



Volumen 1, Número4, Junio 2004



Sociedad Argentina de Medicina Farmacéutica



Sociedade Brasileira de Medicina Farmacéutica

## Informes SIIC

### ● DIVERSOS FACTORES INFLUYEN EN LA ELECCION Y EMPLEO DE FARMACOS

Chicago, EE.UU. :

La seguridad y eficacia del fármaco y las intervenciones administrativas son los principales factores que influyen en la elección de las terapias farmacológicas.

Fuente científica:

[**Annals of Pharmacotherapy** 38: 557-562, Abr 2004] – aSNC

Autores

Schumock GT, Walton SM, Park HY y colaboradores

La eficacia de las estrategias para controlar la calidad y costos de las terapias farmacológicas depende en gran medida de la conducta del profesional al recetar. La mayoría de los estudios reveló que, en opinión de los médicos, factores como eficacia, seguridad, administración y costos inciden en esta conducta. La elección de un agente también está influenciada por políticas o programas administrativos y por la publicidad. Los autores señalan que los análisis sobre la prescripción de fármacos solían estar centrados en los médicos. Sin embargo, en los sistemas de salud actuales existen otras personas encargadas de la toma de decisiones que también pueden influir en la elección de la terapia farmacológica. El fenómeno se produce principalmente en los ámbitos hospitalarios, donde las políticas al respecto generalmente están gobernadas por el comité de farmacia y terapéutica, y en donde los farmacéuticos con frecuencia cumplen un papel fundamental en la elección o el cambio de una droga. En la presente experiencia los autores analizan el grado en que los factores relacionados con los fármacos, directos o administrativos e indirectos, influyen en el empleo de drogas en hospitales de acuerdo con la percepción de médicos, farmacéuticos clínicos y miembros de la administración. El conocimiento de estas diferencias puede ser importante para predecir la eficacia de las estrategias diseñadas con el objetivo de influir en el empleo de fármacos en el ámbito hospitalario. Los autores llevaron a cabo una encuesta telefónica en la que participaron médicos, farmacéuticos clínicos y miembros de la administración de 70 hospitales comunitarios en 21 estados norteamericanos. El cuestionario diseñado proporcionó información sobre los factores que influyen en la elección y empleo de fármacos en estas instituciones. Para cada factor, el cuestionario permitió determinar las percepciones de los participantes como el grado de influencia en la selección y empleo de estos agentes en base a una escala de 0 a 6. Las respuestas fueron analizadas mediante estadísticas descriptivas que permitieron establecer las diferencias entre los grupos. Un total de 150 individuos, 50 por cada grupo, participaron en la experiencia. Las especialidades de los médicos incluyeron medicina interna, de emergencia y familiar. Los valores medios de la puntuación otorgada por los integrantes de los 3 grupos de estudio varió entre 0.96 y 4.86. De acuerdo con la categoría, los factores relacionados con los fármacos recibieron los puntajes más elevados, mientras que los indirectos (publicidad, incentivos) obtuvieron los valores más bajos. Todos los grupos consideran que la seguridad, la eficacia, las características de los formularios y las políticas que restringen el

