

## Expertos Invitados

### La Medicina Farmacéutica en la Argentina: el Nacimiento de una Especialidad



**Entrevista exclusiva a  
Eduardo de la Puente**

Especialista en Enfermedades Infecciosas  
Hospital F. J. Muñiz (GCBA)  
Presidente de la Sociedad Argentina de Medicina Farmacéutica (SAMEFA)  
Gerente de Planeamiento Comercial de Laboratorios Bagó

La Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) tuvo el agrado de entrevistar al **Dr. Eduardo de la Puente**

Preguntas formuladas por los médicos que integran la agencia *Sistema de Noticias Científicas* (aSNC), brazo periodístico de SIIC.

Buenos Aires, Argentina (*especial para SIIC*):

» **¿Cómo surge la Medicina Farmacéutica?**

La Medicina Farmacéutica ha surgido como una especialidad joven, que recopila y sistematiza todo el conocimiento –hasta entonces, disperso– referido a la investigación, desarrollo, comunicación y comercialización de los medicamentos en el mundo globalizado que habitamos.

» **Pero los médicos de todas las especialidades estudian y utilizan medicamentos, ¿en qué se diferencia el enfoque del médico farmacéutico?**

En la amplitud y en el punto de vista. La primera contempla al medicamento desde su etapa de descubrimiento, en estrecho contacto con las ciencias básicas, hasta la puesta en el mercado para su aplicación en la medicina asistencial, pasando por el registro y la comunicación.

El punto de vista tiene su eje en el propio medicamento; si bien tiene en cuenta la patología a tratar, su interés se centra en generar, ordenar y transmitir sistemáticamente toda la información necesaria para que el médico asistencial pueda utilizar el medicamento con seguridad.

» **¿Cómo era antes que la Medicina Farmacéutica cobrara forma de especialidad?**

El papel del medicamento en la terapéutica de la mayoría de las enfermedades y en la práctica asistencial actual no puede ser puesto en duda. Está integrado culturalmente en la sociedad, sin distinciones étnicas, geográficas o de otra índole y resulta antropológicamente interesante el hecho de que posea el status de “producto de primera necesidad”.

Ahora bien, si se reflexiona sobre el modo en que, a lo largo de la historia, cada nuevo medicamento fue incorporado a la prescripción y el consumo, se reconocen varios períodos claramente diferenciados. Como en otros órdenes, el inicio es dominado por el pensamiento mágico, matizado por algunas observaciones empíricas. Paulatinamente el método científico se fue imponiendo, estimulado por el auge de una era de descubrimientos de la fisiología y la patogenia. Sin embargo, la experiencia individual, por calificada que sea, no puede ser tomada como referencia válida para establecer recomendaciones o normas terapéuticas, como era práctica usual en la enseñanza de la medicina hace unas pocas décadas.

» **¿Qué cambió entonces?**

Hoy se acepta que, aun cumpliendo diseños metodológicamente impecables, muchas veces los

resultados de estudios individuales, abarcando algunas decenas o centenas de individuos, pueden no ofrecer resultados concluyentes. Comenzamos a comprender los principios de la Medicina Basada en la Evidencia, como contrapuesto a aquella basada únicamente en la "experiencia". Se incorporan metodologías como la bioestadística y la tecnología de la información y se toma en consideración el contexto que brinda la epidemiología.

Ahora reconocemos que, aun con el auxilio de las más modernas bases documentales médicas, el acceso irrestricto y universal a ellas a través de internet y la aplicación de técnicas depuradas de metaanálisis, los consensos referidos a temas fundamentales (como podría ser el manejo de la hipertensión arterial) siguen presentando discrepancias, si no resultan abiertamente contradictorios.

### » **¿Qué disparó semejante cambio de enfoque?**

Debieron ocurrir dos catástrofes: el conocimiento de las "investigaciones médicas" en los campos de concentración durante la II Guerra Mundial y la embriotoxicidad de la talidomida, para que el desarrollo de medicamentos –incluyendo las investigaciones clásicas de la etapa clínica– incorporara los preceptos éticos y las exigencias regulatorias modernas.

Pero hay más: las exigentes condiciones que impone el apego estricto a las normas metodológicas crean una situación especial (hasta podríamos decir artificial) para la población-sujeto de estudio, en las investigaciones clínicas actuales. Sin embargo, la realidad de la práctica asistencial individual a menudo es muy distinta: el inexistente consentimiento informado toma la forma de relación médico-paciente, con todas sus imperfecciones y virtudes, subjetividades e influencia terapéutica; bajo estas condiciones no hay protocolo, monitoreo ni auditorías, sino necesidades, temores y "compliance". Los pacientes deben ser adecuadamente tratados, tengan o no enfermedades y medicación concomitantes. Finalmente, el tratamiento no es gratuito, sino que debe ser pagado por el paciente, o por algún seguro de salud, por lo que existirá mayor o menor libertad prescriptiva, respectivamente).

Con todos estos condicionamientos, el especialista en Medicina Farmacéutica debe "traducir" la evidencia acumulada durante las investigaciones clínicas, en guías aplicables en la práctica asistencial cotidiana. Así se diferencian los estudios de eficacia de aquellos que buscan determinar la efectividad y los enfoques "naturalístico" y "farmaco-económico".

### » **¿Cómo puede, el médico asistencial, seguir el ritmo desenfrenado de aparición de nuevos medicamentos? Es decir, ¿cómo es posible que se mantenga razonablemente actualizado?**

El cúmulo de información generado durante las fases precomerciales de desarrollo de un medicamento debe ser, en efecto, transmitido sistemática y ordenadamente a todo el cuerpo médico, para que su utilización se corresponda con los lineamientos surgidos de la evidencia y se evite la mayor cantidad posible de errores o desvíos. Esto también forma parte del campo de conocimiento de la Medicina Farmacéutica. Debe tenerse en cuenta que el emisor de la información (generalmente, una empresa farmacéutica) no puede abstenerse de su interés comercial en el tema; que el canal utilizado en la comunicación no es estrictamente médico (pese a su destacable capacitación); que el APM tampoco es imparcial y, para colmo, el receptor (el médico asistencial) no siempre tiene toda la disposición –y el tiempo– requeridos para una comprensión total del mensaje. El médico farmacéutico es responsable de lograr una comunicación eficiente y condicionar de tal manera al canal, para que sus colegas asistenciales reciban la información suficiente y con la calidad y claridad necesarias.

### » **¿Cómo estamos en Argentina en todos estos aspectos?**

Argentina ha sido pionera en la región en lo que respecta a la formación de profesionales médicos en el campo de la Medicina Farmacéutica, creando en 1970 la primera asociación en Latinoamérica (AMAIFA), organizando el dictado del curso superior de la especialidad e integrándose a las sociedades colegas del resto del mundo, nucleadas en la International Federation of Associations of Pharmaceutical Physicians (IFAPP).

