable).

**El informe completo se puede leer en el enlace del encabezado**

## Entrevistas

### **El peligro de acelerar los ensayos clínicos durante la pandemia de coronavirus** (*The danger of rushing through clinical trials during the coronavirus pandemic*)

Isaac Chotiner

*The New Yorker*, 14 de mayo de 2020

<https://www.newyorker.com/news/q-and-a/the-danger-of-rushing-through-clinical-trials-during-the-coronavirus-pandemic>

Resumido y traducido por Salud y Fármacos

Etiquetas: Covid, remdesivir, hidroxycloquina, pandemia, ensayos clínicos

El remdesivir, desarrollado por el gigante biofarmacéutico Gilead, se aprobó recientemente en EE UU para uso de emergencia. Se espera que el medicamento, que no se ha estudiado exhaustivamente, pueda aliviar los síntomas de Covid-19 e incluso prevenir algunas muertes. La emoción que rodea al remdesivir (las acciones de Gilead subieron más del 5,5% después de que un ensayo federal realizado por el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas mostrara beneficios modestos) recuerda al impulso que dio la Casa Blanca a la hidroxycloquina, que en los ensayos clínicos había tenido resultados mixtos (Nota de Salud y Fármacos: y ahora ya se ha descartado para este uso). La exageración en torno a estos dos medicamentos ha suscitado preocupación porque puede provocar que se utilicen medicamentos potencialmente peligrosos que, por la urgencia de la pandemia, no han sido adecuadamente estudiados.

Recientemente hablé por teléfono con Peter B. Bach, médico y epidemiólogo del Memorial Sloan Kettering Cancer Center, donde dirige el Center for Health Policy and Outcomes, un grupo de expertos en políticas de atención médica. Bach también es experto en ensayos clínicos, y le pregunté qué sabemos exactamente sobre remdesivir, y cómo hay que repensar los estándares de evidencia en medio de una catástrofe de salud pública. Durante nuestra conversación, que ha sido editada para darle mayor claridad y por su extensión, también discutimos las características que debe tener un ensayo clínico para que se considere bueno, las razones por las que durante una pandemia no se debe acelerar el proceso de aprobación de medicamentos, y las soluciones más importantes para nuestro sistema de atención médica.

**Escribiste algo hace un tiempo que incluía esta línea: “En el centro de toda investigación científica hay una paradoja inflexible. La urgencia exige paciencia. Nuestro progreso siempre ha surgido de nuestros errores”. ¿Puedes ampliar eso en el contexto del coronavirus?**

Esto fue una forma de dejar clara una cosa, que surge a partir de haber trabajado mucho en el desarrollo y en los ensayos de tratamientos nuevos, y es que hay una visión romántica de que el genio científico tiene un momento eureka y todo sale bien, pero estos eventos surgen entre muchos otros donde hay muchos más errores; tenemos una idea y pensamos que funcionará y, cuando la evaluamos rigurosamente, no funciona.

Y eso está bien. Por frustrante que sea en este momento, es la única forma que nos ha permitido ir avanzando constantemente

para superar las enfermedades humanas, y hemos logrado avances considerables.

Al hacer esa afirmación pretendía contrarrestar la inclinación, enteramente comprensible y humana, de acelerar, apresurar, tomar decisiones difíciles, ese tipo de noción heroica de trabajar bajo presión y con información incompleta. En este caso, la audacia no es el mejor camino. Y lo sabemos porque siempre ha fracasado. Cada generación piensa que de repente nos volvimos más inteligentes que la biología y, cada vez que tomamos esa decisión, nos equivocamos.

### **¿Nos puede dar ejemplos de cómo nos hemos equivocado?**

Durante toda mi carrera, después de que alguien tuviera un ataque cardíaco, le administrábamos medicamentos para mejorar su ritmo cardíaco, la encainida y ecaínida. La gran preocupación eran los ataques cardíacos repetidos, y las arritmias, es decir los cortocircuitos eléctricos del corazón que podían ocasionar la muerte. Estos medicamentos suprimían los signos de que eso estaba sucediendo. Cuando finalmente los estudiamos en ensayos aleatorizados, también hacían que las personas murieran de ataques cardíacos.

Una gran parte de mi carrera fue volver a analizar datos de algo llamado ensayo CARET. Ese fue un estudio con vitamina A y su precursor, el betacaroteno, porque estábamos absolutamente seguros de que las vitaminas (quiero decir, ¿quién podría pensar que las vitaminas son malas para usted?) evitarían que la gente contrajera cáncer de pulmón. Ese estudio tuvo que detenerse porque esas vitaminas no solo les produjeron cáncer de pulmón, sino que también provocaron que las personas murieran de ataques cardíacos.

Aproximadamente dos tercios de los ensayos clínicos de Fase III con nuevos medicamentos, que son los ensayos que se realizan para lograr su permiso de comercialización muestran que esos medicamentos no funcionan, o que su efecto es desfavorable por sus efectos secundarios, o porque son peores que el estándar de atención. Incluso cuando los medicamentos se comercializan, la FDA y las compañías farmacéuticas me envían cartas diciendo: "Oye, acabamos de aprender algo preocupante sobre este medicamento porque hicimos más estudios". Este es el proceso.

**Solo para hacer de abogado del diablo por un segundo, estamos en una situación sin precedentes y parece que, cualesquiera que sean los riesgos y recompensas de los nuevos medicamentos, se podría argumentar que los costos son tan altos que deberíamos estar dispuestos a correr más riesgos ¿Cómo respondes a ese argumento?**

Creo que la dicotomía implícita es un poco falsa. Sugiere que evaluar bien cada tratamiento nos ralentizará enormemente. Pero supongamos que es así. Le contestaría con mi propia pregunta de abogado del diablo. Si tú y yo estuviéramos juntos, y de repente yo comenzara a tener dolor en el pecho y estuviéramos en alguna parte del país donde no supieras dónde está el hospital, ¿harías una pausa para ingresar la dirección del hospital en el GPS o entrarías en el coche y apretarías el acelerador? El enfoque metódico se basa en la noción de que sin hacer este tipo de

pruebas haremos cosas incorrectas, y esa no es una extraña ortodoxia de la torre de marfil. Eso es fruto de la experiencia.

La otra razón por la que es una elección un poco falsa es que en este momento están sucediendo muchas cosas con Covid 19. Dado el volumen de pacientes que van a los hospitales, muchos de los cuales son centros académicos de gran calidad que están muy acostumbrados a hacer investigación, podríamos hacer estos estudios si consideramos: "Esta pregunta debe ser investigada. No debemos asumir la respuesta".

### **¿Cómo funciona un ensayo clínico aleatorizado para lograr el permiso de comercialización de los medicamentos, a nivel básico?**

Los pacientes deberían llamarse sujetos humanos, porque, en verdad, aquí no hay eufemismos: los ensayos clínicos son experimentos realizados en personas. Pero los pacientes reciben el tratamiento que se desea evaluar u obtienen lo que habrían recibido si no participara en ese ensayo clínico. A veces lo llamamos estándar de atención, por ejemplo, actualmente usamos la quimioterapia A pero queremos probar la quimioterapia B. A veces, cuando no hay tratamiento, les damos un medicamento falso: un placebo, solución salina, una pastilla de azúcar, algo así.

Lanzamos una moneda o utilizamos un generador de números aleatorios para determinar quién se quedará con cuál, y luego lo enmascaramos o lo cegamos (las dos palabras significan lo mismo) tanto como podamos. Por enmascaramiento, quiero decir que intentamos evitar que la gente sepa quién recibe A y quién recibe B. Tratamos de evitar que el paciente lo sepa. Tratamos de evitar que el médico, la enfermera o el proveedor de atención médica que les atiende se entere. Intentamos que el farmacéutico no se entere. Lo hacemos a todos los niveles posibles. Por eso la gente se refiere al enmascaramiento como enmascaramiento simple, y doble, y triple y cuádruple.

A menudo, lo más importante es que intentamos evitar que las personas que luego evalúan lo que sucedió en el ensayo sepan quién obtuvo A y quién obtuvo B. Ese es el prototipo del ensayo aleatorio.

### **¿Cuáles son, en general, las cosas que busca para asegurarse de que un ensayo clínico se realiza de forma honesta?**

En primer lugar, nunca atribuyo malas intenciones a las personas, a menos que sea obvio. Pero todas las cosas que voy a decir no se basan en mi intuición. Se basan en análisis realizados con bastante cuidado que muestran que estas cosas sesgan los resultados. Sesgo es un término estadístico y se refiere a una distorsión sistemática en el ensayo que hace que uno de los brazos, ya sea el tratamiento A o el tratamiento B, se vea mejor o peor que los otros. El ejemplo más sencillo es, si de alguna manera pudieras manipular el aleatorizador para asegurar que todos los que obtuvieran el medicamento que te gusta fueran jóvenes, y todos los que obtuvieron el medicamento que no te gusta fueran mayores, terminarías con un sesgo, el medicamento que recibieron los jóvenes simplemente funciona mejor.

Mucho de esto tiene que ver con el enmascaramiento, la falta de enmascaramiento u otras cosas que afecten nuestra capacidad para hacer una comparación pura. El problema clásico es el

problema del ensayo de Gilead: tienen un tercer grupo de personas que no reciben remdesivir, pero no está enmascarado. No están recibiendo un placebo. Simplemente se asignaron al azar para no obtenerlo, por lo que no está cegado. El término técnico es "etiqueta abierta". Entonces, todos los involucrados: el paciente, el médico, una enfermera y un trabajador de la salud, el investigador, la persona que evalúa los resultados, el farmacéutico, todos saben quién está recibiendo remdesivir y quién no.

En ese caso los problemas son múltiples. Se han realizado numerosos estudios que muestran que cuando se realizan ensayos de etiqueta abierta, se produce un efecto independiente que favorece al fármaco. Y es porque en un estudio que examina la rapidez con la que alguien se recupera, el médico, la enfermera, el investigador, el farmacéutico, en realidad todos los involucrados están influenciados de forma sutil por: "Oh, está recibiendo este nuevo medicamento y, vaya, realmente se ve mejor hoy".

Entonces, yo soy un médico de cuidados intensivos. Decidimos sacar a los pacientes del ventilador porque le echamos un vistazo y decimos: "Oye, creo que él o ella pueden estar listos para que los desconectemos del ventilador el día que hacemos estos ensayos". No es tan fácil como parece. Es todo un proceso. Pero todo tiene que empezar con que los médicos ese día crean que todo va bien, y que pueden hacerlo. E incluso la situación opuesta. La muerte es - sé que es una certeza para todos, pero el momento en que ocurre está un poco bajo nuestro control, y en la UCI, podemos o no prolongarlo un poco con máquinas. Así que estas son todas las cosas que de una forma u otra se incluyen en las medidas de impacto de los ensayos. Puedo imaginar fácilmente una situación en que alguien está recibiendo remdesivir, y los médicos o los trabajadores de la salud que lo atienden dirían déle otro día, y el que no está, dice: "Creo que es hora de parar". Ese es el problema con el enmascaramiento.

### **¿Cómo ha interpretado lo que se discute sobre el remdesivir en la esfera política?**

No soy politólogo. Me siendo profundamente incómodo cuando la gente se apresura a juzgar y sacar conclusiones, porque tengo bastante experiencia. Por supuesto, espero que acertemos con medicamento tras medicamento para el tratamiento, y en la asignación de ventiladores y camas de cuidados intensivos, y en el desarrollo de una vacuna, y podamos mágicamente abrir la sociedad de la mejor manera posible y con las menores consecuencias. Pero me preocupa la montaña rusa cuando el mensaje es, "Tenemos una respuesta", y luego tenemos que retroceder, deshacer el enredo. Como, "Oh, tenemos una prueba de anticuerpos. Oh, espera, cuando los analizaron, ninguno de ellos realmente funcionó. Oh, espera, ahora la FDA dice que tenemos que regular estas pruebas de anticuerpos que no hacíamos antes. La hidroxicloroquina funcionó. Oh, espera, no funciona".

Esto desdibuja la distinción entre declaraciones que deberían aceptarse como definitivas, o que están fuertemente respaldadas por la evidencia, de aquellas que son puras conjeturas disfrazadas de verdad y todo lo demás. Ese es el problema real en una crisis. De hecho, creo que las contradicciones sobre el uso de máscaras

estuvieron bien, porque todo estaba en el aire, como, "No estamos realmente seguros".

Pero creo que lo que pasa con la prueba de anticuerpos es como, "Tenemos pruebas de anticuerpos. Oh, espera, no las tenemos". Eso es aterrador.

### ¿Y en términos de ensayos clínicos?

Ud. puede imaginar un mundo que tendría mucho más sentido, donde las personas tuvieran su historia médica portátil y su participación en los ensayos clínicos, particularmente para cosas

como esta, sería la opción predeterminada o al menos la opción predeterminada para ellos. Siempre debería ser una decisión voluntaria de las personas, pero se podría hacer a una escala mucho mayor. Quiero decir, estamos hablando ahora del ensayo, que creo que tuvo unos mil pacientes, y el ensayo de Wuhan, que tuvo, no sé, un par de cientos de pacientes. Deberíamos diseñar ensayos y ejecutarlos, y deberíamos dar a las personas la oportunidad de realizarlos de la forma más rápida y representativa posible. Eso podría derivar de un compromiso con la idea de que deberíamos estar aprendiendo y aprendiendo y aprendiendo, en lugar de adivinar y esperar que no nos refuten.

## Ensayos Clínicos y Ética

**Gilead ¿acaba de bajar el listón para los ensayos pivotaes de remdesivir para Covid-19? Los cambios en las medidas de impacto y la ampliación del tamaño de los ensayos suscitan temores y esperanzas en los analistas** (*Did Gilead just lower the bar on crucial remdesivir trials for Covid-19? Switching endpoints, amping up trial size stir analysts' fears — and hopes*)

John Carroll

*Endpoints*, 8 de abril de 2020

<https://endpts.com/did-gilead-just-lower-the-bar-on-crucial-remdesivir-trials-for-covid-19-switching-endpoints-amping-up-trial-size-raises-analysts-doubts/>

Traducido por Salud y Fármacos

Etiquetas: Gilead, ensayos clínicos, remdesivir, medidas primarias de impacto, MODERATE, SEVERE, cambios metodología

Decir que el remdesivir de Gilead está en el centro de atención de la I + D sería uno de los grandes eufemismos del año.

El antiviral más avanzado que se encuentra actualmente en las etapas tardías de desarrollo para Covid-19 se considera un posible tratamiento para poblaciones profundamente asustadas por si el nuevo virus les causa la muerte, y si los datos son positivos podría calmar los mercados, donde el pánico es profundo. Y eso tiene a los analistas leyendo cualquier hoja de té que se les presente.

El primer paso en su fugaz programa de estudios pivotaes está casi completo, se espera recibir datos de China en cualquier momento, cuando los investigadores recopilen los primeros resultados en los pacientes con Covid-19. Luego, hay un gran segundo paso, cuando Gilead concluya otros dos ensayos con el medicamento que aportaran resultados mucho más definitivos. Eso sucederá en mayo.

Y los investigadores simplemente aumentaron el tamaño de estos estudios y cambiaron las medidas de impacto, lo que llevó a un grupo prominente de analistas a minimizar las posibilidades de que el fármaco aporte algo más que un beneficio marginal. Otro defensor de Gilead, sin embargo, ve el vaso medio lleno.

Según Clinicaltrials.gov, la página del estudio de remdesivir se actualizó hoy, ampliando el tamaño de la muestra de 400 pacientes graves a 2.400. Mientras tanto, la muestra del estudio

de remdesivir en pacientes moderados saltó de 600 a 1.600, que RBC cree que incluye a los programas de uso compasivo.

