



## ¿Puede el mercado del diagnóstico *in vitro* vivir ajeno a los mecanismos científicos?

### *Can the in vitro diagnostics market live apart from scientific mechanisms?*

A simple vista la respuesta puede parecer bastante obvia, pero la reciente sentencia de culpabilidad por fraude y conspiración a Elizabeth Holmes, fundadora y directora ejecutiva (CEO) de la empresa norteamericana de diagnóstico *in vitro* (DIV) *Theranos*, hace que tengamos que detenernos y realizar un honesto ejercicio de autocrítica como profesionales de la medicina de laboratorio.

Para aquellos que no conozcan del todo el caso *Theranos*, intentaremos resumirlo de la mejor manera posible. En 2003, Elizabeth Holmes, con apenas 19 años, abandona la Universidad de Stanford para fundar su propia compañía, *Theranos* (un acrónimo de *Therapy* y *Diagnosis*), basada en la revolucionaria idea de fabricar un sistema de análisis de sangre que puede determinar múltiples analitos con apenas unos microlitros de sangre digital del paciente y a un menor coste que el resto de tecnologías existentes.

En apenas unos años *Theranos* recauda más de 700 millones de dólares por medio de fondos de inversión de capital riesgo y capitales privados y alcanza una valoración de diez mil millones de dólares en su apogeo, durante 2013 y 2014. Elizabeth Holmes pasa a ser una superestrella en Silicon Valley, portada de múltiples revistas, como *Forbes* y *Fortune*, y la mujer multimillonaria más joven del mundo hecha a sí misma. Y todo ello con un prototipo de analizador (*Edison*) del que apenas se sabe nada y bajo un secretismo total. Ya en febrero de 2015, el profesor John Ioannidis denuncia en *JAMA* este hecho y alerta de la ausencia de una revisión por pares de la información que publica la empresa (1).

En octubre de 2015, declaraciones de exempleados al periodista de *The Wall Street Journal* John Carreyrou revelan que *Theranos* utiliza parcialmente tecnología "tradicional" de otras empresas rivales de DIV para analizar

sus muestras y, lo que es más grave, denuncian los serios problemas de exactitud del dispositivo Edison, que solo se emplea en un rango limitado de magnitudes (una veintena) de las 200 ofertadas inicialmente. Obviamente, para emplear otra tecnología es preciso tener un volumen suficiente de muestra, por lo que el fantasma de la "dilución de la muestra original" siembra dudas sobre la precisión de las medidas realizadas. ¿Cómo mide lo que dice que mide *Theranos*? También ese mes de octubre, la FDA prohíbe el uso de la plataforma Edison para DIV. Walgreens, la segunda cadena de farmacias de EE. UU. y que había alcanzado un acuerdo con *Theranos* para ofrecer análisis sanguíneos directamente al consumidor, cancela su colaboración de manera súbita, y con ello, un preacuerdo de 350 millones de dólares. Cada vez afloran más y más ejemplos de pacientes que denuncian una importante inexactitud entre los resultados obtenidos por *Theranos* y los obtenidos por laboratorios convencionales.

La puntilla llega en enero de 2016, cuando los Centers for Medicare and Medicaid Services (agencia gubernamental norteamericana pública), tras una inspección previa del laboratorio de la empresa en California, declara que este constituye un "peligro inmediato a la seguridad del paciente". Se detectan importantes fallos en el control de calidad de las pruebas analizadas que implican a test tan relevantes como el tiempo de protrombina en pacientes anticoagulados, fallos en los protocolos de punción (como todos sabemos, la punción digital, si no se realiza con la suficiente profundidad, puede estar altamente contaminada con fluido intersticial y no ser representativa de la sangre venosa), fallos en el almacenamiento, personal no cualificado en el área analítica y fallos en la comunicación de valores o de resultados críticos.

Al fin, en marzo de 2016, *The Journal of Clinical Investigation* publica el primer trabajo comparativo (no autorizado por la empresa) de *Theranos* frente a otros laboratorios que arroja unas conclusiones demoledoras (2). Las magnitudes medidas en *Theranos* están fuera de rango de normalidad 1,6 veces más que las de dos laboratorios "tradicionales": de 22 magnitudes, 15 (68 %) muestran una variabilidad interlaboratorios significativa. Tan solo en el perfil lipídico se observan discrepancias de entre el 7 y el 13 %, en las que *Theranos* infraestima los valores de los pacientes, con las consecuencias que ello puede comportar.

