

## Novedades seleccionadas (abreviadas)

Microrresúmenes y primeros párrafos de artículos resumidos, con estilo periodístico, en aproximadamente una página. Para continuar con la lectura de sus versiones completas diríjase a las páginas de *siicsalud* que se mencionan debajo de cada uno.

Los trabajos fueron provistos a SIIC por las mismas fuentes científicas mencionadas en las citas; sus full texts se encuentran a disposición de los socios de SAMEFA en [www.siicsalud.com/lmr/llistamaestra.htm](http://www.siicsalud.com/lmr/llistamaestra.htm).

### 10 - Cuestionan la Representatividad de los Pacientes Incluidos en Ensayos Clínicos sobre Episodios Maníacos Agudos

Storosum J, Fouwels A, Gispén-de Wied C y colaboradores

*European Neuropsychopharmacology* 14(4):319-323, Ago 2004

*La excesiva rigidez en los criterios de exclusión e inclusión en los ensayos clínicos limitaría la posibilidad de extrapolar los resultados a poblaciones más amplias.*

Se ha cuestionado últimamente la validez externa de los ensayos clínicos sobre depresión y esquizofrenia. Algunos investigadores han demostrado que los sujetos tratados con antidepresivos en los ensayos clínicos podrían representar a una minoría de los pacientes tratados por depresión mayor en una práctica clínica de rutina. Del mismo modo, otros autores pusieron de manifiesto que los criterios de exclusión estándar utilizados en los últimos ensayos sobre la eficacia de los antidepresivos podrían haber reducido la capacidad de generalización de los resultados de éstos. Por último, otro grupo de investigadores, que estudió las posibles razones del muestreo selectivo de los pacientes con esquizofrenia en un ensayo clínico sobre un antipsicótico, observó que los pacientes violentos o con tendencias suicidas y aquellos con antecedentes de dificultades para cumplir con los tratamientos podrían estar subrepresentados en los ensayos clínicos.

Desde principios de los años noventa se han probado nuevos componentes para el tratamiento de los episodios maníacos moderados y graves en ensayos controlados. Las críticas relativas a la validez externa de los resultados de los estudios sobre la depresión y la esquizofrenia podrían ser también relevantes para los estudios sobre el tratamiento de los episodios maníacos agudos.

Si los criterios de inclusión y exclusión son demasiado estrictos, la capacidad de generalización de los resultados también puede estar limitada.

El objetivo de los autores de este artículo fue examinar si los pacientes que suelen incluirse en los ensayos clínicos sobre episodios maníacos agudos son representativos de la población de pacientes comunes con manía aguda que se observan rutinariamente...

 El Informe (InSIIC) continúa en [www.siicsalud.com/dato/dat039/04824015.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat039/04824015.htm)

### 11 - Legislación de la Propiedad Intelectual en América Latina y el Caribe

Oliveira M, Bermúdez J, Chaves G y Velásquez G

*Bulletin of the World Health Organization* 82(11):815-821, Nov 2004

*Los países de América latina y el Caribe estudiados no parecen hacer uso adecuado y completo de las flexibilidades del acuerdo TRIPS de la OMS.*

Un total de 11 países de América latina y el Caribe analizados en el presente estudio no incorporaron todos los mecanismos contemplados por el acuerdo de la OMS de los Aspectos Relacionados con el Comercio de los Derechos de Propiedad Intelectual (TRIPS, por su sigla en inglés).

Estos países no parecen emplear actualmente las medidas que permiten a los miembros de la OMS lograr una salud mejor para sus poblaciones, particularmente en lo que se refiere al acceso a los medicamentos.

Todos los estados miembro de la OMS deben respetar una serie de acuerdos multilaterales. Entre ellos, el acuerdo TRIPS, firmado en 1994, que provee estándares mínimos para los derechos de propiedad intelectual; una de sus determinaciones señala que la protección de patentes en los productos farmacéuticos debe durar como mínimo 20 años. Los estados deben incorporar estos estándares a sus legislaciones. Los países desarrollados tenían 1 año para hacerlo, mientras que los denominados "en vías de desarrollo" tenían tiempo hasta 2006, aunque en 2001 este plazo se extendió hasta 2016. Las patentes, además de obstaculizar la competencia, retrasan el lanzamiento al mercado de equivalentes genéricos de bajo costo, los que tradicionalmente cubren las necesidades de los países en desarrollo...