RBC dice: no está claro si se tendrán en cuenta todos estos pacientes en el análisis de la medida principal de impacto, pero cualquier paciente adicional debería contribuir a mejorar la posibilidad de detectar un posible efecto del tratamiento (aunque también indica que piensan que se necesitarían más pacientes para mostrar un beneficio).

Y eso es un problema. Creemos que los cambios son coherentes con la comprensión más reciente de la evolución de Covid-19, y deberían maximizar la sensibilidad para detectar cualquier posible efecto del tratamiento, aunque también implican que, quizás según los datos que la compañía pudiera estar observando a partir de su experiencia con el medicamento, la magnitud del beneficio, si lo hay, es probable que sea modesto. Esto se alinea con nuestra opinión de que el remdesivir, al igual que otros medicamentos Covid-19 en desarrollo, tiene más probabilidades de tener efectos incrementales en poblaciones específicas, en lugar de ser una panacea.

No es bueno.

Lo que genera más dudas es la decisión de Gilead de trasladar a los pacientes en respirador a otro brazo del ensayo y cambiar los criterios de valoración. Ahora se medirá su mejora utilizando una escala de evaluación clínica ordinal de siete puntos, similar a las empleadas en otros grandes estudios de Covid-19, que van desde la muerte hasta la hospitalización. Creemos que esto puede mejorar la capacidad para detectar incluso un efecto modesto del tratamiento, ya que los criterios previos de valoración (normalización de la fiebre / oxígeno para pacientes graves y alta hospitalaria para pacientes moderados) podrían haber sido medidas primarias de impacto demasiado difíciles de lograr y tenían menos matices. El uso de la razón de probabilidades para analizar la medida principal de impacto también puede ayudar a detectar cualquier efecto, incluso cuando la magnitud es pequeña. Sin embargo, en general, estas modificaciones a las medidas de impacto también dan fuerza a nuestra opinión de que, según los datos que han ido surgiendo hasta la fecha, tanto los publicados como los internos de la empresa, es posible que Gilead no espere ver beneficios espectaculares.

Sin embargo, Umer Raffat de Evercore ISI tiene una opinión claramente diferente. Se apresuró a publicar su propia nota,

diciendo que “dado que los ensayos realizados por Gilead son de etiqueta abierta, es probable que los cambios realizados se basaron en los datos emergentes de estos ensayos. Estos ensayos ahora tienen muchos más pacientes y diferentes criterios de valoración ... pero permítanme centrarme en las conclusiones clave:

1) Las probabilidades de éxito en el ensayo MODERATE de Gilead han aumentado (con la nueva medida de impacto)

Anteriormente, el criterio de valoración principal se medía el día 14. Ahora es el día 11. ¿Es posible que los pacientes mejoren más rápidamente?

Sin embargo, agregaré que el remdesivir probablemente no tuvo un gran impacto en el alta hospitalaria (que era la medida de impacto previa). Pero el remdesivir probablemente mejoró el estado del paciente mientras estaba en el hospital (la nueva escala de 7 puntos permite determinar "mejoría" cuando un paciente pasa de necesitar el ventilador y el oxígeno a no necesitar ninguno de ellos... incluso si el paciente todavía está técnicamente "hospitalizado")

2) El alcance del ensayo SEVERE se ha ampliado ... y más

Los criterios de inclusión se han ampliado para incluir un nivel más alto de gravedad. Es posible que, si remdesivir no tuviera un impacto en los pacientes graves, Gilead no ampliaría los criterios de inclusión a un nivel de gravedad aún mayor.

Anteriormente, este ensayo excluía a pacientes que requieran ventilación mecánica. Ahora, se ha agregado una "Parte B" para investigar en los pacientes que requieren una buena cantidad de ventilación mecánica.

Sin embargo, observo que, a diferencia del ensayo moderado, NO se incluyeron 2 enmiendas que se hicieron en el ensayo con pacientes graves: (1) NO se agregó un brazo comparador; (2) la fecha de medición del criterio de valoración principal se mantiene hasta el día 14 (recuerde en el ensayo moderado que ahora mide el día 11)

Gilead cambió el criterio de valoración principal, antes era la normalización de fiebre + oxígeno y ahora es una escala de 7 puntos. Quizás habla de la heterogeneidad de la fiebre en los pacientes con Covid ... porque también noté que Gilead ya no requiere la presencia de fiebre al inicio del estudio (a diferencia de antes)

Un aspecto que sigue siendo turbio es cuando se podría beneficiar con el mercado de Covid-19. Gilead, históricamente ha estado en el centro de grandes disputas por precios, más recientemente por el tratamiento de la hepatitis C, está haciendo todo lo que puede para minimizar cualquier aumento. Pero también podría convertirse en uno de los medicamentos con mayor demanda del mundo.

Estamos observando esto con gran atención. También lo está haciendo gran parte del mundo.

## **LA VACUNA. Hay que impedir que se comercialice y quede sujeta a la capacidad de pago del que la necesita**

Juan Carlos Tealdi

*El cohete a la luna* 17 de mayo de 2020

<https://www.elcoheteealaluna.com/la-vacuna/>

### **Un modelo “de desafío humano”**

En enero de 2017, una Comisión creada por los Institutos Nacionales de Salud (USA) que debía responder a la pregunta de si una investigación “de desafío humano”, infectando a personas sanas y voluntarias para acortar los tiempos en la búsqueda de una vacuna contra el virus del Zika, podía ser éticamente justificable, y bajo qué condiciones, concluyó que podía serlo bajo ciertas condiciones pero que en ese momento esas condiciones no se daban porque la infección podía dañar seriamente el cerebro del feto de una pareja con capacidad reproductiva.

A pesar de eso, en noviembre de ese año, el Foro Global sobre Bioética en Investigaciones, un espacio promovido por Estados Unidos desde 1999 para expandir internacionalmente su política estratégica de desarrollo biotecnológico, insistió con la cuestión. El Foro, que desde su origen en los Institutos Nacionales de Salud y su Centro Internacional Fogarty fue sumando asociados como el Wellcome Trust, la Fundación Rockefeller, y la misma OMS, ha sometido a debate de justificación argumentativa lo que la ética rechazaba, como los modelos de “desafío humano” y de “mundo real”. Esa retórica, como se hizo con el “doble estándar”, consiste en presentar un argumento ético fuerte y uno débil, con igual derecho a ser discutidos, para que por la persuasión del poder fuerte una razón débil se imponga. Es una pseudoética de la equivalencia moral que busca legitimar los intereses estratégicos globales de las corporaciones biotecnológicas.

### **Algo malo va a suceder**

Así es como hay quienes hoy demandan investigaciones de infección deliberada con el peligroso virus de la Covid-19 en voluntarios sanos. El 30 de marzo, tres investigadores hicieron la propuesta por primera vez: “Obviamente, desafiar a los voluntarios con este virus vivo corre el riesgo de provocar una enfermedad grave y posiblemente incluso la muerte. Sin embargo, argumentamos que tales estudios, al acelerar la evaluación de la vacuna, podrían reducir la carga global de la mortalidad y la morbilidad relacionadas con el coronavirus”. Veinte días después, Plotkin y Caplan afirmaron que “el primer paso en un estudio de desafío de SARS-2 sería administrar virus a voluntarios que tengan evidencia serológica de infección previa. Ese paso determinaría si las respuestas inmunes son protectoras y proporcionaría información sobre qué respuestas inmunes son importantes”. Al mismo tiempo, 35 miembros de la Cámara de Representantes encabezados por el demócrata Bill Foster, enviaron una carta a la FDA, apoyando esos estudios, “para dar cobertura política” al organismo: «La FDA debe estar preocupada de que van a tener (que evaluar) estos ensayos, algo malo va a suceder, habrá una mala historia en el periódico sobre una persona comprensiva que tuvo mala suerte en uno de estos ensayos y no sobrevivió». En su primer día en el cargo (2014), Foster había dado el voto decisivo para evitar la creación de un panel independiente que se ocuparía de investigar las denuncias éticas contra los miembros de la Cámara. Todo un antecedente.

En una entrevista realizada al filósofo Peter Singer por Jorge Fontevicchia (Perfil, 2 de mayo), Singer afirma que los voluntarios que se inscriben para esas investigaciones son “un buen ejemplo de altruismo que podría ayudarnos a superar la pandemia más rápidamente” y que “algunas personas que trabajan en ética cuestionaron si sería aceptable usar voluntarios humanos, en lugar de pasar por el lento proceso de inoculación de pruebas. Pero si las personas están bien informadas y dispuestas a ofrecerse como voluntarias para hacer el bien y asumir el riesgo por sí mismas, puede no ser un riesgo significativo si son jóvenes y saludables”. Conozco a Singer desde hace muchos años y he compartido muchas actividades con él, entre ellas la organización del Segundo Congreso Mundial de Bioética en Buenos Aires en 1994. Pero creo que en este caso su opinión sobre vacunas, riesgo y autonomía, lejos de ser clara, oscurece mucho la comprensión del tema. Y para muchos científicos y eticistas, entre los que me incluyo, no hay condición alguna que hoy pueda satisfacer la realización de estos estudios con el virus SARS-CoV-2.

Pero, aunque esas investigaciones resultan intuitivamente no éticas, dice la OMS en un documento del 6 de mayo titulado “Criterios clave para la aceptabilidad ética de los estudios de desafío humano en Covid-19”, sin embargo, pueden ser muy útiles para la salud pública. Esos estudios también llamados ensayos controlados de infección humana pueden ser útiles para testear comparativamente la eficacia de varias vacunas candidatas y no sólo acelerar el desarrollo de una vacuna y lograr definir la más efectiva, sino también identificar los correlatos de protección inmune e investigar los riesgos de transmisión por individuos infectados. Estos serían los beneficios para la salud pública. Por eso el documento se dirige a ofrecer una guía con criterios clave a ser satisfechos para que estos estudios sean éticamente aceptables. O sea: la OMS parte de un condicional que dice encontrar consenso –lo que no es verdad— para aceptarlos.

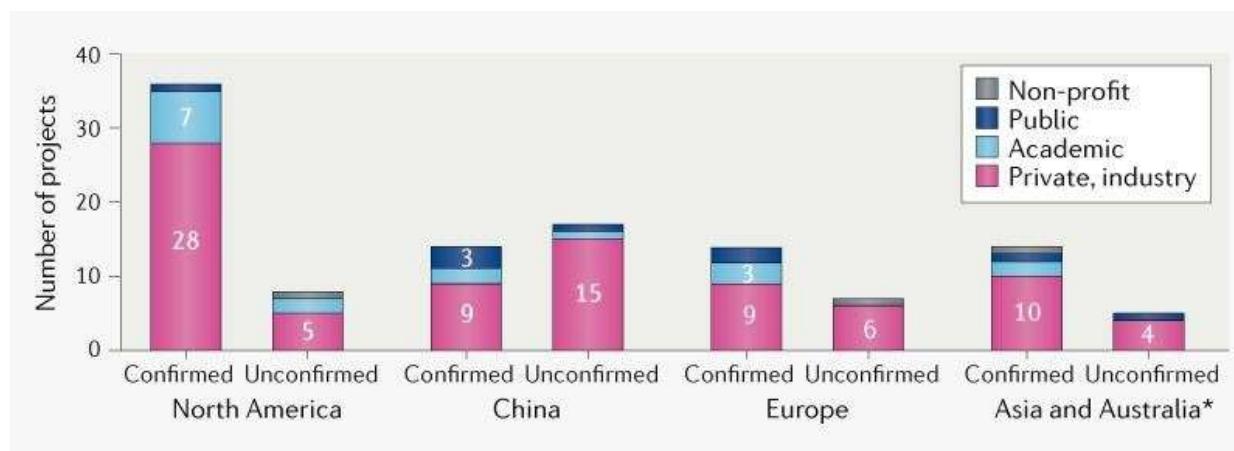
### La problematización de la autonomía

El probar inmunidad en “jóvenes y sanos”, un grupo con un porcentaje más bajo de mortalidad no evita el riesgo de muerte de quien se somete a la infección por el virus del SARS-CoV-2,

y no nos dirá nada acerca de su eficacia en población de adultos mayores. Y en todos los casos deberemos hacer un seguimiento para observar si los voluntarios desarrollan alguna enfermedad autoinmune, un riesgo que hoy desconocemos en su aparición. Demostrar la eficacia de una vacuna en jóvenes podría indicar tan sólo lo obvio: que los jóvenes responden mejor al “ataque” del virus. Pero no serviría de nada para extrapolar ese dato (ya conocido) a los mayores, que son los más necesitados de una vacuna. El criterio de la justificación científica no queda claro.

Entonces, ¿cómo medimos la eficacia de una vacuna y el riesgo de ser voluntario en una investigación “de desafío humano”? Podemos usar un criterio de valoración de enfermedad clínica, como se hizo con la vacuna del rotavirus o con la vacuna antineumocócica Prevnar, en forma prospectiva, controlada y aleatorizada. Pero para esto necesitamos tener definido el cuadro clínico de la enfermedad y con Covid-19 no lo tenemos. Lo que hemos definido es el caso sospechoso. Por eso, lo que hacemos es identificar en ellos el contagio por el virus luego de un hisopado y le atribuimos la constelación de síntomas que el paciente presenta. Pero no hay un conjunto patognomónico que caracterice y defina a Covid-19. Y en todo caso, ¿cómo valoraríamos esa eficacia clínica? ¿Observando en qué voluntarios se desarrolla un síndrome respiratorio agudo severo de alta mortalidad y en cuáles no, en una enfermedad para la que no tenemos tratamiento disponible? Este criterio no parece muy apropiado.

Otro criterio es el de respuesta inmunológica, como con la hepatitis B. En este caso necesitamos correlacionar, para la protección, a los datos inmunológicos cualitativos y cuantitativos con la respuesta clínica. Pero para esto hay que tener identificados los anticuerpos que vamos a medir como indicadores de respuesta. Y con las vacunas en estudio para Covid-19 se ensayan al menos nueve tipos de antígenos (virus vivo atenuado e inactivado, vector viral replicante y no replicante, proteína recombinante, péptidos, partículas como el virus, DNA, RNA), pero los anticuerpos indicadores de respuesta clínica no los tenemos identificados. La respuesta de anticuerpos en Covid-19 sigue sin conocerse y hay que profundizar en la dinámica de los anticuerpos contra el SARS-CoV-2.



Nature, mayo 2020.

También se utiliza el criterio de valoración de estudios en animales y sus respuestas en morbilidad y mortalidad. Pero, aun así, para validar esas respuestas después debemos probarla en humanos porque los resultados en animales no se extrapolan sin más a humanos. Por lo tanto, si ninguno de los tres criterios es aceptable, luego, no tenemos “modelo” alguno de desafío. Singer no tiene en cuenta esas distinciones al maximizar el valor de la autonomía de los voluntarios.

### ¿Altruismo de muchos para pocos?

Hay que considerar que el descubrimiento de la vacuna implica una cuestión de patentes, de relación entre costo de inversión, tasa de recuperó, costo de producción y ganancia. Estas cifras y porcentajes suelen ser entre desmesurados y librados a un mercado sin límites en los precios y la extensión de las ganancias. Canadá, Alemania, Brasil, Chile, Ecuador e Israel ya han avanzado con normas de licencias compulsivas de patentes. Los laboratorios AbbVie y Gilead (que produce Remdesivir, el fármaco prometedor para el tratamiento del Covid-19) han aceptado negociar sus modelos de licencias habituales. Y otro problema a considerar es la futura producción y abastecimiento de la vacuna, porque es imaginable que la dificultad con la producción derive en una desigualdad de acceso entre países ricos y pobres.