En agosto de 2016, la American Association for Clinical Chemistry (AACC) invita a Elizabeth Holmes a su reunión anual para que los asistentes puedan formularle sus preguntas en una sesión plenaria, lo que constituyó un desafortunado ejercicio de favoritismo. La sensación que subyació en aquel encuentro es que los congresistas la dejaron salir viva del evento. No solo escapó a las tímidas críticas de los presentes, sino que presentó un nuevo dispositivo POCT (*MiniLab*) sin ningún tipo de dato o información adicional sobre su rendimiento (3).

Pero poco duraría esta tranquilidad. Tras un 2017 plagado de denuncias y de acuerdos judiciales para la empresa, al año siguiente Holmes sería acusada de fraude por un tribunal federal. En un tortuoso proceso de más de tres años, la sentencia se dio a conocer en enero de 2022. Aunque declarada culpable a la espera de sentencia por cuatro cargos de fraude que pueden costarle hasta veinte años de prisión, Holmes fue paradójicamente absuelta de todos los cargos relacionados con los pacientes que se sometieron a las pruebas de *Theranos*.

Este caso pone de manifiesto los tremendos agujeros que tienen muchos procesos y diligencias en el sector de la regulación del DIV que permiten que una tecnología apenas probada y contrastada pudiera ponerse al servicio de los pacientes. Si bien es cierto que, desafortunadamente, la pandemia por la COVID y sus emergencias sanitarias nos han corroborado de nuevo este hecho a la hora de ver cómo se ha autorizado cualquier test antigénico que cayera en las manos de las autoridades sanitarias sin importar su nivel de desempeño.

Por otra parte, este asunto pone de relieve el extraño silencio que durante todo ese tiempo mantuvieron el resto de grandes compañías dedicadas a la tecnología DIV, que en ningún momento se cuestionaron la fiabilidad o mostraron desconfianza alguna ante el proyecto *Theranos*, y si tenían sus dudas, no se transmitieron a sus clientes. El secretismo empresarial es necesario hasta cierto punto cuando se trata de desarrollar aspectos novedosos, pero también facilita la aparición del fraude. Aquellas características básicas de estas nue-

vas tecnologías deberían estar a la disposición de la comunidad científica y de las entidades reguladoras antes de su comercialización. Pero el mutismo que más duele es el de buena parte de la profesión, que apenas exigió a los responsables de la compañía los estudios pertinentes que confirmaran la excelencia de la tecnología, salvo honrosas excepciones, como las de Diamandis E y cols. en una serie de artículos publicados en *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (CCLM) (4). Es más, destacados miembros de la AACC formaron parte del consejo de expertos de la empresa y hasta una revista del prestigio de *Clinical Chemistry* (órgano de expresión de esta sociedad) se negó sistemáticamente a publicar estudio alguno sobre *Theranos*.

La profesionalidad implica también velar por el cumplimiento de una correcta praxis. Tal vez esa sea la mejor enseñanza que podemos llevarnos de todo este bochornoso caso, que no es otra que desarrollar como profesionales un sentido crítico que nos permita, desde un sano escepticismo, no glorificar aquellas disrupciones tecnológicas de las que no conocemos sus principios básicos. Debemos exigir transparencia a las compañías de DIV y velar para que la información suministrada haya pasado un proceso de revisión por pares. En suma, el mercado de DIV no puede vivir ajeno a los mecanismos de la ciencia que, aunque lentos en ocasiones, son más que necesarios. Desde la humildad, *Revista de Medicina de Laboratorio* siempre servirá a este propósito y así nos gustaría expresarlo a nuestros lectores.

P. D.: Recomendamos encarecidamente la lectura del libro del periodista John Carreyrou *Mala sangre: secretos y mentiras en una startup de Silicon Valley*.

Enrique Rodríguez Borja  
Director de *Medicina de Laboratorio*

## BIBLIOGRAFÍA

- Ioannidis JPA. Stealth Research: Is Biomedical Innovation Happening Outside the Peer-Reviewed Literature? *JAMA* 2015;313(7):663-4. DOI: 10.1001/jama.2014.17662
- Kidd BA, Hoffman G, Zimmerman N, et al. Evaluation of direct-to-consumer low-volume lab tests in healthy adults [published correction appears in *J Clin Invest*. 2016 Jul 1;126(7):2773]. *J Clin Invest* 2016;126(5):1734-44. DOI: 10.1172/JCI86318
- AEBM-ML. Toma de postura de la AEBM-ML con relación a la epidemia de CoV-2-SARS. Disponible en: <https://www.aebm.org/noticias/de-la-asociacion/754-toma-de-postura-de-la-aebm-ml-con-relación-a-la-epidemia-de-cov-2-sars.html>
- Diamandis EP, Lackner KJ, Plebani M. *Theranos revisited: the trial and lessons learned*. *Clin Chem Lab Med* 2021;60(1):4-6. DOI: 10.1515/cclm-2021-0994