 El InSIIC continúa en [www.siicsalud.com/dato/dat042/05307021.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat042/05307021.htm)

### 12 - Propuestas para Mejorar el Uso de Fármacos en Pediatría en Países en Vías de Desarrollo

Beggs SA, Cranswick NE y Reed MD

*Archives of Disease in Childhood* 90(10):1091-1093, Oct 2005

*Los autores sugieren el uso racional de la medicación, mejores presentaciones pediátricas y estrategias que permitan cumplir los esquemas terapéuticos.*

La absorción, metabolización y excreción de las drogas es muy diferente en niños y adultos. Esta diversidad constituye un desafío práctico para lograr un manejo terapéutico pediátrico eficaz y seguro. Tanto en los países europeos como en los EE.UU. actualmente se busca el modo de mejorar la disponibilidad farmacológica para la población infantil; no obstante, las intervenciones sanitarias deben adaptarse a las necesidades específicas de cada región.

El uso irracional de medicamentos es preocupante a nivel global; para fomentar el empleo racional de la medicación la OMS delineó una lista de medicamentos esenciales (LME), con impulso del desarrollo particular para cada país, iniciativa adoptada por más de 156 naciones. Sin embargo, sólo 47 de las 160 drogas incluidas ofrecen presentaciones para niños. Es posible que el desarrollo de una LME específica para pediatría favorezca la toma de conciencia de las necesidades de esta población y estimule a las compañías farmacéuticas a producir las drogas que, por estar en la LME, son promovidas por la OMS y UNICEF. Un aspecto importante, y con frecuencia inadvertido, consiste en que los medicamentos esenciales a veces tienen presentaciones de difícil dosificación pediátrica; además, en ocasiones, los requisitos de almacenamiento—como la necesidad de guardar los fármacos en heladeras—dificultan su uso en zonas pobres.

Los autores advierten la importancia del compromiso que deben asumir los países desarrollados para ayudar a las naciones en vías de desarrollo, las que, a su vez, deben tomar conciencia de su necesidad de tomar por sí mismas la iniciativa de invertir seriamente en salud: para mejorar los servicios de salud esenciales se deben realizar esfuerzos conjuntos.

La investigación farmacéutica ha caído en un desequilibrio llamado "brecha 10/90": menos del 10% del presupuesto global para desarrollar nuevas drogas se destina a la solución de patologías que representan el 90% de la morbilidad a nivel global. Por otra parte, una de las principales barreras para acceder a la medicación es su costo, que a menudo los individuos más pobres y vulnerables no pueden pagar...

 El InSIIC continúa en [www.siicsalud.com/dato/dat046/06113002.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat046/06113002.htm)

### 13 - Dilemas Éticos en los Ensayos Clínicos de Drogas

Daikos GK

*International Journal of Antimicrobial Agents* 24(1):24-31, Jul 2004

*Principales problemas éticos en la realización de ensayos clínicos en cuanto a infecciones, conflictos de intereses, financiación y publicación de los resultados.*

Los ensayos clínicos son esenciales para la medicina basada en la evidencia, dado que si ésta no favorece un nuevo tratamiento, método diagnóstico u otra práctica médica, los ensayos clínicos no serán aceptados. Sin embargo, este tipo de estudios se enfrenta a una gran cantidad de problemas éticos para ser llevados a cabo. Históricamente, diversas drogas –entre ellas los antibióticos– fueron elaboradas y sus beneficios establecidos sin la realización de estudios clínicos. Sin embargo, bajo las condiciones actuales de control y regulación, drogas como las sulfonamidas y la penicilina no hubieran sido aprobadas para su uso en seres humanos. En este trabajo, el autor, investigador de la Fundación Aphaireion de Estudios Quimioterapéuticos, realiza una revisión sobre los principales dilemas éticos que se presentan en el desarrollo de ensayos clínicos.