Hoy, con el lanzamiento de la edición en papel de nuestra publicación periódica on line Trabajos Distinguidos en Medicina Farmacéutica, la Sociedad Argentina de Medicina Farmacéutica (SAMEFA), gracias a la colaboración, experiencia editorial y capacidad profesional de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), logra dar un paso decisivo hacia la integración y crecimiento de la especialidad.

Desde su nacimiento hace ya tres años, esta revista de la SAMEFA pretende ser el medio por el cual difundir el conocimiento y los hallazgos más significativos en este campo, de tal manera que estén al alcance de los asociados, pero también de todos aquellos que, de un modo u otro, estén vinculados con la actividad.

Nuestra pretensión más ambiciosa es que el mayor número posible de colegas quiera compartir sus aportes y experiencia a través de la publicación de artículos originales en ésta, su revista.

El objetivo es común: mejores fármacos para una medicina mejor.

Sean bienvenidos.

## ● NEUMONIA AGUDA EXTRAHOSPITALARIA: ¿DEMASIADAS GUIAS PARA EL MISMO PROBLEMA? PERSPECTIVA ACTUAL DEL CONSENSO DEL CONO SUR AMERICANO (CONSENSUR)



**Columnista Experto de SIIC**  
**Dr. Carlos Bantar**

Jefe del Servicio de Control de Infecciones, Campo de especialización Microbiología Clínica, Paraná, Argentina

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es, probablemente, una de las infecciones que afecta a pacientes ambulatorios para la cual se ha escrito la mayor diversidad de guías en todo el mundo.<sup>1-8</sup> Si bien la mayoría de ellas coinciden en que la terapia antimicrobiana debería seleccionarse sobre parámetros como la gravedad de la enfermedad, la presencia de comorbilidades y la epidemiología, se puede apreciar una dispersión considerable en la elección de las opciones de primera línea entre los diferentes países, aun en los casos considerados de bajo riesgo. Aunque las diferentes guías pueden ser útiles para lograr el manejo apropiado de la NAC, cada una de ellas tiene sus propias ventajas y limitaciones. Aun así, algunos países o regiones adoptan otras guías o diseñan las propias sin tener en cuenta los datos locales, probablemente debido a la escasa disponibilidad de éstos.<sup>2,9</sup> Sin embargo, tanto la epidemiología de la NAC como las características de los sistemas de salud pueden presentar diferencias entre distintas regiones. A mediados de 2001 se constituyó un grupo de trabajo integrado por infectólogos y microbiólogos del Cono Sur americano con evidente interés y experiencia personal en NAC. Dicho grupo (ConsenSur) tuvo como objetivo diseñar una guía práctica para el manejo inicial de esta patología, concebida sobre datos locales. El documento resultante se publicó a fines de 2002.<sup>1</sup> Desde entonces, emergieron nuevas opciones terapéuticas y se produjo nueva información en nuestra región y en el mundo. En el presente artículo se establecen algunas consideraciones acerca de cómo estas "novedades" impactan sobre el documento original del ConsenSur.

### **Evolución de la resistencia bacteriana y su impacto clínico**

Desde hace más de 10 años la mayoría de los estudios de vigilancia muestran cifras variables de neumococo resistente a la penicilina; este punto en particular fue ampliamente revisado en el ConsenSur.<sup>1</sup> Vale la pena analizar los resultados recientes de dos sistemas de vigilancia en gran escala. El programa Protekt US revela un incremento de cepas de neumococos con resistencia de alto nivel a la penicilina (CIM  $\geq 2$   $\mu\text{g/ml}$ ) desde menos de 2% en 1991 hasta 16% en 2001. Más alarmante aun resultó la resistencia a macrólidos. En los 10 estados de EE.UU. que mostraron las tasas más elevadas, la cifra de *Streptococcus pneumoniae* resistente a macrólidos osciló entre 40% y 56%, mientras que la resistencia de neumococo a las "nuevas quinolonas" varió entre 1% y 5%. La frecuencia de cepas de *Haemophilus influenzae* productoras de betalactamasa fue 28%.<sup>10</sup> El programa Alexander Project 1998-2000 mostró cifras de neumococo resistente a penicilina y resistente a macrólidos de 18% y 25%, respectivamente. En 19 de los 26 estados participantes, las cifras de resistencia a macrólidos superaron a las de resistencia a penicilina. La resistencia a las "nuevas quinolonas" no superó el 2%. Es de notar que cuando se usaron puntos de corte denominados farmacodinámicos y los de la NCCLS para amoxicilina, la sensibilidad de *S. pneumoniae* a este antibiótico fue superior al 95%.<sup>11</sup> Un estudio reciente de la Asociación Argentina de Microbiología (programa SIR), que incluyó 23 centros, recolectó 425 cepas de neumococos de pacientes adultos entre diciembre de 2002 y agosto de 2003. La tasa de neumococo con CIM de penicilina  $\geq 4$   $\mu\text{g/ml}$  fue 1% y cuando se consideraron sólo los 136 aislamientos de sangre, es decir los pacientes con certeza de neumonía, la tasa fue 0%. La resistencia a macrólidos y a levofloxacina fue 14% y 1%, respectivamente.<sup>12</sup> Lamentablemente, los

sistemas de vigilancia con datos generados desde el laboratorio, como los precedentes, continúan adoleciendo del mismo sesgo, se incluyen cepas recuperadas de esputo de pacientes con bronquitis crónica,<sup>10-12</sup> no diferencian pacientes adultos de pediátricos<sup>10</sup> y, para definir la resistencia de neumococo, no toman los puntos de corte de la amoxicilina, que es más activa *in vitro* que la penicilina.<sup>11,12</sup> En un ensayo clínico controlado realizado recientemente en España e Italia se evaluó comparativamente la eficacia de amoxicilina/clavulanato en dos formulaciones diferentes (2 000/125 mg y 875/125 mg), con el objeto de mostrar el beneficio de dosis mayores de amoxicilina en pacientes con NAC producida por neumococos con alta resistencia a penicilina. Sin embargo, sólo se recuperaron 4 cepas con CIM elevada de amoxicilina (8 µg/ml) entre 230 pacientes (1.7% del total). Los 4 pacientes se curaron, incluyendo 2 con bacteriemia y 1 con la dosis más baja de amoxicilina (875 mg).<sup>13</sup> Este estudio es una prueba más de la baja frecuencia de cepas de neumococos con resistencia "clínica" a la amoxicilina en pacientes con NAC. Por tal motivo, consideramos que los esquemas que incluyen amoxicilina siguen vigentes en 2004. Uno de los hechos más preocupante de los últimos 5 años es, sin duda, la emergencia de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina adquirido en la comunidad (SAMR-AC).<sup>14</sup> Recientemente, Bagnulo y col.<sup>15</sup> informaron un brote epidémico causado por una cepa virulenta (leucocidina de Pantón Valentine) de SAMR-AC en Uruguay, detectada desde julio de 2002. De 16 pacientes jóvenes (edad promedio, 37 años) que ingresaron de la comunidad al área crítica del Hospital Maciel de Montevideo infectados con SAMR-AC, 11 tenían neumonía y 7 de éstos, bacteriemia. Sólo 1 paciente era inmunocomprometido. La mortalidad atribuible a la infección fue 44%. Todas las cepas eran sensibles a ciprofloxacina, cotrimoxazol, rifampicina y telitromicina. El 97% mostró sensibilidad a clindamicina, aunque el 41% de éstas presentó resistencia inducible frente a eritromicina.<sup>15</sup> A la fecha, ya son 42 los pacientes que sufrieron infección por este clon. Tal como señalan los autores, esta situación desafía el esquema empírico inicial para el tratamiento de la NAC grave en Uruguay y constituye un alerta para la región.

