



The CLEAN PAPER

WHAT THE PAPER SAYS · WHAT IT DOESN'T · WHY IT MATTERS

Tres pacientes jóvenes seguían vivos y sin enfermedad años después de recibir células T experimentales. El ensayo de fase I no puede mostrar qué causó esos resultados

ReMIND administró células T cultivadas en el laboratorio a partir de la sangre de cada paciente a 33 niños, adolescentes y adultos jóvenes con tumores cerebrales de alto riesgo. Las células se expandieron para reaccionar frente a tres proteínas que pueden estar presentes en células cancerosas. Tres pacientes tuvieron intervalos sin enfermedad superiores a 31,8, 41,2 y 51,6 meses desde la primera infusión, incluida una respuesta completa según los criterios radiológicos. En el grupo con tumores agresivos del tronco encefálico, ninguna exploración mostró una reducción o desaparición suficiente para alcanzar el umbral de respuesta predefinido por el ensayo. El mismo estudio inicial de seguridad y dosis registró una muerte lo bastante grave como para contar en contra de aumentar la dosis según sus reglas. Sin un grupo de comparación, el estudio no puede mostrar si las células T causaron los tres resultados.

Written by Cinzia Vaglio · Cross-checked by Laura Nesso and Matteo · Edited by Laura Nesso and Michele Renda
· Figures by Cinzia Vaglio and Nova Vela · AI-assisted, human-reviewed

Paper: *Multi-antigen-targeting T cells in pediatric central nervous system tumors: a phase 1 trial*, Stephanie Gomez, Rachel A. DiCioccio, Ashley E. Geiger, Melanie L. Grant, Emily Reynolds, Anushree Datar, Chase D. McCann, Jay Tanna, Divyesh Kukadiya, Fahmida Hoq, Anqing Zhang, Patrick J. Hanley, Jennifer L. Webb, Lindsay B. Kilburn, Brian R. Rood, Adriana Fonseca, Holly J. Meany, L. Gilbert Vezina, Roger J. Packer, Conrad Russell Y. Cruz, Catherine M. Bollard & Eugene I. Hwang, *Nature Medicine* 32, 2481-2493 (2026) · DOI: 10.1038/s41591-026-04449-9

Author Correction

Nature Medicine publicó una corrección de los autores el 22 de julio de 2026 para aclarar la redacción de la declaración de conflictos de intereses. Aquí se utiliza el artículo corregido; los datos clínicos y las conclusiones no cambiaron.

[Author Correction →](#)

Tres pacientes jóvenes seguían vivos y sin enfermedad años después de recibir células T experimentales. El ensayo de fase I no puede mostrar qué causó esos resultados

Más de 31,8 meses. Más de 41,2 meses. Más de 51,6 meses.

Son tres intervalos sin enfermedad documentados desde la primera infusión de un tratamiento experimental con células T. El primero correspondió a un paciente de 14 años cuyo meduloblastoma había reaparecido varias veces; la observación terminó cuando abandonó el estudio. El segundo correspondió a un paciente de 8 años con un astroblastoma poco frecuente y seguía en curso en la fecha de corte del artículo. El tercero correspondió a un paciente de 14 años cuyo glioblastoma había reaparecido y también seguía en curso.

Un recuento de meses puede sonar clínico y distante. Aquí es la única forma honesta de mantener a la vista el hecho humano. El artículo no nos dice cómo se vivieron esos años. Sí nos dice que tres pacientes jóvenes con tumores cerebrales de alto riesgo seguían vivos y sin enfermedad documentada durante periodos medidos en años después de recibir las células.

No nos dice que las células causaran esos resultados.

Esa distinción es la columna vertebral de esta historia. ReMIND fue un estudio abierto, lo que significa que las familias y los médicos sabían qué tratamiento se administraba. Tampoco fue aleatorizado: no había un grupo de comparación asignado. Y era de fase I, un estudio inicial concebido ante todo para comprobar si podían fabricarse, administrarse y estudiarse células T dirigidas contra múltiples dianas a una dosis tolerable, no para determinar si mejoraban la supervivencia. Registró tres historias clínicas excepcionales. También registró que, en el grupo con tumores agresivos del tronco encefálico, ninguna exploración mostró una reducción o desaparición suficiente para alcanzar el umbral de respuesta predefinido por el ensayo; dos acontecimientos graves posiblemente relacionados con el tratamiento que implicaron hinchazón tumoral; y un acontecimiento mortal lo bastante grave como para contar en contra de aumentar la dosis según las reglas del ensayo.

Los años son reales. La atribución es incierta. Ambas verdades merecen ocupar el centro de la historia.

Un tratamiento elaborado a partir de la sangre de cada paciente

El tratamiento se denomina **terapia TAA-T**, abreviatura de células T específicas de antígenos asociados a tumores. Las células T son células inmunitarias capaces de reconocer determinados fragmentos moleculares. Los investigadores extrajeron sangre de cada participante y después cultivaron en el laboratorio sus propias células T mientras las exponían a fragmentos de tres proteínas asociadas a tumores: **WT1** (tumor de Wilms 1), **PRAME** (antígeno expresado preferentemente en melanoma) y **survivina**, una proteína implicada en la supervivencia y división celulares. Estas proteínas pueden estar presentes en tumores cerebrales pediátricos y actuar como señales para las células inmunitarias, pero no son exclusivas del cáncer.

