



## 25 AÑOS DEL ASUNTO DI BELLA: ¿QUÉ ENSEÑANZAS ÉTICAS NOS DEJA?

### 25 YEARS FROM DI BELLA AFFAIR: WHAT ETHICAL LESSONS DOES IT LEAVE US?

ÁLVARO SANZ RUBIALES<sup>1</sup>; MARÍA LUISA DEL VALLE RIVERO<sup>2</sup>; FRANCISCO BARÓN DUARTE<sup>3</sup>; ELVIRA MORÁN CUADRADO<sup>4</sup>; PAULA MOLINA TERRÓN<sup>5</sup>; LUIS ALBERTO FLORES PÉREZ<sup>6</sup>

1 (orcid: 0000-0003-0594-3844). Hospital Universitario del Río Hortega. Valladolid.

2 (orcid: 0000-0001-9727-5788). Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

3 Hospital Universitario de A Coruña.

4 (orcid: 0009-0001-9211-101X). Hospital Universitario del Río Hortega. Valladolid.

5 (orcid: 0000-0003-3957-3642). Hospital Universitario del Río Hortega. Valladolid.

6 (orcid 0000-0003-2126-9626). Gerencia Regional de Salud de Castilla y León.

Correspondencia:

Álvaro Sanz Rubiales.

Hospital Universitario del Río Hortega.

Calle Dulzaina 2.

47012 Valladolid.

asrubiales@hotmail.com

#### RESUMEN

##### Palabras clave:

Tratamientos alternativos; Ética de la investigación clínica; Ética de la publicación científica

Recibido: 22/06/2023

Aceptado: 24/08/2023

Hace 25 años, en 1998, ante la demanda de que la Sanidad Pública asumiera el coste del tratamiento alternativo del cáncer propuesto por el Profesor Luigi Di Bella —que incluía hormonas, vitaminas y, en ocasiones, quimioterapia— el Parlamento italiano aprobó realizar ensayos clínicos con pacientes oncológicos avanzados para conocer la eficacia de esta terapia. Aunque los estudios en fase II paralelos que se llevaron a cabo en diversos tumores demostraron la falta de actividad del esquema, algunos profesionales han seguido empleándolo desde entonces y han publicado unos resultados aparentemente prometedores en diversas revistas científicas. Este ejemplo real plantea tres escenarios éticos interesantes. El primero es el de la ética de los tratamientos alternativos propuestos por profesionales de la medicina o del ámbito académico que no consiguen distinguir entre hipótesis y eficacia real, algo que influye también en las expectativas que genera en pacientes y familiares que deben afrontar una patología potencialmente mortal con pocas o ninguna expectativa de curación con los tratamientos tradicionales. El segundo escenario es el del diseño de ensayos clínicos y la buena práctica para llevarlos a cabo, que fue también motivo de debate en relación con el método Di Bella. Y el último, la ética de las publicaciones científicas. Desde el año 2000, los seguidores de Di Bella han publicado 13 trabajos de calidad limitada con series de pacientes, la mayoría de ellos en una revista de pago por publicación en cuyo comité de editores se encuentra Giuseppe Di Bella, hijo del profesor Di Bella.

**ABSTRACT****Keywords:**

Alternative treatments; Ethics of clinical research; Publication ethics

Twenty-five years ago, in 1998, the Italian Parliament approved to implement clinical trials in patients with advanced cancer to know the efficacy of an alternative cancer treatment that associated hormones, vitamins and, occasionally, chemotherapy proposed by Professor Luigi Di Bella. It was the answer to people demanding Public Health assume the cost of this therapy. Although parallel phase II trials in various tumors demonstrated the lack of activity, some professionals have continued to use this method since then and have published apparently promising results a few various scientific journals. This real example raises three interesting ethical scenarios. The first one is the ethics of alternative treatments proposed by medical professionals or from the academic field. In these cases, the difficulty in differentiating between hypothesis and real efficacy. This problem impacts on patients and relatives' expectations who must face a potentially fatal disease with little or no hope of a cure with traditional treatments. The second scenario is the design and good practice in the development of clinical trials, which was also the subject of debate in relation to the Di Bella method. And the last one, the ethics of scientific publications. Di Bella's followers published since 2000 12 papers with limited quality on series of patients treated with his method, the majority in a pay-per-publication journal of which Giuseppe Di Bella, son of Professor Di Bella, is included in the board of editors.

**1. Introducción**

Hace 25 años, en 1998, el Parlamento italiano aprobó la realización de ensayos clínicos para conocer la eficacia real del esquema de tratamiento del cáncer propuesto por el Profesor Di Bella: una combinación de hormonas al que en algunos tumores se añadía quimioterapia vía oral. La cuestión es cómo se llegó a que fuera el propio parlamento el que promoviera estos estudios. Para poder contextualizarlo, hay que entender que esta decisión fue la conclusión de muchos meses de presión mediática que exigía del gobierno que se hiciera cargo —por un criterio de equidad— del pago de esta terapia que, según defendía su promotor, era capaz de curar el cáncer.

Aunque son estos ensayos los que en pocos meses demostraron con claridad la ausencia de eficacia real de la "multiterapia Di Bella" o del "método Di Bella" (MDB), a la vuelta de cuarto de siglo, se da la circunstancia de que la terapia del profesor Di Bella sigue viva. Y el proceso del MDB puede servir de ejemplo para analizar desde una perspectiva bioética los sucesos de hace 25 años y cómo pervive todavía en la actualidad.

