

Desenlaces subrogados en investigación clínica

Mariana A. Burgos¹ , Silvana B. Soli² , Habik A. Páez Álvarez²  y María F. Grande Ratti¹ 

¹Área de Investigación en Medicina Interna, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano. Buenos Aires, Argentina

²Secretaría de Investigación, Universidad Hospital Italiano. Buenos Aires, Argentina

RESUMEN

Un desenlace subrogado es un biomarcador o desenlace intermedio usado como sustituto de un desenlace clínico relevante, como la supervivencia o la calidad de vida, propuesto para predecir los beneficios o daños de una intervención. Su utilización en investigación clínica puede reducir la duración y el tamaño de los ensayos clínicos, acelerar la evaluación regulatoria y las decisiones de cobertura de nuevos tratamientos. Sin embargo, no todo biomarcador ni todo desenlace intermedio constituye un subrogado validado. Su uso es objeto de debate, ya que en muchos casos, no han sido validados adecuadamente como predictores fiables de beneficios clínicos significativos para los pacientes. Esta nota estadística ofrece una revisión crítica del uso de desenlaces subrogados, analiza sus principales limitaciones conceptuales y metodológicas, y propone un enfoque que priorice desenlaces clínicamente relevantes y centrados en el paciente.

Palabras clave: desenlaces subrogados, investigación clínica, biomarcadores, desenlaces clínicos, toma de decisiones en salud.

Surrogate Outcomes in Clinical Research

ABSTRACT

A surrogate endpoint is a biomarker or intermediate endpoint used as a substitute for a clinically relevant endpoint, such as survival or quality of life, and proposed to predict the benefits or harms of an intervention. Its use in clinical research may reduce the duration and sample size of clinical trials and expedite regulatory assessment and coverage decisions for new treatments. However, not every biomarker or intermediate endpoint constitutes a validated surrogate endpoint. Their use remains controversial because, in many cases, they have not been adequately validated as reliable predictors of clinically meaningful benefits for patients. This statistical note provides a critical review of the use of surrogate endpoints, examines their main conceptual and methodological limitations, and proposes an approach that prioritizes clinically relevant, patient-centered endpoints.

Keywords: surrogate outcomes, clinical research, biomarkers, clinical endpoints, health decision-making.

Autora para correspondencia: mariana.burgos@hospitalitaliano.org.ar, Burgos

MA. Recibido: 30/12/2025 | Aceptado: 14/08/2026 | Publicado: 25/09/2026:

DOI: <http://doi.org/10.51987/Rev.Hosp.Ital.B.Aires.v46i3.1312>

Cómo citar: Burgos MA, Soli SB, Páez Álvarez HA, Grande Ratti MF. Desenlaces subrogados en investigación clínica. Rev HospItal B. Aires. 2026;46(3):e0001312

INTRODUCCIÓN

A fines de la década de 2000, el bevacizumab (un anticuerpo monoclonal) se introdujo para el tratamiento del cáncer de mama metastásico, debido a que algunos estudios mostraban una mejora significativa en la supervivencia libre de progresión, utilizada como desenlace subrogado, lo que motivó la aprobación acelerada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (Food and Drug Administration [FDA] en inglés) en 2008. Sin embargo, varios estudios posteriores confirmaron que este beneficio no se acompañaba de una mejora en la supervivencia global y se asociaba a toxicidad relevante, lo que llevó a retirar la indicación en 2011¹.

En el año 2006, el torcetrapib (un fármaco experimental desarrollado para el tratamiento de la enfermedad cardiovascular) surgió como herramienta para modificar el perfil lipídico, con aumentos marcados del HDL y reducciones significativas del LDL. Sin embargo, el riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad aumentó de forma significativa. El estudio fue suspendido de manera prematura y torcetrapib nunca fue aprobado, convirtiéndose en un ejemplo claro de cómo un cambio favorable en un desenlace subrogado no garantiza beneficio clínico real².