### Nuevos antimicrobianos

Recientemente han emergido nuevas opciones terapéuticas para la NAC, como telitromicina (activa ante neumococo resistente a macrólidos, pero sólo disponible por vía oral); gemifloxacina (la más activa de las nuevas quinolonas, pero la de menor experiencia en eficacia clínica y seguridad, no disponible en el Cono Sur americano); ertapenem (inactivo frente a bacterias "atípicas" y costoso) y linezolid (inactiva frente a bacterias "atípicas" y bacilos gramnegativos y costosa). Todos estos antibióticos mostraron eficacia en ensayos clínicos controlados y aleatorizados. Las ventajas y limitaciones de estas drogas están bien analizadas en la actualización de las guías de la *Infectious Diseases Society of America (IDS A)*.<sup>16</sup> En un estudio multicéntrico realizado en el Cono Sur americano, la telitromicina mostró buena actividad *in vitro* ante "patógenos respiratorios" con fenotipos de resistencia a otros antibióticos, incluyendo macrólidos y betalactámicos.<sup>17</sup> Sin embargo, consideramos que, al presente, ninguna de estas opciones brinda ventajas apreciables por sobre la amplia variedad de drogas, con eficacia terapéutica y seguridad comprobadas, que se vienen utilizando para el tratamiento de la NAC.

### Pruebas farmacodinámicas y fracaso terapéutico

El diseño de los esquemas terapéuticos para el tratamiento de la NAC es, sin duda, uno de los ejemplos más claros del creciente auge de las pruebas farmacodinámicas. Esto ha sido profusamente estudiado frente a "patógenos respiratorios" para amoxicilina/clavulanato<sup>18-20</sup> y amoxicilina/sulbactam,<sup>21,22</sup> con su respectivo correlato clínico.<sup>23,24</sup> Es probable que las ventajas farmacodinámicas de estas drogas expliquen la ausencia de fracasos terapéuticos en la NAC por emergencia de neumococo con resistencia adquirida durante el tratamiento en pacientes bajo terapia con amoxicilina (sola o asociada con inhibidores de betalactamasas), aun cuando las penicilinas llevan más de 60 años de uso clínico.<sup>25</sup> No menos trascendente es el análisis de la farmacodinámica de las quinolonas respiratorias frente a neumococo, puesto que ésta determina diferencias importantes entre ellas, señalando el siguiente orden de eficacia inferida: gemifloxacina > moxifloxacina > gatifloxacina > levofloxacina.<sup>26</sup> Pese a que todas estas drogas mostraron similar eficacia clínica en estudios comparativos, cada vez con mayor frecuencia se informan fracasos terapéuticos por emergencia de neumococos con resistencia adquirida durante el tratamiento en pacientes con NAC tratados con levofloxacina.<sup>27-29</sup> Sin duda, los valores erráticos y ajustados de área bajo la curva por encima de la CIM (AUC/CIM) de levofloxacina frente a *S. pneumoniae* constituyen una explicación razonable para este fenómeno.<sup>30</sup> En apoyo a esta hipótesis, recientemente, uno de nosotros (CB) demostró que el suero de voluntarios recolectado 4 y 6 horas después de haber ingerido un comprimido de 500 mg de levofloxacina no sólo fue incapaz de evitar el desarrollo *in vitro* de una cepa de *S. pneumoniae* sensible a levofloxacina, sino

que además seleccionó mutantes resistentes a dicha droga.<sup>31</sup> Este hecho, probablemente, ha motivado nuevos ensayos clínicos destinados a evaluar la eficacia de 750 mg de levofloxacina.<sup>32,33</sup> Del mismo modo que para la levofloxacina, se describieron numerosos fracasos terapéuticos con macrólidos en casos de NAC producida por neumococo, especialmente con azitromicina.<sup>34-37</sup> Esto motivó la revisión de la farmacodinámica de los macrólidos, y las pruebas sugieren que la deficiencia de los niveles séricos de azitromicina, en comparación con claritromicina, podría ser responsable de los fracasos terapéuticos en neumonías complicadas o bacteriémicas, sobre todo con cepas de neumococos con el mecanismo de resistencia *ermB*.<sup>38</sup> Bantar y col.<sup>31</sup> demostraron en un estudio farmacodinámico *ex vivo* que la azitromicina sólo resultó bactericida ante una cepa de neumococo sensible a macrólidos luego de 4 horas posdosis y que la velocidad de dicha acción bactericida fue inferior a la ejercida por amoxicilina/sulbactam, aun cuando la cepa presentaba sensibilidad disminuida a la penicilina (CIM, 0.5 µg/ml). Esto podría explicar los casos de "bacteriemia de brecha" observados durante el tratamiento con azitromicina en pacientes con NAC bacteriémica.<sup>34</sup> Un hecho curioso es la recomendación de doxiciclina para el tratamiento oral de pacientes con NAC en muchas guías terapéuticas.<sup>2,4,9,16</sup> Es probable que esta recomendación tenga su origen en la sensibilidad *in vitro* de *S. pneumoniae* ante esta droga económica y a la eficacia demostrada en pacientes con NAC cuando dicho antibiótico se administró por vía endovenosa.<sup>39-41</sup> Sin embargo, no se conocen estudios clínicos controlados que apoyen el uso oral de esta droga para el tratamiento de pacientes con NAC<sup>42</sup> y un estudio farmacodinámico reciente demostró que el suero de voluntarios que ingirieron un comprimido de 100 mg de doxiciclina fue incapaz de evitar el recrecimiento de una cepa de neumococo sensible a tetraciclina en estudios de "curvas de letalidad".<sup>31</sup> En suma, en función de las nuevas pruebas farmacodinámicas y de los fracasos terapéuticos descritos, continuamos desaconsejando el uso de azitromicina o doxiciclina por vía oral para el tratamiento de pacientes con NAC con sospecha de bacteriemia asociada, y consideramos que si se va a administrar levofloxacina, se debe utilizar una dosis diaria de 750 mg en lugar de 500 mg (véase más adelante).