**2. ¿Qué sucedió hace 25 años?**

Luigi Di Bella era profesor de Fisiología en la Universidad de Módena. Desde los años sesenta estudiaba

el efecto de hormonas como la melatonina en diferentes enfermedades. En 1981 ya refería resultados favorables en pacientes oncológicos con una combinación de hormonas como somatostatina, bromocriptina y melatonina a la que añadía una quimioterapia como la ciclofosfamida.

A finales de 1997, de manera inesperada, se podría decir que Di Bella y su método dieron el *salto a la fama* al despertar el interés de los medios de comunicación y de la sociedad en general. Como resultado, comenzó una auténtica peregrinación de pacientes que llegaban a su consulta para ser tratados con el MDB. Esta fama trascendió las fronteras, hasta el punto de que incluso desde Canadá la *Canadian-Italian Physicians Association* facilitó el viaje a Italia de una delegación de especialistas para conocer *in situ* la eficacia del tratamiento. El problema no era que los pacientes estuvieran recibiendo un tratamiento no contrastado ya que la ley italiana permitía a los médicos, bajo su responsabilidad, la libre prescripción de cualquier fármaco registrado también en indicaciones diferentes de las aprobadas<sup>1</sup>. El debate público se centró en quién debería asumir el coste ya que un mes de tratamiento suponía lo que entonces serían

1 Traversa, G, Maggini, M, Menniti-Ippolito, F, et al. «The unconventional Di Bella cancer treatment. A reflection on the Italian experience». *Cancer*. 1999; 86: 1903-1911.

unos 7500€ (12000€ actuales), sobre todo por el precio de la somatostatina<sup>2</sup>. De modo que enfermos y familiares comenzaron a pedir que fuera la Sanidad Pública la que se hiciera cargo de financiar estos tratamientos.

Inicialmente, la *Commissione Unica del Farmaco*, es decir, la agencia italiana de control de medicamentos, se negó a facilitar el uso de somatostatina como “uso compasivo” en esa indicación y, por tanto, a que la Sanidad Pública asumiera el pago del tratamiento. Sin embargo, se creó un clima de opinión contrario que se vio reforzado por demandas judiciales que se tradujeron en cientos de sentencias que obligaban al estado a asumir el coste del tratamiento.

En un escenario así, el MDB alcanzó el mayor impacto mediático y su impulsor llegó a hablar de que era capaz de curar todo tipo de cánceres. Desde las instancias gubernativas se intentó conocer la eficacia real de la terapia. Tras un rechazo inicial, el profesor Di Bella remitió al Comité Asesor las historias clínicas de cerca de 70 pacientes. Una vez evaluadas se entendió que la evidencia que aportaban para respaldar la eficacia del MDB era limitada y lo mismo sucedió al analizar el registro de todos los enfermos tratados<sup>3</sup>.

Finalmente, el Ministerio de Sanidad valoró la posibilidad de permitir el acceso a la multiterapia, pero condicionado a que se hubiese podido contrastar su eficacia en ensayos clínicos. De hecho, se llegó a un consenso firmado entre el profesor Di Bella y los expertos del Comité Asesor Nacional del Cáncer para llevar a cabo diversos estudios en fase II en paralelo en diferentes tumores y/o perfiles clínicos<sup>4</sup>. Se diseñaron once estudios en fase II: diez de ellos para ocho tumores diferentes (tres de ellos para cáncer de mama con diferentes perfiles de enfermas según edad y estado general) y uno

que incluía pacientes con diferentes tumores, pero en situación crítica avanzada, cerca de lo que se entendería como enfermo terminal. Los ensayos se limitaban a enfermos tratados previamente salvo en casos de cáncer de páncreas; en cáncer pulmón no microcítico se admitían enfermos tratados y no tratados, aunque se analizaron de manera separada.

Se decidió emplear un esquema estandarizado que incluía una solución de retinoides, melatonina, bromocriptina y somatostatina (o un derivado como el octreótide). En pacientes con glioblastoma se incluía hidroxiurea y en los demás pacientes (salvo cáncer de mama) ciclofosfamida oral. Se recomendó asimismo añadir vitaminas C y D.

En paralelo con los ensayos en fase II se llevó a cabo un estudio observacional más amplio, en un mayor número de hospitales, que incluía el mismo tipo de tumores que las fases II salvo cáncer de pulmón no tratados previamente y procesos linfoproliferativos<sup>5</sup>.

Los protocolos fueron aprobados por un Comité Ético creado específicamente con este objetivo. En el Comité de Seguimiento (*Steering Committee*) de los ensayos participaba, junto con estadísticos, epidemiólogos y expertos del *Istituto Superiore di Sanità* y los investigadores principales de los ensayos, Giuseppe Di Bella, médico especialista en Otorrinolaringología e hijo de Luigi Di Bella, aunque manifestó pronto su disconformidad con el desarrollo y los resultados de los ensayos y solo participó en las dos primeras reuniones de este Comité.