Estos casos evidencian que los desenlaces subrogados no siempre se corresponden con un beneficio clínico para el paciente. La literatura ofrece múltiples ejemplos que ilustran tal discrepancia (Tabla 1). En este contexto, esta nota estadística tiene como objetivo analizar el papel de dichos desenlaces, revisando su definición, usos y limitaciones en la práctica cotidiana.

CONCEPTO Y DEFINICIÓN

La FDA y el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (National Institutes of Health en inglés) proponen las siguientes definiciones conceptuales^{3,4}:

- **Biomarcador:** característica que se mide objetivamente y se evalúa como indicador de procesos biológicos, procesos patológicos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica.
- **Desenlace intermedio:** variable que puede utilizarse como desenlace en un estudio, pero que no necesariamente ha sido validada para sustituir un desenlace clínicamente relevante.
- **Desenlace subrogado:** biomarcador o desenlace intermedio cuya capacidad para sustituir un desenlace clínicamente relevante y predecir el beneficio o daño de una intervención ha sido demostrada mediante un proceso formal de validación⁵.
- **Desenlace clínico:** característica o variable que refleja cómo se siente, funciona o sobrevive un paciente.

Según Lassere, los biomarcadores y los desenlaces clínicos son variables conceptualmente distintas que pueden ubicarse a lo largo de un continuo que va desde aquellas centradas en la enfermedad hasta aquellas centradas en el paciente⁶.

Un biomarcador es una variable que no tiene significado clínico inmediato y cuyo valor interpretativo depende de la comprensión de los mecanismos biológicos

subyacentes y de la evidencia clínica y epidemiológica acumulada. En consecuencia, carece de validez intrínseca y requiere un proceso formal de validación para ser utilizado como sustituto de un desenlace clínico relevante.

Por el contrario, las variables centradas en el paciente tienen relevancia clínica directa, constituyen resultados significativos por sí mismas, no requieren validación adicional y representan el estándar para la toma de decisiones clínicas y para su utilización como desenlace principal en ensayos terapéuticos. Un desenlace intermedio es una variable situada en la cadena causal de la enfermedad, pero que no ha sido validada formalmente como sustituto clínico.

Un desenlace subrogado se define como un biomarcador o desenlace intermedio que ha sido sometido a un proceso de validación rigurosa que respalda su uso como sustituto de un desenlace clínico relevante⁶ (Figura 1).

Sin un proceso de validación robusta, los desenlaces subrogados pueden derivar en lo que Montori y Yudkin denominaron “idolatría del subrogado”: indicadores que adquieren entidad propia, orientan recomendaciones en guías de práctica clínica y decisiones regulatorias, pero que no necesariamente se traducen en beneficios clínicamente significativos para los pacientes⁷.

USOS Y APLICACIONES EN LA PRÁCTICA

La medición de desenlaces clínicos relevantes para los pacientes, como la calidad de vida o mortalidad, requiere seguimientos prolongados y tamaños muestrales grandes, y por consiguiente una inversión considerable de tiempo y recursos. Los desenlaces subrogados permiten evaluar intervenciones de manera más eficiente y son especialmente útiles en enfermedades poco frecuentes, pediátricas o durante el embarazo, donde la baja incidencia dificulta reunir suficientes casos; en el desarrollo de terapias innovadoras, que requieren evidencia temprana de eficacia biológica; o en fases exploratorias de investigación^{3,8}. Entre los ejemplos mejor establecidos, la reducción de la presión arterial ha demostrado predecir una disminución de eventos cardiovasculares, particularmente del accidente cerebrovascular, en múltiples ensayos y con diferentes clases de antihipertensivos. La reducción del colesterol LDL se asoció con una disminución de eventos cardiovasculares mayores con estatinas. Estos casos muestran que los desenlaces subrogados pueden ofrecer estimaciones fiables del beneficio clínico cuando cuentan con plausibilidad causal y evidencia consistente procedente de múltiples ensayos.

El problema surge cuando su uso deja de ser la excepción y se convierte en la práctica dominante.