En ocasión del 50º aniversario del Código de Núremberg, se comentó entre especialistas en ética médica el Estudio Tuskegee de Sífilis (TSS), que había reclutado a 399 agricultores negros con sífilis latente para realizar un análisis prospectivo de evaluación de la historia natural de la enfermedad. Este trabajo se inició en 1932, cuando sólo estaban disponibles para el tratamiento el salvarsán y el bismuto; sin embargo, los participantes sólo eran observados y no recibían ningún tratamiento. El estudio continuó hasta 1972, cuando ya en 1947 se había comprobado que la penicilina era efectiva para la cura de esta enfermedad. En ese mismo año se estableció y aceptó el Código de Núremberg como base ética para las investigaciones en seres humanos. Los pacientes del TSS fueron forzados a continuar sin tratamiento, para lo cual se argumentó que para los investigadores de este estudio era una oportunidad irreplicable...

 El *InSIIC* continúa en [www.siicsalud.com/dato/dat040/04917010.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat040/04917010.htm)

### 14 - Revisan los Antecedentes de las Pandemias de Gripe

Bartlett J, Hayden F

*Annals of Internal Medicine* 143(6):460-462, Sep 2005

*Entre los episodios pandémicos de gripe que afectaron a la humanidad se encuentran los correspondientes a la gripe española, la asiática y la de Hong Kong.*

Durante muchos años los expertos en el virus influenza han predicho la próxima pandemia de gripe. Al respecto, el mayor temor es la aparición de un evento como la gripe española (1918-1919), el brote más importante de una enfermedad infecciosa registrado en el siglo pasado. La mayoría de los virus de la gripe se alojan en aves, particularmente en las acuáticas, pero sólo unos pocos tipos han afectado ampliamente a seres humanos. La "gripe aviar" se refiere en general tanto a la gripe en aves como a las instancias en que estos agentes virales cruzan la barrera de las especies para causar enfermedad en el hombre. El genoma del virus influenza A codifica dos importantes glicoproteínas de superficie: la hemaglutinina (H) y la neuraminidasa (N). La primera presenta 16 subtipos, mientras que la segunda presenta 9. Todos estos subtipos pueden hallarse en las aves, pero sólo H1, H2 y H3 han causado pandemias y epidemias en seres humanos. Los virus de la gripe evolucionan constantemente hacia nuevas variantes antigénicas; los cambios pequeños constituyen la regla, en tanto que los grandes representan una nueva

hemaglutinina, con una nueva neuraminidasa o sin ésta, lo que resulta en un nuevo virus frente al cual la población carece de inmunidad.

Actualmente, en EE.UU., la temporada de gripe causa de 30 000 a 40 000 muertes, aunque la mayoría de los episodios fatales tienen lugar en pacientes mayores de 85 años o en aquellos con condiciones comórbidas graves. Sin embargo, la gripe española de 1918 (H1N1), que se expandió por el mundo en menos de 1 año y causó aproximadamente 40 millones de muertes, afectó principalmente a adultos jóvenes y previamente sanos. Desde entonces, se han producido otras 2 pandemias de gripe a partir de cambios evolutivos en el virus influenza A. De 1957 a 1958 se produjo la "gripe asiática" (H2N2) y de 1968 a 1969 la "gripe de Hong Kong" (H3N2), las cuales causaron 70 000 y 34 000 muertes en EE.UU., respectivamente.

Ambas epidemias comprendieron cepas de influenza que combinaban elementos de cepas humanas y aviarias. En 1997 se registró un brote producido por la cepa H5N1 en Hong Kong. Este brote resultó alarmante, debido a que era el primero donde se observaba transmisión directa de la gripe desde aves (de corral) hacia humanos y a que resultaba altamente fatal. Entonces, se decidió sacrificar a todas las aves de corral de Hong Kong...

 El *InSIIC* continúa en [www.siicsalud.com/dato/dat048/06412005.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat048/06412005.htm)

### 15 - Conflictos de Intereses en la Investigación Clínica

Christensen J, Orłowski J

*Hastings Center Report* 27(3):16-19, 2005

*El incentivo financiero es una condición que puede afectar la integridad de la investigación.*

Los investigadores reclutan personas para participar en ensayos clínicos con el objetivo de producir avances en las ciencias médicas. Sin embargo, otros intereses, financieros o no, también pueden influir sobre la actividad de reclutamiento realizada por los investigadores, e incluso alcanzar el nivel de conflicto de intereses. Al respecto, intereses no financieros, como el aumento del prestigio académico, se encuentran profundamente arraigados en la investigación clínica. Por su parte, los conflictos de intereses financieros son cada vez más frecuentes, en particular cuando la industria cumple un papel importante dentro de una investigación.