### 3. La ética de los tratamientos alternativos

No es lo mismo un tratamiento complementario, que se puede administrar al paciente junto con la terapia oncológica, que un tratamiento alternativo. Los tratamientos complementarios suelen ser medidas higiénicas o dietéticas orientadas a apoyar la situación física o psicoemocional del paciente para mejorar la tolerancia a los tratamientos. En estos casos, una vez evidenciada la ausencia de toxicidad, raramente hay conflictos con las

2 Según la página web del Método Di Bella, el precio actual del tratamiento se situaría entre 620€ y 800€ al mes. Si se emplea octreótide de liberación lenta (LAR) el precio aumenta ya que el vial de este fármaco costaría unos 1700€. (<http://www.metododibella.org/it/faqs/Domande-Frequenti.html>)

3 No es posible acceder a estas historias. La página web del método Di Bella da acceso a lo que aparenta ser el informe de los peritos de oficio del juzgado de Lecce sobre 78 pacientes (40 de ellos ya fallecidos), en todos se refería mejoría en calidad de vida y en 38 un posible aumento de la supervivencia esperada. (<http://www.metododibella.org/files/2015/01/pages/30-relazione-informativa-sulle-risultanze-piu.pdf>)

4 Traversa y cols., op.cit.

5 Dos perfiles en que es más probable que haya un tratamiento activo y, por tanto, más arriesgado un tratamiento alternativo o no contrastado.

terapias habituales. Otra cuestión son los tratamientos alternativos, es decir, los que se administran “en vez de” las terapias establecidas.

En este escenario sigue habiendo diferencias entre el curanderismo (al margen de la medicina *oficial*) y las terapias alternativas que surgen con el respaldo de profesionales de la medicina y/o del mundo académico. No hay que olvidar que, para muchos pacientes, la recomendación de un experto de confianza tiene más peso que la evidencia científica. En caso del MDB, la terapia alternativa aparece respaldada por un médico de perfil académico: profesor universitario. Aunque el caso del MDB fue especial por la gran repercusión mediática nacional e internacional no es el único de este perfil. En España se vivió hace muchos años el caso del norgamem<sup>6</sup> y, ya en este siglo, el del profesor Brú<sup>7</sup>. En todos ellos es posible encontrar características comunes entre la que destaca la extrapolación directa de los resultados preclínicos y la teoría de la actividad farmacológica al efecto real en los pacientes. En general, tanto los promotores de estas terapias como otros profesionales que se vinculan para promoverlas y administrarlas lo hacen de buena fe, convencidos de su eficacia. Se podría hablar incluso de un exceso de confianza y de compromiso con las propias teorías. La defensa de la hipótesis se solapa con la defensa del que la propone y criticarla se entiende como criticar a la persona. En esta incapacidad de diferenciar entre una hipótesis —por muy fundamentada que esté— y la realidad puede haber un problema de exceso de autoestima intelectual y de desconocimiento de las propias limitaciones. Estos profesionales pueden, en ocasiones, desde ese conocimiento

más elevado buscar cuanto antes el bien del paciente dejando de lado medidas de prudencia habituales. Hasta el punto de que una manifestación de paternalismo médico como es la búsqueda del bien del paciente... al margen del paciente pueda ser el primer argumento para ofrecer estas terapias sin haber sido contrastadas en estudios clínicos. Aunque crearse atajos para que el paciente tenga acceso inmediato al tratamiento milagro supone asumir, al menos, dos riesgos: el de hacer daño al paciente y el de ensombrecer un posible avance terapéutico por no seguir los pasos que sí que pueden mostrar de manera contrastable su eficacia y su tolerancia.

En un escenario así, el sano escepticismo de la medicina tradicional, sobre todo de la oncología, puede ser presentado ante la opinión pública como una actitud terca, rígida, anclada en una ortodoxia disfuncional y refractaria a cualquier avance. Y que, al igual que sucedió con Galileo, el sistema establecido —favorecido por el dinero de laboratorios y empresas farmacéuticas— se opone y condena cualquier avance que pudiera llegar desde fuera y rechaza a quienes pudieran pensar de manera diferente u ofrecer alternativas al sistema de pensamiento establecido. La imagen de victimismo que ofrecía el profesor Di Bella, que decía de sufrir el ostracismo dentro de su universidad por su actitud independiente, justificaba que no hubiera una evidencia científica.

Hablar de terapias alternativas del cáncer es hablar de opciones de tratamientos en situaciones de mal pronóstico, muchas veces sin opciones curativas. En este escenario es fácil crear expectativas diciéndole al paciente lo que quiere oír, ofreciéndole la esperanza que busca. Pero si las expectativas del enfermo o de los familiares no se afrontan con una ética adecuada, es decir, si se juega con estas expectativas el daño puede ser mucho mayor. Y en situaciones de gran tensión emocional es muy fácil manipular, a veces de manera involuntaria. Así se entiende que hace ya muchos años le recomendaran a Juan Antonio Vallejo-Nágera, que padecía un cáncer de páncreas, que no se pusiera en manos de clínicas “optimistas”<sup>8</sup>; este exceso de optimismo puede llevar a ver solo las opciones

6 En 1980 una publicación en *The Lancet* por parte de autores españoles con un nuevo fármaco parecía curar los cánceres de cabeza y cuello, pero no tanto por su capacidad de atacar el cáncer como de revertir las células malignas y hacerlas volver a su situación inicial. Algo que tuvo repercusión también en la prensa diaria. Sin embargo, un estudio posterior demostró la ausencia de actividad en estos tumores.