empleo de fármacos son factores que influyen en forma significativa. Los médicos también estimaron que la experiencia personal afecta considerablemente esta conducta. Para los integrantes de los otros 2 grupos, las recomendaciones efectuadas por los farmacéuticos clínicos, pautas de prescripción y costos de los fármacos ejercen un elevado nivel de influencia. Por otra parte, el material publicitario proporcionado por los laboratorios tiene escaso impacto en la elección de los fármacos en los 3 grupos. Además, para los médicos no fue importante la influencia de la publicidad dirigida al público ni los incentivos económicos de los laboratorios. En otro orden, los 3 grupos clasificaron en forma diferente los factores que influyen en la elección y empleo de fármacos. Así, comparados con los farmacéuticos clínicos, los médicos clasificaron con mayor puntaje a la disponibilidad de muestras gratis, los programas que entregan fármacos a pacientes indigentes, la experiencia personal y a las indicaciones aprobadas por la Administración de Drogas y Alimentos. En contraste, estos profesionales le otorgaron un menor puntaje a la influencia de los farmacéuticos clínicos, la revisión de colegas, las comparaciones de costos y las pautas de prescripción. En comparación con las autoridades administrativas, los médicos le otorgaron mayor puntaje a la disponibilidad de muestras gratis, la experiencia profesional, el acceso a fármacos gratuitos para los indigentes y a la publicidad distribuida por los representantes de los laboratorios. Además, le confirieron menor importancia a la influencia de los farmacéuticos clínicos, las revisiones por colegas, pautas de prescripción y a los costos. Por último, los farmacéuticos y las autoridades administrativas difirieron en sus percepciones respecto de la experiencia personal (los primeros le confirieron mayor importancia), publicidad en reuniones profesionales y distribuida por representantes de ventas (los puntajes fueron inferiores entre los farmacéuticos). El análisis reveló diferencias y similitudes entre médicos, farmacéuticos clínicos y las autoridades administrativas respecto de los factores que influyen en la elección de los fármacos. En el ámbito hospitalario, la eficacia y seguridad de las drogas y los factores administrativos ejercerían la mayor influencia al momento de decidir la terapia farmacológica. Los autores consideran que los presentes hallazgos pueden ser de utilidad para los profesionales que tienen que controlar o modificar el empleo de fármacos por razones de costos o de calidad, quienes deben conocer los factores con mayor influencia en el proceso y las diferencias entre los participantes claves con respecto a la importancia de su impacto.

---

## EN LOS ÚLTIMOS 20 AÑOS AUMENTO LA INFORMACIÓN RESPECTO DE LAS FUENTES DE FINANCIAMIENTO DE LOS ESTUDIOS CLÍNICOS

Vancouver, Canadá :

Aumenta la transparencia de la información con respecto a las fuentes de financiamiento de los estudios clínicos.

Fuente científica:

[ *Annals of Pharmacotherapy* 38(4):579-585, 2004] – aSNC

Autores

Buchkowsky SS y Jewesson PJ

La industria farmacéutica es la principal fuente de recursos económicos de los estudios clínicos, fenómeno que genera preocupación respecto de los efectos negativos de la comercialización de las investigaciones. Debido a los conflictos de intereses de carácter económico, la mayoría de las revistas científicas exige información en cuanto a cualquier asociación que pueda amenazar la imparcialidad. Los autores apoyan la idea de que se conozca la relación entre los investigadores y los laboratorios, aun que también están interesados en vínculos más estrechos. Comprobaron que muchos trabajadores de la industria aparecen como coautores de estudios clínicos cada vez con mayor frecuencia. En la presente experiencia clasificaron el informe de las fuentes económicas de

los ensayos clínicos, la relación entre el autor y la industria, y las tendencias de los resultados de los trabajos. Los autores analizaron 500 estudios clínicos seleccionados en forma aleatoria publicados entre 1981 y 2000 en *Annals of Internal Medicine* (AIM), *British Medical Journal* (BMJ), *Journal of the American Medical Association* (JAMA), *Lancet* y *New England Journal of Medicine* (NEJM). El análisis sólo incluyó experiencias prospectivas, comparativas de drogas. Los autores definieron como droga a cualquier sustancia química utilizada para la prevención, tratamiento o curación de una enfermedad. El patrocinador del estudio se definió como la organización declarada como responsable de los recursos económicos. La fuente de financiamiento provino de patrocinadores sin fines de lucro, laboratorios, de la combinación de los anteriores o bien no fue declarada. Para cada estudio se consignó el posible efecto favorable de la droga de estudio y de comparación. El resultado clínico fue considerado el criterio de valoración primario de interés. En el período de estudio, el 36% de los trabajos fue financiado por un laboratorio. El análisis reveló un cambio en la fuente de financiamiento con el tiempo, con una tendencia hacia el mayor porcentaje de estudios con patrocinio de laboratorios o mixtos. Entre 1997 y 2000, 62 de 100 experiencias contó con el apoyo económico parcial o total de la industria farmacéutica. Esto representa una duplicación respecto de los 26 estudios respaldados por los laboratorios entre 1981 y 1984. Por otra parte, el apoyo sin fines de lucro permaneció relativamente constante, alrededor del 35%, aunque se observó cierta tendencia a su reducción a lo largo de los 20 años. En contraste, disminuyó a la sexta parte el porcentaje de trabajos sin información respecto de la fuente de los recursos económicos. También, aumentó la proporción, del 8% al 66%, de informes respecto de la afiliación del autor con el laboratorio patrocinador como única fuente de respaldo económico. Los autores comprobaron una asociación entre el informe del ente financiador y las revistas. Así, los estudios clínicos publicados en JAMA y AIM presentaron los mayores porcentajes de financiamiento de la industria, seguidos por NEJM, BMJ y *Lancet*. En todas las publicaciones se comprobó el aumento, se septuplicó, en el registro de la afiliación del autor con el patrocinador, tendencia que fue estadísticamente significativa para AIM, JAMA, NEJM y *Lancet*, no así en el caso de BMJ. En otro orden, en el 72% de los trabajos los resultados clínicos favorecieron a los fármacos estudiados. La superioridad del agente sobre los controles se registró en el 74% de los estudios que no identificaron las fuentes de recursos económicos, 67% de las experiencias con financiamiento sin fines de lucro, 73% de los ensayos financiados por laboratorios y 81% de los estudios con patrocinio mixto. La mayor variación en ese fenómeno se observó entre 1997 y 2000. Por último, los autores no comprobaron asociación evidente entre los resultados clínicos y el tiempo. Sólo los estudios con financiamiento mixto evidenciaron dicha relación. Los presentes hallazgos indican que el conocimiento de las fuentes de financiamiento de los estudios clínicos en los últimos 20 años mejoró notablemente. Los trabajos con respaldo económico de la industria farmacéutica son frecuentes y aumentaron con el tiempo, y además se está incrementando la información respecto de los vínculos entre los autores y los laboratorios. Este es un hecho importante ya que los investigadores que son empleados del patrocinador pueden verse beneficiados al informar resultados positivos, fenómeno que genera conflictos de intereses.