### Nuevas modalidades terapéuticas

Recientemente se han sugerido nuevas formulaciones o nuevas dosis de drogas habituales para el tratamiento de la NAC.<sup>13,32</sup> En efecto, se ensayó una nueva formulación de amoxicilina/clavulanato (2 000 mg/125 mg) administrada cada 12 horas comparativamente con la formulación habitual (875 mg/125 mg) administrada 3 veces por día, sobre la hipótesis de contar con una opción terapéutica dirigida a los casos de NAC producidos por neumococos con alta resistencia a la penicilina. Sin embargo, tal como se expresó en el ítem de evolución de la resistencia, la escasa frecuencia de tales cepas malogró el objetivo de dicho estudio y la necesidad de esta formulación no puede establecerse actualmente, puesto que mostró la misma eficacia que la formulación estándar,<sup>13</sup> la que incluso había demostrado previamente ser eficaz en un esquema de 2 tomas diarias.<sup>23</sup> Otra innovación es la sugerencia del aumento de la dosis diaria de levofloxacina de 500 mg a 750 mg. Un ensayo comparativo demostró su eficacia en tratamiento acortado (5 días en lugar de 10 días) de pacientes con NAC<sup>32</sup> y un estudio posterior encontró que la proporción de pacientes hospitalizados con NAC que resolvieron los signos de infección (fiebre) dentro de los primeros 3 días fue mayor en la rama de 750 mg que en la de 500 mg (67.4% frente a 54.6%, respectivamente). Aunque dicho estudio fracasó en demostrar, por falta de evaluación, una disminución en el tiempo de internación.<sup>33</sup> Una diferencia apreciable que muestra el ConsenSur en relación con otras guías es la propuesta del uso de aminopenicilina/sulbactam, en lugar de ceftriaxona, como primera opción para el tratamiento de pacientes hospitalizados con NAC, con la esperanza de disminuir la selección de resistencia bacteriana en el ámbito hospitalario.<sup>1</sup> Recientemente se publicaron los resultados de la implementación de esta modalidad por parte de uno de nosotros (CB) en un hospital de Argentina. En dicha experiencia se incrementó paulatinamente a lo largo de 18 meses el uso de amoxicilina/sulbactam o ampicilina/sulbactam, administradas por vía endovenosa, en relación con el uso de ceftriaxona para el tratamiento de pacientes hospitalizados con NAC. El estudio demostró, por análisis de regresión simple, la asociación directa entre esta modificación y la disminución sostenida de la tasa de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SAMR) y la de *Enterobacter cloacae* resistente a cefalosporinas de espectro extendido.

Adicionalmente, se demostró una disminución del uso de vancomicina, asociada a la caída de la tasa de SAMR.<sup>43</sup> Por ese motivo, seguimos manteniendo la sugerencia expresada previamente en el documento del ConsenSur.<sup>1</sup>

Un foco de discusión actual es la duración del tratamiento en pacientes con NAC. En la actualización de las guías de la IDSA se sugiere que los pacientes con NAC con respuesta favorable al tratamiento pueden suspender la terapia antimicrobiana luego de constatar un período mínimo

de 72 horas sin fiebre.<sup>16</sup> Sin embargo, no existen suficientes estudios controlados que hayan abordado específicamente este punto. Esto fue expresado claramente por Mandell y File,<sup>44</sup> quienes analizaron las debilidades de los escasos estudios de terapia acortada para el tratamiento de la NAC<sup>32,45,46</sup> y abogaron enfáticamente por estudios prospectivos bien diseñados. Uno de estos autores mencionó los mismos trabajos en un editorial reciente propiciando el tratamiento acortado de la NAC, aunque ratificó su posición acerca de la carencia de estudios controlados en este campo.<sup>47</sup> Al igual que estos autores, consideramos que muchos casos de NAC leve a moderada no complicados podrían tratarse entre 5 y 7 días, en lugar de 10 a 14 días, pero también reconocemos la falta de estudios diseñados específicamente para corroborar esta impresión. Estos mismos investigadores también sugirieron la terapia combinada –principalmente un antibiótico betalactámico con un macrólido– para el tratamiento de la NAC bacteriémica<sup>48</sup> en un editorial alusivo a un estudio retrospectivo que mostró menor riesgo de mortalidad en aquellos enfermos con NAC bacteriémica por neumococos que fueron tratados con la combinación mencionada.<sup>49</sup> Por el contrario, Oosterheert y col.<sup>50</sup> cuestionan enfáticamente esta sugerencia, aludiendo a la falta de datos válidos para su sustento, conclusión a la que arribaron luego de realizar una revisión sistemática de todos los estudios que sustentaban esta recomendación. Posteriormente a dicha revisión se publicó el primer estudio prospectivo, que no mostró diferencias significativas en general entre terapia combinada y monoterapia en el tratamiento de la NAC bacteriémica por neumococo. Sin embargo, cuando los autores analizaron el subgrupo de los pacientes con NAC grave, hallaron diferencias significativas en la mortalidad a los 14 días entre los enfermos que se trataron con terapia combinada y con monoterapia (23.4% frente a 55.3%), aunque no observaron que dicha diferencia fuera atribuible a ninguna droga en particular.<sup>51</sup> Sobre estas bases y en coincidencia con el documento previo del ConsenSur,<sup>1</sup> consideramos que sólo los pacientes con NAC grave deben ser tratados con terapia combinada en el inicio. En los pacientes en los que se documenta bacteriemia por neumococo, hecho que ocurre a las 48 a 72 horas de tratamiento, se puede adecuar la terapia con un solo antibiótico, puesto que el beneficio se obtendría en la fase temprana de la terapia.<sup>52</sup>

## Conclusión

La mayor parte de la información surgida desde la publicación del documento del ConsenSur<sup>1</sup> ratifican su contenido, con la excepción de la alarma regional por la aparición de casos de NAC grave producidos por SAMR-AC en Uruguay; así como la sugerencia de utilizar dosis de 750 mg de levofloxacina en lugar de 500 mg y la consideración de acortar la terapia en pacientes con NAC leve o moderada no complicada con buena evolución.