No se trataba de **células CAR-T**, que son células T modificadas genéticamente para portar un receptor diseñado en el laboratorio, un nuevo sensor para una diana elegida. ReMIND utilizó un enfoque distinto: seleccionó y expandió células T presentes de forma natural que reaccionaban a los fragmentos de las tres proteínas diana, sin modificarlas genéticamente. Las células se analizaron, congelaron y posteriormente se administraron por vía intravenosa. Al apuntar a tres dianas en lugar de una, los investigadores esperaban reducir la probabilidad de que un tumor compuesto por distintos tipos de células escapara porque solo algunas expresaran una diana concreta.

¿En qué se diferencia esto de las CAR-T?

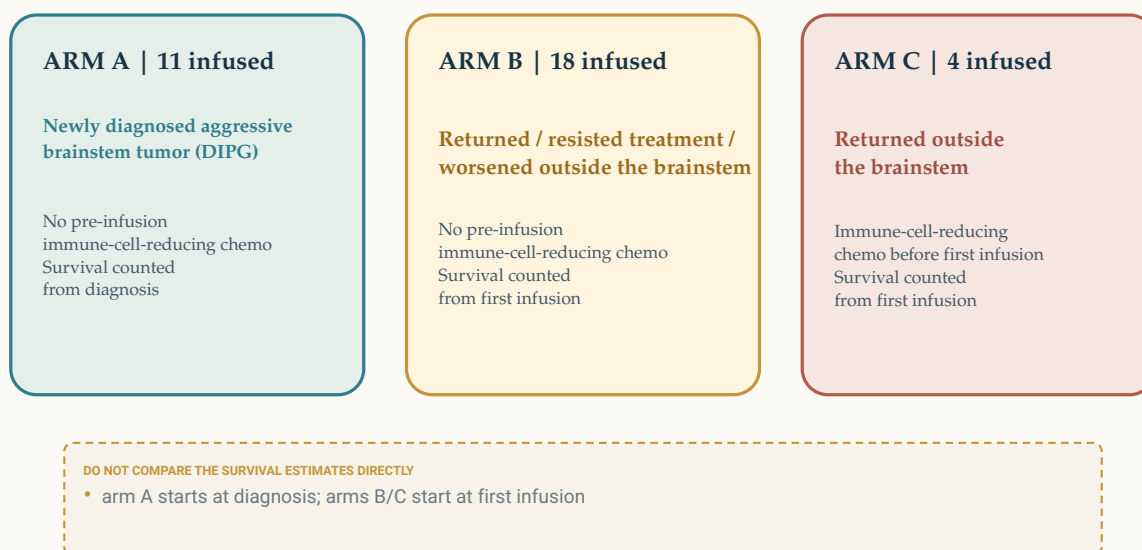
La fabricación de células CAR-T dota a las células T de un receptor artificial nuevo para que reconozcan directamente un marcador elegido. La fabricación de TAA-T no añade ningún receptor. Cultiva una población mixta de células T no modificadas cuyos receptores ya existentes responden a fragmentos proteicos asociados con WT1, PRAME o survivina. Son formas distintas de producir un tratamiento con células inmunitarias; la evidencia de que un enfoque funciona en un cáncer determinado no puede trasladarse al otro.

Es una estrategia plausible, no un mecanismo clínico demostrado. El ensayo no mostró que las células infundidas entraran en un tumor concreto, persistieran allí o lo destruyeran. Sus preguntas principales eran más básicas: ¿podía fabricarse un producto utilizable?, ¿podía administrarse?, ¿qué dosis debía pasar a la siguiente fase?, ¿y qué toxicidades aparecían?

ReMIND incluyó tres grupos en Children's National Hospital. El **brazo A** comprendía pacientes con un **glioma pontino intrínseco difuso (DIPG)** recién diagnosticado, un tumor agresivo que crece de forma infiltrante en la protuberancia, parte del tronco encefálico, y es difícil de extirpar quirúrgicamente. El **brazo B** incluía tumores cerebrales y de la médula espinal situados fuera del tronco encefálico que habían reaparecido, resistido al tratamiento o empeorado. Ninguno de estos grupos recibió linfodepleción, un ciclo breve de quimioterapia que reduce temporalmente algunas de las células inmunitarias existentes antes de una infusión de células inmunitarias. El **brazo C** fue una ampliación de cuatro pacientes con tumores no situados en el tronco encefálico que habían reaparecido y añadió esta quimioterapia previa a la infusión, con fludarabina y ciclofosfamida.

Three arms, two disease settings, two starting points for survival

The groups provide different kinds of information.



Original diagram - The Clean Paper - CC BY 4.0

ReMIND utilizó tres brazos con enfermedades distintas y diferente empleo de quimioterapia antes de la infusión. En el brazo A, la supervivencia se midió desde el diagnóstico; en los brazos B y C se midió desde la primera infusión de TAA-T, por lo que las estimaciones no pueden compararse directamente.