7 La publicación en 2005 de un caso de respuesta en hepatocarcinoma a un fármaco (filgrastim) empleado en oncología como soporte de la quimioterapia llevó a que la prensa se hiciera eco del resultado. Este caso servía como evidencia de cómo la teoría de la dinámica universal de los tumores podría servir para atacarlos generando una barrera peritumoral de glóbulos blancos. Esto llevó a que se abriera un debate sobre la publicidad y sobre la conveniencia o no de llevar cabo ensayos clínicos con este fármaco y en qué condiciones. Desde entonces no se han publicado resultados en más pacientes.

8 Vallejo-Nágera J.A, Olaizola, J.L. *La puerta de la esperanza*, Editorial Planeta, Barcelona, 1990.

positivas y a obviar en un acto de ceguera o de negación las expectativas reales y los riesgos.

Es difícil decir cómo afrontar estos problemas porque no son discusiones científicas asépticas. Al contrario, son deliberaciones o críticas que tienden a superar el ámbito de las publicaciones científicas para entrar en los medios de comunicación donde cada uno opina al margen de su capacitación. Y, además, lo que debería ser un debate científico se acaba viviendo como una disputa personal. Si se decide intervenir, lo ideal sería dar respuesta a las nuevas terapias con un proceso serio de investigación preclínica y clínica en sus diferentes fases. Pero actuar así no es solo algo caro y complejo, sino que puede provocar reticencias y enfrentamientos, como sucedió en el caso de Di Bella. Pero también es posible que, como se vio con el MDB, gracias a la publicación de los resultados de estos estudios, la opinión pública cambie y se muestre más crítica ante esas experiencias no contrastadas.

#### 4. Los ensayos clínicos con el MDB

Los ensayos clínicos con el MDB comenzaron a incluir pacientes un mes después de su aprobación en el parlamento italiano. El periodo de reclutamiento se limitó a cuatro meses. De los once estudios en fase II, el que se centraba en el tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama (que combinaba multiterapia y tamoxifeno) se suspendió antes de acabar ya que a los dos meses solo había incluido dos pacientes.

Se incluyeron 396 pacientes en los ensayos clínicos y 798 en el estudio observacional. El resumen de los resultados de los ensayos clínicos, que se publicó en 1999 en *The British Medical Journal*, mostró que alcanzaron una respuesta parcial únicamente tres pacientes<sup>9</sup>, es decir, menos del 1% de los incluidos<sup>10</sup>. Además, en uno de cada dos pacientes incluidos se encontró progresión tumoral cuando acudieron a la segunda evaluación. Y el 40% de los enfermos refirió efectos secundarios en rela-

ción con el tratamiento que se consideraron severos en el 10%. En el estudio observacional se registraron cinco respuestas parciales (proporción también inferior al 1%), con presencia de efectos adversos en relación con la medicación en el 30% de los enfermos (graves en el 4%). La mediana de supervivencia fue de 74 días en pacientes críticos; en los demás perfiles se situó entre los 121 días del cáncer de pulmón y los 312 del cáncer de mama.

#### 5. La ética de la investigación clínica

Una vez que se decidió llevar a cabo los ensayos clínicos para conocer la eficacia del MDB surgieron diferencias entre los que se suponía que representaban a la medicina y la metodología de estudio *oficial* (que vendrían a ser los representantes del *Istituto Superiore di Sanità*) y los defensores del MDB, con su máximo exponente en Giuseppe Di Bella<sup>11</sup>. Y a partir de ahí se generó un debate entre la necesidad de llevar a cabo estudios bien diseñados y las dudas sobre el diseño de los ensayos y la validez de sus resultados. Desde el primer momento, partidarios de Di Bella y su terapia se mostraron reticentes a llevarlos a cabo porque sospechaban que por culpa de lo que ellos entendían como conflicto de intereses, los oncólogos actuarían de manera desleal en el desarrollo de los ensayos.

Aunque hubo médicos que mostraron su rechazo a que se llevaran a cabo ensayos con pacientes porque entendían que no era ético que emplearan un esquema sin evidencia científica que lo respaldara, el consenso se centró en realizar estudios en fase II en diferentes tumores con un número limitado de enfermos. Este tipo de diseño está orientado a obtener un resultado objetivo, verificable y temprano: la respuesta tumoral (disminución del tamaño del cáncer). Y también permite obtener sobre la marcha resultados de toxicidad. De hecho, solo cuando un fármaco muestra una actividad prometedora en fases II se plantea pasar a una fase III comparativa, que es la que aporta una mayor evidencia científica, en que la asignación es aleatoria y hay un grupo control o

9 Italian Study Group for the Di Bella Multitherapy Trials. «Evaluation of an unconventional cancer treatment (the Di Bella multitherapy): results of phase II trials in Italy». *The British Medical Journal*. 1999; 318: 224-228.

10 Los datos detallados del diseño y de los resultados de los ensayos y del estudio observacional están accesibles en la página web del *Istituto Superiore di Sanità*. de Italia (<https://www.iss.it/>).

11 Giuseppe Di Bella, hijo de Luigi Di Bella, que se ha constituido en representante, continuador y defensor de la obra de su padre (<http://luigidibella.it/it/>).

de referencia. Esta sistemática de trabajo en fases sucesivas se basa en el principio ético de no maleficencia, es decir, de evitar que un número mayor de pacientes reciba por desconocimiento tratamientos ineficaces, pero potencialmente tóxicos. Con el MDB, una vez presentados los resultados de las fases II se abrió un debate sobre si no hubiese sido más adecuado haber llevado a cabo estudios comparativos con distribución aleatoria<sup>12</sup>. Además, Giuseppe Di Bella sugería a posteriori que los ensayos se deberían haber centrado no en respuesta antitumoral sino en calidad de vida y supervivencia (aunque de todos los ensayos hubiera datos de tiempo a progresión y de supervivencia global).