---

## LA RESONANCIA MAGNÉTICA PERMITE LA EVALUACION CUANTITATIVA DEL CARTILAGO ARTICULAR EN LA ARTROSIS DE RODILLA

Montreal, Canadá :

La resonancia magnética proporciona información confiable y cuantitativa del cartilago en todos los compartimientos de la rodilla.

Fuente científica:

[ *Current Opinion in Rheumatology* 15(5):647-650, 2003] – aSNC

Autores

Raynauld JP

La evaluación del daño estructural del cartilago articular es importante para el seguimiento de la progresión de la artrosis y la valoración de la respuesta terapéutica. Durante muchos años, los estudios clínicos sobre intervenciones farmacológicas en la artrosis de rodilla sintomática se centraron principalmente en los parámetros clínicos, como el dolor y la función de la articulación, sin evaluar el efecto del tratamiento en los cambios estructurales ocasionados por la enfermedad y en la degradación del cartilago. Sin embargo, recientemente se comenzó a evaluar el daño del cartilago y su progresión en la artrosis. La resonancia magnética (RM) permite la visualización precisa de las estructuras de la articulación como cartilago, hueso, tejidos sin oviales, ligamentos y meniscos, así como sus cambios patológicos. Además, supera a la artroscopia y fluoroscopia debido a su carácter de método no invasivo. Avances recientes en la tecnología de la RM condujeron al mejoramiento de la resolución espacial y del contraste, permitiéndo a los investigadores la evaluación de la lesión anatómica de todas las estructuras articulares en los planos longitudinal y transversal. Aunque actualmente no existe consenso en cuanto a la resolución óptima de las imágenes de pacientes con artrosis, comúnmente se utiliza un espesor de corte de 1 a 1.5 mm y 0.3 mm de resolución del plano para identificar al cartilago articular. Los tipos de secuencias de RM utilizadas en los últimos años para la cuantificación del cartilago comprenden las secuencias T1 con técnicas de gradiente de eco ponderado (FLASH, GRASS, SPGR, FISP). El futuro de la RM en la evaluación de individuos con artrosis también dependerá de la detección de los cambios en el contenido de agua en el cartilago mediante secuencias T2. Estudios recientes comprobaron la precisión y confiabilidad de la RM en la valoración del cambio en el volumen del cartilago de la rodilla en pacientes con artrosis. Un grupo publicó últimamente un trabajo sobre los errores de precisión en voluntarios sanos en condiciones de imágenes a corto plazo (tomas efectuadas una seguida de la otra con reposicionamiento de la articulación), condiciones de imágenes a largo plazo (tomas efectuadas en el lapso de 9 meses, con posprocesamiento inmediato) y resegmentación (posprocesamiento) de la misma información con una diferencia de 12 meses. La experiencia reveló que los errores de precisión a largo plazo no fueron significativamente superiores a los del corto plazo. Sin embargo, los errores de resegmentación aumentaron con el tiempo, lo que indica que el posprocesamiento digital de las imágenes en estudios longitudinales debe realizarse una vez que estén completados los estudios en una sesión. Otro grupo demostró recientemente la confiabilidad entre varios lectores utilizando similares combinaciones de tomas de RM y software semiautomatizado para cuantificar el volumen del cartilago en pacientes con artrosis de rodilla. La coincidencia entre lectores de las mediciones fue excelente, así como la confiabilidad prueba-reprueba de la información intralector. Desde hace poco tiempo están disponibles los resultados sobre los cambios en el volumen del cartilago provenientes de estudios longitudinales. Un grupo de investigadores examinó las caras lateral y medial de la tibia en 123 pacientes con evidencia sintomática y radiográfica de artrosis de rodilla. La pérdida media del cartilago articular tibial disminuyó un 5.3% por año. El volumen inicial fue el factor determinante más importante de la pérdida del cartilago tibial en todos los compartimientos. La edad y el índice de masa corporal se asociaron en menor medida. Los autores no comprobaron diferencias importantes en el porcentaje de pérdida de

