

# *Perspectivas* *en* *Investigación*

Revista Oficial de PRODICI (Programa Pfizer para el Desarrollo de la Investigación y la Ciencia)  
2014; 4(1):1-36

- Editorial: Cinco años dedicados a promover la capacidad de investigación en América Central y el Caribe
- Globalización de los estudios clínicos: Beneficios, riesgos, oportunidades y retos. Una comparación de la situación de América Latina comparada con la de otras áreas geográficas
- Lupus eritematoso sistémico en pediatría. Presentación de un caso con manifestaciones cardiacas y endocarditis infecciosa
- Primer Consenso Multidisciplinario Centroamericano de Enfermedad de Alzheimer y demencias asociadas, (COMCAEDA). Propuesta de Plan Regional Centroamericano de Alzheimer
- Comentemos cómo se descubren los nuevos medicamentos



**PRODICI**

Programa Pfizer para el Desarrollo  
de la Investigación y la Ciencia





## Créditos

### PRODICI

Programa Pfizer  
para el Desarrollo de  
la Investigación y la Ciencia

## Comité Editorial

Dra. Ana María Valderrama  
Directora Médica  
Pfizer América Central y Caribe

Dr. Daniel Bustos Montero  
Gerente Médico  
Franquicia Cardiometabólica  
Pfizer América Central y Caribe

Dr. Gastón Solano Donato  
Gerente Médico  
Franquicia Biológicos  
Pfizer América Central y Caribe

Editorial: Cinco años dedicados a promover la capacidad de investigación en América Central y el Caribe ..... 3

Globalización de los estudios clínicos: Beneficios, riesgos, oportunidades y retos. Una comparación de la situación de América Latina comparada con la de otras áreas geográficas ..... 5

Lupus eritematoso sistémico en pediatría. Presentación de un caso con manifestaciones cardíacas y endocarditis infecciosa ..... 13

Primer Consenso Multidisciplinario Centroamericano de Enfermedad de Alzheimer y demencias asociadas, (COMCAEDA). Propuesta de Plan Regional Centroamericano de Alzheimer ..... 20

Comentemos cómo se descubren los nuevos medicamentos ..... 24

### Notas Editoriales

Esta publicación puede ser reproducida en todo o en parte , siempre y cuando se cite la fuente como (perspectivas en investigación 2014; 4(1):1-36  
Esta es una publicación privada, dirigida exclusivamente al destinatario.  
Los lectores deberán evaluar por cuenta y riesgo propio la conveniencia o inconveniencia del uso de esta información para la toma de decisiones.  
Las opiniones expuestas en los artículos o comentarios de esta publicación son de exclusiva responsabilidad de sus autores.  
La redacción se reserva el derecho de editar artículos.



## 1. Editorial: Cinco años dedicados a promover la capacidad de investigación en América Central y el Caribe

---

**Autor:** *Bustos-Montero Daniel, MD<sup>1, 2</sup>*

**Afiliación:** *1. Gerente Médico Franquicia Cardio-metabólica Pfizer América Central y Caribe. 2. Profesor Asociado, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Latina de Costa Rica*

**Email:** *daniel.bustos@pfizer.com*

Nuestros países se caracterizan por contar con sistemas de salud basados en la clínica, y es válido aseverar que se cuenta con profesionales con un *expertise* clínico y una destreza académica envidiables. El problema es que lo anterior no se ve reflejado en insumos intelectuales que presenten, de forma escrita, los logros alcanzados.

**E**n el mes de julio del año 2010, después de un gran esfuerzo para cumplir con todos los requisitos establecidos por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE, por sus siglas en inglés), se presentó la primera edición de la Revista Perspectivas en Investigación, con el objetivo de poner a disposición una lectura de investigación científica proveniente de la región centroamericana y del Caribe, y promover así las oportunidades de investigación y capacitación de los profesionales de la salud.