Giuseppe Di Bella ha acusado a los que llevaron a cabo los ensayos de numerosos desajustes metodológicos que, según él, invalidarían los ensayos, aunque sin aportar referencias de evidencias que lo respalden<sup>13</sup>. El primer desajuste sería que el esquema terapéutico fue diferente del que firmó el profesor Di Bella. A esto se une que algunos fármacos que se administraron a más de mil pacientes habrían superado la fecha de caducidad; una afirmación que dice estar respaldada por los *Nuclei Antisofisticazioni e Sanità*, de los *Carabinieri*. Y que la sistemática de preparación de los fármacos no se habría ajustado a las indicaciones del profesor Di Bella ya que, según refiere, en uno de los fármacos se encontró acetona y además solo se administraron cuatro de los siete fármacos de la multiterapia. O que las inyecciones de somatostatina no se adaptaron al horario previsto en numerosos pacientes ya que en el MDB el ajuste del tratamientos a los plazos indicados es una de las variables que más influye en su eficacia. Y según el profesor Di Bella la actividad del MDB sería menor en pacientes tratados con varias líneas de quimioterapia y también radioterapia, lo que explicaría su ineficacia en pacientes avanzados en situación crítica o terminal<sup>14</sup>

En todo caso, la crítica más relevante al planteamiento de Di Bella ha sido la falta de comprensión de los principios que rigen la investigación clínica. En estos estudios se parte de que todo tratamiento nuevo tiene que demostrar su eficacia contra la *hipótesis nula* que es la ausencia de eficacia. Es decir, al investigar partimos de la base de que lo nuevo no es eficaz y, por tanto, el reto es demostrar lo contrario, lo que llamamos hipótesis alternativa. En el caso del MDB el problema esencial de los estudios proviene de no asumir como hipótesis nula la ineficacia porque tanto el ámbito de Di Bella como los pacientes que solicitaban el tratamiento partían de la premisa de que la terapia era eficaz. Pero esta premisa —que es solo una hipótesis— se había convertido para ellos en una verdad incontrovertible. Por eso, si la debilidad del diseño de cualquier estudio se entiende que dificulta demostrar la hipótesis alternativa, para los seguidores de Di Bella sucedía lo contrario, que cualquier problema metodológico no hacía más que respaldar la supuesta eficacia. Y por eso se hacía tan difícil —y se sigue haciendo— cualquier tipo de diálogo.

## 6. Publicaciones desde el año 2000

Se podría pensar que el debate sobre la terapia del profesor Di Bella se cierra, en líneas generales, en 1999. Es cierto que la cuestión quedó casi cerrada. Sin embargo, el MDB no desapareció del todo. En la página web del MDB se puede acceder a un listado de publicaciones recientes sobre el tema<sup>15</sup>. Si se excluyen los estudios repetidos, la referencia anterior a 2000 y un resumen a un Congreso se trata de 28 trabajos publicados en revistas científicas entre 2002 y 2022: nueve de revisión del método y/o de los principios teóricos que lo respaldarían o de alabanza a la figura de Luigi De Bella, seis con casos clínicos y trece con series de casos de diferentes tumores (mama, pulmón, sarcoma, próstata, leucemia, linfoma y cabeza y cuello), todas estas series con problemas de

12 Müllner, M. «Di Bella's therapy: the last word? The evidence would be stronger if the researchers had randomised their studies». *The British Medical Journal*. 1999; 318: 208-209.

13 Di Bella, G. «The Di Bella Method (DBM)». *Neuroendocrinology Letters*. 2010; 31 (Suppl. 1): 7-42.

14 Estos pacientes avanzados y en situación terminal sí que eran tratados de ordinario con el MDB y los resultados son accesibles todavía en su página web (<http://metododibella.org/it/>).

15 Metodo Di Bella. Portale Medico Scientifico della Fondazione "Giuseppe Di Bella". Pubblicazioni Scientifiche. [Publicación en línea]. <<http://metododibella.org/Ppubblicazioni-scientifiche.html>> [Consulta: 6/06/2023]

calidad si se valoran con cuestionarios específicos<sup>16,17</sup>. Llama la atención que casi el 90% de estos trabajos están publicados en revistas indexadas en PubMed. Sin embargo, si se entra más al detalle, resulta que 19 trabajos se encuentran en la revista *Neuroendocrinology Letters* y en todos ellos Giuseppe Di Bella aparece en el listado de autores. *Neuroendocrinology Letters* es una revista de acceso abierto (*open access*), indexada en PubMed, que exige pago por publicación<sup>18</sup>: 120€ por artículo, aparte de 105€ por página (150€ más si la página es en color). Esto se traduce en 750€ por un original de seis páginas y más de 1000€ por uno de nueve. Llama la atención que entre los miembros del comité de editores (*Editorial Board*) de esta revista se encuentra “Prof. Giuseppe Di Bella, M.D. Fondazione Di Bella, Bologna, Italy”<sup>19</sup>.