Por eso una pregunta que debe hacerse a todo voluntario en una investigación sobre estas vacunas es si considera aceptable que de resultar efectiva la vacuna en la que ha participado, la misma se comercialice y su administración quede sujeta a la capacidad de pago del individuo que la necesita y de los Estados que puedan comprarla, dejando fuera de su cobertura a quien no pueda pagarla, incluidos los voluntarios y sus personas cercanas. O, si por el contrario, su gesto de solidaridad va unido a la idea de una vacuna de acceso universal y gratuito.

La financiación pública para investigación y desarrollo sobre coronavirus en Estados Unidos es mayor que la inversión privada que en muchos casos es subsidiada incluso para la producción con cientos de millones de dólares. Y por todo lo dicho, muchas organizaciones como Public Citizen están pidiendo a la administración Trump que ponga límites a la codicia de las empresas farmacéuticas y de biotecnología.

Es necesario que, al altruismo de investigadores, voluntarios y organismos del Estado, tan exigido, se sumen las grandes corporaciones y financiadores limitando sus beneficios al resarcimiento de sus gastos y a una ganancia razonable de lo invertido que una vez recuperado se limite a los costos de producción. Ese altruismo debe sumar el facilitar las licencias de patentamiento y el conocimiento para la producción pública de la vacuna en los países de menores ingresos para asegurar el acceso universal a la misma. Y los gobiernos nacionales deben coordinar acciones para exigir la transferencia de esa tecnología.

Después de todo, la ética es simple: percibir lo bueno, dejar de actuar en su contra y seguir actuando bien. O sea: valor, deber y virtud. Y sin embargo, un enorme y poderoso aparato de producción de sentido diluye analíticamente en su complejidad discursiva, toda la simplicidad de lo sensible, lo voluntario y lo responsable. Es la invitación al desafío humano de equiparar para invertir el valor de la dignidad con el precio de la mercancía. Algo malo está sucediendo.

### Voluntarios para infectarse: el reto para acelerar la vacuna del coronavirus

José Luis Fuentecilla

Nius, 4 de mayo de 2020

[https://www.niusdiario.es/sociedad/sanidad/voluntarios-infectarse-reto-acelerar-vacuna-coronavirus-covid-19\\_18\\_2940795152.html](https://www.niusdiario.es/sociedad/sanidad/voluntarios-infectarse-reto-acelerar-vacuna-coronavirus-covid-19_18_2940795152.html)

- Un ensayo de riesgo en humanos puede adelantar la vacuna varios meses.
- Consiste en inocularles la vacuna y después el coronavirus para ver si enferman.
- El procedimiento tiene muchos inconvenientes éticos.

“Somos las únicas personas de este país que quieren que el número de infecciones se mantenga alto unas semanas más para probar la vacuna”, decía hace unos días, con ironía británica, el profesor Adrian Hill, director del Instituto Jenner de la Universidad de Oxford al New York Times.

Su laboratorio ha empezado a probar en humanos un prototipo de vacuna contra el SARS-CoV-2 pero se puede encontrar en breve con una paradoja que empieza a afectar a otros diseñadores de vacunas de todo el mundo: si las medidas de contención funcionan y los contagios se reducen al mínimo, no va a poder probar la vacuna en su país.

### Sin epidemia, no hay vacuna

La última fase de una vacuna antes de salir al mercado, la fase III, es la que más tiempo consume. Exige que miles o decenas de miles de personas participen en el ensayo para comprobar si protege de la enfermedad y no tienen efectos secundarios.

A unos se les inocular la vacuna y a otros, el grupo de control, se le inyecta un placebo (una solución salina o, en el caso de Oxford, otra vacuna de uso común contra la meningitis). Ninguno de los grupos debe saber qué se le ha inyectado para evitar sesgos en los resultados. A partir de ahí, hay que esperar a que un número amplio de individuos se contagie de manera natural para comprobar la protección y seguridad que ofrece la nueva vacuna.

Pero ¿qué ocurre si las medidas de distanciamiento social frenan la transmisión de la enfermedad? En ese caso, los investigadores no podrán demostrar la eficacia de la vacuna porque los voluntarios que reciben el placebo no tienen más probabilidades de infectarse que los vacunados.

### Algunos científicos sugieren reclutar a humanos como cobayas para acelerar el desarrollo de la vacuna contra el coronavirus

La presión para tener cuanto antes una vacuna contra el SARS-CoV-2 ha puesto sobre la mesa otra alternativa plagada de inconvenientes éticos. Convertir a un grupo de humanos, siempre voluntarios, en cobayas de laboratorio: inocular una vacuna en pruebas a individuos sanos e inyectarles, un tiempo después, el coronavirus.

Unas cien personas de entre 20 y 45 años serían suficiente. A este procedimiento se le llama en inglés “human challenge trials”

y en español “ensayos clínicos de exposición” o “ensayos clínicos de provocación en humanos”. Un ensayo de alto riesgo, en cualquier caso.

### Respaldo científico

No es una ocurrencia. Hace unas semanas un grupo de expertos - liderado por el bioético de la Universidad de Rutgers Nir Eyal y el epidemiólogo de Harvard Marc Lipsitch- proponía este tipo de ensayos para acelerar el desarrollo de una vacuna contra el COVID-19.

“Obviamente, al inocular el virus vivo en voluntarios se corre el riesgo de provocarles una enfermedad grave o incluso la muerte”, escribían en el Journal of Infectious Diseases. “Sin embargo, argumentamos que este tipo de estudios, al acelerar la evaluación de la vacuna, podría reducir la morbilidad y mortalidad global del coronavirus... El riesgo [voluntario] es aceptable si los participantes son jóvenes, que tienen menos riesgo de desarrollar una enfermedad grave al infectarse”.

### Más de 10.000 voluntarios

Una iniciativa, Idaysooner, promovida por jóvenes investigadores, propugna este tipo de ensayos. A principios de abril, más de 10.000 voluntarios de una cincuentena de países ya se habían apuntado en su página web. 35 congresistas de EEUU quieren que la iniciativa se tome en consideración. Los promotores recuerdan la historia de este tipo de ensayos; desde el pionero de Edward Jenner -que en 1796 inoculó el virus de la viruela al hijo de su jardinero- a los que recientemente se han hecho con el virus de la gripe, la vacuna de la malaria o el tifus.

Este ensayo de riesgo en humanos, dicen los expertos, puede reducir en varios meses la llegada de una vacuna, pero ahora mismo no hay ninguno en desarrollo. La última propuesta de este tipo, en 2017 en Estados Unidos contra el Zika, fue rechazada por un comité de ética.

### Los últimos ensayos clínicos de riesgo en humanos se han hecho con vacunas para enfermedades que tenían un tratamiento conocido

Más inconvenientes: si uno de los voluntarios enferma de gravedad, aún no hay aún un tratamiento eficaz contra el coronavirus. También falta información genética para detectar por qué algunos jóvenes sí padecen una enfermedad grave. Esta consideración es clave: los últimos ensayos clínicos de riesgo en humanos se han probado con prototipos de vacunas para enfermedades que tenían un tratamiento conocido.

El desarrollo de una vacuna y su aplicación masiva es un asunto que entraña muchos riesgos. Se trata de inocular a millones de personas de un patógeno que provoque la reacción inmunitaria del cuerpo. Habitualmente el proceso dura 10 años. Ahora la presión es enorme para acelerar los plazos por la crisis global y sin precedentes del coronavirus. La mayoría de los expertos estiman que se podría tener una vacuna dentro de 12 o 18 meses. Los investigadores de Oxford confían en ir aún más rápido y tenerla disponible a partir de septiembre.

¿Puede acortar los plazos un ensayo de riesgo en humanos? En 2016 la Organización Mundial de la Salud (OMS) le veía dificultades operativas y éticas a este tipo de ensayos y ponía

como condición que “se minimicen los riesgos del sujeto al tiempo que el potencial de beneficio debe ser máximo”.

Los científicos que avalan este atajo lo tienen claro. “Incluso con una estrategia de mitigación que proteja a los mayores y ralentice, pero no interrumpa la transmisión del virus, puede haber 20 millones de muertos”, escriben Eyal y Lipsitch en su artículo. “Avanzar en el despliegue de una vacuna, aunque sea por unos pocos meses, podría salvar muchos miles de vidas”.

**Nota de Salud y Fármacos.** Hellen Branswell, el 1 de mayo de 2020 publicó un artículo en Statnews, titulado *Infect volunteers with Covid-19 in the name of research? A proposal lays bare a minefield of issues* <https://www.statnews.com/2020/05/01/infect-volunteers-with-covid-19-in-the-name-of-research-a-proposal-lays-bare-a-minefield-of-issues/> en el que añade las siguientes reflexiones. Según Beth Kirkpatrick, directora de una unidad de ensayos de provocación en la Universidad de Vermont, donde dirige el departamento de microbiología y genética molecular, los científicos, antes de hacer ensayos de provocación en humanos, tienen que desarrollar el modelo de ensayo para el Covid-19 y esto puede tardar entre 18 meses y dos años.

"Creo que la cuestión de si hacer ensayos de provocación va a acelerar el desarrollo de la vacuna es olvidar cuánto tiempo lleva desarrollar el modelo antes de poder usarlo para probar algo", dijo Kirkpatrick. Además, como se va a infectar deliberadamente a las personas, la FDA tiene que regular cada paso. Los investigadores tienen que identificar y hacer crecer la cepa del virus que se utilizará en los ensayos (trabajo que se debería realizar en un laboratorio de nivel de bioseguridad o BSL-3), demostrar que no contiene otros patógenos o “agentes adventicios”, como se les suele llamar, probarlos en animales y certificar que se pueden utilizar, dijo Kirkpatrick. Solo esos pasos pueden tardar seis meses.

Una vez que se aprueba la cepa para el ensayo, hay que hacer estudios de dosificación para determinar la cantidad de virus que recibirán los voluntarios que participen en los ensayos de las vacunas. Dado el peligro, los investigadores tendrían que comenzar con dosis bajas e ir aumentando, un proceso que llevaría meses.

Marc Lipsitch, epidemiólogo de Harvard T.H. Chan School of Public Health y una de las personas que propone estos estudios, no cree que establecer el modelo de desafío lleve "tanto tiempo". Algunos dicen que se podría lograr en entre tres y seis meses. Pero, el hecho de que muchas personas infectadas con Covid-19 tengan pocos o ningún síntoma podría aumentar la complejidad. Los voluntarios tendrían que estar expuestos a suficiente cantidad del virus para desarrollar una enfermedad detectable. Pero ¿cuántos síntomas y durante cuánto tiempo deberían ser sintomáticos?

¿Cuáles serán las medidas de impacto principales? ¿Se espera que los voluntarios desarrollen neumonía? Seguramente que no. Los voluntarios deberían sentirse mal, pero ¿Dónde está la línea entre simplemente sentirse mal y desarrollar neumonía? No se ha establecido.

Christine Grady, jefa del departamento de bioética del NIH, dijo que la ausencia de medicamentos para curar el Covid-19 y el



hecho de que la enfermedad puede causar enfermedades mortales en algunos adultos jóvenes y sanos dificulta la idea de realizar estudios de provocación. "Todavía no sabemos por qué algunas personas se enferman y otras no, o por qué algunas personas tienen ciertas manifestaciones de ... Covid y otras no", dijo Grady. "Hay tanta información emergente sobre la evolución de la infección y la susceptibilidad a la misma que concluir que se puede someter a personas de un determinado grupo de edad a este tipo de riesgo me parece precipitado".

También se desconoce si, en base a los estudios de provocación en adultos jóvenes y sanos, se puede concluir que la vacuna es protectora en otros grupos de edad.

Hace una década, la investigación sobre las vacunas contra el SARS, trabajo que se archivó al evidenciarse que no había más SARS ni mercado para las vacunas contra el SARS, mostró que algunas vacunas aumentaban la vulnerabilidad de los ratones a las infecciones graves. Hay que asegurarse de que no sucede lo mismo con las vacunas Covid-19. Sin embargo, este tipo de fenómeno podría no detectarse en los estudios de provocación, que involucran a muy pocas personas (50-100).

Grady dijo que antes de hacer este tipo de estudios deberíamos disponer de medicamentos para evitar que la enfermedad se convierta en una amenaza para la vida, o al menos se debería tener una forma de determinar quién no puede participar de forma segura en dichos estudios; y afirmó que no es una idea que debe abandonarse por completo.

### **Los ensayos de provocación ¿nos aportarían más rápidamente una vacuna segura contra el coronavirus? (Will challenge trials give us a safe coronavirus vaccine faster?)**

Olivia Goldhill

Quartz, 6 de mayo de 2020

<https://qz.com/1851534/will-challenge-trials-give-us-a-coronavirus-vaccine-faster/>

Traducido por Salud y Fármacos

Etiquetas: Covid, ensayos de exposición, ensayos desafío, pandemia, altruismo, eventos adversos, consentimiento informado

Nota de Salud y Fármacos. Este artículo presenta elementos a favor y en contra de los ensayos de exposición. Los editores de Salud y Fármacos no estamos de acuerdo con los estudios de exposición, principalmente porque es una enfermedad de efectos imprevisibles a corto y largo plazo, y hasta ahora no hay un tratamiento efectivo, por lo que algunos participantes podrían morir o quedar con secuelas importantes. Tampoco se puede esperar que, si la comunidad científica desconoce la evolución de la enfermedad, el voluntario pueda aceptar libre y autónomamente someterse a riesgos que nadie conoce. Por último, no hay que olvidar que los ensayos clínicos de exposición están patrocinados por empresas que esperan lucrar a expensas del altruismo de terceros, ya que hasta ahora ninguna ha renunciado a los derechos de propiedad intelectual de su posible vacuna y, por ende, ninguna ha respondido al llamado de la OMS para contribuir al Banco de Patentes Covid y contribuir con ello a avanzar colectivamente en el conocimiento de la enfermedad y en su profilaxis y tratamiento.

Ante la amenaza del Covid-19, el mundo necesita una vacuna, y la necesita rápidamente. Pero generalmente desarrollar una vacuna requiere varios años, incluso décadas, es un proceso largo.

Por eso algunos epidemiólogos dicen que se deberían hacer estudios de exposición para acelerar las cosas. Cuando los investigadores prueban vacunas, generalmente inyectan la vacuna a miles de personas y a otras tantas les inyectan un placebo, luego esperan meses o años para ver quién se enferma. Los ensayos de exposición representan una alternativa más rápida: se administra a unos pocos cientos de personas un placebo o la vacuna, y luego se les expone deliberadamente al virus.

Antes de hacer ensayos más grandes, se han utilizado ensayos de exposición para elegir la dosis correcta de la vacuna o elegir entre candidatos a vacunas. Pero no se han utilizado para validar el uso generalizado de vacunas, al menos desde que se creó la primera vacuna en 1796, cuando se utilizaron métodos que no están de acuerdo con los estándares éticos actuales.

Actualmente, más de 10,000 personas han dicho que se ofrecerían como voluntarias para participar en un ensayo de exposición. Pero cuando se trata de vacunas, ningún atajo es sencillo. Estos son algunos de los desafíos para que los ensayos de exposición sean útiles en el caso del Covid-19.

### **Sincronización**

Según lo que sabemos sobre las infecciones por Covid-19, tras infectar a los participantes, los científicos tendrían que esperar solo tres semanas para comenzar a recopilar resultados, dice Peter G. Smith, coautor de un artículo de Journal of Infectious Diseases sobre ensayos de exposición para Covid-19. Un mes o "tal vez dos" meses después de iniciar el ensayo, los científicos podrían tener resultados finales. En general, se estima que los ensayos de exposición serían al menos cuatro meses más rápidos que los ensayos estándar.