Durante estos cinco años, y luego de haber conversado con una gran cantidad de profesionales de las ciencias de la salud de todos los países de la región, he encontrado un sinnúmero de proyectos y programas dignos de cualquier centro de excelencia académica ubicado en el llamado primer mundo. Sin embargo, el menosprecio del mismo profesional hacia su propio trabajo, al cuestionarse la relevancia de sus funciones y, más aún, de sus logros, contribuye al desestímulo para realizar publicaciones de alto nivel científico, cuyos resultados contribuyan con la mejora de la condición de salud de cada país.

El proceso que conlleva la creación y el desarrollo de una publicación es complejo, máxime cuando la meta de apoyar el crecimiento intelectual de los profesionales se propone en países emergentes o en vías de desarrollo, como los nuestros, pues la limitación de los recursos disponibles merma la posibilidad de dedicar tiempo a las actividades investigativas y, consecuentemente, la oportunidad de conocer las experiencias sobresalientes que se dan en este campo.

La ciencia sigue avanzando, y son los países industrializados los que llevan el peso de esta responsabilidad. Pero este hecho debe verse con sumo cuidado, pues las necesidades de salud de dichos países difieren de las que se presentan en nuestro medio. Es claro que nuestra situación geográfica plantea retos diferentes. Enfermedades como el dengue, la malaria y recientemente la chikungunya, se han convertido en un problema de salud pública y no caben dentro de la lista de prioridades de los países que están invirtiendo en el desarrollo científico.

Así, la pregunta no es si debemos investigar, pues sabemos que esta actividad es un imperativo social, bajo su definición de contribuir al conocimiento que pueda ser generalizado para bienestar de la sociedad. La pregunta gira más bien en torno a cómo desarrollar estrategias que permitan fortalecer la capacidad de investigación de una nación, iniciando desde la formación de personas con pensamiento crítico para cuestionar el porqué de la situación y plantear inquietudes científicas, hasta la creación de medios que ayuden a diseminar la información en todas las regiones que tengan una realidad similar en cuanto a desarrollo social. Solo así, el intercambio de experiencias podrá colaborar con la ansiada solución a los diferentes problemas de salud que enfrentamos.

Cuando se decidió iniciar con el primer volumen de la Revista Perspectivas en Investigación, se tomó como punto de partida el pensamiento de Drummond Rennie, Deputy Editor del Journal de la Asociación Americana de Medicina (JAMA, por sus siglas en inglés), quien en su momento señaló que *existen dos tipos de revistas médicas: las de propiedad de sociedades científicas, accesibles con suscripción o por beneficio a sus asociados; y las revistas de mirar y tirar*. Este concepto nos planteó el objetivo de ser un medio de difusión de información científica serio y con un real aporte a la práctica clínica de los profesionales en ciencias de la salud y, evidentemente, enmarcarse en la primera parte de la definición de Rennie, tal como nos comprometimos desde entonces:

*Lo anterior implica mejorar, número a número, la calidad de los contenidos, las actitudes, las formas. Pretende comunicar, no anunciar, con el objetivo de conectar la información con un propósito y que su calidad reitere la independencia científica, orientando la separación de la libertad académica del interés comercial.*

(Perspectivas en Investigación 2010; 1 (1): 1-14)

Durante estos primeros cinco años de trabajo, Perspectivas en Investigación ha ido tomando un lugar en la región centroamericana y del Caribe. Cada vez más profesionales envían sus artículos, no solo para divulgar los resultados de sus investigaciones científicas, sino para comentar los programas e iniciativas que han sido implementadas en sus centros de trabajo, los cuales han resultado de utilidad en otras latitudes.

El poner a disposición lectura de origen centroamericano y del Caribe, así como el promover las oportunidades de investigación y capacitación para profesionales, investigadores y estudiantes, han sido los imperativos para continuar con esta publicación periódica. El contar con más publicaciones generadas en la región es nuestro objetivo y consideramos que estamos en el camino correcto para cumplirlo.

Considere el lector esta revista como un instrumento para lograr el cometido de mejorar la capacidad de investigación en nuestros países.