Los autores manifiestan:

## Conflictos de intereses

CB está ejecutando ensayos clínicos para Wyeth y dicta conferencias financiadas por Bristol-Myers Squibb; DC dicta conferencias financiadas por Bristol-Myers Squibb; HB ha ejecutado ensayos clínicos para Pfizer, Aventis, Bayer, Roche y Bagó; AJ está ejecutando ensayos clínicos para Wyeth, Janssen-Cilag, Roche, Pfizer, Telavance y Wyeth; LB no expresa conflictos de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bantar C, Bavestrello L, Curcio D y col. Acute community-acquired pneumonia in adults: guidelines for initial antimicrobial therapy based on local evidence from a South American Working Group (ConsenSur). *J Chemother* 2002; 14 (Suppl 4):1-22.
2. Luna CM, Calmaggi A, Caberloto O y col. Neumonía adquirida en la comunidad. Guía práctica elaborada por un comité intersociedades. *Medicina (B Aires)*. 2003; 63:319-43.
3. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA y col. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 347-382.
4. Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF y col. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2000; 31:383-421.
5. Huchon G, and European Study on Community-acquired Pneumonia. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 1998; 11:986-91.
6. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A y col. Guidelines for management of adults with community-acquired pneumonia. *Am J Resp Crit Care Med*. 2001; 163:1730-54.
7. BTS Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults. *Thorax* 2001; 56 (Suppl 4):iv1-iv64.
8. SEPAR, Spanish Thoracic Society. National recommendations for diagnosis and treatment of community acquired

9. Da Cunha CA, Sader HS, Nicodemo AC. Braz J Infect Dis 2002; 6:82-87.
10. Karchmer AW. Increased Antibiotic Resistance in Respiratory Tract Pathogens: PROTEKT US-An Update. Clin Infect Dis 2004; 39:S142-50.
11. Jacobs MR, Felmingham D, Appelbaum PC, Grüneberg RN and the Alexander Project Group. The Alexander Project 1998-2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. J Antimicrob Chemother 2003; 52:229-46.
12. Radice M, Kovensky J, Pasterán F y col. Perfil de sensibilidad de diferentes antimicrobianos sobre *Streptococcus pneumoniae* aislados de pacientes adultos con infecciones no meningéas. XVII Congreso Latinoamericano de Microbiología. Buenos Aires, Argentina 2004. Res A-44.
13. Garau J, Twynholm M, Garcia-Mendez E, Siquier B, Rivero A and the 557 Clinical Study Group. Oral pharmacokinetically enhanced co-amoxiclav 2000/125 mg, twice daily, compared with co-amoxiclav 875/125 mg, three times daily, in the treatment of community-acquired pneumonia in European adults. J Antimicrob Chemother 2003 52; 826-36.
14. Cassandra D, Salgado CD, Barry M, Farr BM and Calfee DP. Community- Acquired Methicillin-Resistant. *Staphylococcus aureus*: A meta-analysis of prevalence and risk factors. Clin Infect Dis 2003; 36:131-9.
15. Bagnulo H, Constenla I, Bertaux O, Pedreira W, Galiana A. XVII Congreso Latinoamericano de Microbiología. Buenos Aires, Argentina 2004. Res A-44.
16. Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF y col. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. Clin Infect Dis 2003;37:1405-33.
17. Casellas JM, Visser M, Mac Dougall N y col. Estudio multicéntrico en el Cono Sur americano de la actividad comparativa *in vitro* de telitromicina en cepas con fenotipos definidos de resistencia asociadas a infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad. Rev Esp Quimioter 2001; 14:269-74.
18. Andes D, Craig W A. In vivo activities of amoxicillin and amoxicillin-clavulanate against *Streptococcus pneumoniae*: application to breakpoint determinations. Antimicrob. Agents Chemother. 1998; 42:2375-79.
19. Woodnutt G, Berry V. Two pharmacodynamic models for assessing the efficacy of amoxicillin-clavulanate against experimental respiratory tract infections caused by strains of *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob. Agents Chemother. 1999; 43:29-34.
20. Drusano GL, Craig WA. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the selection of antibiotics for respiratory tract infections. J. Chemother. 1997; 9 (suppl 3):38-44.
21. Bantar C, Nicola F, Fernandez Canigia L y col. A pharmacodynamic model to support a twelve-hour dosing interval for amoxicillin/sulbactam, a novel oral combination, in the treatment of community-acquired lower respiratory tract infections. J Chemother 2000; 12:223-27.
22. Bantar C, Nicola F, Fernandez Canigia L, y col. Rationale for treating community-acquired lower respiratory tract infections with amoxicillin/sulbactam combination through a pharmacodynamic analysis in the setting of aminopenicillin- resistant organisms. J Chemother 2001; 13:402-06.
23. Calver A, Walsh N, Quinn P y col. Dosing of amoxicillin/clavulanate given every 12 hours is as effective as dosing every 8 hours for treatment of lower respiratory tract infection. Clin Infect Dis 1997; 24:570-74.
24. Jasovich A, Soutric J, Morera G y col. Efficacy of amoxicillin-sulbactam, given twice-a-day, for the treatment of community-acquired pneumonia. A clinical trial based on a pharmacodynamic model. J. Chemother 2002; 14:591-96.
25. Bishai W. The *in vivo-in vitro* paradox in pneumococcal respiratory tract infection. J Antimicrob Chemother 2002; 49:433-436.
26. Lode H y Allewelt M. Role of the newer fluoroquinolones in the lower respiratory tract infections. J Antimicrob Chemother. 2003; 49:709-12.
27. Anderson KB, Tan JS, File TM Jr. y col. Pneumococci in immunocompromised adults after therapy for community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis 2003; 37:376-81.
28. Davidson R, Cavalcanti R, Brunton JL y col. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. New Eng J Med 2002; 346:747- 750.
29. Ross JJ, Worthington MG, Gorbach SL. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia [letter]. New Eng J Med 2002; 347:65-66.
30. Ambrose PG, Grasela DM, Grasela TH y col. Pharmacodynamics of fluoroquinolones against *Streptococcus pneumoniae* in patients with community-acquired respiratory tract infections. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45:2793-97.
31. Bantar C, Nicola F, Arenoso H y col. An *ex-vivo* pharmacodynamic study comparing bactericidal activity of amoxicillin/sulbactam, azithromycin, doxycycline and levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*. J Chemother 2004; 16:248-54.
32. Dunbar LM, Wunderink RG, Habib MP y col. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. Clin Infect Dis 2003; 37:752-60.
33. File TM Jr, Milkovich G, Alan M, Tennenberg AM y col. Clinical implications of 750 mg, 5-day levofloxacin for the treatment of community-acquired pneumonia. Curr Med Res Opin 2004; 20:1473-81.
34. Kelley MA, Weber DJ, Gilligan P y col. Breakthrough pneumococcal bacteremia in patients being treated with azithromycin and clarithromycin. Clin Infect Dis 2000; 31: 1008-11.
35. Lisby G, Brasholt, MS, Teglbjerg MS. Bacteremia and meningitis caused by a macrolide-sensitive strain of *Streptococcus pneumoniae* during treatment with azithromycin. Clin Infect Dis 2001; 33: 415-16.
36. Lonks JR, Garau J, Gomez L y col. Failure of macrolide antibiotic treatment in patients with bacteremia due to erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. Clin Infect Dis 2000; 35:556-64.
37. Musher DM, Dowell ME, Shortridge, VD. Emergence of macrolide resistance during treatment of pneumococcal pneumonia [letter]. New Engl J Med 2002; 346:630-31.
38. Nuermberger E y Bishai WR. The clinical significance of macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae*: It's all relative. Clin Infect Dis 2004; 38:99- 103.
39. Joshi N, Miller DO. Doxycycline revisited. Arch Intern Med 1997; 157:1421-28.
40. Tice AD. Doxycycline: new ways to use an old antibiotic [letter]. Arch Intern Med 1998; 158:928-929.
41. Ailani RK, Agastya G, Ailani RK y col. Doxycycline is a cost-effective therapy for hospitalized patients with community-acquired pneumonia. Arch Intern Med 1999;159: 266-70.