LIMITACIONES Y CONTROVERSIAS

El uso indiscriminado de desenlaces subrogados plantea implicancias metodológicas y éticas. La evidencia que los respalda puede ser indirecta: una asociación fisiopatológica entre un biomarcador o desenlace intermedio y el desenlace final puede ser plausible, pero no necesariamente predictiva⁶. Esto reduce la calidad global de la evidencia disponible según el sistema GRADE (del

Tabla 1. Ejemplos documentados en la historia de la investigación clínica sobre el uso de desenlaces subrogados

Condición clínica	Desenlace subrogado	Desenlace clínico	Racional teórico	Estudios de referencia	Evidencia observada
Diabetes mellitus	HbA1c	Reducción de complicaciones microvasculares/macrovasculares	Mayor disminución de la HbA1c se traduciría en disminución de las complicaciones	Estudio ACCORD15:10 251 personas DM2 de alto RCV. Intervención: Terapia intensiva (HbA1c <6%) vs. estándar (HbA1c 7,0-7,9%). Resultados : -HbA1c: 6,4% (Rama intensiva) vs. 7,5% (Rama estándar)-↓ Eventos CV (HR 0,90; IC 95%: 0,78-1,04;p=0,16)-↑ Mortalidad total en grupo intensivo.(HR 1,22; IC,95%: 1,011,46; p=0,04) ¹⁵	El uso de terapia intensiva para alcanzar niveles normales de HbA1c durante 3,5 años aumentó la mortalidad y no redujo significativamente los eventos cardiovasculares mayores. Estos hallazgos identifican un daño previamente no reconocido de la reducción intensiva de la glucosa en pacientes de alto riesgo con DM2
Dislipidemia	HDL LDL	Reducción de mortalidad Reducción de eventos cardiovasculares Reducción de mortalidad	Los niveles de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) son un predictor inverso fuerte e independiente de enfermedad cardiovascular	Estudio Illuminate2: 15 067 pacientes con alto riesgo cardiovascular. Intervención: atorvastatina más torcetrapib vs. atorvastatina sola. Resultados: aumento del 72,1% en el HDL y una disminución del 24,9% en el LDL a los 12 meses (P<0,001). La rama con torcetrapib evidenció un riesgo aumentado de eventos cardiovasculares (HR 1,25; IC 95%: 1,09-1,44; P=0,001) y un riesgo aumentado de muerte por cualquier causa (HR 1,58; IC 95%: 1,14-2,19; P=0,006). El estudio se interrumpió prematuramente debido a los resultados	El uso agregado de torcetrapib generó un aumento importante del colesterol HDL y descenso marcado de los valores de LDL, generando, a su vez, un mayor riesgo de mortalidad y morbilidad por un mecanismo desconocido
Cáncer de mama metastásico HER2 negativo	Supervivencia libre de progresión (SLP)	Sobrevida global (SG)	Bevacizumab (Estudio E2100, AVADO, RIBBON-1), demostró mejoría de SLP (subrogado) pero sin beneficio en SG (desenlace primario)	Estudio E21001: 722 pacientes con cáncer de mama metastásico. Terapia combinada (paclitaxel + bevacizumab) vs. monoterapia (paclitaxel). La SLP mediana en el grupo de terapia combinada 11,8 meses vs. paclitaxel solo 5,9 meses (HR de 0,60, IC 95%: 0,47-0,77; P<0,001). La SG media fue similar en el grupo de terapia combinada y en el grupo de paclitaxel solo 26,7 meses y 25,2 meses (HR 0,88; P=0,16)	El uso de terapia combinada de paclitaxel y bevacizumab aumentó la supervivencia libre de progresión y evidenció un aumento de la tasa de supervivencia a 1 año, pero no demostró superioridad en la sobrevida global. Y evidenció mayores efectos tóxicos graves (Grados 3 y 4) en el grupo de terapia combinada

HbA1c: hemoglobina glucosilada; DM2: diabetes mellitus tipo 2; RCV: riesgo cardiovascular. Fuente: elaboración propia



Figura 1. Biomarcadores, desenlaces intermedios y desenlaces subrogados validados⁶.

inglés *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*), disminuyendo la certeza de la evidencia por indirectitud. Además, una mejoría estadísticamente significativa del subrogado puede no traducirse en beneficio clínico, generar falsos positivos o incluso acompañarse de mayor mortalidad o eventos adversos⁹.