cartilago entre hombres y mujeres, y sólo hallaron una correlación relativamente baja entre los cambios en la tibia lateral y medial. Otro grupo también estudió la progresión de la pérdida de cartilago en 32 pacientes sintomáticos en los que la evaluación mediante RM se repitió a los 6, 12, 18 y 24 meses. La progresión de la artrosis detectada en todas las evaluaciones fue estadísticamente significativa, con valores de pérdida del cartilago que variaron entre el 3.8% (6 meses) y el 6.1% (24 meses). La profundización del análisis permitió la detección de pacientes que experimentaron progresión lenta o rápida. El último grupo se caracterizó por un mayor porcentaje de mujeres, elevados índices de masa corporal, menor amplitud de movimientos en el examen de la rodilla, mayor circunferencia de esta última, así como dolor y rigidez articular más intensos. Un grupo comparó recientemente el volumen del cartilago tibial medido por RM con el grado radiológico (osteofitos y adelgazamiento del espacio articular) en 252 sujetos. El estudio reveló que el adelgazamiento del espacio articular estaba inversamente asociado con el volumen del cartilago tibial. Esta relación inversa fue más importante al incluir en el análisis edad, sexo e índice de masa corporal. Este estudio, al igual que otros, demuestra que ambas técnicas se complementan, y cada método proporciona una medida diferente del estado del cartilago articular. Otra ventaja de la RM consiste en su capacidad de evaluar toda la estructura articular, con inclusión de cartilago, meniscos, tejido sinovial y ligamentos. La evaluación de la pérdida de cartilago puede depender de la lesión en los meniscos. Además, la evidencia indica la importancia de los meniscos en la protección del cartilago, especialmente en ancianos, obesos y en los sujetos con inestabilidad articular. Un estudio reveló que las lesiones en el menisco y en el ligamento anterior cruzado están asociadas con pérdida de cartilago más rápida y que la porción del compartimiento medial mostró progresión más acelerada que las porciones anterior o posterior, indicación clara de que el fenómeno no se distribuye en forma regular. Otro ejemplo de la influencia de otras estructuras de la rodilla en la evaluación de la artrosis provino de un estudio en el que el edema de médula ósea evaluado mediante RM se asoció notablemente con dolor. Por otra parte, se ignora si esta población de riesgo se podría beneficiar con los agentes "condroprotectores" o si debe evitarse el tratamiento de una entidad de evolución continua. Las consecuencias de los hallazgos producidos con la RM también pueden afectar la definición de artrosis "primaria". Los criterios actuales están basados en hallazgos clínicos, radiológicos o ambos. Debido a que el cartilago no está vascularizado ni innervado, el dolor que experimentan los sujetos con artrosis tendría su origen en la lesión de hueso, tejido sinovial, cápsula o ligamentos. La pérdida de cartilago "pura", si se elige para definir artrosis primaria, podría no verse reflejada por variaciones en los síntomas, puede preceder a los cambios radiológicos y verse acelerada por compromiso insospechado del menisco. La cuantificación de la pérdida de cartilago mediante la resonancia magnética mejorará el seguimiento de los pacientes con artrosis, y posiblemente contribuya al desarrollo de nuevas intervenciones que eviten esta patología. Además, las nuevas técnicas del procedimiento permitirán reducir la cantidad de participantes en los estudios clínicos, aumentar su retención y reducir los costos y la duración de estos trabajos.