Por otro lado, el ritmo de un ensayo estándar depende de las tasas de infección local. Y dadas las medidas de protección, como el autoaislamiento, un gran ensayo de la vacuna contra el coronavirus en que simplemente se espera a que las personas se enfermen podría no terminarse nunca, dice el coautor de Smith, Nir Eyal, profesor de bioética en la Universidad de Rutgers. Un estudio de coronavirus que comenzó en Wuhan, China, por ejemplo, podría no concluirse por la disminución de casos. Este fue un problema importante al probar las vacunas contra el ébola; los ensayos en Liberia y Sierra Leona tuvieron que abandonarse porque no había suficientes pacientes para completar el estudio.

Pero si bien las pruebas de exposición, en sí mismas, son más rápidas, se requiere bastante trabajo de preparación. Los científicos tienen que cultivar suministros del virus, probarlo en animales y obtener la certificación para su uso en humanos. Luego, tienen que determinar la dosis que imita una infección natural, y es menos peligrosa que un caso grave. Para estar seguros, comenzarían a probar dosis bajas e irían aumentando gradualmente la cantidad de virus. "Esto no se logra de la noche a la mañana", dice Holly Fernández Lynch, profesora de ética médica en la Universidad de Pensilvania.

Stanley Plotkin, cuya investigación contribuyó al desarrollo de vacunas para la rubéola, la rabia y la poliomielitis, dice que está hablando con la FDA y la OMS para ver si tomarán en consideración la evidencia de los ensayos de exposición. Si lo hacen, los científicos deberían comenzar a trabajar para desarrollar la cepa Covid-19 de inmediato. "A menos que comencemos ahora, los estudios de exposición serán inútiles. Tiene que ser algo que comencemos a hacer ahora", dice.

Plotkin también plantea la posibilidad de que, en áreas donde el contagio es extremadamente alto, los ensayos de vacunas estándar puedan avanzar extremadamente rápido. "Si la forma habitual de hacer las cosas avanza más rápido, entonces los estudios de exposición podrían no ser necesarios", dice.

### Eficacia

Infectar deliberadamente a los participantes en un ensayo con una enfermedad mortal es moralmente cuestionable. Más aún cuando solo una parte de ellos recibirá la vacuna. Por lo tanto, una prueba de exposición Covid-19 solo reclutaría a personas jóvenes y saludables que tienen más probabilidades de sobrevivir. Smith y sus coautores proponen inscribir a personas sanas de entre 20 y 45 años.

Pero, por supuesto, eso significa que un ensayo de exposición solo mostraría cómo funciona la vacuna en ese grupo de edad. "Si una vacuna funcionara en los jóvenes, no habría garantía de que lo hiciera de la misma manera en los ancianos", dice Smith. Las personas mayores tienen sistemas inmunológicos más débiles y es frecuente que las vacunas sean menos efectivas en las personas mayores, dice.

Probar las vacunas en los jóvenes también podría dificultar la determinación de si funcionan o no. Muchas vacunas no previenen totalmente la infección, pero limitan la gravedad de los síntomas, y Smith dice que los síntomas serían probablemente la forma principal de medir la eficacia en un ensayo de exposición. Si solo una pequeña proporción de personas entre los 20 y los 40 años muestra síntomas tras ser infectados, los ensayos de exposición tendrían que inscribir a un número mucho mayor de participantes para mostrar que la vacuna tiene un impacto claro.

Plotkin sugiere una alternativa: centrarse en las respuestas inmunitarias, no en los síntomas. En este tipo de ensayo de exposición, la medida de impacto sería si la sangre de los participantes vacunados incluye los mismos anticuerpos que la de las personas que han sido infectadas naturalmente. No respondería directamente a la pregunta de si una vacuna previene los síntomas clínicos. Pero podría ayudar a minimizar la cantidad de participantes necesarios durante las primeras etapas de la investigación.

### La seguridad

Un ensayo de exposición puede ser útil para determinar la eficacia de una vacuna. Pero debido al pequeño tamaño de su muestra, no aporta información clara sobre el otro rasgo crucial de una vacuna: su seguridad.

Los autores del artículo del Journal of Infectious Diseases sugieren que, si un ensayo de exposición tuvo buenos resultados, se debería hacer un estudio más amplio para evaluar su seguridad y eficacia a corto plazo en diferentes grupos de edad y riesgo. Se

podría probar en alrededor de 3.000 personas y tardaría unos meses.

Ese plan no aportaría información sobre los riesgos a largo plazo, y ninguna vacuna podría aprobarse formalmente en base a tales estudios. Pero podría permitir que se hiciera un uso más amplio del desempeño de la vacuna en la práctica clínica, y los científicos continuarían recopilando datos sobre su efectividad y seguridad. "Los estudios de exposición proporcionarían información crucial que permitiría que la FDA autorizara el uso de vacunas, tal vez bajo algún tipo de cláusula de emergencia, antes de posteriormente otorgar una licencia basada en una acumulación de información derivada de su uso generalizado", dice Plotkin.

En tales circunstancias, se debe decir a los que reciban la vacuna que es experimental, que aún se está probando y que deben tomar una decisión personal sobre si se quieren vacunar o no. Para tener seguridad absoluta, monitorear los efectos a largo plazo de las vacunas toma una cantidad considerable de tiempo. "Tienes que equilibrar eso con los millones que morirán mientras tanto", dice Smith.

### El plasma de convaleciente y el Covid

*Salud y Fármacos*, 11 de agosto de 2020

Etiquetas: Covid, plasma, ensayos clínicos, anticuerpos, anticuerpos neutralizantes, FDA, BARDA

El plasma de una persona que se ha recuperado de una enfermedad infecciosa suele tener muchos anticuerpos contra la infección y, en algunos casos, las transfusiones de plasma de los pacientes convalecientes al paciente enfermo pueden ayudar al receptor a superar su problema. Aunque se desconoce si esta técnica se puede utilizar en pacientes con Covid 19, la FDA autorizó un protocolo para ofrecer acceso ampliado a suero de convalecientes de Covid 19, que ha estado administrando la Clínica Mayo con una beca de US\$26 millones. Este programa exige que los médicos se registren y luego el ente coordinador los pone en contacto con el banco de sangre que les proveerá el plasma.

Sin embargo, en la carrera por encontrar una cura para el Covid, la FDA solo exigió que los bancos de sangre hicieran uno, el menos preciso, de los tres análisis que se pueden realizar para comprobar si los sueros que se transfunden tienen la suficiente cantidad de anticuerpos para ayudar al paciente. Esto ha hecho que algunos tilden el éxito de la terapia como anecdótico, y a que otros afirmen que al plasma de convaleciente podría derivar en el desarrollo de otro tratamiento, los anticuerpos monoclonales, que no se obtienen de personas, sino que se producen en el laboratorio.

Hasta ahora 50.000 pacientes con Covid han recibido plasma de convalecientes, pero no sabemos si funciona, parecería que en los casos muy graves no ayuda.

En el programa de acceso ampliado de la Clínica Mayo, para que una persona puede donar sangre basta con que haya dado positivo a una prueba de diagnóstico de coronavirus. Esa persona no podrá donar hasta 14 días después de la desaparición de los

síntomas. En ese momento, su cuerpo debería estar produciendo altos niveles de anticuerpos (aunque se ha sugerido que en el caso del coronavirus dos semanas es un tiempo muy corto). El problema principal es que, como esta sangre no suele someterse a un análisis general de anticuerpos, y mucho menos a una prueba específica de anticuerpos neutralizantes del coronavirus, los médicos no saben la calidad exacta del producto que están administrando. En realidad, podrían estar administrando plasma sin anticuerpos para el coronavirus.

Un portavoz de la FDA, Michael Felberbaum, explicó que el protocolo de la agencia pretendía salvar vidas y estaba basado en la creencia de que el plasma de convalecientes podía hacerlo. "Dada la necesidad urgente, y el hecho de que las pruebas de anticuerpos podrían no estar disponibles, no recomendamos que se hicieran pruebas de anticuerpos antes de administrar el plasma de convaleciente a un paciente".

Otro problema es que se desconoce la precisión de los análisis. La FDA ha permitido que las compañías farmacéuticas comercialicen análisis que no están validados por alguien independiente. Es más, la mayoría de los expertos en sangre creen que se debería hacer una prueba adicional para ver si los anticuerpos son capaces de neutralizar al coronavirus. Esas pruebas más específicas son "el estándar de oro", dice el Dr. Lee de Mt. Sinaí. Pero son aún más difíciles de obtener que la prueba menos específica para determinar si el paciente tiene algún anticuerpo.

Los bancos de sangre no tienen incentivos para hacer estos análisis, tanto las pruebas de anticuerpos generales como las más específicas de anticuerpos neutralizantes requieren recursos y tiempo, y en cualquier caso, el gobierno federal no exige esos niveles de escrutinio. Además, cuanto más sangre envíen a los médicos que tratan a pacientes con coronavirus, mayor será el reembolso final que recibirán del gobierno federal, específicamente del Biomedical Advanced Research and Development Authority o BARDA.

Hay grandes dudas de que la información que se recabe a través de este programa de acceso ampliado que administra la Clínica Mayo pueda aportar información definitiva sobre la eficacia de estos tratamientos. Sin saber lo que contiene el plasma de convalecientes, será imposible decir si un tratamiento es eficaz. Un estudio realizado en China y publicado a fines de abril que evaluó a 175 pacientes que habían tenido coronavirus para ver si tenían anticuerpos neutralizantes obtuvo una amplia gama de resultados: el 14% tenía anticuerpos neutralizantes altos, pero el 30% mostró niveles bajos y el 6% no tenía anticuerpos neutralizantes en absoluto. También hubo 39% con anticuerpos neutralizantes "medio-altos" y 17% con anticuerpos neutralizantes "medio-bajos".

Parece que hay acuerdo en que, para determinar si el tratamiento con plasma funciona, es mejor hacer ensayos clínicos controlados. Cuatro exdirectores de la FDA, Mark McClellan, Margaret Hamburg, Robert Califf y Scott Gottlieb dijeron que el gobierno federal debe hacer un esfuerzo por financiar ensayos clínicos con plasma. Hasta ahora hay resultados de tres ensayos clínicos pequeños: 1) un ensayo aleatorizado con 103 pacientes realizado en Wuhan, China, que se detuvo antes de tiempo y el número de pacientes fue demasiado bajo para sacar conclusiones

firmes; 2) un estudio holandés aleatorizado que involucró a 86 pacientes que también se detuvo temprano y que tenía factores de confusión, ya que los pacientes tenían niveles altos de anticuerpos neutralizantes al ingresar en el hospital, por lo que tampoco se extrajeron conclusiones; 3) un estudio iraquí con 49 pacientes que mostró una tasa de muerte más baja en los que recibieron plasma convaleciente que en el grupo control.

No hay dudas de que para obtener una respuesta definitiva se requieren ensayos más grandes. Tanto los NIH como el Departamento de Defensa están a punto de iniciar algunos estudios. El Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre (NHLBI) está patrocinando un ensayo para determinar si el plasma convaleciente puede prevenir la progresión a enfermedad grave, en un entorno ambulatorio. "Esperamos estar probando la eficacia del plasma de convalecientes en un ensayo donde tiene bastantes probabilidades de aportar beneficios: temprano en la enfermedad y en pacientes con riesgo de empeorar y sufrir una enfermedad grave", dijo el investigador principal Clifton Callaway, del Centro Médico de la University of Pittsburgh. Este estudio, que se conoce como C3PO, cuenta con un presupuesto de US\$7 millones, reclutará a pacientes en 50 hospitales, y quieren concluirlo antes de otoño.

En Johns Hopkins también se están realizando dos estudios con uso temprano de plasma: uno para la profilaxis en pacientes expuestos, y otro en pacientes ambulatorios con enfermedad leve. Estos ensayos han recibido US\$35 millones del Departamento de Defensa y su objetivo es reclutar a 1.100 personas en 20 centros ambulatorios distribuidos en el territorio nacional.

A pesar de eso, los comisionados señalaron que solo una pequeña fracción de los pacientes con Covid-19 pueden ingresar a esos ensayos. Pidieron estudios coordinados más grandes, citando como ejemplo los estudios RECOVERY del Reino Unido que mostraron que la hidroxiquina no funcionó y el esteroide dexametasona sí. "No podemos perder tiempo valioso y poner a las personas en riesgo de recibir terapias que no funcionan, o perder oportunidades de recopilar datos y determinar cuándo un tratamiento es beneficioso", dijeron.

Algunos científicos están preocupados porque la FDA podría otorgar una autorización para uso del plasma en emergencias, lo que dificultaría reclutar a pacientes en ensayos clínicos con plasma. En general, cuando el tratamiento está disponible, hay menos pacientes dispuestos a inscribirse en un ensayo clínico, ya que se exponen a estar en el grupo control.

Callaway señaló que la evidencia establecida por los ensayos de plasma de convalecientes aportará información sobre otras terapias basadas en anticuerpos, incluyendo las globulinas hiperinmunes y los anticuerpos monoclonales.

#### Fuentes Originales

Alexander Nazaryan. 'This is a bad practice': Doctors question FDA protocol for plasma treatment of coronavirus patients Yahoo News, •May 22, 2020 <https://news.yahoo.com/this-is-a-bad-practice-doctors-question-fda-protocol-for-plasma-treatment-of-coronavirus-patients-090020777.html>

Jason Mast, Amber Tong. FDA commissioners call for more 'concerted effort' on convalescent plasma R&D. Endpoints, 4 de Agosto de 2020

<https://endpts.com/covid-19-roundup-fda-commissioners-call-for-more-concerted-effort-on-convalescent-plasma-rd/>

Kristina Fiore. Will COVID-19 Finally Provide an Answer on Convalescent Plasma? Medpage Today, 6 de agosto de 2020  
<https://www.medpagetoday.com/infectiousdisease/covid19/87936>

### **Schumer pide a la Administración de Veteranos que explique el uso de medicamentos no probados en los veteranos de guerra**

Phope Yen y Michael Balsamo

AP, 10 de mayo de 2020

<https://apnews.com/a2830445e55c6ea324e9a23e4c38f7c3>

El domingo, el demócrata de mayor rango en el Senado (Schumer) solicitó al Departamento de Asuntos de los Veteranos (VA) que explique por qué permitió el uso de un medicamento no probado para tratar a los veteranos infectados por el coronavirus, diciendo que los pacientes podrían haberse expuesto a riesgos innecesarios.

El senador Charles Schumer, de Nueva York, dijo que el VA debe explicar al Congreso la compra reciente de US\$208.000 en hidroxiclороquina. El presidente Donald Trump ha promovido fuertemente el medicamento contra la malaria como tratamiento para el COVID-19, sin evidencia de su eficacia para esa indicación.

La solicitud de Schumer se produce tras la denuncia presentada la semana por un delator, el ex funcionario de Salud y Servicios Humanos Rick Bright, quién alegó que la administración Trump, ansiosa por encontrar una solución rápida a la avalancha del coronavirus, quería “inundar” las zonas con mayor incidencia de Nueva York y Nueva Jersey con el medicamento. Las principales organizaciones de veteranos han instado al VA a explicar en qué circunstancias los médicos del VA inician la discusión sobre la hidroxiclороquina, como opción de tratamiento, con los veteranos.

El Senador dijo que, dado que Trump había promocionado públicamente en repetidas ocasiones el medicamento contra la malaria, a pesar de no haber probado su eficacia para esta indicación, el secretario del VA Robert Wilkie debe decir si alguien en la Casa Blanca o de la administración presionó al departamento para usar hidroxiclороquina contra COVID-19.