42. Bantar C. How much evidence do we have to recommend doxycycline by oral route for empiric therapy of community-acquired pneumonia [letter]. Clin Infect Dis 2004; 38:459-60.
43. Bantar C, Sartori B, Vesco E y col. A hospitalwide intervention program to optimize the quality of antibiotic use: impact on prescribing practice, antibiotic consumption, cost savings, and bacterial resistance. Clin Infect Dis 2003; 37:180-6.
44. Mandell LA, File TM Jr. Short-course treatment of community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis 2003; 37:761-3.
45. Hoepelman IM, Mollers MJ, Van Schie MH y col. A short (3-day) course of azithromycin tablets versus a 10-day course of amoxicillin-clavulanic acid (co- amoxiclav) in the treatment of adults with lower respiratory tract infections and effects on long-term outcome. Int J Antimicrob Agents 1997; 9:141-6.
46. Tellier G, Niederman MS, Nusrat R, Patel M, Lavin B. Clinical and bacteriological efficacy and safety of 5 and 7 day regimens of telithromycin once daily compared with a 10 day regimen of clarithromycin twice daily in patients with mild to moderate community-acquired pneumonia. J Antimicrob Chemother. 2004; 54:515- 23.
47. File TM Jr. Clinical efficacy of newer agents in short-duration therapy for community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis 2004; 39:S159-64.
48. File TM Jr. y Mandell LA. What is optimal antimicrobial therapy for bacteremic pneumococcal pneumonia? Clin. Infect Dis 2003; 36:396-8.
49. Martinez JA, Horcajada JP, Almela M y col. Addition of amacrolide to a B-lactam based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. Clin Infect Dis 2003;36:389- 395.
50. Oosterheert JJ, Bonten MJM, Hak E y col. How good is the evidence for the recommended empirical antimicrobial treatment of patients hospitalized because of community-acquired pneumonia? A systematic review. J Antimicrob Chemother 2003; 52:555-63.
51. Larry M, Baddour LM, Victor L, Yu VL, Keith P, Klugman KP y col. Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170:440-44.
52. Rosón B, Carratalá J, Fernández-Sabé N y col. Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. Arch Intern Med 2004;164:502-08.

---

## **EL PROYECTO DE INVESTIGACION CLINICA DESDE LA OPTICA DE LA INDUSTRIA FARMACEUTICA: ASPECTOS ETICOS QUE DEBEN CONSIDERARSE**



**Columnista Experta de SIIC**  
**Dra. Silvia Beatriz Zieher**

Directora de Investigación MSD Pharma, Buenos Aires, Argentina

La consideración de los aspectos éticos es una obligación y el marco indispensable de las actividades de investigación clínica. La industria farmacéutica tiene el deber de ser vigilante de las consideraciones éticas en todas las etapas de los proyectos de esta naturaleza, asegurando el cumplimiento de las normas internacionales que rigen la investigación clínica y de las regulaciones locales dentro del contexto de las normas de Buena Práctica Clínica (*Good Clinical Practices, GC P*). Esta presentación refleja la posición de los médicos que trabajamos en los departamentos médicos de los laboratorios farmacéuticos.

En la actualidad disponemos de valiosos documentos que definen los principios éticos que deben guiar la investigación con seres humanos. La piedra fundamental fue colocada en 1947 por el Código de Nuremberg, que sigue siendo un documento trascendental luego de más de 50 años. El Código de Nuremberg fue publicado después del juicio a los médicos nazis por las aberraciones perpetradas en campos de concentración con fines de experimentación médica. Contiene 10 principios en los que se definen las reglas de la investigación. Entre otros, se destacan (a) la obligación de obtener un consentimiento informado, (b) el principio de beneficencia en investigación, (c) la obligación de evitar riesgos innecesarios, (d) la protección al sujeto en caso de daños y (e) la libertad del sujeto de decidir retirarse en cualquier momento del estudio.

En 1964, la Asociación Médica Mundial publicó la Declaración de Helsinki. Desde entonces el documento tuvo varias modificaciones, siendo la más reciente la controvertida versión del año 2000. A diferencia del Código de Nuremberg, la Declaración de Helsinki se ha incorporado a varias regulaciones en diversos países. Respecto del contenido de ambas, podemos señalar que la Declaración de Helsinki pone especial énfasis en las obligaciones del investigador en tanto el Código de Nuremberg se centra especialmente en los derechos del paciente como parte de la investigación.



El Informe Belmont fue publicado en 1979 en Estados Unidos por la Comisión Nacional de Protección de Personas en Investigación. Este informe define claramente los principios éticos para la investigación clínica. Entre otras consideraciones, el reporte hace una fuerte crítica al estudio Tuskegee, conducido en los años 40 en ese país, en el que participaron pacientes negros sífilíticos provenientes de áreas rurales a los que se dejó sin tratamiento siguiendo la evolución natural de la enfermedad. El aspecto controvertido de este estudio está centrado en el hecho de que no se quiso interrumpir y, por el contrario, se continuó bastante tiempo después de aparecer tratamientos antibióticos efectivos para estos pacientes.

El Informe Belmont define los siguientes principios éticos básicos:

1. **Respeto a las personas**

Este principio involucra 2 puntos fundamentales: el principio de autonomía y la protección de individuos cuya autonomía está afectada o disminuida. La autonomía es la capacidad para decidir qué hacemos con nuestra vida y nuestro cuerpo. En este sentido, tengamos en cuenta que algunas personas, por su situación, pueden no ser libres (autónomas) para decidir y por lo tanto deben tener asegurada una protección especial.