## ANALIZAN LA IMPORTANCIA DE LA EVALUACION GERIATRICA INTEGRAL

Columbia, EE.UU. :

La evaluación geriátrica integral es clave en la valoración del anciano frágil y para el desarrollo de conductas médicas apropiadas.

Fuente científica:

[ *Cancer Control* 10(6):454-462, Nov 2003] – aSNC

Autores

Wieland D y Hirth V

La evaluación geriátrica integral (EGI) es un proceso diagnóstico multidimensional e interdisciplinario que determina las capacidades médicas, fisiológicas y funcionales del anciano frágil y que permite la creación de un plan integrado y coordinado para su tratamiento y seguimiento a largo plazo. La EGI enfatiza la calidad de vida y el estado funcional, pronóstico y resultado, que implica una evaluación de mayor profundidad. Por lo tanto, los rasgos de la EGI comprenden el empleo de equipos interdisciplinarios y la utilización de varios instrumentos estandarizados para evaluar los aspectos de la función, discapacidades y apoyo social del paciente. El anciano frágil o discapacitado experimenta mayor riesgo de resultados adversos y es quien más se beneficia de la atención especializada. Los objetivos de la EGI comprenden el mejoramiento de la precisión diagnóstica, la optimización del tratamiento médico y de los resultados, mejora de la calidad de vida, prolongación de la actividad en la comunidad, reducción del empleo de servicios formales innecesarios y establecimiento de atención a largo plazo. Las raíces de la EGI se remontan 70 años atrás, en el Reino Unido, cuando Marjory Warren creó una unidad de evaluación geriátrica especializada en una institución de patologías crónicas. La valoración sistemática de los pacientes abandonados y postrados permitió detectar a los sujetos que podrían beneficiarse con los esfuerzos médicos y de rehabilitación. Warren movilizó a la mayoría de los enfermos y a muchos de ellos les dio el alta. Estas experiencias la convirtieron en la principal defensora de la EGI antes de su establecimiento en hospitales y geriátricos. Desde entonces, los conceptos y las prácticas evolucionaron. En la actualidad la EGI es aplicada internacionalmente y tiene un papel central en los sistemas de atención geriátrica. Los componentes de la EGI incluyen la evaluación médica, funcional, psicológica, social y ambiental. La EGI es eficaz sólo si existe un proceso de identificación de los ancianos que se podrían beneficiar con ella. En la mayoría de los casos se trata de individuos frágiles, discapacitados, con varias patologías asociadas o con enfermedades crónicas graves. Aunque todavía no se estableció un estándar de referencia que permita identificar en forma precisa y confiable a los ancianos frágiles o susceptibles, los profesionales cuentan con una variedad de pruebas clínicas de pesquisa. La evaluación de la comunidad y la detección de casos fue implementada por organizaciones como Medicare mediante cuestionarios periódicos. La pesquisa multidimensional en hospitales y en otros ámbitos también ha sido utilizada para la detección de candidatos a la EGI. El objetivo de la EGI depende del ámbito de atención y de los recursos disponibles. En ciertos programas de atención a ancianos, un equipo interdisciplinario divide la responsabilidad de la evaluación. Los resultados son informados en las reuniones del equipo, en las que los problemas interdisciplinarios son enumerados y se desarrolla el plan de atención. Los grupos de trabajo más pequeños generalmente están constituidos por un geriatra, asistente social y enfermero y conforman el núcleo de la atención primaria geriátrica en EE.UU. Aunque el médico solo puede llevar a cabo varios aspectos de la EGI, no resulta práctico dados los límites relacionados con el tiempo y con la carga de trabajo. El aspecto médico de la EGI varía con el ámbito del encuentro. En el hospital, hospital de día y en el geriátrico, el geriatra solo o junto a otros médicos evalúa y trata los problemas agudos o subagudos o los procedimientos quirúrgicos. En el proceso de la EGI, el geriatra se centra en la lista de problemas clínicos de acuerdo con el orden de prioridad. Otros objetivos comprenden el asesoramiento para la prevención de enfermedades y promoción de la salud, determinación de planes de vacunación, detección de patologías asintomáticas, evaluación de las terapias farmacológicas y reconocimiento de los