Dos conflictos de intereses financieros que no han sido adecuadamente tratados son los pagos por recompensa (PR) y los pagos a descubridores (PD). Los primeros consisten en grandes sumas de dinero pagadas por las compañías farmacéuticas o agentes patrocinantes de los estudios clínicos a los investigadores sobre una base per cápita, en tanto que los últimos son sumas pagadas a los agentes no investigadores que identifican y reclutan participantes para un estudio específico. Los PR y los PD no sólo difieren en la magnitud de los incentivos financieros sino también en el nivel de responsabilidad de las partes involucradas. Al respecto, los primeros comprenden al investigador primario, que tiene la mayor responsabilidad de la investigación, y a la procuración del consentimiento informado.

Actualmente es frecuente que los investigadores clínicos reciban la oferta de grandes sumas de dinero (5 000 a 10 000 dólares) por cada individuo que incluyen en un estudio, aun cuando la inversión en tiempo y la pericia por parte del investigador sean relativamente menores. Por su parte, los investigadores pueden a su vez ofrecer pagos sustanciales (250 a 500 dólares por individuo reclutado) a empleados de menor paga para que éstos identifiquen y sumen participantes. A su vez, varios investigadores también emplean pacientes como reclutadores a través del ofrecimiento de incentivos económicos, para que éstos atraigan a otros pacientes, familiares o amigos...

 El *InSIIC* continúa en [www.siicsalud.com/dato/dat048/06413006.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat048/06413006.htm)

## 16 - Proponen una Alternativa para Estimar la Representatividad en las Investigaciones

Boardman HF, Thomas E, Ogden H y colaboradores

Journal of Public Health 27(2):212-214, Jun 2005

*Los autores recomiendan reemplazar el análisis de las características de las personas que no responden las encuestas por el estudio de la representatividad de los que sí contestan.*

Una estrategia para estimar el posible sesgo que podrían introducir las características de las personas que no responden a las encuestas de una investigación suele ser el estudio de sus registros médicos; este enfoque puede generar conflictos legales pues utiliza la información de individuos que no prestaron ningún consentimiento. Otra forma de evaluar el sesgo mencionado es con el análisis de la representatividad de los que sí participan en la investigación, respecto de la población general, ya que es posible obtener algunos datos generales de los encuestados y respetar su anonimato individual.

Se seleccionó al azar una muestra de 5 000 personas mayores de 18 años de los registros de cinco consultorios de medicina general a quienes se les envió una encuesta sobre la cefalea; se enviaron dos recordatorios a los que no respondieron y se solicitó el consentimiento de los participantes para revisar sus historias clínicas. A su vez, se "creó" una población general con el historial médico de todos los pacientes mayores de 18 años en el punto medio del año en estudio.

Para conocer la condición crónica o episódica de la enfermedad en estudio se tuvieron en cuenta las consultas por cefaleas durante el año siguiente a la encuesta.

Respondieron 2 662 (56%), en tanto que 2 192 (82.3% de los participantes) consintieron que su historial médico fuese revisado. La población creada –incluida la muestra obtenida– fue de 39 025 pacientes. Los integrantes de la muestra consultaron con más frecuencia que la población general, pero esta diferencia se redujo después de ajustar las características de edad y sexo de ambos grupos. Este resultado sugiere que al tener en cuenta las diferencias demográficas se atenúan los efectos de la actitud personal hacia la consulta médica de quienes aceptan participar en una investigación...

El IHSIC continúa en [www.siicsalud.com/dato/dat045/05920000.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat045/05920000.htm)

## 17 - Papel del Comité de Ética en la Investigación Clínica

Butterworth J

IARS: Review Course Lectures 12-16, 2006

*A partir de la Declaración de Helsinki los aspectos éticos de la investigación comenzaron a ser tenidos en cuenta, en la actualidad, los comités de ética tienen la función de asegurar el cumplimiento de los requerimientos existentes.*

La investigación en seres humanos ética y creíble sólo puede ser llevada a cabo cuando los investigadores permanecen fieles a las obligaciones morales y científicas hacia las personas en estudio. Desafortunadamente, la historia de la investigación clínica incluye algunos episodios en los cuales los responsables abusaron de su posición de poder y confianza. El resultado de esto último fue el aumento de las regulaciones y de la documentación requerida en los investigadores, y en los comités de ética que analizan y aprueban los estudios de investigación en seres humanos. En el presente artículo, su autor describe los acontecimientos históricos más importantes referidos a la ética de este tipo de investigación.