The Clean Paper CC BY 4.0

Cincuenta y un pacientes dieron su consentimiento; treinta y tres recibieron una infusión

El número de pacientes se redujo en cada paso práctico.

Cincuenta y un pacientes dieron su consentimiento. A 48 se les extrajo sangre. En 41 de esos 48, es decir, el 85,4 %, se fabricó un producto TAA-T a la primera dosis prevista por el ensayo o a una superior. Treinta y tres recibieron al menos una infusión: 11 en el brazo A, 18 en el brazo B y 4 en el brazo C.

Algunos pacientes dejaron de cumplir los criterios o murieron antes del tratamiento. Siete pacientes a quienes se había extraído sangre no llegaron a disponer de un producto utilizable en el primer nivel de dosis previsto: en seis casos porque las células no se multiplicaron lo suficiente en el laboratorio y en uno porque el producto no superó un control de calidad obligatorio. Nueve pacientes cuyo rendimiento inicial fue insuficiente tuvieron que ser reasignados a una dosis menor.

El proceso mejoró durante el estudio. Después de aumentar el volumen de las extracciones de sangre y modificar el cultivo celular, los 14 pacientes a quienes se extrajo sangre tras esos cambios produjeron al menos una dosis de tratamiento al primer nivel previsto por el ensayo o a uno superior.

Es evidencia real sobre la capacidad de fabricar el tratamiento. No es un resultado clínico en los pacientes.



El ensayo comenzó con 51 pacientes que dieron su consentimiento y administró una infusión a 33. Los 18 restantes forman parte de la evidencia: la extracción de sangre, la fabricación del tratamiento, el mantenimiento de los criterios del ensayo y el empeoramiento del estado de salud influyeron en quién llegó a recibirlo.

The Clean Paper CC BY 4.0

Mediante su modelo estadístico de dosis y seguridad, el estudio seleccionó un objetivo de **80 millones de células por dosis por cada metro cuadrado de superficie corporal estimada (8×10^7 células/m²)**. La superficie corporal es una estimación clínica del tamaño total del cuerpo calculada a partir de la altura y el peso; no significa que los médicos midieran una zona de piel, el cerebro o el tumor. Los ensayos oncológicos y pediátricos la utilizan para ajustar una dosis prevista a pacientes de tamaños distintos; por ejemplo, un paciente con una superficie corporal estimada de 1,2 m² tendría como objetivo 96 millones de células en una infusión. El modelo denominó además a la dosis de 80 millones de células por m² dosis máxima tolerada estimada, es decir, la dosis más alta que se esperaba que permaneciera por debajo del umbral de toxicidad inaceptable del ensayo. La formulación importa: los pacientes tratados no llegaron a un techo de toxicidad observado. Fue una recomendación basada en un modelo para un estudio de fase 2, no una demostración de que la dosis sea segura de manera general.

La mayoría de los efectos adversos registrados fueron leves o moderados. Un acontecimiento mortal cumplió la regla de toxicidad limitante de la dosis

Un acontecimiento adverso es cualquier problema de salud registrado durante el estudio; no significa automáticamente que lo haya causado el tratamiento. Los grados 1 y 2 indican una intensidad leve o moderada, el grado 3 es grave, el grado 4 pone en peligro la vida y el grado 5 es la muerte. En todo ReMIND, 293 de los 332 acontecimientos adversos registrados, es decir, el 88 %, fueron de grado 1 o 2. Entre los acontecimientos frecuentes estaban el dolor de cabeza, el cansancio o letargo, las náuseas y los vómitos. Tres de los 33 pacientes que recibieron una infusión presentaron acontecimientos de grado 3 o superior que aparecieron o empeoraron después del tratamiento y se consideraron al menos posiblemente relacionados con la terapia TAA-T. Dos pacientes tuvieron acontecimientos graves posiblemente relacionados que implicaron edema, es decir, hinchazón en el cerebro, alrededor de este o en el tumor.

Uno de ellos fue **P27**, un paciente con DIPG. Diez días después de la infusión, P27 desarrolló hidrocefalia, una acumulación peligrosa de líquido dentro del cerebro, junto con hinchazón tumoral y dificultad respiratoria. El paciente no mejoró después de que los médicos colocaran un tubo de drenaje denominado derivación y aumentaran el tratamiento con corticoides para reducir la hinchazón. El acontecimiento mortal se clasificó como **toxicidad limitante de la dosis de grado 5**: según el protocolo, era lo bastante grave como para contar en contra de seguir aumentando la dosis.

El propio registro de seguridad del ensayo conserva al mismo tiempo dos juicios de atribución: el acontecimiento se consideró posiblemente relacionado con la terapia TAA-T y probablemente relacionado con la enfermedad subyacente. Las imágenes eran compatibles con progresión tumoral. El estudio no puede escoger una causa única, y tampoco debería hacerlo un artículo sobre él.