Schumer añadió que Wilkie también debería responder preguntas sobre un análisis reciente de los datos hospitalarios del VA que muestran que hubo más muertes entre los pacientes que recibieron hidroxiclороquina que en el grupo que recibió la atención estándar, e informar sobre el número de pacientes que conocían los riesgos del medicamento antes consumirlo.

El domingo, la portavoz del VA, Christina Noel, en una declaración calificó de “absurda” cualquier sugerencia de que el VA tomaría decisiones de tratamiento en base a criterios distintos a “lo mejor para la salud de los pacientes”.

“El VA solo permite el uso del medicamento después de garantizar que los veteranos y sus cuidadores conocen sus posibles riesgos, como lo hacemos con cualquier otro medicamento o tratamiento”, dijo.

En las últimas semanas, Wilkie ha negado que se utilizara a los veteranos como cobayas para probar el medicamento y que, de hecho, solo se administró en hospitales del VA gestionados por el gobierno cuando se consideró que era el medicamento apropiado, y con el consentimiento del médico y el paciente.

Aun así, Wilkie y el departamento se han negado repetidamente a decir qué tan ampliamente se ha usado el medicamento para COVID-19, incluyendo la cantidad de veteranos que recibieron el medicamento y si los médicos del VA recibieron, desde la sede del VA, pautas sobre las circunstancias específicas en que debería usarse.

La semana pasada, durante una llamada semanal con grupos de veteranos, Wilkie continuó defendiendo el uso de hidroxiclороquina por parte del VA. Restó importancia al análisis reciente de los datos hospitalarios del VA que muestran que no aportó beneficios a los pacientes, y sugirió que los malos resultados se debieron a que se utilizó en veteranos mayores y muy enfermos.

El análisis de los datos hospitalarios, realizado con aprobación del VA por investigadores independientes de dos universidades, no fue un experimento riguroso. Los investigadores analizaron las historias clínicas de 368 veteranos varones mayores, hospitalizados con infección confirmada por coronavirus en centros médicos del VA, que murieron o fueron dados de alta antes del 11 de abril.

Alrededor del 28% de los veteranos que recibieron hidroxiclороquina más la atención habitual murieron, frente al 11% de los que recibieron solo la atención de rutina.

El VA dijo recientemente que la mayor parte de su pedido reciente de hidroxiclороquina se estaba utilizando para usos aprobados, como el tratamiento del lupus y la artritis reumatoide, pero no proporcionó los desgloses.

Durante las últimas semanas Wilkie ha defendido el medicamento aún más de lo que lo había hecho Trump, afirmando sin evidencia que ha sido efectivo, especialmente para los veteranos jóvenes y de mediana edad en particular. De hecho, no hay evidencia publicada que lo demuestre.

Los veteranos están “muy preocupados porque hasta ahora no hay claridad sobre el uso pasado y presente de la hidroxiclороquina en el tratamiento de veteranos con COVID-19 en el VA”, dijo Jeremy Butler, director ejecutivo de Veteranos de Estados Unidos de Irak y Afganistán a AP.

“Ahora que el gobierno federal emitió una autorización de uso de emergencia para remdesivir para tratar COVID-19, necesitamos respuestas a estas preguntas, así como los planes de VA para administrar, o no administrar, remdesivir”, dijo. Esta acción de la FDA se produjo después de que los resultados preliminares de un estudio patrocinado por el gobierno mostraran que remdesivir acortó el tiempo de recuperación en un 31%, o aproximadamente cuatro días en promedio, para los pacientes hospitalizados con COVID-19.

El domingo, el ex secretario de VA, David Shulkin, en un tuit instó al departamento a reducir inmediatamente el uso de hidroxiclороquina para COVID-19. “Como los estudios no muestran ningún beneficio, el VA debería restringir su uso exclusivamente a los ensayos clínicos”, escribió. Shulkin fue despedido por Trump en marzo de 2018, y Wilkie lo reemplazó.

Schumer dijo que su principal preocupación es determinar si el VA ha realizado algún “estudio clandestino para determinar si la hidroxiclороquina era efectiva sin el permiso de los pacientes”. Añadió que también preocupa que el departamento no diga específicamente a dónde se envió el medicamento.

“Estas personas arriesgaron sus vidas por nosotros”, dijo Schumer. “Merecen ser tratadas con la máxima dignidad, respeto y altos estándares de atención”.

El medicamento se ha usado durante mucho tiempo para tratar la malaria y otras dolencias. Algunos estudios preliminares muy pequeños sugirieron que podría ayudar a prevenir que el coronavirus ingresara a las células y posiblemente ayudar a que los pacientes eliminaran antes el virus. Pero la FDA advirtió el mes pasado a los médicos que no recetaran el medicamento para el COVID-19 fuera de los hospitales, por sus riesgos de efectos secundarios graves y de muerte.

## Comités de Ética

**Agencias reguladoras africanas, comités de ética para acelerar las revisiones de los ensayos clínicos Covid-19**  
(*African regulatory agencies, ethics committees to expedite COVID-19 clinical trial reviews*)

WHO, 20 de abril de 2020

<https://www.afro.who.int/news/african-regulatory-agencies-ethics-committees-expedite-covid-19-clinical-trial-reviews>

Traducido por Salud y Fármacos

Etiquetas: Comités de ética, Covid, pandemia, AVAREF, África

Las autoridades reguladoras y los comités de ética nacionales de toda África han acordado combinar su experiencia para acelerar la revisión de los ensayos clínicos y las aprobaciones de las nuevas intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas, de carácter multinacional para la pandemia de COVID-19. Sin embargo, las revisiones conjuntas se basan en la cooperación voluntaria entre las autoridades reguladoras nacionales y de los comités de ética. Cada país es responsable de otorgar la aprobación reguladora.

El acuerdo se alcanzó durante una reunión virtual convocada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 1 de abril de 2020 bajo la plataforma del Foro Africano de Reguladores de Vacunas (AVAREF), uno de los Comités Técnicos Continentales de la Iniciativa Africana de Armonización Reguladora de Medicamentos.

AVAREF, establecido por la OMS en 2006, es una plataforma informal para generar capacidad para mejorar la supervisión reguladora de los ensayos clínicos de intervención que se realizan en África. A lo largo de los años, la plataforma ha demostrado que logra fortalecer las revisiones normativas y éticas, promover estándares y enfoques armonizados, y acelerar la revisión de vacunas de alto valor para la salud pública en los países miembros, como ha hecho recientemente con las vacunas contra el ébola. También ha ayudado a entender la creciente complejidad de la investigación biomédica, que requiere una mayor cooperación entre los socios, incluyendo donantes, investigadores, desarrolladores de productos, reguladores y la comunidad que se dedica a la ética médica.

El enfoque convencional para la revisión regulatoria y ética de los ensayos clínicos es secuencial; cada agencia revisa las solicitudes sin supervisar las aportaciones de las otras. Esto genera ineficiencias y demoras en dar la respuesta final al

patrocinador. El enfoque propuesto por AVAREF ya se ha aplicado con éxito a importantes vacunas contra la meningitis, la malaria, el rotavirus, la neumonía neumocócica y el Ébola, y se ha extendido a otras intervenciones terapéuticas. Es importante destacar que este proceso mantiene los requisitos específicos de cada país, así las agencias participantes no comprometen la protección de sus ciudadanos, algo que podría ocurrir si se utilizara un acercamiento jerarquizado de arriba hacia abajo. Los estados miembros aprobaron el plan estratégico integral de AVAREF, que promete mejorar la eficiencia a más largo plazo al alienarse con los objetivos africanos de armonización de la regulación de medicamentos, que fueron refrendados en la Asamblea de AVAREF en noviembre de 2017 en Accra.

La pandemia de COVID-19 ha reducido drásticamente las oportunidades de reunirse cara a cara. Por lo tanto, los Estados miembros de AVAREF acordaron adoptar las siguientes medidas para abordar este desafío:

- Se establecerá una plataforma en línea (SharePoint) para hacer revisiones conjuntas de solicitudes de ensayos clínicos para intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas relacionadas con la pandemia Covid-19. Los países participantes (autoridades reguladoras nacionales, comités de ética nacionales y juntas específicas de revisión de ética) publicarán sus consultas en línea para obtener una respuesta en tiempo real de los patrocinadores / solicitantes.
- La secretaría de AVAREF convocará y coordinará reuniones virtuales para que los países participantes realicen revisiones conjuntas de las solicitudes de ensayos clínicos Covid-19
- Las reuniones virtuales también se utilizarán para discutir cuestiones relacionadas con cómo los reguladores y los comités de ética se pueden preparar mejor y responder a la pandemia de Covid-19. Las autoridades reguladoras y los comités de ética pueden utilizar otra plataforma separada (MedNet) para compartir información sobre los ensayos clínicos planificados o en curso en sus países
- Se sugiere un plazo de 10 días hábiles para el procesamiento de solicitudes de ensayos clínicos a través de la vía de revisión conjunta cuando el producto ya está registrado para otras indicaciones, y de 15 días hábiles para productos nuevos.

Para obtener más información, comuníquese con su Autoridad Reguladora Nacional, Comité de Ética or Diadié Maiga: [maigad@who.int](mailto:maigad@who.int)

### **Carta de senadores del Congreso Federal de Estados Unidos a la oficina que audita los programas del estado para que evalúen a los Comités de Ética Comerciales**

Traducida por Salud y Fármacos

Etiquetas: Comités de ética comerciales, conflictos de interés, negocio, EE UU, IRB, GAO, sesgo, evaluación de desempeño, WCG Clinical, Advarra

Gene L. Dodaro  
U.S. Comptroller General  
Government Accountability Office  
441 G St. NW  
Washington, D.C. 20548

Estimado Dr Dodaro:

Escribimos para solicitar que la Oficina de Responsabilidad Gubernamental (GAO) investigue el funcionamiento de las Juntas de Revisión Institucional (IRB) comerciales, las entidades privadas con fines de lucro que aprueban los protocolos de ensayos clínicos con medicamentos y otros estudios en seres humanos (Nota de Salud y Fármacos: los IRBs son los Comités de Ética en Investigación; GAO es una institución de investigación del gobierno federal que actúa con independencia y evalúa la gestión que hacen sus instituciones; examina su eficiencia, eficacia, y aspectos éticos de su conducta). A medida que se aceleran los ensayos clínicos relacionados con la pandemia por coronavirus 2019 (Covid-19), es más importante que nunca garantizar que los IRB protegen adecuadamente a los pacientes. Nuestra investigación preliminar, que inició en noviembre de 2019, genera dudas sobre la vulnerabilidad de la forma en que los IRB comerciales revisan estos estudios y si podrían permitir que los pacientes que participan en ensayos clínicos se expusieran a riesgos innecesarios.

En 2009, la GAO publicó un estudio que expuso vulnerabilidades alarmantes en las revisiones de la investigación con sujetos humanos [1]. En una investigación encubierta, la GAO obtuvo la aprobación de un IRB de un ensayo ficticio con un dispositivo médico que cumplía con los criterios de la FDA para "riesgo significativo". El IRB con fines de lucro que aprobó el dispositivo ficticio, Coast IRB, cerró tras publicarse la investigación de la GAO [2]. El informe concluyó que "el sistema IRB es vulnerable a la manipulación poco ética, en particular por parte de empresas o personas que pretenden abusar del sistema o cometer fraude, o que carecen de aptitud o de las calificaciones para realizar y supervisar los ensayos clínicos. Esta vulnerabilidad aumenta el riesgo de que se apruebe el uso de productos experimentales en ensayos con seres humanos, sin hacer una buena revisión o en base a una revisión deficiente".

En la década transcurrida desde esta investigación de la GAO, el panorama de los IRBs ha cambiado de forma significativa. En primer lugar, mientras que el estudio de la GAO de 2009 señaló que "los IRB históricamente se ubicaban en instituciones académicas", también reveló que los IRB comerciales "están desempeñando un papel cada vez más destacado en la protección

de los sujetos humanos que participan en investigación" [4]. Esa tendencia ha continuado durante esta década, y los IRBs comerciales con fines de lucro ahora supervisan aproximadamente el 70% de todos los ensayos con medicamentos y dispositivos médicos que se realizan en EE UU [5]. Esto nos preocupa porque este modelo privado con fines de lucro crea un conflicto de interés inherente para los IRB, que puede incentivarlos a aprobar tantos estudios como sea posible, lo más rápidamente posible [6]. La urgencia de la pandemia por Covid-19 puede presionar aún más a los IRBs para que hagan aprobaciones rápidas, que pueden ser inadecuadas o incompletas. Aunque los conflictos de interés entre los revisores individuales de los IRBs son frecuentes, incluso en los IRB académicos [7], el motivo de lucro y la falta de transparencia de los IRBs comerciales hacen que los conflictos potenciales sean especialmente preocupantes.

Además, durante la última década, más de una docena de IRBs independientes, de todos los tamaños, se han fusionado o han sido adquiridos para formar dos firmas importantes, WCG Clinical y Advarra [8]. Ambos IRBs son propiedad de inversores de capital privado, lo que plantea dudas sobre si están bajo presión para reducir costos y aumentar sus ganancias, tendencias que a menudo acompañan la entrada de capital privado en el mercado [9].

Además, informes recientes han señalado que están aumentando los ensayos de "pago para participar", en los que se pide a los pacientes que paguen miles de dólares para participar en una investigación clínica [10]. En un ejemplo particularmente atroz, un médico de Florida solicitó que los pacientes pagaran hasta US\$285.000 para participar en un estudio de infusiones de plasma para prevenir el envejecimiento [11]. En otro ensayo se pidió a los padres de niños autistas que pagaran más de US\$20.000 de matrícula, viajes y otros gastos para participar en un ensayo de terapia con células madre [12]. Estas prácticas, por definición, restringen el acceso a los ensayos clínicos, y aumentan el riesgo de explotar a los pacientes vulnerables y a sus familias. Además, crean fuertes incentivos para que los patrocinadores exageren los beneficios potenciales de la investigación, a pesar de la alta tasa de fracaso de los ensayos en etapa inicial [13]. Además, la validez científica de estos estudios está potencialmente comprometida porque, en muchos casos, renuncian a un grupo de control, ya que es poco probable que los participantes estén dispuestos a pagar si en realidad no están recibiendo un tratamiento [14].

En respuesta a estas tendencias preocupantes, en noviembre de 2019 solicitamos a los dos IRBs con fines de lucro más grandes, WCG Clinical y Advarra, información sobre sus políticas y procedimientos para revisar la investigación con sujetos humanos, incluyendo información sobre cómo se aseguran de que las revisiones sean exhaustivas y de buena calidad, cómo y si previenen y revelan los conflictos de interés de los miembros del panel, y cómo identifican y revisan los protocolos de ensayos clínicos de "pago por participar" [15]. También solicitamos datos para sustentar cada uno de estos procedimientos, que ayudase a comprender el alcance de la responsabilidad de cada IRB.

WCG Clinical y Advarra respondieron con generalidades, asegurándonos que su proceso de revisión es completo y de gran calidad, pero proporcionaron pocos datos para corroborar estas

afirmaciones. Pero sus respuestas, que hemos adjuntado a esta solicitud, no abordaron muchas de nuestras preocupaciones o preguntas clave con el detalle y la especificidad adecuadas. Las preocupaciones que no se abordaron adecuadamente en estas respuestas incluyeron:

**Conflictos de interés.** Advarra brindó una guía útil, indicando que las políticas de la compañía requieren la divulgación de conflictos, ejemplos de relaciones que constituirían un conflicto, y el requisito de que las personas con conflictos “se abstengan de participar en la revisión de cualquier proyecto para el que tengan un conflicto de interés” [16]. Pero la compañía no proporcionó más detalles sobre la cantidad de miembros del comité que en el pasado se han recusado por conflictos. WCG Clinical no proporcionó ningún detalle sobre cómo identifican, abordan y evitan la influencia indebida de los conflictos de interés de los miembros del comité.