La validez de un desenlace subrogado no es una propiedad universal del marcador, sino que debe establecerse para una enfermedad, un tipo de intervención y un desenlace clínico específico. Por lo tanto, la evidencia obtenida en un contexto determinado no puede extrapolarse automáticamente a otros escenarios clínicos. La FDA señala que, por ejemplo en oncología, la supervivencia libre de progresión va a depender del tipo y estadio de la enfermedad, el contexto de uso, la magnitud del efecto, los tratamientos disponibles y la relación entre beneficios y riesgos. Su capacidad para sustituir la supervivencia global debe evaluarse en cada escenario clínico específico¹⁰.

CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE LA VALIDACIÓN

Se han propuesto diversos métodos para determinar si un desenlace subrogado permite predecir un desenlace centrado en el paciente. Su validación requiere integrar plausibilidad biológica, evidencia epidemiológica, validez y fiabilidad de la medición, y evidencia estadística sobre su capacidad para predecir el efecto clínico de una intervención. Inicialmente, los criterios de Prentice establecen que un subrogado válido debe asociarse con el desenlace clínico y capturar completamente el efecto del tratamiento sobre este. Debido a la dificultad para demostrar esta condición, los modelos metanalíticos desarrollados por Buyse y cols. evalúan la asociación entre ambos desenlaces en el plano individual y entre sus respectivos efectos terapéuticos a nivel de ensayo.

Desde una perspectiva causal, los métodos estadísticos se agrupan en enfoques de efectos causales, que analizan la relación entre la intervención, el subrogado y el desenlace clínico, y de asociación causal, que evalúan si el efecto terapéutico sobre el subrogado predice el efecto clínico. Entre estos últimos, los modelos metanalíticos examinan las asociaciones en el ámbito individual y de ensayo. El metanálisis con datos individuales es el enfoque más completo, aunque su elevada demanda de datos y recursos lleva a utilizar también datos agregados. Otra medida es el efecto umbral del subrogado, que estima el cambio mínimo necesario para predecir un efecto clínico, pero depende de la cantidad, calidad y heterogeneidad de los ensayos disponibles¹¹.

En la práctica, Ciani y cols. proponen organizar esta evaluación en tres etapas “jerárquicas”: establecer el nivel de evidencia disponible, valorar la fuerza y consistencia de dichas asociaciones y estimar el efecto clínico esperado a partir del efecto observado sobre el subrogado.

Dado que no existen métodos ni umbrales universalmente aceptados, la validación debe basarse en la evaluación progresiva del conjunto de la evidencia y limitarse al contexto clínico estudiado⁹.

BUENAS PRÁCTICAS EN EL USO DE SUBROGADOS

Las buenas prácticas en el uso de desenlaces subrogados se apoyan en varios elementos interrelacionados que conforman un marco integrado de calidad metodológica:

- Una validación rigurosa asegura que el marcador intermedio tenga una relación sólida con el desenlace clínico¹¹.
- La transparencia en el informe, incluyendo la adherencia a CONSORT-Surrogate, permite reconocer explícitamente su naturaleza, comunicar su grado de validación y discutir sus limitaciones¹².



Figura 2. Lista de verificación para interpretar estudios que utilizan desenlaces subrogados.¹¹

- Los resultados referidos por pacientes (PROMs), capturan dimensiones centrales de calidad de vida y experiencia real de enfermedad¹³.

- Las iniciativas de *Core Outcome Sets* (COS) contribuyen a definir desenlaces mínimos esenciales por condición, asegurando comparabilidad y relevancia clínica¹⁴.