Los trabajos con series de pacientes firmados por Giuseppe Di Bella se caracterizan por una desproporción importante entre una explicación profusa de sustrato teórico del estudio y de la características de los fármacos y de sus posibles efectos sobre el tumor y una descripción muy somera de la metodología de recogida de datos. Suele tratarse de series retrospectivas de pacientes, a veces tabuladas, que, en la medida en que no se refiere cómo se ha llevado a cabo, pudiera no estar exenta de sesgos. Los esquemas de fármacos que emplea en tumores claramente hormonossensibles, como los cánceres de mama y de próstata, incluyen un tratamiento hormonal potencialmente activo —inhibidores de andrógeno en cáncer de próstata e inhibidores de estrógeno, triptorelina y/o o inhibidores de la aromatasa en cáncer de mama— además de ciclofosfamida en algunas series de cáncer de mama, que podrían justificar buena parte de la actividad que señalan los autores.

Giuseppe Di Bella no aparece en el listado de autores de solo cuatro trabajos, publicados en *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals* entre 2001 y 2007, que presentan series de pacientes con cáncer de pulmón (adenocarcinoma ya tratado y no microcítico no tratado), leucemia linfocítica crónica y linfoma no Hodgkin de bajo grado. Estas publicaciones son las que más se adaptan al modelo de publicación científica con unos apartados de metodología y de resultados bastante coherentes (aunque en el estudio de pacientes con leucemia los imbrica). Incluso dos de estos trabajos se presentan como fase II y en tres de los protocolos se pide que el paciente firme consentimiento para recibir el tratamiento. Y en ningún caso se refiere que hayan recibido aprobación de un comité ético para realizar el estudio. En todo caso los resultados de estos cuatro estudios más formales son coherentes con lo que cabría esperar: los cánceres de pulmón no tratados tienen una mediana de supervivencia de doce meses mientras que la de los que habían recibido tratamiento previo es de solo tres meses. Los tumores hematológicos —linfomas y leucemias de bajo grado— reciben un tratamiento que incluye una quimioterapia potencialmente activa (ya que el esquema incluye ciclofosfamida<sup>20</sup>) y también corticotropina, que eleva los niveles endógenos de corticoides<sup>21</sup>. Así que no es de extrañar que respondan los cuatro pacientes con leucemia linfocítica crónica estadio I no tratada previamente igual que los cinco pacientes con linfoma de bajo grado que no habían recibido quimioterapia y hasta el 60% de los linfomas que habían recibido quimioterapia previamente.

## 7. Ética de las publicaciones científicas

Tras la publicación de los resultados de los ensayos clínicos se podría haber esperado que el respaldo del MDB se fuera diluyendo hasta desaparecer. Pero no fue así. Un pequeño grupo de seguidores, liderados por

16 Murad, M.H., Sultan, S., Haffar, S., Bazerbachi F. «Methodological quality and synthesis of case series and case reports». *BMJ Evidence Based Medicine*. 2018; 23: 60-63.

17 von Elm, E., Altman, D.G., Egger, M, et al. «The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies». *The Lancet*. 2007; 370: 1453-1457.

18 *Neuroendocrinology Letters*. [Publicación en línea]. <<https://www.nel.edu/>> [Consulta: 6/06/2023]

19 *Neuroendocrinology Letters*. Editorial Board. [Publicación en línea]. <<https://www.nel.edu/about-the-journal/editorial-board>> [Consulta: 6/06/2023]

20 Boram Han, B., Kim, B.J, Kim, H.Y., et al. «A retrospective analysis of the efficacy of low-dose metronomic cyclophosphamide for treatment in patients with low grade non-Hodgkin lymphoma». *Blood*. 2021; 138 (Suppl 1): 1361.

21 Rosenthal, M.C., Saunders, R.H., Schwartz, L.I., et al. «The use of adrenocorticotrophic hormone and cortisone in the treatment of leukemia and leukosarcoma». *Blood*. 1951; 6: 804-823.

Giuseppe Di Bella ha seguido defendiendo y empleando el MDB. Y han optado por conseguir dar respaldo bibliográfico a los resultados. De este modo, de la ética de los tratamientos alternativos y de la investigación clínica hemos llegado al mundo de la ética de las publicaciones médicas.

Es interesante recordar que se cumplen ahora diez años desde que la revista *Science* publicó lo que se podría llamar "la broma de Bohannon"<sup>22</sup>. Este autor había remitido para su publicación un mismo estudio ficticio e intencionalmente incorrecto a 304 revistas de acceso abierto. Acusaron recibo 265 publicaciones de perfiles y temas muy variados y 157 de ellas, es decir cerca del 60%, lo aceptaron para publicación. 106 solo realizaron sugerencias de correcciones formales. De las 36 que captaron errores de peso 16 dieron el visto bueno para su publicación tras mejoras superficiales. Al final el propio autor frenó el proceso al informar de que se retractaba de la publicación tras reconocer errores relevantes que invalidaban las conclusiones. Más allá de la anécdota, lo que nos cuenta esta historia es que el fenómeno de la voracidad editorial (*predatory publishing*) es real y que tiene un impacto nada desdeñable en el mundo de las publicaciones científicas<sup>23</sup>. Porque son muchas las revistas que cobran por publicación que se nutren de cualquier trabajo que les llegue para publicar y, además, que el control de calidad (revisión externa) que llevan a cabo es muy deficiente o, sencillamente, inexistente. Y, desde luego, nos debería de poner en alerta de lo que viene sucediendo en el mundo editorial de las publicaciones científicas, donde se ha creado una oferta de publicaciones para cubrir una demanda de prestigio científico y de mejora curricular. Entre otras cosas, este trabajo dejó en evidencia que si *en ocasiones* el conocimiento se gestiona como mercancía no es de extrañar que también *en ocasiones* las publicaciones científicas se entiendan y se utilicen como mercancía.