**Ensayos de “pago por participar”.** Hicimos una serie de preguntas sobre cómo los dos IRBs más grandes protegen a los pacientes y la integridad científica en los ensayos de “pago por participar”. Una vez más, WGC ignoró estas preguntas, lo que generó preocupación sobre la forma en que la empresa revisa estos estudios éticamente cuestionables. Advarra proporcionó información más útil, indicando que “este tipo de propuestas de investigación todavía son relativamente raras” [17]. Informaron que hasta la fecha han revisado nueve de esas propuestas, de las cuales cuatro fueron desaprobadadas, tres fueron retiradas o pospuestas permanentemente y dos fueron aprobadas.

**Medidas de calidad.** Ninguno de los IRBs proporcionó las medidas específicas que queríamos para poder evaluar la calidad, la eficiencia y la eficacia del proceso de revisión, y para determinar si estos IRBs con fines de lucro contaban con procesos y procedimientos adecuados para proteger a los pacientes y garantizar la integridad científica de los estudios con sujetos humanos. Advarra informó solo que el 80% de sus propuestas se aprueban con modificaciones y “un pequeño porcentaje” se aprueba sin modificaciones.

Para abordar estas preguntas a las que no respondieron, solicitamos una investigación de la GAO sobre el funcionamiento de los IRBs comerciales. Solicitamos que esta investigación aborde las siguientes preguntas:

1. ¿Cuál es la estructura actual del mercado de los IRBs? ¿En qué medida ha aumentado el uso de los IRBs comerciales en relación con el uso de IRBs académicos u otras organizaciones sin fines de lucro? ¿Qué ha impulsado la consolidación del mercado de los IRBs con fines de lucro, qué papel juega el capital privado en este proceso y cómo afecta la capacidad de los IRBs para revisar adecuadamente las propuestas de investigación y proteger a los pacientes y la integridad científica?
2. Los IRB comerciales ¿Tienen los mecanismos adecuados para abordar los conflictos de interés inherentes a su misión con ánimo de lucro? ¿Cuentan con procedimientos adecuados para abordar y garantizar la transparencia con respecto a los conflictos de interés entre los miembros del panel que puedan tener vínculos con la industria?

3. Los IRB comerciales ¿Cuentan con procesos y procedimientos adecuados para proteger a los pacientes y garantizar la integridad científica de los estudios de “pago por participar”?
4. ¿Los estándares existentes de calidad, eficiencia y eficacia brindan protección adecuada a los participantes en los ensayos clínicos aprobados por los IRBs? ¿Cómo pueden los IRBs, la FDA y el Departamento de Salud y Servicios Humanos abordar las deficiencias del sistema actual para mejorar la calidad y los resultados en los pacientes?
5. ¿En qué se diferencian los procedimientos y los resultados entre los IRBs académicos y comerciales?

Gracias por su atención a este asunto. Nos complace proporcionar detalles adicionales sobre nuestras inquietudes sobre los IRB comerciales y sobre esta solicitud.

Agradecidos de antemano  
Elizabeth Warren, United States Senator  
Bernard Sanders, United States Senator  
Sherrod Brown, United States Senator

#### Notas

- 1 Government Accountability Office, “Human Subjects Research: Undercover Tests Show the Institutional Review Board System is Vulnerable to Unethical Manipulation,” March 26, 2009, <https://www.gao.gov/assets/130/122142.pdf>
- 2 Wall Street Journal, “Coast IRB, Caught in Sting, to Close,” Alicia Mundy, April 22, 2009, <https://www.wsj.com/articles/SB124042341694744375>
- 3 Government Accountability Office, “Human Subjects Research: Undercover Tests Show the Institutional Review Board System is Vulnerable to Unethical Manipulation,” March 26, 2009, <https://www.gao.gov/assets/130/122142.pdf>
- 4 Id.
- 5 Stat News, “In clinical trials, for-profit review boards are taking over for hospitals. Should they?” Sheila Kaplan, July 6, 2016, <https://www.statnews.com/2016/07/06/institutional-review-boards-commercial-irbs/>
- 6 Letter from Senators Elizabeth Warren, Bernard Sanders, and Sherrod Brown to WCG Clinical and Advarra, November 19, 2019, <https://www.warren.senate.gov/oversight/letters/senators-warren-brown-and-sandersinvestigate-inherent-conflicts-of-interest-of-private-equity-owned-institutional-review-boards>
- 7 JAMA Internal Medicine, “Industry Relationships Among Academic Institutional Review Board Members: Changes from 2005 Through 2014,” September 2015, E.G. Campbell, C. Vogeli, S.R. Rao, M. Abraham, R. Pierson, and S. Applebaum, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26168043>.
- 8 Melissa Fassbender, “IRB Consolidation: Advarra acquires Quorum Review and Kinetiq,” March 5, 2019, <https://www.outsourcing-pharma.com/Article/2019/03/05/IRB-consolidation-Advarra-acquires-Quorum-Reviewand-Kinetiq>; Center Watch Compilation Report Series, “IRB market consolidating rapidly,” <https://www.centerwatch.com/products/270-july-2014-the-centerwatch-monthly-print>.
- 9 Melissa Fassbender, “Advarra finds new owner in Genstar Capital,” June 6, 2019, <https://www.outsourcingpharma.com/Article/2019/06/06/Advarra-finds-new-owner-in-Genstar-Capital>; Center for Economic and Policy Research, “Private Equity Partners Get Rich at Taxpayer Expense,” Eileen Applebaum and Rosemary Batt, July 2017, <https://populardemocracy.org/pirateequity>.
- 10 Stat News, “Amid rising concern, pay-to-play clinical trials are drawing federal scrutiny,” Rebecca Robbins, August 6, 2019,

<https://www.statnews.com/2019/08/06/amid-rising-concern-pay-to-play-clinical-trials-are-drawing-federal-scrutiny/>.

- 11 Stat News, "How a society gala was used to sell young-blood transfusions to baby boomers desperate to cheat death," Rebecca Robbins, March 2, 2018, <https://www.statnews.com/2018/03/02/young-blood-anti-aging-study/>.
- 12 Spectrum News, "Experts question rationale for stem cell trial for autism," Hannah Furfaro, July 25, 2019, <https://www.spectrumnews.org/news/experts-question-rationale-for-stem-cell-trial-for-autism/>.
- 13 Medicine, Health Care, and Philosophy, "Permitting patients to pay for participation in clinical trials: the advent of the P4 trial," David Shaw, Guido de Wert, Wybo Dondorp, David Townend, Gerard Bos, and Michel van Gelder, October 18, 2016, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5487744/>.
- 14 Wharton Public Policy Initiative, "Pay to Play: Should Patients Have to Pay to Be Part of Experimental Trials?" Danielle Martinez-McCormack, November 7, 2016, [https://publicpolicy.wharton.upenn.edu/live/news/1514-pay-to-play-should-patients-have-to-pay-to-be-part#\\_edn2](https://publicpolicy.wharton.upenn.edu/live/news/1514-pay-to-play-should-patients-have-to-pay-to-be-part#_edn2).
- 15 Letters from Senators Warren, Brown, and Sanders to WCG Clinical and Advarra, November 19, 2019, <https://www.warren.senate.gov/oversight/letters/senators-warren-brown-and-sanders-investigate-inherent-conflicts-of-interest-of-private-equity-owned-institutional-review-boards>.
- 16 Letter from Scott E. Uebele, CEO of Advarra, to Sen. Warren, April 8, 2020. See attached.
- 17 Id.

## Advarra compra IRBco

Salud y Fármacos, 2 de agosto de 2020

Etiquetas: comités de ética comerciales, Advarra, IRBco, consolidación

Jenni Spinner [1] informa que Advarra ha comprado a IRBco. Advarra ofrece servicios de comité de ética en investigación (CEIs), comité de bioseguridad, soluciones tecnológicas para la investigación, y consultorías para mejorar la calidad y adherencia a la regulación. Según la compañía, su objetivo es acelerar la investigación a través de la tecnología y de asociaciones estratégicas; con lo que logra reducir la carga administrativa y los costos operativos; agilizar el inicio del estudio y evitar errores, y ahorrar tiempo a los patrocinadores de investigación clínica, CROs, investigadores e instituciones.

IRBco es un comité de ética en investigación acreditado por AAHRPP (Association for the Accreditation of Human Research Protection Programs) que funciona desde 1981.

Esta compra fortalecerá la capacidad de Advarra para ayudar a los CEIs a proteger a los participantes en investigación clínica. Se espera que ahora Advarra pueda proveer servicios a 3.200 centros de investigación, sistemas hospitalarios, y centros médicos académicos. Los empleados de IRBco deberían estar completamente integrados en cuestión de semanas.

### Fuente Original

1. Spinner J. **Advarra purchases IRBco** *Outsourcing*, 5 de mayo de 2020 <https://www.outsourcing-pharma.com/Article/2020/05/05/Advarra-acquires-IRBco>

## Regulación, Registro y Diseminación de Resultados

**Carta abierta a la Agencia Europea de Medicamentos: Todos los datos de ensayos clínicos sobre medicamentos y vacunas Covid-19 deben publicarse el día que se otorga el permiso de comercialización.** (*Open letter to the European Medicines Agency: All clinical trial data on Covid-19 medicines and vaccines should be published on the day of marketing authorisation!*)

*IQWiG*, 14 de mayo de 2020

<https://www.iqwig.de/en/press/press-releases/all-clinical-trial-data-on-covid-19-medicines-and-vaccines-should-be-published-on-the-day-of-marketing-authorisation.13015.html>

Traducido por Salud y Fármacos

Etiquetas: Covid, ensayos clínicos, comercialización, regulación, transparencia, EMA, agencias reguladoras

Investigadores de IQWiG y de la Colaboración Cochrane solicitan a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) que publique todos los informes de los estudios clínicos sobre todos los medicamentos y vacunas Covid-19 el día que les otorgue el permiso de comercialización. En una carta abierta dirigida al profesor Guido Rasi, director de la EMA, los investigadores afirman que la comunidad internacional de investigación ha unido fuerzas para identificar o desarrollar, testar y evaluar medicamentos y vacunas para combatir la pandemia y que "para evaluar mejor estos productos y acelerar el desarrollo de productos adicionales, es de suma importancia que la información que se presente a los reguladores esté disponible al público de forma rápida y completa". También señalan que, en

los últimos años, entre las agencias reguladoras, la EMA ha sido pionera en los aspectos relacionados con la transparencia de datos, y que es exactamente esa transparencia lo que se necesita ahora.

La política de la EMA para la publicación proactiva de informes de los ensayos clínicos (CSR) tiene como objetivo publicar los CSR 60 días después de otorgar el permiso de comercialización. Sin embargo, en el pasado, la EMA no ha podido cumplir con estos plazos y actualmente (desde diciembre de 2018) la publicación proactiva de CSRs está suspendida por la falta de recursos, debido al Brexit y al traslado de la EMA a Amsterdam.

La EMA, durante la actual crisis de salud, ha acelerado sustancialmente los procedimientos reglamentarios para que los nuevos medicamentos y vacunas estén disponibles rápidamente. Esta aceleración incluye todo tipo de procedimientos, desde la asesoría científica hasta la revisión de los nuevos medicamentos y vacunas. Consideramos muy importante que este esfuerzo también incluya la publicación acelerada de los CSRs. Esto se requiere para que haya transparencia sobre los beneficios y daños de las intervenciones aprobadas, y para apoyar los esfuerzos globales por combatir la pandemia. La EMA ha establecido procesos para la publicación de los CSRs y, por lo tanto, podría tener un impacto positivo si facilitara la transparencia total de los datos de los ensayos clínicos a la comunidad de investigadores que trabajan en los nuevos tratamientos.



Nota de Salud y Fármacos: La carta y la respuesta del Director Ejecutivo de la EMA (ambas en inglés), expresando su acuerdo con el contenido de la carta, pero sin comprometerse firmemente

a hacer lo que le solicitan, está disponible en el enlace que aparece en el encabezado.

## Reclutamiento, Consentimiento Informado y Perspectivas de los Pacientes

**Una nueva investigación muestra que hay no adherencia intencional en los ensayos clínicos** (*New research sheds light on intentional non-adherence in clinical trials*)

PR Newswire, 15 de junio de 2020,

<https://www.prnewswire.com/news-releases/new-research-sheds-light-on-intentional-non-adherence-in-clinical-trials-301075265.html>

Traducido por Salud y Fármacos

Etiquetas: ensayos clínicos, participantes, adherencia, riesgos, eventos adversos, integridad de la ciencia, voluntarios

Se reconoce que la no adherencia a las indicaciones sobre el uso de los medicamentos durante los ensayos clínicos es uno de los desafíos para el desarrollo de medicamentos [1], sin embargo, las únicas tasas de no adherencia que se han informado son anecdóticas, proceden de estudios sueltos, y las tasas estimadas de no cumplimiento varían ampliamente [2]. Un estudio publicado recientemente por el Centro de Tufts para el Estudio del Desarrollo de Medicamentos (CSDD) y AiCure, una empresa dedicada a mejorar los ensayos clínicos que utiliza inteligencia artificial y hace análisis avanzados de datos, identificó y cuantificó el alcance de la no adherencia intencional a los fármacos durante los ensayos clínicos.

Este estudio se publicó en Innovación Terapéutica y Ciencia Reguladora (Therapeutic Innovation & Regulatory Science TIRS), y es el primer estudio de adherencia que utiliza datos de observación directa del consumo de dosis entre los participantes. Los datos se obtuvieron a través de la observación por computadora y la inteligencia artificial. Aprovechando la información captada por la plataforma de adherencia al medicamento patentado de AiCure, los investigadores distinguieron entre la no adherencia intencionada y no intencionada, e identificaron los factores que predicen la falta de cumplimiento. Esta investigación aporta información sobre las tasas de no adherencia en los ensayos clínicos, e informa sobre las mejores prácticas para reducir y, en última instancia, prevenir las conductas deliberadamente no adherentes.

La investigación de Tufts 'CSDD y AiCure es la primera en establecer los niveles de adherencia a partir de observar directamente cómo los participantes en ensayos clínicos consumen las dosis de medicamentos. Los datos se recopilaron a través de la observación por computadora y la IA.

El estudio, titulado "Evaluación del alcance y los predictores de la no adherencia intencional a consumir las dosis durante los ensayos clínicos (*Assessing the Scope and Predictors of Intentional Dose Non-Adherence in Clinical Trials*)", consistió en casi 260.000 observaciones anonimizadas de tomas de dosis captadas a través de la plataforma de AiCure, y corresponden a 2.796 voluntarios que participaron en 23 ensayos clínicos con nueve patologías diferentes, incluyendo psiquiatría,

enfermedades neurológicas y neuromusculares. Los hallazgos clave del estudio incluyen:

- Se confirmó que los pacientes no tomaron intencionalmente un 4% de todas las dosis;
- El 48% de los voluntarios que participaron en el estudio no tomaron al menos una dosis intencionalmente;
- El 5% de los voluntarios, intencionalmente, decidieron no tomar más de un tercio de todas las dosis requeridas;
- El 14% de los voluntarios que participaron en el estudio, decidieron intencionalmente no tomar más del 10% del total de sus dosis durante el transcurso del ensayo clínico;
- Los voluntarios que deliberadamente optaron por no tomar su primera dosis tuvieron una tasa promedio de incumplimiento intencional cinco veces superior que aquellos que no tomaron su primera dosis.