El informe menciona, a modo de ejemplo, la inclusión de presos en estudios clínicos como sujetos de investigación. Esta condición impediría que la persona decida su participación sin coerción.

2. **Beneficencia**

Este principio no se refiere a la beneficencia en el sentido de caridad que habitualmente conocemos sino a la obligación de agotar los esfuerzos para asegurar el bienestar del paciente. Asimismo abarca el concepto de «no dañar» y el de maximizar el beneficio al tiempo que se minimizan potenciales riesgos.

3. **Justicia**

El principio de justicia está basado en el sentido de distribución equitativa y justa. Este principio sostiene, por ejemplo, la obligación de no excluir sistemáticamente a determinadas poblaciones de pacientes (por ejemplo, excluir a todas las mujeres de los estudios clínicos). Asimismo, hace referencia al principio moral de no obtener beneficio a partir de la vulnerabilidad de ciertas poblaciones (por ejemplo, poblaciones económicamente empobrecidas).

Necesitamos comprender cómo estos principios éticos se aplican a poblaciones del Tercer Mundo. El Consejo de Bioética de Nuffield elaboró, en 1999, la denominada «Investigación relacionada con la salud en países en desarrollo». En este documento se perfilan 4 principios éticos para la conducción de estudios en países desarrollados por patrocinantes (tanto internos como externos):

- i. Aliviar el sufrimiento.
- ii. Respetar a las personas.
- iii. Respetar las diferencias culturales.
- iv. No explotar al vulnerable.

El Consejo de Bioética de Nuffield define claramente el concepto de explotación: *«el más poderoso tiene el deber de evitar explotar para beneficio propio la vulnerabilidad del más débil»*. Asimismo, analiza el papel de los investigadores y los patrocinadores tanto nacionales como internacionales. El documento establece que *«... es inaceptable que los investigadores seleccionen poblaciones económica o políticamente débiles, y por lo tanto vulnerables a la explotación, con el objeto de testear terapias en forma más barata o para usar sus resultados en beneficio de otras comunidades más ricas»*. En relación con la función de los patrocinantes dentro del contexto de la investigación en estos países, aclara: *«Se recomienda que los patrocinantes nacionales e internacionales, incluyendo las agencias gubernamentales, fundaciones y compañías farmacéuticas, aseguren ofrecer educación y entrenamiento en la ética de la investigación a todos los profesionales involucrados»*.

La industria farmacéutica misma no está ajena al debate de los aspectos éticos. Recientemente, la asociación de industrias de manufactura e investigación farmacéutica de EE.UU., PHARMA (*Pharmaceutical Research and Manufacturers of America*), publicó en julio de 2002 su declaración de principios para estudios clínicos, denominada «Principios para la conducción de

A continuación se describen los principios y los contenidos resumidos que corresponden a cada uno de ellos :

1. Protección de los pacientes
2. Principios para la conducción de estudios clínicos
3. Principios para asegurar la objetividad en la investigación
4. Principios para la comunicación de los resultados de los ensayos clínicos.

### **1) Principio N° 1: La protección de los pacientes**

- La industria farmacéutica tiene el compromiso de proteger la seguridad y los derechos de los sujetos en investigación.

Respecto de este punto podemos hacer un paréntesis para reflexionar sobre la implementación del consentimiento informado. Sabemos, en ese sentido, que el consentimiento informado es un documento ético primordial. En primer lugar tenemos que considerar cuáles son los criterios básicos para obtener un consentimiento válido:

- a. proveer al paciente toda la información disponible.
- b. comprensión/entendimiento por parte del paciente.
- c. voluntariedad: poder decidir por sí mismo.
- d. Competencia.

¿Qué implica el documento de consentimiento informado y cómo se relaciona con el proceso de consentimiento? Un documento de consentimiento correctamente escrito y aprobado por un comité de ética NO es suficiente para asegurar que se obtenga un consentimiento informado adecuado. Asimismo, el hecho de haber obtenido un consentimiento informado correcto firmado NO es evidencia suficiente de que el paciente haya dado su consentimiento cumpliendo con los 4 criterios arriba descriptos.

En 1998, el *British Medical Journal* (*BMJ* 1998;316:949-51) publicó en su sección "Educación y Debate" un editorial que resume las conclusiones de un debate con los lectores : "El consentimiento informado: llegando al límite y retrocediendo. El consentimiento informado: un asunto complicado e inevitable". El debate planteaba la controversia sobre la publicación de estudios en los que no se había obtenido el consentimiento informado total de los pacientes. El *BMJ* publicó las cartas con las respuestas de los lectores. El 50% de los lectores consideró que los trabajos no debían publicarse en esas condiciones, mientras que el otro 50% manifestó que había ocasiones en que no se debía exigir el requisito de la firma de consentimiento informado. En la larga discusión se destacan algunas reflexiones de interés y reflexión sobre aspectos conflictivos del consentimiento informado:

- a. "Nadie puede tener el monopolio de la decisión acerca de lo que es ético" (expresado por el presidente de un comité de ética).
- b. ¿Se debe informar al paciente con un diálogo científicista o paternalista? ¿Cuándo considerar cada enfoque? El exceso de información puede producir daño en ciertas condiciones.
- c. La implementación de una norma (en este caso para publicación) no mejora la práctica misma. El investigador que no está comprometido con el sentido que tiene la obtención del consentimiento informado se preocupará sólo por obtener un papel firmado
- d. "Los médicos deberán acostumbrarse a habitar en ese mundo complicado en que los filósofos se sienten cómodos. El entrenamiento en ética es importante. Estamos tratando de obligar a ese cambio."

Existen situaciones delicadas para la toma del consentimiento, como por ejemplo:

1. Obtención del consentimiento informado en pediatría. En estos casos lo que se obtiene como consentimiento de parte de los padres es en realidad un "permiso".

Siempre que el niño tenga madurez intelectual suficiente se debe obtener su "asentimiento".

2. El consentimiento en condiciones médicas agudas que disminuyen la autonomía y competencia del paciente como en el infarto agudo de miocardio. Un reciente artículo publicado en *The Lancet* (*Lancet* 2003;361:918-22) describió los resultados de un subestudio prospectivo para evaluar las condiciones de obtención de consentimiento en pacientes con infarto agudo de miocardio incluidos en un estudio clínico multicéntrico. En este trabajo se concluyó que el proceso de consentimiento era inadecuado para la mayoría de las necesidades de los pacientes. La comprensión de la información dada por parte de los pacientes y su competencia para dar un consentimiento autónomo fue menos que óptima.

