

INFORME DE AVANCE PRESENTADO A LA FEFYM

- No consta dirección del centro.
- La fecha de terminación no se condice con la duración del estudio propuesta en el protocolo del estudio (PE) ni en el formulario de información y consentimiento (FIC).
- Hay incongruencias en el número de pacientes randomizados (12 en números, 11 en letras), la sumatoria de pacientes incorporados (10 fallas de selección + 11 o 12 randomizados) no puede ser nunca 12, el número de pacientes previstos (15) difiere del número planeado en el protocolo.
- Se declara que no hubo eventos adversos, cuando 11 pacientes presentaron hipoglucemias, 2 de ellos con internación (eventos adversos serios).
- La versión del protocolo aprobada el 02/08/2005 lleva por fecha de elaboración el 28/07/2005, y es la versión #2, mientras que en el informe se hace mención a una versión #4.

PROTOCOLO DEL ESTUDIO

Introducción

- No consta información alguna sobre trabajos previos de los autores o de otros investigadores sobre la realización de esta técnica, o de procedimientos similares realizados en animales o en seres humanos.
- No se citan publicaciones del investigador, ni de sus eventuales colaboradores (que no se mencionan).

Objetivos

- La medición de la glucemia no es un estándar adecuado de control glucémico.

Métodos

- Entre los criterios de inclusión figura, sorprendentemente:
 - el tratamiento a ser administrado,
 - el hecho de que los pacientes deben tener diabetes mellitus tipo 1 y títulos negativos de anticuerpos anti-islole y anti-GAD
 - la hemoglobina glicosilada expresada no en % de HbA, sino en mg%
- Como criterios de seguridad no se planeó realizar imágenes pancreáticas postintervención, ni se aclara en qué momentos se medirán amilasa y lipasa pancreáticas.
- No se entiende por qué, si se realiza inducción con factores estimulantes de colonias, no se recogen las células madre de sangre periférica, procedimiento ampliamente utilizado en la actualidad por ser mucho menos riesgoso y traumático que la punción medular
- No se especifica para nada de qué manera se preparan las células madre para su inyección

- La enumeración de los eventos adversos posibles es totalmente insuficiente y no se ajusta a la verdad.
- No figura de qué manera se calculó el tamaño de la muestra, ni cómo se realizará la evaluación estadística de los resultados.

FORMULARIO DE INFORMACION Y CONSENTIMIENTO

- No tiene el sello de la FEFYM
- El lugar de realización difiere del presentado en el Informe de Seguimiento (Hosp. Santa Clara y Sanatorio Modelo, respectivamente)
- La fecha de redacción (21/09/2005) es posterior a la fecha de aprobación del protocolo por la FEFYM.
- Se incluyen fechas de control que no figuran en el protocolo (2, 3 y 5 años).
- Se habla nuevamente de niveles de HbA1c menores a 9 mg%.
- Se menciona que el costo resultante de este procedimiento es menor al de otras alternativas terapéuticas, cuando no debería existir costo alguno asociado a un tratamiento experimental.
- La frecuencia de complicaciones en el sitio de punción arterial mencionada como riesgo asociado al procedimiento no se condice con la de la bibliografía internacional.
- Se menciona que el tratamiento con células madre embrionarias no tiene complicaciones, cuando se ha descrito la aparición de teratomas como consecuencia de dicho procedimiento (*Fujikawa et al., Am J Pathol 2005; 166:1781-1791*)
- No existe, en la página de firmas, lugar para que el testigo y el paciente pongan la fecha, ni para que firme el investigador.

INFORMES DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN LOS PACIENTES TRATADOS

- Se trata en todos los casos de un mismo texto copiado y pegado (incluyendo un mismo error, la palabra descripta, en todos los casos).
- No deben constar datos identificatorios del paciente, ni siquiera el nombre de pila.
- No se entiende cuál es la secuencia de la numeración asignada a los pacientes, ya que no existe relación entre la misma y la fecha de ingreso declarada
- Resulta llamativa la ausencia de lesiones de órgano blanco en pacientes de hasta 30 años de evolución.
- Llama la atención el hecho de que, en la mayoría de los casos, la dosis previa de insulina corriente está repartida en dos dosis iguales a la mañana y a la noche, hecho no habitual en la práctica diabetológica dada la desigual cantidad de carbohidratos administrada en el desayuno y en la cena.
- No se presentan datos sobre grado de control metabólico, más allá de una escueta mención a los niveles de HbA1c, que no se habrían modificado según los investigadores. La falta de modificación de dichos niveles no es compatible con la aparición reiterada de hipoglucemias descripta en 11 de los 12 sujetos.
- No se especifica cuál era la frecuencia de aparición de hipoglucemias antes de la intervención, ni tampoco la cantidad de episodios presentados por cada paciente.

COROLARIO

Dejando de lado las imprecisiones metodológicas no existe, en nuestro conocimiento, una demostración previa que dé sustento a la hipótesis de que células madre adultas de origen medular introducidas intraarterialmente puedan llegar a los islotes pancreáticos y allí diferenciarse a células productoras de insulina, reproduciéndose y devolviendo, siquiera parcialmente, funcionalidad al páncreas endócrino. Como reza la declaración de Helsinki y las normas de la ICH, los investigadores debieran haberse preocupado inicialmente por constatar este hecho experimentalmente en animales, así como la inocuidad del procedimiento, antes de aplicarlo a seres humanos.

Las incongruencias y errores que surgen de la lectura de la documentación presentada arrojan serias dudas con respecto a los conocimientos teóricos y prácticos de los investigadores en relación al tratamiento de la diabetes, enfermedad que se pretende tratar mediante la intervención descrita. Sabemos que la demostración de idoneidad es un requisito previo a la aprobación del protocolo de investigación en pacientes por un comité de ética y por la autoridad sanitaria competente. Otro tanto ocurre con la necesidad de realizar investigaciones preclínicas en animales para estimar eficacia y seguridad. Ninguno de estos elementos ha sido tenido en cuenta por aquellos que dieron su aprobación para la realización del estudio clínico.

Estos hechos, sumados a las anomalías detectadas en el formulario de información y consentimiento, nos llevan a recomendar una visita de inspección por profesionales especialistas en diabetes y entrenados en el monitoreo de estudios clínicos, para poder evaluar cabalmente si este estudio fue realizado en forma segura para los pacientes que participaron en el mismo, y si los resultados informados se condicen con lo asentado en los documentos fuente.