22 Bohannon, J. «Who's afraid of peer review?». *Science*. 2013; 342: 60-65.

23 Sanz Rubiales, A., del Valle Rivero, M.L., Flores Pérez, L.A. «Cuestiones éticas en la voracidad editorial». *Revista de Bioética Latinoamericana*. 2017; 20: 33-55.

De las publicaciones sobre el MDB desde el año 2000, al menos dos de cada tres han aparecido en la misma revista de pago, *Neuroendocrinology Letters*, firmados por un autor que forma parte del comité de editores de esa revista. Hay también dos trabajos en revistas de pago incluidas en Medline: *International Journal of Molecular Sciences* (2500€ por artículo) y *Medical Science Monitor* (2800€ por artículo). Y otras tres publicaciones en revistas de pago no indexadas como *Translational Biomedicine* (1819€ por artículo) y *World Journal of Pharmaceutical Research* (50€ por artículo)<sup>24</sup>. En *Neuroendocrinology Letters* o en *World Journal of Pharmaceutical Research* es posible encontrar comités editoriales amplísimos, llamativamente plurinacionales e interdisciplinarios, algo propio de la voracidad editorial, que ofrece nombramientos exentos de responsabilidades a todo tipo de profesionales solo para poder incluir su nombre como respaldo de calidad de la revista y permitir que ese profesional estreche su vínculo y pueda lucir un mérito científico más en su currículum. También es propio de la voracidad editorial una actitud ecléctica en los temas de las publicaciones. *Neuroendocrinology Letters* no tiene problemas en aceptar trabajos de investigación básica y clínica de casi cualquier perfil<sup>25</sup>. Algo similar a lo que sucede con *World Journal of Pharmaceutical Research*<sup>26</sup>. No hay que olvidar que publicar las revistas de pago indexadas en PubMed susciten un interés especial porque, como sucede en más de un comentario de Giuseppe Di Bella, este aparente prestigio se puede entender como un respaldo a las teorías y a los trabajos: *es verdad porque está en PubMed*.

24 Otros cuatro trabajos se encuentran en *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals*, que permite publicación en acceso abierto con un coste de 3340€ (con un sobrecargo de 700€ si se publica en color).

25 Investigación básica: metodología, biología molecular y celular, anatomía, histología, biología, embriología, teratología, fisiología normal y patológica, biofísica, farmacología, patología y patología experimental, bioquímica, neuroquímica, enzimología, cronobiología, estudios de receptores, endocrinología, inmunología y neuroinmunología, fisiología animal, cría y etología animal, etología humana, psicología y otras. Investigación clínica: neurología, psiquiatría y psiquiatría infantil, obstetricia y ginecología, pediatría, endocrinología, inmunología, estudios cardiovasculares, medicina interna, oncología y otras.

26 Farmacéutica, tecnología farmacéutica, biofarmacéutica, química farmacéutica, análisis farmacéutico y aseguramiento de la calidad, química médica, farmacología y toxicología, farmacia hospitalaria y clínica, farmacognosia y fitoquímica, microbiología farmacéutica y biotecnología, asuntos regulatorios e investigación de mercados farmacéuticos y medicinas alternativas

Werner Bezwoda, un investigador sudafricano, alcanzó fama a finales del siglo XX por ser de los primeros en publicar estudios en fase III que mostraban un beneficio de las dosis altas de quimioterapia en cáncer de mama avanzado. Sin embargo, una revisión *in situ* de las historias clínicas encontró problemas serios y llevó a que finalmente se retractara del estudio por la manipulación de los datos<sup>27</sup>. Antes comentaba la importancia de contrastar los datos con estudios clínicos bien diseñados. En las publicaciones de Di Bella se echa en falta un buen control de calidad más allá de la revisión por pares, incluso una auditoría externa de los datos (que, de ordinario, no se precisa de dónde se obtienen ni quién los custodia) porque da la impresión de que se le consienten demasiados vacíos en una cuestión como el MDB que en su día llegó a conmocionar todo un país.

## 8. Conclusión

El paso del tiempo permite ver el proceso del MDB con perspectiva. Y apreciar los diversos debates éticos que ha podido sugerir. El primero, el de los tratamientos alternativos en el cáncer, un problema que reaparece periódicamente y que resulta más amenazante cuando estos tratamientos están respaldados por profesionales de la medicina o del mundo académico. Como segunda cuestión se encuentra la buena práctica en el diseño y en la implementación de los ensayos clínicos. La fiabilidad de los resultados depende de un diseño adecuado de los estudios y de calidad y el rigor metodológico con que se llevan a cabo. Por último, en orden cronológico, está la ética de las publicaciones científicas que está amenazada por la sombra del pago por publicación, que del objetivo noble del acceso abierto ha pasado a generar el submundo de la voracidad editorial que permite que trabajos de calidad dudosa lleguen a publicarse en revistas científicas.