## 2. Globalización de los estudios clínicos: Beneficios, riesgos, oportunidades y retos. Una comparación de la situación de América Latina comparada con la de otras áreas geográficas

**Autor:** Valderrama Ana María, MD'  
**Afiliación:** 1. Directora Médica, Pfizer América Central y Caribe  
**Email:** [anamaria.valderrama@pfizer.com](mailto:anamaria.valderrama@pfizer.com)

nes desarrolladas (Norteamérica y Europa Occidental) contribuyen con más del 70% de los estudios registrados en el mundo entero y que esta tendencia se ha mantenido a pesar de la tendencia a la globalización<sup>12</sup>. Entre los países fuera de estas dos regiones que participan más activamente en investigación clínica, se encuentran China y la República de Corea.

**H**oy en día, el ambiente de la investigación clínica está encarando una serie de retos asociados con presiones en los presupuestos de investigación y desarrollo (I&D), cantidades limitadas de investigadores experimentados, competencia global sobre centros de investigación e investigadores con experiencia, tendencia de los patrocinadores a enfocarse en la reducción de los riesgos, haciendo que estos se concentren en pocos centros de investigación preferenciales (menos países/más pacientes por centro/menor variabilidad/menos riesgo). Esto dificulta mucho la competencia para obtener nuevos estudios clínicos. Las regiones y los países que no estén enfocados en mejorar su atractivo para la investigación se arriesgan a quedarse rezagados.

Durante la última década, hemos visto una tendencia a la globalización de los estudios clínicos; el registro ClinicalTrials.gov contiene una base de datos con más de cien mil estudios efectuados en 180 países<sup>11</sup>. Sin embargo, es importante enfatizar que las regio-

Un análisis reciente del período 2009-2013 mostró una disminución notable en el número global de los estudios clínicos intervencionales patrocinados por la industria farmacéutica (fases I a IV)<sup>11</sup>. La siguiente tabla contiene un examen interesante de lo que ha pasado con los estudios clínicos en los últimos 5 años. Como se mencionó, la investigación clínica está enfrentando retos serios, lo que se evidencia claramente en esta tabla. Entre los años 2009 y 2013 hubo una reducción significativa (-22.4%) en el número total de estudios clínicos registrados globalmente, y una reducción importante en América Latina (-39.5%). Es aún más lamentable el panorama cuando analizamos los países de esta región que tradicionalmente desarrollaban la mayor cantidad estudios clínicos. Brasil, con una reducción del 40.2%, es un ejemplo claro de cómo un ambiente local menos favorable obtiene como resultado una reducción importante en el número de nuevos estudios que llegan al país, lo que conlleva, a su vez, una reducción importante en la inversión en I&D. Un ejemplo opuesto es la República de Corea, donde el ambiente local es favorable a la investigación, lo cual ha hecho que este país haya tenido en los últimos años un

dramático aumento del número de nuevos estudios clínicos (46%), a pesar de la baja global. Más adelante se explicará cómo esto fue posible.

Empezaremos por revisar el ambiente actual en América Latina, viendo algunos datos relacionados con la reciente reducción de competitividad y cómo podríamos aprender de otras áreas en las cuales los gobiernos, las instituciones, la academia, los comités de ética y los investigadores están trabajando en equipo para obtener todos los beneficios (tanto económicos como científicos) que la investigación trae a sus países.

Es importante mencionar que los países latinoamericanos se han interesado activamente en operar de acuerdo con los estándares y guías internacionales. Esto representó un gran empuje para la ejecución de estudios clínicos en la región hasta 2009. Desafortu-

nadamente, en los últimos 5 años, el panorama cambió y el interés internacional ha disminuido de manera extraordinaria.

Latinoamérica cuenta con cualidades que la hacen atractiva y es necesario concentrar esfuerzos para atraer de nuevo el interés de la investigación a la región. Estos países tienen muchas similitudes entre sí, pero al mismo tiempo hay diferencias en cuanto a cultura, regulaciones, patologías, estándares de cuidado, etc. Lo destacable, sin embargo, es que poseen una gran riqueza que ofrecer, una gran diversidad y al mismo tiempo muchas características compartidas. En la sección siguiente se dará una visión de conjunto sobre el ambiente de la investigación clínica en América Latina, se explicarán sus retos y oportunidades y se compartirán historias exitosas de otros países no pertenecientes a la región.