## **2) Principio N° 2: La conducción de los estudios clínicos**

- Los estudios deben ser diseñados con rigurosidad científica asegurando un balance entre los riesgos para los sujetos de investigación y los beneficios tanto para el participante en la investigación como para la sociedad.
- Adecuados criterios éticos, científicos y clínicos deben guiar el diseño de los estudios, en especial en áreas como criterios de selección, puntos finales, elección del grupo control. Un estudio mal diseñado (por ejemplo, un grupo control inadecuado) seguramente no permitirá que los resultados respondan a los objetivos planteados. En este sentido, no podemos considerar que sea éticamente aceptable someter a los pacientes a los riesgos potenciales de una investigación que no proveerá beneficio (porque no podrá cumplir sus objetivos). Viola el derecho de respeto a la persona si entendemos que el paciente da su consentimiento para participar en un estudio con un fin predefinido que no se podrá cumplir. Por otro lado, los aspectos clínicos no son menos importantes. Con cierta frecuencia nos enfrentamos a estudios clínicos que tienen un diseño correcto y aspectos éticos perfectamente cuidados, pero que finalmente fracasan. Por ejemplo, protocolos en los que la población del estudio seleccionada es tan limitada debido a estrictos criterios de selección que hacen que sea casi imposible alcanzar el reclutamiento necesario para cumplir con el tamaño de la muestra que permita evaluar el estudio. En otras ocasiones, los procedimientos del estudio no pueden llevarse a la práctica clínica en forma adecuada. Es importante el papel que desempeñan los clínicos (que conocen bien la enfermedad y los pacientes) en el diseño del estudio. Los pacientes mismos pueden aportar excelente información en este sentido.
- Los investigadores deben ser capaces de llevar a cabo el estudio cumpliendo con las normas.  
Para esto requieren ser adecuadamente entrenados. Los patrocinantes juegan un rol importante en este sentido.
- Se debe obtener la aprobación del protocolo por el/los comités de ética y la autoridad regulatoria.
- Se debe exigir la investigación la obtención y documentación adecuada del consentimiento informado.
- El patrocinante debe verificar el cumplimiento de la normas de GCPs mediante el monitoreo. De encontrarse desviaciones serias, debe tomar medidas correctivas o suspender la participación del investigador. Debe también notificar a la autoridad regulatoria.
- Los aspectos de seguridad deben ser rigurosamente vigilados por el patrocinante, quien deberá informar oportunamente sobre cualquier información nueva que surja durante la investigación.
- Se debe asegurar la confidencialidad y la privacidad de los pacientes.
- Se deben establecer procedimientos de garantía de calidad que aseguren que los datos son generados, documentados y reportados adecuadamente en cumplimiento de la regulación vigente.

## **3) Principio N° 3: Asegurar la objetividad en la investigación**

- Este principio busca asegurar que las partes involucradas puedan ejercer un juicio independiente a favor de proteger a los pacientes y asegurar la interpretación objetiva de los resultados. En este sentido, se aconseja comprometer a un comité independiente de monitoreo de datos y seguridad. Si hay un pago al paciente, éste debe ser razonable (por

Colección Trabajos Distinguidos, Serie Medicina Farmacéutica, Volumen 2, Número 2  
ejemplo, cobertura de viáticos) y no debe vulnerar la autonomía del paciente.

- Los pagos a los investigadores deben ser razonables y basados en el trabajo efectivamente realizado. En este sentido la experiencia indica que un pago en exceso no asegura mejor calidad de trabajo.
- No debe haber pagos ni compensaciones de ningún tipo que dependan de los resultados del estudio.
- El investigador y su familia no deben tener ninguna relación de propiedad con el producto en estudio ni ser compensados con acciones de la compañía.
- Si el investigador o su equipo tienen que viajar a una reunión del estudio, se deberán cubrir los costos de viáticos únicamente, siendo el lugar y el tipo de reunión apropiados para los objetivos de la reunión.

#### **4) Principio N° 4: La publicación de los resultados**

- Es de crucial importancia poner a disposición de los médicos, los pacientes y el público los resultados del estudio a tiempo.
- Independientemente de los resultados, cualquier información significativa, tanto sobre productos en investigación como sobre productos en el mercado, debe ser comunicada públicamente.
- El reporte del estudio debe ser disponible para todos los participantes en él.
- Deben ser autores del trabajo todos aquellos que hayan tenido alguna contribución significativa (por ejemplo, diseño, recolección de datos, análisis). Esto lo que establece el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas.
- Las publicaciones individuales derivadas de un estudio sólo deben efectuarse con posterioridad a la publicación del estudio principal.
- Es recomendable que el investigador informe a los pacientes de los resultados del estudio.
- El patrocinante puede revisar los manuscritos que se deriven del estudio principal.
- Si el editor de la revista así lo solicita el patrocinante proveerá datos del estudio dentro del marco de la confidencialidad.

Respecto de los requerimientos de publicación, debemos tener en cuenta las normas internacionales establecidas en 1997 (Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas) que exigen que los autores hagan públicos sus intereses financieros. Para los estudios patrocinados por la industria farmacéutica se solicita que se especifique el papel del patrocinante en el diseño, análisis e informe de resultados. A futuro se espera que la editoriales contacten a los autores para verificar si tuvieron acceso a los datos y pudieron tomar decisiones independientes. En un reciente artículo publicado por el *British Medical Journal* (*BMJ* 2003;326:526-7) se evaluó el cumplimiento de la declaración de intereses financieros. Sobre 268 publicaciones de revistas (como *Lancet*, *BMJ*, *JAMA*, *New England Journal of Medicine*) se observó que sólo 68 de 100 estudios patrocinados por la industria farmacéutica proveyeron información de intereses financieros.

#### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Shuster, E. Fifty years later: the significance of the Nuremberg Code. *N Engl J Med* 1997; 337: 1436-1440.
2. Food and Drug Administration. Information Sheets. The Belmont Report. Declaration of Helsinki. 1998 Update.
3. Nuffield Council on Bioethics. The Ethics related to healthcare in developing countries. April 2002, [www.nuffieldbioethics.org](http://www.nuffieldbioethics.org)
4. PhRMA Principles on Conduct of Clinical Trials and Communication of Clinical Trial Results, July 2002, [www.phrma.org](http://www.phrma.org)
5. Richard, S. Informed consent: edging forward (and backwards). Informed consent is an unavoidable complicated issue. *BMJ* 1998, 316: 949-951.
6. Williams B.F. Informed consent during the clinical emergency of acute myocardial infarction (HERO-2 consent substudy): a prospective observational study. *Lancet* 2003;361:918-22
7. Gross, CP; Gupta, AR, Krumholz, HM. Disclosure of financial competing interests in randomised controlled trials: cross sectional review. *BMJ*; 326: 526-527.