La muerte motivó una pausa en la inclusión de pacientes. El protocolo se modificó para exigir un periodo más largo de estabilidad neurológica y un intervalo más corto entre la radioterapia y la primera infusión. Después se trató a otros cinco pacientes del brazo A con las mismas dosis previstas o con dosis superiores sin que se produjera otro acontecimiento que cumpliera la regla de toxicidad limitante de la dosis.

El segundo acontecimiento grave ocurrió en **P42**, que tenía un glioma difuso de la línea media en progresión situado en el tálamo, una zona profunda del cerebro. Dieciséis días después de la infusión, una resonancia magnética mostró hinchazón cerebral acompañada de dolor de cabeza y otros síntomas neurológicos. Los síntomas volvieron a su nivel anterior después de administrar bevacizumab, un fármaco capaz de reducir la hinchazón asociada al tumor. Este acontecimiento no cumplió la regla de toxicidad limitante de la dosis.

Los cuatro pacientes del brazo C desarrollaron citopenias transitorias de grado 3 —recuentos bajos de células sanguíneas— esperadas a causa de la quimioterapia previa a la infusión; esos acontecimientos se excluyeron del análisis conjunto de seguridad de TAA-T. Un participante de todo el estudio cumplió retrospectivamente los criterios de síndrome de liberación de citocinas leve, una reacción inflamatoria generalizada que puede producirse cuando se activan las células inmunitarias.

La conclusión calibrada es que el tratamiento TAA-T fue generalmente tolerable en esta pequeña cohorte de fase 1. La palabra **seguro**, sin restricciones, borraría el reducido tamaño del estudio, los dos acontecimientos graves de hinchazón y la toxicidad mortal limitante de la dosis.

Qué ocurrió en las distintas cohortes

Las dos poblaciones clínicas deben mantenerse separadas.

En el brazo A, el grupo con DIPG, la mediana de supervivencia libre de progresión —el tiempo hasta que el tumor empeoró o el paciente murió— fue de **10,5 meses desde el diagnóstico**. La mediana de supervivencia global —el tiempo durante el cual los pacientes siguieron vivos— fue de **13,7 meses desde el diagnóstico**. Diez pacientes tenían exploraciones evaluables según las reglas de respuesta predefinidas en el protocolo: seis presentaron enfermedad estable, es decir, ni una reducción suficiente para contar como respuesta ni un crecimiento suficiente para contar como progresión, y cuatro presentaron enfermedad progresiva. **Ninguna exploración mostró una reducción o desaparición suficiente para alcanzar el umbral predefinido del ensayo para una respuesta objetiva.**

Los brazos B y C agruparon varios tumores no situados en el tronco encefálico que habían reaparecido, resistido al tratamiento o empeorado, porque el brazo C era demasiado pequeño para permitir una comparación significativa por sí solo. Aquí, la supervivencia se contó desde la **primera infusión**, no desde el diagnóstico. La mediana de tiempo hasta el empeoramiento tumoral o la muerte fue de **5,0 meses**, y la mediana de tiempo con vida fue de **12,7 meses**, ambas medidas desde la infusión. Estas estimaciones no pueden compararse directamente con las cifras del brazo A, medidas desde el diagnóstico.

Entre diez pacientes de los brazos B y C con enfermedad medible —al menos una zona tumoral cuyo tamaño podía determinarse de manera fiable en las exploraciones—, cinco presentaron enfermedad estable y cinco enfermedad progresiva. Uno de los cinco pacientes clasificados con enfermedad estable, P37, mostró una reducción de la lesión superior al 90 %, pero empeoró antes de que una segunda exploración pudiera confirmarla. Para considerar una respuesta parcial se requería una reducción suficiente para superar el umbral predefinido por el protocolo y una exploración posterior que la confirmara, por lo que el protocolo no clasificó el resultado de P37 como respuesta parcial.

Otros cinco pacientes tenían una enfermedad no medible pero sí evaluable: los médicos podían valorar los cambios en las imágenes, pero ninguna zona tumoral reunía las condiciones para medir su tamaño de forma fiable. Sus mejores respuestas fueron una respuesta completa, tres casos de enfermedad estable y uno de enfermedad progresiva. La respuesta completa correspondió a P41. Según las reglas radiológicas del protocolo, «respuesta completa» significaba que la enfermedad visible no diana había desaparecido; no significaba una demostración de curación. No fue una reducción porcentual fiable de una lesión diana medible y no pertenece al recuento de diez pacientes con enfermedad medible.

¿Cómo clasifican los radiólogos una respuesta?

Antes del tratamiento, los radiólogos identifican lesiones «diana» lo bastante grandes y definidas como para medirlas repetidamente. Otras zonas visibles de enfermedad pueden seguirse como enfermedad «no diana» sin asignarles un cambio porcentual fiable. Una respuesta parcial exige una reducción suficiente de las lesiones diana medidas y, por lo general, una exploración posterior que la confirme. Una respuesta completa exige la desaparición según los criterios radiológicos aplicables. Estas etiquetas describen imágenes en momentos concretos; por sí solas no demuestran una curación ni identifican qué tratamiento causó el cambio.

Tres vidas, tres historias probatorias diferentes

Los tres intervalos prolongados se malinterpretan con mayor facilidad cuando se comprimen en una sola frase. Sus historias terapéuticas y sus límites de medición no eran iguales.