La mayoría de los aspectos que preocupan acerca de la ética de la investigación surgen en estudios en los que los pacientes son asignados a recibir o no una determinada intervención. El primer trabajo de estas características fue probablemente el llevado a cabo por James Lind, que investigó cómo las frutas cítricas prevenían el escorbuto

en los marineros. Este investigador dividió a 12 participantes en 6 grupos de tratamiento con 2 participantes cada uno, que recibieron ácido sulfúrico, vinagre, zumo de manzana, agua de mar, frutas cítricas y una mezcla de nuez moscada, rábano picante y ajo. El resultado fue que todos los participantes presentaron escorbuto excepto aquellos que habían recibido frutas cítricas. Claramente, un comité de ética de la actualidad no hubiera aprobado el estudio descrito debido a la ausencia de consentimiento informado, además de la falta de poder estadístico.

En el siglo XX, la investigación clínica se expandió antes de que existieran medidas preventivas que aseguraran que los participantes fuesen tratados en forma apropiada. Por ejemplo, en 1932 se comenzó un estudio en el *Tuskegee Institute*, de Alabama, EE.UU., acerca de la historia natural de la sífilis, el cual incluyó 399 sujetos de raza negra, de bajo nivel socioeconómico, afectados por sífilis, y otros 201 individuos como grupo control. La investigación, patrocinada por el Servicio de Salud Pública de EE.UU., fue realizada en un momento en el cual el tratamiento estándar para la sífilis era la administración de compuestos de arsénico. Los participantes en el estudio no recibieron el ofrecimiento de este tratamiento ni tampoco el compuesto por penicilina, el cual se convirtió en la terapia estándar contra la enfermedad en 1947...

El IHSIC continúa en [www.siicsalud.com/dato/dat048/06406006.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat048/06406006.htm)

## 18 - Repercusión de los Costos y la Financiación de la Investigación Médica en la Calidad del Trabajo

Reed D, Kern D, Levine R y Wright S

JAMA 294(9):1052-1057, Sep 2005

*La mayoría de las investigaciones médicas básicas publicadas no cuentan con financiamiento, y los estudios que sí lo reciben están por lo general parcialmente financiados.*

Los avances acelerados que se realizan en el campo médico exigen mejoras en el plano educativo que permitan mayor rigor intelectual en las intervenciones sobre los pacientes. Por ese motivo, el Instituto de Medicina estadounidense y diversos referentes de la educación médica de ese país hicieron un llamado a intensificar la precisión en las investigaciones educativas, como también a incrementar el financiamiento que apoye las iniciativas educativas. Sin embargo, la mayoría de las investigaciones educativas médicas publicadas no están formalmente patrocinadas y los estudios que sí están financiados, lo están de manera parcial. En ese sentido, los autores afirman que las directivas proclamadas por el instituto están lejos de poder materializarse.

Llegan a esta conclusión luego de analizar 243 estudios médicos de pregrado de instituciones estadounidenses, publicados en 13 revistas prominentes, y de entrevistar a sus autores sobre becas y costos. Los costos de cada investigación fueron calculados por la multiplicación del porcentaje de esfuerzo invertido por el salario medio estadounidense para cada nivel de autoría. Este resultado, a su vez, fue multiplicado por la duración del estudio, para finalmente, adicionarle los costos inherentes a los recursos utilizados. En concreto, la mediana calculada del costo de realizar una investigación fue de 24 471 dólares, de los cuales al autor corresponderían aproximadamente 10 000. El 30% de los estudios logró financiamiento diverso, en particular de fundaciones privadas, para los cuales la media alcanzó los 15 000 dólares, aunque los costos promedio fueron calculados en 37 315 dólares.

En esencia, los autores puntualizan que la mayoría de las investigaciones de pregrado publicadas no reciben becas de financiamiento de manera formal. Y aun, aquellos estudios que los reciben, son financiados sólo en parte. En algunas situaciones, reconocen, las mismas instituciones a las cuales pertenecen los investigadores soportan indirectamente los costos a través del tiempo empleado en el estudio...

El IHSIC continúa en [www.siicsalud.com/dato/dat045/05921007.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat045/05921007.htm)