Finalmente, un enfoque centrado en el paciente orienta la selección y priorización de los desenlaces hacia lo que realmente importa para la toma de decisiones en salud. En conjunto, estos elementos operan de manera

sinérgica para promover un uso más reflexivo, transparente y clínicamente significativo de los subrogados.

CONCLUSIÓN

Los desenlaces subrogados representan una herramienta útil en investigación clínica y pueden acelerar el desarrollo de nuevo conocimiento. Sin embargo, su aplicación sin una validación rigurosa implica el riesgo de conducir a la aprobación de intervenciones poco eficaces, costosas o con mayor incidencia de eventos adversos, sin

traducirse en mejoras reales en la supervivencia ni en la calidad de vida de los pacientes. Un enfoque más crítico y transparente en el uso de desenlaces subrogados contribuirá a mejorar la calidad de la evidencia y la toma de decisiones en salud.

Contribuciones de los autores: Conceptualización, Administración del proyecto, Supervisión, Redacción – revisión y edición: MAB, MFGR. Captación de fondos: MFGR. Investigación, Visualización, Redacción – borrador original: MAB, SBS, HAPA. Metodología, Validación: MAB, SBS, HAPA, MFGR.

Conflictos de intereses: las autoras declaran no poseer conflictos de intereses relacionados con el contenido del presente trabajo.

Financiamiento: las autoras declaran que este estudio no recibió financiamiento de ninguna fuente externa.

REFERENCIAS

1. Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2007;357(26):2666-2676. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa072113>
2. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med*. 2007;357(21):2109-2122. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706628>
3. U.S. Food and Drug Administration. FDA Facts: Biomarkers and Surrogate endpoints [Internet]. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration; 2019 [citado 2025 nov 23]. Disponible en: <https://www.fda.gov/about-fda/innovation-fda/fda-facts-biomarkers-and-surrogate-endpoints>
4. FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource [Internet]. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration; Bethesda (MD): National Institutes of Health; 2016- [citado 2025 nov 23]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/>
5. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69(3):89-95. DOI: <https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989>
6. Lassere MN, Johnson KR, Boers M, et al. Definitions and validation criteria for biomarkers and surrogate endpoints: development and testing of a quantitative hierarchical levels of evidence schema. *J Rheumatol*. 2007;34(3):607-615.
7. Yudkin JS, Lipska KJ, Montori VM. The idolatry of the surrogate. *BMJ*. 2011;343:d7995. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.d7995>
8. Schuster DP. The opportunities and challenges of developing imaging biomarkers to study lung function and disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(3):224-230. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.200703-462PP>
9. Ciani O, Buyse M, Drummond M, et al. Time to Review the Role of Surrogate End Points in Health Policy: State of the Art and the Way Forward. *ValueHealth*. 2017;20(3):487-495. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2016.10.01110>
10. U.S. Food and Drug Administration. Guidance Documents [Internet]. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration; [citado 2025 nov 23]. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents>
11. Christensen R, Ciani O, Manyara AM, et al. Surrogate endpoints: a key concept in clinical epidemiology. *J Clin Epidemiol*. 2024;167:111242. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2023.111242>
12. Manyara AM, Davies P, Stewart D, et al. Reporting of surrogate endpoints in randomised controlled trial reports (CONSORT-Surrogate): extension checklist with explanation and elaboration. *BMJ*. 2024;386:e078524. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-078524>
13. Churrua K, Pomare C, Ellis LA, et al. Patient-reported outcome measures (PROMs): a review of generic and condition-specific measures and a discussion of trends and issues. *Health Expect*. 2021;24(4):1015-1024. DOI: <https://doi.org/10.1111/hex.13254>
14. Williamson PR, Altman DG, Bagley H, et al. The COMET Handbook: version 1.0. *Trials*. 2017;18(Suppl 3):280. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13063-017-1978-4>
15. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2545-2559. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802743>