Three documented intervals, three different histories

Not to scale. Sequence is shown; attribution is not.

P41 | age 8 | rare astroblastoma

Before: surgery, radiation,
re-irradiation, low-dose chemo

— 3 TAA-T infusions +
pre-infusion chemo

— Complete response on scan
~1 year after final infusion

— >41.2 months disease-free
ONGOING at cutoff

P35 | age 14 | medulloblastoma returned 3 times

Before: tumor returned 3 times,
17 disease-directed treatments

— TAA-T infusion

— No later antitumor
treatment reported

— >31.8 months disease-free
FOLLOW-UP ENDED off-study

P36 | age 14 | pediatric glioblastoma that returned

Before: repeat surgery +
temozolomide

— TAA-T infusion

— After: 7 months of a
CDK4/6 cell-division blocker

— >51.6 months disease-free
ONGOING at cutoff

No line here says the infused cells caused an outcome

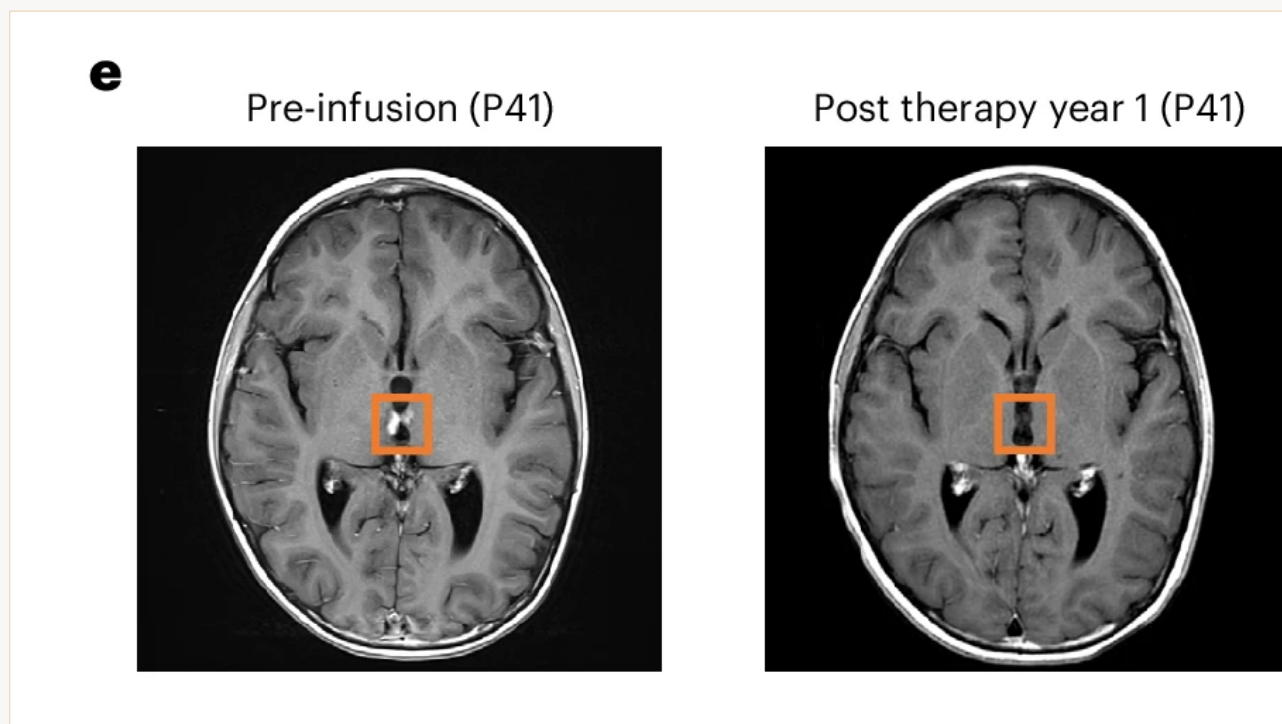
Original diagram - The Clean Paper - CC BY 4.0

P41, P35 y P36 tuvieron cada uno un largo intervalo documentado sin enfermedad después de la primera infusión, pero sus tratamientos anteriores y posteriores, la posibilidad de medir la enfermedad al inicio y el estado del seguimiento eran distintos. Las cronologías muestran una secuencia, no una relación causal.

P41: una respuesta completa con una situación inicial difícil de evaluar

P41 entró en el ensayo a los 8 años con un **astroblastoma recurrente que presentaba un reordenamiento génico EWSR1-BEND2**, una característica tumoral poco frecuente en la que dos genes se habían unido. Afectaba al tercer ventrículo, uno de los espacios llenos de líquido situados en profundidad en el cerebro. El paciente se había sometido a extirpación quirúrgica y radioterapia focalizada, después a un segundo ciclo de radioterapia unos siete meses antes de TAA-T y a quimioterapia en dosis bajas, terminada aproximadamente dos meses antes de la infusión. P41 entró en el brazo C, recibió la quimioterapia linfodepletora previa a la infusión y después tres infusiones de TAA-T.