Estudios intervencionales de la industria farmacéutica (Fase I-IV) 2009-2013															
Mundial	2009		2010			2011			2012			12 meses al 03/2013			2009-2013
	Nº	%	Nº	%	%	Nº	%	%	Nº	%	%	Nº	%	%	
USA	2735	48.8%	2479	49%	-9.4%	2564	51%	3.4%	2209	46%	-16.1%	2048	47%	-7.3%	-25.1%
L. América	496	8.8%	531	10.4%	7.1%	467	9.2%	-12.1%	352	7.4%	-24.6%	300	6.9%	-14.8%	-39.5%
Argentina	130	2.3%	157	3.1%	20.8%	125	2.5%	-20.4%	118	2.5%	-5.6%	104	2.4%	-11.9%	-20.0%
Brasil	199	3.5%	224	4.4%	12.6%	178	3.5%	-20.5%	127	2.7%	-28.7%	119	2.7%	-6.3%	-40.2%
México	176	3.1%	194	3.8%	10.2%	172	3.4%	-11.3%	120	2.5%	-30.2%	100	2.3%	-16.7%	-43.2%
Chile	73	1.3%	77	1.5%	5.5%	67	1.3%	-13.0%	53	1.1%	-20.9%	38	0.9%	-28.3%	-47.9%
Colombia	60	1.1%	90	1.8%	50.0%	74	1.5%	-17.8%	47	1.0%	-36.5%	35	0.8%	-25.5%	-41.7%
Perú	78	1.4%	59	1.2%	24.4%	55	1.1%	-6.8%	35	0.7%	-36.4%	36	0.8%	2.9%	-53.8%
China	143	2.6%	172	3.4%	20.3%	182	3.6%	5.8%	181	3.8%	-0.5%	166	3.8%	-9.0%	16.1%
India	190	3.4%	243	4.8%	27.9%	141	2.8%	-42.0%	162	3.4%	14.9%	116	2.7%	-39.7%	-38.9%
República de Corea	248	4.4%	312	6.1%	25.8%	331	6.5%	6.1%	383	8.0%	15.7%	362	8.3%	-5.8%	46.0%

Fuente: Clinicaltrials.gov 2009 - 2013

## Breve visión sobre América Latina

América Latina se extiende a través de dos hemisferios y su población es de 569 millones de personas<sup>1</sup>. Cerca de la mitad de la población está concentrada en Brasil (192 millones) y México (103 millones). Una característica especial es que prácticamente toda la región tiene solo dos idiomas oficiales<sup>2</sup>:

- **Español: 339.1 millones**

- **Portugués: 191.8 millones**

Esta es una ventaja excepcional sobre poblaciones comparables, por ejemplo, Europa, cuando se trata de la traducción de documentos, entrenamiento de personal, uso de herramientas, monitorias, etc.<sup>3</sup>.

77% de la población está concentrada en áreas urbanas. Cuatro grandes áreas metropolitanas congregan a 62 millones de personas: Ciudad de México (19.0), Sao Paulo (18.8), Buenos Aires (12.8) y Río de Janeiro (11.7)<sup>1</sup>. Los investigadores de América Latina tienen acceso a miles de pacientes en una sola área, y muchos son tratamiento naïve y estudio naïve. Todo lo anterior explica las altas tasas de éxito en el enrolamiento y retención de sujetos, y las ventajas en los costos de conducir investigación en estos países<sup>3</sup>.

Artritis, cáncer, infecciones y enfermedades del corazón son tan prevalentes como en los Estados Unidos de América. Las enfermedades estacionales ocurren con un desfase de seis meses con respecto al hemisferio norte, lo cual permite el reclutamiento durante todo el año<sup>3</sup>.