problemas sociales y psicológicos. En el centro de la EGI se encuentra la valoración del funcionamiento del individuo, reflejado por las actividades de la vida cotidiana, integradas por la capacidad de vestirse, bañarse, trasladarse a una silla o a la cama, de ir al baño y de comer. Debido a la importancia de la movilidad en la ejecución de la mayoría de las actividades funcionales y a la elevada incidencia de caídas en esta población, la valoración de la actividad física, de la marcha y del equilibrio forman parte de la evaluación funcional en la mayoría de los ámbitos. La exploración del estado funcional permite conocer la capacidad o incapacidad del paciente para efectuar algunas tareas, y en donde la incapacidad puede reflejar el compromiso de ciertos sistemas o procesos patológicos específicos. Asimismo, la evaluación permite determinar la naturaleza y grado de ayuda necesarios para efectuar tareas específicas. El apoyo familiar, los aspectos de la vivienda y la capacidad financiera para solventar personal especializado permiten establecer el pronóstico funcional y seleccionar los objetivos clínicos y las estrategias terapéuticas. El plan de atención es formulado una vez que se cuenta con la información de todos los componentes de la EGI. Sin embargo, esta última no es un proceso de 3 pasos (evaluación, análisis de los resultados, aplicación de protocolos) que conducen a un plan de atención relativamente fijo. A largo plazo, dada la edad, salud y estado funcional de estos pacientes, no suele contarse con un plan de atención geriátrica compuesto completamente por formulaciones terapéuticas finales. La bibliografía sobre la EGI indica que se obtienen mayores beneficios cuando el equipo evaluador también está a cargo de la atención médica, ya que permite la retroalimentación permanente. El interés por la eficacia de la EGI data de un estudio llevado a cabo en la década de 1980. El trabajo llamó la atención debido a que los efectos en la unidad fueron notables (como la reducción de la mortalidad en un año al 50%), con extensión de la actividad en la comunidad y la reducción de los costos en salud. Desde entonces, varios investigadores intentaron aclarar la eficacia de la EGI y explorar aspectos del diseño del programa que podrían estar asociados con mejores resultados. Sin embargo, la complejidad inherente a las intervenciones geriátricas dificulta la interpretación de los resultados de las revisiones. Un metaanálisis de 28 trabajos llevado a cabo a principios de la década de 1990 reveló que los principales efectos de la EGI comprendieron reducciones significativas de la mortalidad, mejoramiento de la función física, mayor control de las intervenciones y seguimiento. Un estudio reciente no demostró impacto en la supervivencia, aunque sí reveló mejoría importante en el estado funcional y mental sin incrementos en los costos. La oncología clínica no es superior a otras subespecialidades en lo que respecta al conocimiento de los tratamientos que son aplicables para beneficio de los ancianos, en parte porque estos pacientes con frecuencia son excluidos de los estudios clínicos y porque no se les ofrece tratamiento oncológico debido a suposiciones no probadas de toxicidad y pronóstico desfavorable. Bajo estas circunstancias, la EGI puede ayudar a determinar quiénes se pueden beneficiar con las diferentes modalidades terapéuticas. La evaluación más exacta de los indicadores pronósticos que incluya los parámetros de la EGI podría aumentar la cantidad de ancianos con neoplasias incluidos en los estudios clínicos y tratados eficazmente en la práctica. Si bien queda mucho por aprender respecto de la EGI en ancianos con cáncer, cabe preguntarse si los mayores de 80 años deben ser sometidos de forma rutinaria a evaluaciones exhaustivas en ámbitos en los que la experiencia en evaluación geriátrica y consulta está disponible. La valoración más precisa de los indicadores pronósticos que incluya los parámetros de la evaluación geriátrica integral permitirá el desarrollo de estrategias terapéuticas más eficaces. En el caso del anciano con patología oncológica, y debido a que la edad en sí no es un factor pronóstico de la evolución, este tipo de evaluación permitirá la selección del tratamiento apropiado, finalizan los autores.