Tras una nueva lectura especializada de las imágenes cerebrales, la enfermedad inicial se clasificó como **no medible pero evaluable**: suficientemente visible como para juzgar su evolución, pero no apta para una medición fiable del tamaño. Aproximadamente un año después de la última infusión, la desaparición de la lesión no diana respaldó la clasificación de respuesta completa en las imágenes realizada por los autores. Los datos fuente muestran un intervalo sin enfermedad de más de **41,2 meses desde la primera infusión**, todavía en curso en la fecha de corte del 1 de enero de 2026.



Estas imágenes de resonancia magnética ponderadas en T1 tras administrar contraste muestran a P41 antes de la infusión y un año después de la última infusión. Los cuadrados naranjas, añadidos por los autores del estudio, marcan la región donde había una lesión con realce antes de la infusión y donde ya no estaba presente al cabo de un año; los autores la clasificaron como una respuesta completa. La desaparición es una observación real y esperanzadora, pero este caso aislado no permite saber qué la causó: la enfermedad inicial de P41 era evaluable pero no medible de forma fiable, el paciente había recibido una nueva irradiación y quimioterapia antes de TAA-T, la respuesta fue tardía y el ensayo no tenía grupo de control.

Gomez et al. / Nature Medicine CC BY-NC-ND 4.0

Es la observación más llamativa del ensayo y también su historia causal más frágil. La evolución

natural del tumor no está completamente definida. La cantidad de tumor viable al inicio era difícil de confirmar. La reirradiación y la quimioterapia precedieron a las células. La respuesta fue tardía y no había grupo de control.

La evidencia inmunológica no cierra esa brecha. El estudio utilizó un **ensayo ELISpot**, una prueba de laboratorio que detecta señales liberadas por células T individuales cuando reaccionan a una diana elegida. Las células fabricadas para P41 dieron resultado negativo según las reglas de análisis originales del estudio. Solo apareció un resultado positivo en un nuevo análisis menos estricto, que posteriormente se retiró por preocupación por falsos positivos; la placa de ensayo estaba agrietada, podía haber habido una fuga y no quedaba producto para repetir la prueba. Los investigadores tampoco pudieron seguir las células infundidas mediante las huellas únicas de sus receptores de células T, llamadas **clonotipos**. No quedaba producto con el que determinar qué huellas pertenecían a la infusión, y las muestras posteriores de células inmunitarias mixtas de la sangre solo se utilizaron en un análisis general, no en una comparación directa entre producto y sangre. Por tanto, las muestras disponibles no podían demostrar directamente la persistencia prolongada ni la expansión de las células procedentes del producto infundido.

¿Qué pueden mostrar estas pruebas inmunológicas?

ELISpot pregunta si las células T liberan una señal cuando se las expone en el laboratorio a una diana seleccionada. El seguimiento de las huellas de los receptores pregunta si las mismas familias de células T presentes en el producto infundido pueden encontrarse y medirse más tarde en sangre o tejido. Un resultado convincente podría respaldar una cadena que va del reconocimiento de la diana a la persistencia, pero aun así no demostraría que las células causaron una respuesta clínica. En este caso, los problemas técnicos y la ausencia de muestras emparejadas dejaron incompleta incluso esa cadena de apoyo.

Por tanto, el estudio no demostró que las células infundidas a P41 reconocieran las dianas previstas, permanecieran en el organismo ni causaran la respuesta completa.

P35: más de 31,8 meses y después terminó el seguimiento

P35 entró en el estudio a los 14 años con un meduloblastoma de grado 4, un cáncer cerebral de alto grado, diagnosticado por primera vez a los 7 años. Cuando se incorporó, la enfermedad había reaparecido tres veces y el paciente había recibido **17 tratamientos dirigidos contra la enfermedad**.

Después de TAA-T, el artículo informa de una estabilidad prolongada en las exploraciones sin tratamiento antitumoral adicional. Los datos fuente documentan un intervalo sin enfermedad de más de **31,8 meses desde la primera infusión**. En ese momento, P35 abandonó el estudio. En las estadísticas del estudio, la observación quedó **censurada**: el seguimiento terminó allí, sin suponer qué ocurrió después. No debe prolongarse hasta la fecha de corte final del artículo.

Al inicio, la enfermedad no podía medirse de manera fiable ni evaluarse suficientemente bien en las exploraciones para clasificar una respuesta. La extensa historia terapéutica y la ausencia de un comparador aleatorizado hacen imposible atribuir el intervalo a una sola intervención.

P36: cirugía y quimioterapia antes, tratamiento dirigido después

P36 entró en el ensayo a los 14 años con un glioblastoma pediátrico que había reaparecido después de progresar durante la quimioterapia estándar más radioterapia y un **inhibidor de PARP** experimental, un fármaco destinado a bloquear una de las vías que utilizan las células tumorales para reparar el ADN dañado. El tumor progresó unos tres meses antes de la primera infusión; antes de TAA-T se realizaron una nueva intervención quirúrgica y quimioterapia con temozolomida.