México, Brasil y Argentina eran, tradicionalmente, los tres países mejor establecidos para los estudios clínicos en América Latina. Otros países como Chile y Colombia están evolucionado rápidamente, volviéndose muy atractivos<sup>3</sup>. Costa Rica, que hasta hace poco había sido considerado uno de los países más avanzados en la investigación clínica en América Latina, ha tenido un tremendo retroceso, al no contar con una reglamentación activa de investigación durante los últimos 4 años. Fue tan solo recientemente (2014) que se aprobó la nueva legislación y el país está listo para su viaje de regreso al mundo de la investigación, pero falta mucho por hacer y no será fácil volver a donde estaba hasta hace unos pocos años.

Un artículo publicado por Clinical Trial Magnifier, en febrero de 2009, mostró un aumento promedio del 25% en la proporción regional de los estudios clínicos patrocinados por la industria, de fase II y III, entre dos periodos (2005-2007 y 2006-2008), lo que coloca a América Latina como la región de más rápido crecimiento en dicho tipo de estudios<sup>4</sup>. Por esta razón, es inquietante ver lo que sucedió entre los años 2009 a 2013 en que la región tuvo un retroceso impactante y la reducción llegó a casi el 40%.

De importancia crítica en el análisis de la participación de América Latina en investigación clínica, y algo que se debe tener presente cuando se considera su ventaja competitiva, es la evaluación de la calidad de los datos que salen de sus centros de investigación. En 2009, el Clinical Trial Magnifier<sup>7</sup> publicó un estudio de los datos de la US FDA sobre sus inspecciones en los centros de investigación. Uno de los resúmenes mencionó: *Los resultados de las inspecciones en los centros de investigación realizadas por la US FDA durante el período post ICH, 1997-2008, fracasaron en demostrar las preocupaciones sobre la globalización de los estudios clínicos adelantadas por los Estados Unidos y la Unión Europea EU.* En la misma publicación, Europa Oriental (con 150 inspecciones en el

sitio completadas por US FDA), América Latina (81) y Asia (36), resultaron mejores que Europa Occidental en el porcentaje de los sitios que requerían acción oficial; respectivamente: 1.3%, 2.5%, y 0%, versus 3.5% en Europa Occidental.

## **El ambiente regulatorio actual en América Latina**

### **Argentina**

Su legislación en investigación clínica es considerada como una de las más avanzadas en América Latina. Desafortunadamente, su Agencia Reguladora, ANMAT, experimentó recientemente cambios que resultaron en el aumento del tiempo requerido para la aprobación de estudios clínicos. Argentina pasó de unos tiempos de aprobación muy competitivos, de 3 meses, a un preocupante tiempo que puede ir de 6 a 8 meses. Sin embargo, se dio una fuerte movilización de la academia y la industria y los reguladores están tomando acción para reducir de nuevo los tiempos de aprobación. El tiempo de aprobación de los comités de ética son de 1 mes, y la importación de los suministros puede tomar entre 15 y 20 días. Esto significa que el tiempo total de aprobación puede ser actualmente de entre 7 y 10 meses, lo cual pone a Argentina en una posición muy desventajosa para la obtención de nuevos estudios, considerando las grandes limitaciones de tiempo y presupuesto que enfrentan los estudios clínicos hoy en día.

### **Brasil**

Una nueva resolución, dirigida a mejorar el ciclo de los tiempos regulatorios, con el objetivo declarado de reducir el ciclo de aprobación a 45 días a partir de 2009, fue emitida por la agencia brasileña ANVISA en 2008 (RDC 39/08). Esta resolución incluía proce-

sos de aprobación paralelos por ANVISA y el Comité Nacional de Ética en la Investigación (CONEP), que remplazaba el presente proceso secuencial. Desafortunadamente, esto no se ha dado hasta ahora y todavía falta mucho para que el país reduzca su extenso período de 8-10 meses para iniciar un estudio. Esto también pone a Brasil en una gran desventaja para competir con otros países, sobre todo con aquellos en donde se han reducido mucho los tiempos del proceso.