"Dado que la industria farmacéutica está cada vez más presionada para optimizar el proceso de desarrollo de los fármacos, es importante garantizar la adherencia y la dosificación precisa de los participantes en el ensayo clínico para que la evaluación sobre la eficacia y los efectos del tratamiento sea precisa, y lo más rápida y segura posible", dijo Ed Ikeguchi, MD, director ejecutivo de AiCure. "Hoy en día, los patrocinadores de los ensayos deben reclutar a un mayor número de pacientes para compensar por el efecto de la falta de adherencia en los resultados del ensayo. Los hallazgos de este estudio indican cómo se podrían hacer ensayos más cortos y optimizados, que no solo podrían ahorrar costos sino también comercializar más rápidamente los medicamentos que salvan vidas".

### Entender la falta de adherencia

El estudio identificó varios factores que se asociaron o predijeron la falta de adherencia intencional no reportada. Los voluntarios que participaron en estadios más avanzados de ensayos clínicos de fase II y III, así como en los de mayor duración, tuvieron mayor probabilidad de incumplimiento intencional. Puede que esto se deba a que se cansaron de participar en el estudio, a su creciente escepticismo sobre los efectos del fármaco y a la carga que representa para el paciente participar en un ensayo a medida que avanza la investigación. Otros factores incluyeron la ubicación geográfica del estudio y el volumen de pacientes inscritos en el sitio. Entender las razones por las que la falta de adherencia es intencionada podría ayudar a los patrocinadores a desarrollar recursos educativos específicos o intervenciones proactivas y personalizadas para mitigar el impacto de la falta de adherencia.

### Abordar el impacto de la falta de adherencia

Los descubrimientos del estudio tienen implicaciones a largo plazo para reducir la duración de los ensayos y los volúmenes de inscripción. En la actualidad, muchas de las empresas que investigan medicamentos suelen aumentar el número de las personas que reclutan para la experimentación en un 15% para reducir el impacto de la falta de adherencia en los análisis

estadísticos por lo que los ensayos necesitan tener más sujetos y son más costosos. Por ejemplo, para un estudio oncológico típico de fase III, los patrocinadores de la experimentación pueden pagar entre US\$5 y US\$7 millones adicionales para aumentar la muestra y hacer los ajustes a los resultados por la posible falta de cumplimiento [3]. El uso de tácticas para identificar y eliminar a los participantes que en las etapas tempranas, especialmente durante la primera semana del ensayo, no se adhieran intencionalmente al tratamiento, desempeña un papel fundamental en la reducción de costos y en el futuro producirá ensayos más ágiles y estadísticamente relevantes.

### Sobre AiCure

AiCure es una empresa de análisis de datos avanzados e inteligencia artificial que supervisa el comportamiento del paciente y permite la participación remota del paciente en los ensayos clínicos. AiCure mejora la previsibilidad de los cronogramas de los estudios, reduce los costos y acelera los cronogramas relacionándose y evaluando remotamente al paciente, incluyendo la medición de biomarcadores digitales y el monitoreo en tiempo real de las dosis que debe tomar el paciente. Fundada en 2010, y financiada por los Institutos Nacionales de Salud (NIH) y los principales inversores institucionales, AiCure cuenta con más de 65 patentes y trabaja con clientes globales en más de 30 países. AiCure es reconocida mundialmente y ha recibido el premio Scrip Award, AI 100 y Digital Health 150. Para obtener más información, visite [www.aicure.com](http://www.aicure.com).

### Media Contact

Siobhan Nguyen  
[aicure@fleishman.com](mailto:aicure@fleishman.com)  
 617-986-5784

### Referencias

- Gosse L, Tubach F, Dougados M, Ravaud P. Reporting of adherence to medication in recent randomized controlled trials of 6 chronic diseases: a systematic literature review. *Am J Med Sci*. 2007;334(4):248–54.
- Brain C, Sameby B, Allerby K, et al. Twelve months of electronic monitoring in the Swedish COAST-study: a comparison of methods for the measurement of adherence in schizophrenia. *Euro Neuropsychopharmacol*. 2014;24:215–22.
- Mathieu M. IQVIA Trends in Phase III Costs Per Patient and Enrollment Rates. Parexel Biopharmaceutical R&D Statistical Sourcebook 2019/2019; p. 223-234.

### Conejillo de Indias para la vacuna contra el Covid

Fernando Fuentes

*La Tercera*, 4 de julio de 2020

<https://www.latercera.com/la-tercera-domingo/noticia/conejillo-de-indias-para-la-vacuna-contra-el-covid/FXMKCVHP2FC6POHJWHUC7LSXOI/>

Editado por Salud y Fármacos

Con 29 años, Ian Haydon, especialista en comunicación que trabaja en la Universidad de Washington, en Seattle, es uno de los 45 voluntarios que participa en el ensayo de la vacuna del laboratorio Moderna. Con la segunda dosis sufrió fiebre alta y desmayos, contó a *La Tercera*.

“A las 10.16 hora del Pacífico, del miércoles 8 de abril, recibí una inyección en mi hombro izquierdo. Contenía 250 microgramos de una vacuna experimental contra el coronavirus, la primera que se probó en humanos. Soy uno de los 45 voluntarios que participan en un ensayo clínico de fase 1 que

podría ayudar a poner fin a la pandemia”. Así comienza la columna que Ian Haydon, especialista en comunicación de la Universidad de Washington, en Seattle, publicó al día siguiente en el diario *The Washington Post*, relatando su experiencia como uno de los “conejillos de Indias” en los ensayos de una de las candidatas a vacuna contra el Covid-19 que están más avanzadas: la ARNm-1273, desarrollada por Moderna, Inc., la compañía de biotecnología con sede en Massachusetts.

Desde Seattle, donde guarda estricta cuarentena, Haydon, de 29 años, explica a *La Tercera* las razones que lo llevaron a decidir participar del programa. “Mi razón para ser voluntario es bastante simple: tengo la suerte de estar bien de salud y sucede que vivo en una ciudad donde se está llevando a cabo un ensayo de fase temprana de una vacuna. Si nadie se ofrece a participar en los ensayos clínicos, nunca conseguiremos una vacuna. Así que me pareció que sumarme era lo correcto”, aseguró.

Pero Ian también tuvo otra motivación para sumarse al ensayo: la devastadora pandemia de gripe española de 1918, que causó estragos en Estados Unidos. “Tengo una conexión personal con esa pandemia”, reconoce en su columna del *Post*. En octubre de ese año, el abuelo de su padre formó parte de los casi 200.000 norteamericanos que murieron durante la segunda ola del brote de gripe. Tenía solo 23 años. “Su viuda se quedó para criar a sus hijos, entre ellos mi abuelo, que entonces tenía 18 años, Charles. Charles, que nunca conoció a su padre biológico por la pandemia, murió un mes antes de que yo naciera. Mis padres eligieron mi segundo nombre para honrarlo”, revela.

“Me enteré del ensayo por un compañero de trabajo que compartió un formulario donde podía inscribirme”, cuenta Haydon. En efecto, se enteró de que el ensayo necesitaba voluntarios gracias a un colega del laboratorio que publicó información sobre el ensayo en (la plataforma) Slack. Compartió un enlace a un formulario del centro médico Kaiser Permanente. “Si has escuchado las declaraciones sobre ‘una vacuna que podría estar lista en un año’, esta es la vacuna a la que se refieren”, escribió.

Haydon, junto a otros miles de personas, se postuló para participar. “Cuando me inscribí, estaban buscando sujetos con buena salud, de entre 18 y 55 años. Querían saber sobre mi historial médico anterior y cualquier medicamento que pudiera estar tomando. Los voluntarios también deben poder ir a la clínica aproximadamente una docena de veces en el transcurso de 14 meses. A cada voluntario le pagan US\$100 por cada viaje a la clínica, en total unos US\$1.100 si se realizan todas las visitas”, contó. “Algunos de mis amigos están incluso un poco celosos. Sé de algunos que también se apuntaron (al ensayo clínico) para participar en este extraño viaje”, bromea Haydon.

“No esperaba que me llamaran, recibieron miles de respuestas. Pero lo hicieron”, reconoce. Sí, porque 11 días después de su inscripción, sonó su teléfono. “Estoy llamando de parte de un estudio de vacuna en el que usted había expresado interés”, dijo el correo de voz de Kaiser. Dos horas después, Ian ya había programado su visita de selección. Tras ser sometido a un reconocimiento físico y un análisis de sangre, le explicaron en qué consistía el estudio. “Me preguntaron si todavía estaba interesado, les dije que sí y me apunté”, afirmó. “Creo que fui seleccionado porque mi historial médico está esencialmente en

blanco, sin medicamentos, cirugías o trastornos”, dijo a La Tercera.

Pero para ser parte del proyecto, Haydon debía firmar un documento donde reconoce que el ensayo podría acarrear riesgos. “Este ensayo clínico, como todos los ensayos clínicos, tiene algunos riesgos. Todo esto se incluyó en el documento de consentimiento de 20 páginas que firmé antes de inscribirme. Entre los riesgos se incluye un pequeño riesgo de reacción alérgica a la vacuna y posiblemente el desarrollo de fiebre severa, dolor de cabeza u otro síntoma temporal. Por supuesto, también hay riesgos que nadie puede anticipar. Es un experimento, después de todo”, comenta.

Si bien prefiere calificarlos como “unos pocos tipos de pequeños riesgos”, el propio Haydon dio más detalles sobre las contingencias a las que eventualmente se expone a la MIT Technology Review. “El primero es el riesgo de shock anafiláctico, que podría suponer un problema para un reducido número de personas, y no es un riesgo exclusivo de este estudio. Otro pequeño riesgo, y no está claro si está relacionado con el Covid-19, se llama amplificación dependiente de anticuerpos (cuando una vacuna agrava una enfermedad). Eso es una parte de lo que están evaluando, supongo. Y el tercer tipo de riesgo es cualquier imprevisto. Es algo que existe en cualquier vacuna, especialmente en las que se basan en nuevas tecnologías”, destacó.

La vacuna que ensaya Moderna utiliza una tecnología nueva que utiliza ARN (ácido ribonucleico) mensajero (ARNm). Haydon lo explica así: “Una parte del código genético del virus está en la vacuna, en una nanopartícula lipídica, que es básicamente una bola de grasa. Cuando se inyecta en un paciente como yo, se supone que produce la proteína, en este caso la famosa proteína es la espiga del coronavirus. Eso es lo que se supone que activará mi sistema inmunológico y producirá anticuerpos. La vacuna proporciona el material genético en lugar de la proteína directamente”.

De hecho, por la naturaleza de la vacuna, Haydon fue sometido a estudios genéticos y tuvo que prometer evitar tener hijos durante el programa. Al menos así lo sugiere el documento de consentimiento, que deja claro que se supone que todos los participantes en el ensayo deben usar anticonceptivos. “Me pidieron específicamente que me comprometiera a usar protección. Me pregunto si, al tratarse de una vacuna genética, alguien quiso evitar la posibilidad de que nazca una nueva generación de niños vacunados con ARNm”, se cuestionó.

Tal como lo comentó en su columna para el Post, Ian recibió la primera dosis el 8 de abril. Según detalla el sitio médico STAT, a Haydon no le gustan las agujas, por eso ese día estaba preocupado tanto por la extracción de sangre -que usa una aguja más grande- como por la inyección real. Pero la inoculación transcurrió sin incidentes. Si hubiera cerrado los ojos, dijo, no lo habría sentido. Le dieron un registro en papel para anotar cualquier síntoma, un termómetro digital y una pequeña regla para medir cualquier reacción en el lugar de la inyección. La cita tomó tres horas en total y eso incluyó, además de varios análisis de sangre previos a la primera dosis, “esperar durante al menos una hora allí mismo, solo por si acaso desarrollaba una reacción negativa inmediata al compuesto”. Al día siguiente, sintió dolor

en el brazo, “como un puñetazo”, graficó, y por un día tuvo problemas para levantarlo por sobre el hombro. Pero a los pocos días volvió a la normalidad.

“Lo que pasé no fue agradable”

El 15 de abril volvió para hacerse un chequeo. En esa oportunidad le pidieron asegurarse de no entrar en contacto con nadie infectado con Covid-19. Haydon prometió continuar siguiendo las pautas de “quédese en casa, manténgase sano” del estado de Washington. Trabajaría desde casa y solo rompería el distanciamiento social para retornar a la clínica por una nueva dosis de la vacuna y las extracciones regulares de sangre. Estas últimas son claves. Del otro lado del país, en Bethesda, Maryland, científicos de los Institutos Nacionales de la Salud de Estados Unidos (NIH) reciben la información procesada en Seattle para analizar la sangre de Ian -y del resto de los voluntarios- en busca de que la vacuna genere respuestas en su sistema inmunológico.

Haydon admite que estaba un poco nervioso antes de la segunda dosis. Esta se aplicó el 5 de mayo. Sintió algo de dolor en el brazo, en el lugar de la inyección, al igual que después de la primera dosis, pero fue mucho más rápido que antes, dijo. “Tuve una breve reacción negativa a la segunda inyección de la vacuna. Durante aproximadamente 24 horas tuve fiebre alta (más de 39°C), dolor de cabeza intenso, fatiga y náuseas. Vomité y me desmayé una vez. Mi novia me atrapó cuando caí e impidió que me golpeará la cabeza. Fui al servicio de urgencias para ser monitoreado y para que me hicieran pruebas. Me tomaron muestras de Covid-19, que resultaron negativas, así como de otras infecciones virales y bacterianas”, detalló a La Tercera. “En ningún momento sentí que mi vida estuviera en riesgo, fue solo un episodio de malestar. Como resultado de mi experiencia y la de otras dos personas en el grupo de dosis altas, la dosis alta de esta vacuna (250 microgramos) ya no se utilizará”, aseguró.

En el estudio de Moderna de 45 personas, indicó STAT, cuatro participantes experimentaron lo que se conoce como eventos adversos de “grado 3”: efectos secundarios que son graves o médicamente significativos, pero que no ponen en peligro la vida de inmediato. El laboratorio reveló que tres voluntarios, probablemente Haydon entre ellos, habían recibido la dosis más alta de la vacuna, y tuvieron reacciones que sistémicas. Según el programa Today de la cadena NBC, a Ian se le inoculó 10 veces la cantidad que se inyectó a otros participantes. A un cuarto se le inyectó una dosis más baja y tuvo una erupción en el sitio donde recibió la vacuna. El Dr. Tal Zaks, director médico de Moderna, confirmó a The New York Times que la dosis alta no se utilizará en estudios futuros, porque las dosis más bajas parecen funcionar bien.

Pese a estos incidentes, Moderna destacó que su candidata a vacuna puede provocar una respuesta inmune en el cuerpo y se determinó que en el grupo de 45 pacientes era segura y bien tolerada. Según Haydon, todos los voluntarios -quienes recibieron la misma vacuna en distintas dosis- presentaron casos de seroconversión, lo que significa que produjeron anticuerpos. Ocho participantes, además, desarrollaron anticuerpos neutralizantes, lo que permite al cuerpo reconocer al virus y bloquear su ingreso en células sanas.

A comienzos de junio, Moderna informó que había finalizado el diseño del ensayo clínico de fase 3 para su vacuna. Así, se esperaba que este 9 de julio se iniciaran las pruebas en unos 30.000 voluntarios. Pero STAT informó que cambios en los protocolos habrían provocado un retraso en el comienzo de los ensayos. Con todo, el CEO de Moderna, Stéphane Bancel, le dijo a CNBC que todavía tenían la intención de comenzar los ensayos este mes.