Durante el tratamiento activo con TAA-T no se administró ninguna terapia dirigida contra la enfermedad, pero después de la última infusión P36 recibió durante siete meses un **inhibidor de CDK4/6**, un fármaco dirigido diseñado para ralentizar la división celular. Los datos fuente documentan un intervalo sin enfermedad de más de **51,6 meses desde la primera infusión**, todavía en curso en la fecha de corte del estudio.

Es el intervalo más largo de los tres. También se encuentra dentro de una secuencia que incluye cirugía, quimioterapia, TAA-T y un tratamiento dirigido posterior. El ensayo no puede separar sus efectos.

Por qué «después de» no puede convertirse en «a causa de»

Estas historias importan precisamente porque sus límites se mantienen junto a ellas.

ReMIND no fue aleatorizado, no tenía un grupo de control simultáneo y no era lo bastante grande ni estaba diseñado para comprobar si el tratamiento funcionaba. Los brazos B y C combinaron diagnósticos, cantidades de enfermedad, tratamientos previos y evoluciones esperadas diferentes; agruparlos fue una decisión descriptiva adoptada después de que los investigadores vieran los datos. El brazo C añadió quimioterapia linfodepletora antes de la infusión, mientras que el brazo B no. Algunos pacientes recibieron tratamientos adicionales después de TAA-T. Las personas que permanecieron sin progresión tenían muy poco tumor visible al inicio, algo que por sí mismo puede influir en el resultado.

ClinicalTrials.gov y el artículo contabilizan la participación de manera distinta. El registro enumera actualmente a 33 personas como participantes y centra su principal medida de seguridad en los primeros 42 días. El artículo y el protocolo parten de 51 personas que dieron su consentimiento, informan de 33 que recibieron una infusión y describen como preguntas principales la seguridad, si podía fabricarse y administrarse el tratamiento y qué dosis debía pasar a la siguiente fase. Este artículo utiliza las definiciones del artículo científico y del protocolo, en lugar de mezclar los dos sistemas de recuento.

Ninguna de estas salvedades vuelve insignificantes los tres intervalos. Determinan qué clase de importancia puede sostener la evidencia.

El resultado es una **señal preliminar**: una razón para poner a prueba la estrategia en un estudio diseñado para estimar el beneficio, con mediciones biológicas más claras y un grupo de comparación que permita separar el tratamiento de la selección de pacientes, el momento y otros cuidados. No es

una prueba de que las células T curaran a tres niños. No es una prueba de que las células atravesaran la barrera hematoencefálica —el límite protector entre la sangre circulante y el tejido cerebral— y destruyeran los tumores. No es un tratamiento que las familias puedan solicitar actualmente fuera de una investigación.

Qué viene después

La pregunta práctica de ReMIND —¿podía fabricarse y administrarse el tratamiento?— exige dos recuentos. Se fabricó un producto TAA-T a la primera dosis prevista por el ensayo o a una superior para 41 de los 48 pacientes a quienes se extrajo sangre, mientras que 33 de los 51 que dieron su consentimiento recibieron al menos una infusión. El proceso de fabricación también mejoró durante el ensayo. Las historias clínicas justifican seguir investigando, pero el próximo estudio deberá formular una pregunta diferente.

Los investigadores tendrán que determinar si las células reconocen de manera fiable las dianas previstas, adónde se desplazan, cuánto tiempo persisten y si los resultados mejoran frente a otros cuidados. También harán falta estudios más grandes para caracterizar daños poco frecuentes. Un ensayo futuro diseñado para comprobar el beneficio deberá conservar las distinciones que este estudio de fase 1 no pudo resolver: tipo de tumor, cantidad de enfermedad, quimioterapia previa a la infusión, tratamiento anterior y tratamiento administrado después.

Para las familias que afrontan tumores cerebrales pediátricos, incertidumbre no significa vacío. Tres intervalos prolongados pueden merecer atención sin convertirse en una promesa. La forma más respetuosa de esperanza es la que dice la verdad sobre todo lo que todavía se desconoce.

Nota editorial: lo que las cifras no pueden contener

Es natural desear que esta historia terminara con todos los niños curados. No es así. ReMIND se llevó a cabo en enfermedades ante las cuales las familias pueden enfrentarse a decisiones terribles y los médicos deben actuar sin saber si un tratamiento experimental ayudará, no tendrá efecto o causará daño.

El estudio registró intervalos prolongados sin enfermedad. También registró acontecimientos adversos graves y la muerte de P27. Los investigadores juzgaron que ese acontecimiento mortal estaba posiblemente relacionado con TAA-T y probablemente relacionado con la enfermedad subyacente; las imágenes eran compatibles con progresión. Esa incertidumbre no puede resolverse a posteriori y no debe convertirse en culpa.

El código P27 protege la privacidad de un niño. No debería convertirlo en una abstracción. Detrás de cada número de paciente había una persona joven, una familia que tomaba decisiones bajo presión y un equipo clínico responsable de la atención en circunstancias en las que ninguna opción ofrecía certezas. Participar no obligaba a nadie a producir un resultado esperanzador o «heroico», y una muerte no se convierte en un precio aceptable solo porque investigaciones posteriores puedan aprender de ella.