<sup>27</sup> Weiss, R.B., Rifkin, R.M., Stewart, F.M., et al. «High-dose chemotherapy for high-risk primary breast cancer: an on-site review of the Bezwoda study». *The Lancet*. 2000; 355: 999-1003.

## Contribución de los autores:

Álvaro Sanz: diseño y redacción. María Luisa del Valle: recogida de datos, revisión del original. Francisco Barón: diseño y revisión del original. Elvira Morán: diseño y redacción. Paula Molina: recogida de datos, revisión del original.

Conflictos de intereses: Los autores refieren no presentar conflicto de intereses,

Fuente de financiación: Ninguna.

## Referencias

- Alberto, P. «Thioprolina (Norgamem): a useless drug in the treatment of squamous cell carcinoma». *The European Journal of Cancer & Clinical Oncology*. 1981; 17: 1061-1062.
- Bohannon, J. «Who's afraid of peer review?». *Science*. 2013; 342: 60-65.
- Boram Han, B., Kim, B.J, Kim, H.Y., et al. «A retrospective analysis of the efficacy of low-dose metronomic cyclophosphamide for treatment in patients with low grade non-Hodgkin lymphoma». *Blood*. 2021; 138 (Suppl 1): 1361.
- Brú, A., Albertos, S., García-Hoz, F, et al. «Regulation of neutrophilia by granulocyte colony-stimulating factor: a new cancer therapy that reversed a case of terminal hepatocellular carcinoma». *Journal of Clinical Research*. 2005; 8: 9-13.
- Di Bella, G. «The Di Bella Method (DBM)». *Neuroendocrinology Letters*. 2010; 31 (Suppl. 1): 7-42.
- Elguero, J. «El extraño caso del Norgamen y del Revercan». *Anales de Química*. 2018; 114: 219-222.
- Gray, C. «Dr. Luigi Di Bella and the politics of elixirs». *Canadian Medical Association Journal*. 1998; 158: 1510-1512.
- Italian Study Group for the Di Bella Multitherapy Trials. «Evaluation of an unconventional cancer treatment (the Di Bella multitherapy): results of phase II trials in Italy». *The British Medical Journal*. 1999; 318: 224-228.
- Liberati, A., Magrini, N., Patoia, L., Pagliaro, L. «The Di Bella multitherapy trial. Randomised controlled trials may not always be absolutely needed». *The British Medical Journal*. 1999; 318: 1073-1074.

- Metodo Di Bella. Portale Medico Scientifico della Fondazione "Giuseppe Di Bella". [Publicación en línea]. «Pubblicazioni Scientifiche. <<http://metododibella.org/Ppubblicazioni-scientifiche.html>> [Consulta: 6/06/2023]
- Müllner, M. «Di Bella's therapy: the last word? The evidence would be stronger if the researchers had randomised their studies». *The British Medical Journal*. 1999; 318: 208-209.
- Müllner, M., Evans, S.J.W. «Reply from author and statistical adviser». *The British Medical Journal*. 1999; 318: 1074.
- Murad, M.H., Sultan, S., Haffar, S., Bazerbachi, F. «Methodological quality and synthesis of case series and case reports». *BMJ Evidence Based Medicine*. 2018; 23: 60-63.
- Neuroendocrinology Letters. [Publicación en línea]. <<https://www.nel.edu/>> [Consulta: 6/06/2023]
- Norton, L. «High-dose chemotherapy for breast cancer: "how do you know?" ». *Journal of Clinical Oncology*. 2001; 19: 2069-2070.
- Passalacqua, R., Campione, F., Caminiti, C., et al. «Patients' opinions, feelings, and attitudes after a campaign to promote the Di Bella therapy». *The Lancet*. 1999; 353: 1310-1314.
- Raschetti, R., Greco, D., Menniti-Ippolito, F., et al. «Criticism ignores standard methodology of cancer treatments». *The British Medical Journal*. 1999; 318: 1074.
- Rosenthal, M.C., Saunders, R.H., Schwartz, L.I., et al. «The use of adrenocorticotrophic hormone and cortisone in the treatment of leukemia and leukosarcoma». *Blood*. 1951; 6: 804-823.
- Sanz Rubiales, A., del Valle Rivero, M.L., Flores Pérez, L.A. «Cuestiones éticas en la voracidad editorial». *Revista de Bioética Latinoamericana*. 2017; 20: 33-55.
- Simini, B. «Di Bella cancer regimen becomes much ado about nothing». *The Lancet*. 1998; 352: 460.
- Tirelli, U., Di Filippo, F. «Debate on Di Bella therapy». *The Lancet*. 1999; 354: 159.
- Traversa, G., Maggini, M., Menniti-Ippolito, F., et al. «The unconventional Di Bella cancer treatment. A reflection on the Italian experience». *Cancer*. 1999; 86: 1903-1911.
- Vallejo-Nágera J.A, Olaizola, J.L. *La puerta de la esperanza*, Editorial Planeta, Barcelona, 1990.
- von Elm, E., Altman, D.G., Egger, M., et al. «The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies». *The Lancet*. 2007; 370: 1453-1457.
- Weiss, R.B., Rifkin, R.M., Stewart, F.M., et al. «High-dose chemotherapy for high-risk primary breast cancer: an on-site review of the Bezwoda study». *The Lancet*. 2000; 355: 999-1003.