Pese a los problemas que enfrentó, Haydon afirma “no arrepentirse” de la decisión de inscribirse en el estudio. Incluso, asegura que sigue siendo “cautelosamente optimista” de la iniciativa. Ian sabe que su nombre no pasará a la historia, pero a su modo, está ayudando a construirla.

“Los ensayos clínicos están diseñados para descubrir si un nuevo tratamiento es seguro y efectivo, y parte de ese proceso implica encontrar la dosis correcta. Por supuesto, lo que pasé no fue agradable, pero si ayuda a los investigadores a llegar a una vacuna segura y efectiva, ciertamente habrá valido la pena”, dice. “Todavía no sabemos si esta vacuna candidata funcionará en

última instancia, pero hasta ahora hay buenas razones para tener esperanzas”, concluye.

**Nota de Salud y Fármacos.** Según una noticia escrita por Matthew Herper y publicada en Statnews el 26 de mayo (He experienced a severe reaction to Moderna’s Covid-19 vaccine candidate. He’s still a believer

<https://www.statnews.com/2020/05/26/moderna-vaccine-candidate-trial-participant-severe-reaction/>) Ian no quiere que su

experiencia asuste a nadie y mucho menos que dejen de creer en la vacuna, pero dijo que pensaba que era importante hablar para neutralizar a los que promueven la investigación en vacunas, a toda costa, sin tener en cuenta las consecuencias. “Si bien queremos apresurarnos en desarrollar una vacuna lo más rápidamente posible, la realidad del desarrollo de vacunas es que solo se pueden acelerar hasta cierto punto, y hay que hacer ensayos clínicos”, dijo Haydon. “Tienen que moverse a la velocidad a la que se mueven. Y las historias como lo que me pasó a mí son importantes porque dan forma al proceso de aprobación”. En general, como las vacunas se aplican a personas sanas, los estándares de seguridad deben ser más altos.

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

**La etiqueta de remdesivir induce a errores** (*Remdesivir labeling leads to errors*)

Bruce Buckley

*Pharmacy Practice News PPN*, 20 de mayo de 2020

<https://www.pharmacypracticenews.com/Online-First/Article/05-20/Remdesivir-Labeling-Propofol-Confusion-Leads-to-Compounding-Errors-58452>

Traducido por Salud y Fármacos

Etiquetas: errores de medicación, remdesivir, etiquetas

Según la última edición semanal de las Alerta de Seguridad de Medicamentos para el Cuidado Agudo (Acute Care Medication Safety Alert!) del Instituto de Prácticas para la Medicación Segura (Institute for Safe Medication Practices ISMP), el factor primordial en un error de formulación que provocó la sobredosis de múltiples pacientes con COVID-19 en un hospital no identificado fueron las etiquetas confusas de los viales de remdesivir.

"Al igual que muchas etiquetas de frascos de medicamentos para investigación", indicaba la alerta ISMP, los viales remdesivir "no estaban claramente etiquetados" y la información estaba "amontonada y con letra pequeña".

La confusión se vio agravada por el hecho de que el hospital, que participaba en un ensayo clínico con el antiviral en investigación de Gilead Sciences para pacientes con COVID-19 grave, almacenaba dos versiones diferentes del medicamento experimental. Una formulación era un polvo liofilizado para inyección, 100 mg, y la segunda era una solución inyectable con un equivalente de 100 mg del medicamento. Sin embargo, el segundo vial tenía una etiqueta de 5 mg / ml, no 100 mg, y la única pista sobre la cantidad real de medicamento que había en el vial era una línea separada en la etiqueta que decía "Contenido: 21,2 ml".

El técnico de farmacia que cometió el error utilizó la segunda formulación para mezclar las dosis. En lugar de seguir el protocolo estándar de infusión de remdesivir, una dosis de carga de 200 mg (dos viales) seguida de dosis de 100 mg (un vial), el técnico mezcló soluciones de 200 mg para las dosis de carga y posteriores.

El farmacéutico no detectó el error durante el proceso de verificación, y las infusiones se administraron a ocho pacientes. La confusión salió a la luz al final del día durante una reconciliación de inventario del medicamento.

La alerta de ISMP señaló que "no se habían informado reacciones adversas" hasta la fecha de publicación, el 14 de mayo.

Michael R. Cohen, presidente de ISMP, dijo a Pharmacy Practice News que la falta de claridad era "típica de lo que vemos con el etiquetado de medicamentos en investigación", y agregó que los investigadores universitarios de farmacia que realizan estudios de investigación con medicamentos "se quejan de ello amargamente".

Algunos medicamentos, dijo Cohen, "no tienen más que un número de código y no tienen instrucciones. Otros no tienen etiquetas. La caja puede estar etiquetada, pero cuando se abre la caja, los viales no tienen etiquetas de ningún tipo".

Esta no es la primera vez que ISMP plantea el problema. Hace dos años, la organización publicó una serie de dos partes sobre la forma en que los medicamentos en investigación, mal etiquetados, aumentaron el riesgo de errores no detectados y de resultados adversos para los pacientes. "A menudo, durante los estudios, ni siquiera sabemos si se ha cometido un error", dijo Cohen.

Después de que la FDA emitiera una autorización de uso de emergencia (EUA) para que los hospitales la utilizaran en los casos más graves de COVID-19 apareció una tercera versión de la etiqueta de remdesivir. La letra es más grande y el contenido de la etiqueta está mucho más claro.

El Sr. Cohen sugirió que los hospitales que usan las versiones previas de remdesivir en los ensayos clínicos, o incluso en el caso de cualquier medicamento en investigación que tenga etiquetas poco claras o faltantes, adjunten su propia etiqueta auxiliar a los viales, idealmente con un código de barras que pueda escanearse "para funcionar dentro de su sistema".

**Pagado para demostrar que los medicamentos funcionan: por qué los ensayos clínicos "enmascarados" de nuevos medicamentos son mucho menos ciegos de lo que deberían ser** (*Paid to show the drug works: Why "blind" clinical trials for new drugs are far less blind than they should be*)

Jessie Wrobel

Promarket, 1 de junio de 2020

<https://promarket.org/2020/06/01/paid-to-show-the-drug-works-why-blind-clinical-trials-for-new-drugs-are-far-less-blind-than-they-should-be/>

Traducido por Salud y Fármacos

Etiquetas: ensayos clínicos, enmascaramiento, sesgo de patrocinio, eventos adversos

Los servicios de salud atraen a los economistas porque son un ejemplo clásico de "asimetría de información": los pacientes no saben qué tratamiento necesitan, cuánto debería costar o qué pruebas se deben utilizar para hacer un diagnóstico correcto. En cambio, los pacientes deben confiar en sus médicos para prescribir, tratar, diagnosticar y prevenir sus problemas de salud.

Sin embargo, incluso si los médicos actúan enteramente a favor del bienestar de sus pacientes, su principal fuente de información sobre los tratamientos nuevos son los ensayos clínicos, y esta depende de quién patrocinó el ensayo.

En una investigación reciente [1], descubrí que la magnitud del sesgo de patrocinio en los ensayos clínicos se correlaciona de manera estadísticamente significativa y positiva con la facilidad para identificar los efectos secundarios del medicamento. A partir de este resultado, he llegado a la conclusión que el patrocinio influye en los médicos que supervisan un ensayo clínico. Para los médicos, el patrocinio es un incentivo para demostrar que el fármaco del patrocinador del ensayo es más eficaz, y cuando los médicos pueden identificar más claramente qué fármaco está tomando un paciente (según los efectos secundarios), este sesgo es mayor.

Los ensayos clínicos se utilizan para probar los nuevos productos farmacéuticos. Se utilizan para evaluar si un medicamento es seguro y eficaz, así como para saber cómo dosificarlo correctamente. La mayoría de los ensayos clínicos están patrocinados por compañías farmacéuticas. Este patrocinio es un conflicto de interés porque después de gastar un promedio de US\$430 millones en el desarrollo de un medicamento nuevo, la compañía farmacéutica tiene que evaluar la eficacia de su propio medicamento.

Los datos muestran que es mucho más probable que los ensayos clínicos patrocinados encuentren que el fármaco del patrocinador es superior. Esto se conoce como sesgo de patrocinio. El sesgo de patrocinio se cuantifica por la diferencia entre los resultados de los ensayos clínicos patrocinados y no patrocinados. Joel Lexchin, profesor asociado de la Universidad de Toronto, documentó que los ensayos clínicos patrocinados por una compañía farmacéutica tienen cuatro veces más probabilidades de encontrar que el medicamento de su patrocinador es superior. Además, las comparaciones entre fármacos también favorecerán al fármaco fabricado por el patrocinador del ensayo.

Por ejemplo, considere un estudio cruzado de sertralina y venlafaxina, dos medicamentos que tratan la depresión. El ensayo, patrocinado por el productor de Sertralina, encontró que los dos medicamentos son igualmente efectivos, pero concluyó que la Sertralina era preferible debido a la menor carga de efectos secundarios [2]. Los fabricantes de Venlafaxine encontraron que Venlafaxine era significativamente más eficaz [3].

Para mi investigación, elegí explorar los antidepresivos porque es más difícil cuantificar la mejora del paciente. La eficacia informada de los antidepresivos está más sujeta a la interpretación de los médicos sobre el estado de ánimo de los pacientes; y los antidepresivos también conllevan una gran carga de efectos secundarios. Además, se estima que la depresión mayor cuesta a la economía estadounidense US\$210.000 millones anuales. Por último, investigaciones anteriores han detectado un sesgo importante de patrocinio en los ensayos clínicos con antidepresivos.

Las empresas farmacéuticas generan sesgo de patrocinio al influir en los resultados de varias formas. La forma más común es el sesgo de publicación: al patrocinar el ensayo, las compañías farmacéuticas pueden elegir cómo se publicarán los resultados, dónde se publicarán y qué resultados del ensayo se darán a conocer. Por ejemplo, Merck patrocinó ensayos clínicos del medicamento Vioxx y ocultó que el medicamento aumentaba significativamente el riesgo para los pacientes de sufrir un accidente cerebrovascular o un ataque cardíaco.

Los ensayos patrocinados por la industria también se pueden interrumpir antes de tiempo si no van a demostrar que el fármaco del patrocinador es superior.

Por último, los artículos que resumen los ensayos clínicos patrocinados pueden presentar resultados neutrales de manera positiva, como los hallazgos que hemos mencionado antes sobre los estudios con sertralina.

Otras posibles explicaciones de este sesgo de patrocinio se relacionan con el diseño y la metodología del ensayo. Por ejemplo, las compañías farmacéuticas suelen realizar ensayos clínicos más grandes: una población de pacientes más grande permite resultados de eficacia más precisos y es más probable que den resultados estadísticamente significativos. Sin embargo, los investigadores discuten si los ensayos patrocinados por la industria farmacéutica son necesariamente ensayos de peor calidad.

Otro posible contribuyente al sesgo de patrocinio son los médicos que captan. Los médicos captados no son necesariamente médicos corruptos. La teoría de la captación es del profesor de economía y premio Nobel de la Universidad de Chicago George Stigler, la teoría de la captación se refiere a que las corporaciones tienen bastante influencia en las agencias reguladoras que se supone deben regularlas.

Todos los investigadores de las agencias reguladoras tienen cierto nivel de captura debido a que trabajan con investigadores de la industria y la puerta giratoria entre el gobierno y la industria. Sin embargo, es importante reconocer cuándo la captación es lo suficientemente significativa como para influir en los legisladores.

En este caso, los médicos son los que regulan los ensayos con medicamentos. Están encargados de informar sobre la eficacia del fármaco en sus pacientes. Sin embargo, estos médicos supuestamente imparciales reciben pagos de las compañías farmacéuticas, que tienen un enorme incentivo financiero para demostrar que el medicamento funciona. Por lo tanto, los médicos están bajo presión para demostrar que los medicamentos funcionan.

Para evitar la captura, los ensayos clínicos suelen ser doble ciego: ni el médico ni el paciente saben si el paciente está tomando un fármaco o un placebo. Asimismo, en un ensayo de comparación de fármacos, ni el médico ni el paciente saben qué fármaco está tomando el paciente. El propósito de estos ensayos doble ciego es proteger los resultados de los ensayos clínicos de los sesgos de los médicos participantes.

Sin embargo, dado que muchos pacientes se quejarán de los efectos secundarios relacionados con los medicamentos, el médico puede predecir qué pacientes están recibiendo el tratamiento y cuáles están tomando el placebo. Esto se llama desenmascaramiento.

Por lo tanto, cuantos más efectos secundarios se den habrá más desenmascaramiento. Otros investigadores han estudiado la conexión entre el desenmascaramiento y la mejora que informan los pacientes. Irving Kirsh, director asociado de Estudios de Placebo de la Facultad de Medicina de Harvard, encuentra que el experimentar efectos secundarios se correlaciona en un 96% con una mejora del estado de ánimo gracias a los antidepresivos.

Un paciente que espera que el medicamento funcione y cree que lo está tomando, por los efectos secundarios que experimenta, tiene más probabilidades de informar que el medicamento funciona, un fenómeno que en psicología se conoce como "sesgo de expectativa".

Mientras Kirsh exploraba el impacto del desenmascaramiento en los pacientes, yo exploré cómo el desenmascaramiento influye en los médicos.

Usando datos de Tamar Oomstrom, investigadora del MIT, encontré una relación positiva estadísticamente significativa entre la magnitud del sesgo de patrocinio y cuán comunes y claros eran los efectos secundarios del medicamento. Esto sugiere que los médicos que participan en ensayos patrocinados son más capturados, recordemos que todos los reguladores enfrentan algún nivel de captura, que los que no tienen patrocinio. Además, sugiere que la capacidad que tiene un médico capturado para influir en los resultados de un ensayo clínico se limita a los pacientes para los que se ha roto el ciego.

Debido a todos los sesgos descritos en este ensayo, la financiación pública es crucial para preservar la integridad de los ensayos clínicos y que sirvan como indicadores de la eficacia de los fármacos.

Debido a que el financiamiento público es dinero del gobierno, en los ensayos patrocinados públicamente no hay fuertes incentivos para proporcionar un resultado determinado y, por lo tanto, estarán menos sesgados, por lo que representarán una alternativa al financiamiento privado, que no acarrea un incentivo financiero fuerte para obtener un resultado específico.

Sin embargo, el presupuesto de los Institutos Nacionales de Salud, la principal fuente de financiamiento público para la investigación en salud, ni siquiera ha aumentado al mismo nivel que la inflación. Esto tiene implicaciones preocupantes para el futuro de los ensayos clínicos. Los ensayos clínicos patrocinados por la industria tienen conflictos de interés inherentes que resultan preocupantes, y los ensayos clínicos financiados con fondos públicos a través de los NIH son cruciales para prevenir estos sesgos.

Para que los médicos puedan comparar productos farmacéuticos de manera integral, deben tener un lugar al que acudir para realizar ensayos clínicos imparciales. Además, a medida que el sector privado se convierta en la única fuente de financiación de ensayos clínicos, las empresas farmacéuticas podrían verse incentivadas para desarrollar fármacos con efectos secundarios más claros para que los médicos capturados rompan el ciego y sesguen los ensayos.

#### Referencias

1. Wrobel. J. Physician capture in Clinical Trials. A Bachelors Thesis. Department of Economics. University of Chicago, May 2020/
2. Sir A, D'Souza RF, Uguz S, et al. Randomized trial of sertraline versus venlafaxine XR in major depression: efficacy and discontinuation symptoms. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(10):1312-1320. doi:10.4088/jcp.v66n1015
3. Mehtonen OP, Sogaard J, Roponen P, Behnke K. Randomized, double-blind comparison of venlafaxine and sertraline in outpatients with major depressive disorder. Venlafaxine 631 Study Group. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(2):95-100. doi:10.4088/jcp.v61n0204