El progreso médico no procede únicamente de los tratamientos que curan. Un estudio de fase

1 también puede establecer qué puede fabricarse y administrarse, identificar una dosis para pruebas posteriores, mostrar qué daños requieren atención e indicar cómo debe cambiar un protocolo. Ese conocimiento no redime el sufrimiento. Crea la obligación de comunicarlo con honestidad, utilizarlo para hacer más seguros los estudios posteriores y recordar a las personas que lo hicieron posible.

En pocas palabras

ReMIND fue un ensayo inicial de fase 1 con células T cultivadas a partir de la sangre de cada participante y expandidas en el laboratorio para reaccionar frente a tres proteínas que pueden estar presentes en células cancerosas. De los 51 niños, adolescentes y adultos jóvenes con tumores cerebrales o de la médula espinal de alto riesgo que dieron su consentimiento, a 48 se les extrajo sangre, para 41 se fabricó un producto a la primera dosis prevista o a una superior y 33 recibieron al menos una infusión. La mayoría de los problemas de salud registrados fueron leves o moderados, pero tres pacientes infundidos presentaron acontecimientos graves o peores considerados al menos posiblemente relacionados; dos tuvieron acontecimientos graves posiblemente relacionados con hinchazón cerebral o tumoral, incluida una muerte que cumplió la regla de toxicidad limitante de la dosis del ensayo. En el grupo con tumores agresivos del tronco encefálico, ninguna exploración mostró una reducción o desaparición suficiente para alcanzar el umbral de respuesta predefinido. En los grupos con tumores fuera del tronco encefálico, tres pacientes jóvenes tuvieron intervalos sin enfermedad superiores a 31,8, 41,2 y 51,6 meses desde la primera infusión, incluida una respuesta completa según los criterios radiológicos. El seguimiento terminó cuando uno de los pacientes abandonó el estudio; los otros dos intervalos seguían en curso en la fecha de corte. El ensayo no tenía grupo de control, no estaba diseñado para establecer un beneficio y no puede mostrar que la terapia experimental con células T causara esos resultados.

Sin rodeos

Lo que muestra el artículo: Se fabricó un producto personalizado de células T dirigido contra tres proteínas asociadas a tumores a la primera dosis prevista por el ensayo o a una superior para 41 de los 48 pacientes a quienes se extrajo sangre; 33 de los 51 pacientes que dieron su consentimiento recibieron al menos una infusión. Un modelo estadístico seleccionó una dosis para pruebas posteriores. El ensayo documentó los problemas de salud ocurridos y registró tres intervalos prolongados sin enfermedad después de la infusión.

Lo que resulta prometedor, pero no está demostrado: Que las células T experimentales contribuyeran al control de la enfermedad en algunos pacientes, especialmente en quienes tenían muy poco tumor visible al comienzo, y que puedan llegar a ser clínicamente útiles después de pruebas controladas.

Lo que no muestra: Que el tratamiento curara a tres niños; que causara la respuesta completa o los intervalos prolongados; que se demostrara que las células infundidas a P41 reconocían las dianas previstas o permanecían en el organismo; que el enfoque funcione en este tumor agresivo del tronco encefálico; o que el tratamiento esté disponible o sea seguro de manera general.

Principales limitaciones: Fue un estudio inicial de seguridad y dosis en el que todos sabían qué tratamiento se administraba y nadie fue asignado aleatoriamente a un grupo de comparación; recibieron una infusión 33 pacientes con diagnósticos distintos; las primeras señales de beneficio no eran la pregunta principal; la supervivencia se midió desde puntos de partida diferentes según el grupo; el brazo C solo contenía cuatro pacientes infundidos y utilizó quimioterapia linfodepletora antes de la infusión; algunos pacientes recibieron otras terapias; los tres casos excepcionales no comenzaron con una zona tumoral que pudiera medirse de forma fiable en las exploraciones —P41 todavía tenía enfermedad visible que los médicos podían seguir, mientras que P35 y P36 no podían evaluarse suficientemente bien como para clasificar una respuesta—; la evidencia de laboratorio no pudo vincular directamente las células infundidas con los resultados posteriores; y un acontecimiento mortal cumplió la regla de toxicidad más grave del ensayo.

¿Cuánta confianza debería tener un lector general? Confianza alta en los hallazgos limitados sobre la fabricación y administración del tratamiento y sobre los problemas de salud registrados en este grupo. Confianza alta en que los tres intervalos documentados ocurrieron después de la infusión. Confianza baja en que la terapia experimental con células T causara esos resultados, porque el ensayo no estaba diseñado para responder a esa pregunta.

Fuentes

Gomez et al., Multi-antigen-targeting T cells in pediatric central nervous system tumors: a phase 1 trial, *Nature Medicine* 32, 2481-2493 (2026)

<https://doi.org/10.1038/s41591-026-04449-9>

Author Correction, *Nature Medicine* (22 July 2026), DOI 10.1038/s41591-026-04593-2

<https://www.nature.com/articles/s41591-026-04593-2>

ClinicalTrials.gov, NCT03652545

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT03652545>