### **México**

Los tiempos de aprobación de estudios clínicos esperados pueden variar grandemente dependiendo del lugar donde se vaya a efectuar el estudio (instituciones públicas o privadas). Hoy en día, los tiempos establecidos para la aprobación, por parte de los comités de ética son de 30 a 60 días, y por el Ministerio de Salud, de 60 a 90 días, para un total de 4-5 meses. Recientemente, México ha trabajado fuertemente para modificar el proceso de aprobación y reducir de manera significativa dichos tiempos; sin embargo, este cambio no se ha hecho lo suficientemente rápido y México se mantiene con largos procesos de aprobación. No obstante, hay información que habla de que este país ya está muy cercano a implementar los cambios necesarios para que los tiempos de aprobación sean competitivos.

### **Chile, Perú y Colombia**

En Chile hay un ambiente gubernamental muy favorable a la inversión en investigación. Los tiempos de aprobación están en un punto muy competitivo, entre 3 y 4 meses. Colombia tiene una regulación de investigación bien establecida y es hoy día uno de los países de más rápido crecimiento en estudios clínicos, con tiempos de aprobación de 3 a 4 meses. Desde 2008, un nuevo reglamento estableció que los sitios de investigación de-

bían ser certificados, para efectuar estudios clínicos, por la agencia reguladora colombiana INVIMA, lo cual causó algún trabajo adicional, pero también mejoró la calidad de los estándares de los sitios acreditados. Perú, por el contrario, es otro ejemplo de la forma en que los cambios en el ambiente local pueden afectar dramáticamente la asignación de los estudios clínicos. Perú pasó de un ambiente muy competitivo, con tiempos de aprobación muy rápidos, a un ambiente menos favorable, lo que significó un aumento importante de los tiempos de aprobación, con la subsecuente reducción en la participación de nuevos estudios. Perú ha tenido una dolorosa reducción, entre 2009 y 2013, de -53% de la asignación de nuevos estudios.

La estabilidad y la buena imagen de Chile, un regreso a la estabilidad política en Colombia, asociadas con centros de investigación acreditados y productivos y tiempos de aprobación rápidos, convierten a estos dos países en regiones de alto crecimiento para nuevos estudios clínicos.

## **América Central y el Caribe**

Estos países, con la excepción de Costa Rica (que ha estado involucrado históricamente en investigación clínica), han empezado a tener una participación relevante. Los tiempos de aprobación varían muy poco en el área (entre 3 y 4 meses), situación que los pone en una posición atractiva. Con la aprobación de la nueva ley de investigación, Costa Rica tiene la oportunidad de volver al sitio de relevancia que tenía en el pasado, pero falta por ver todavía cuán competitiva será la nueva legislación. Otros países como Guatemala, Panamá y la República Dominicana han empezado a destacarse de manera importante con centros de investigación creados por investigadores entrenados en los Estados Unidos.

## **Oportunidades**

En resumen, esta región tiene una capacidad y un potencial increíbles para los estudios clínicos. Muchos sitios localizados en ciudades medianas y grandes ofrecen un extraordinario acceso a pacientes, lo que permite un reclutamiento rápido. Se tiene la gran ventaja de que las tasas de retención y la adherencia de los pacientes son muy altas, gracias a la fuerte relación existente entre el personal de los centros de investigación y los pacientes

## **Historias exitosas de otros países**

Existe una ventaja en aprender de países exitosos que se han beneficiado de la inversión en investigación y desarrollo y el gran valor que trae a sus comunidades (por ejemplo, acceso a los últimos conocimientos y tecnologías).

## **Corea**

Este país es un ejemplo excelente de la manera en que gobierno, hospitales, industria, academia y población en general se unen para desarrollar un ambiente de excelencia en infraestructuras y capacidades de investigación y desarrollo.

La evolución de este país ha sido muy interesante. En 1995, la FDA Coreana (K-FDA) implementó guías de buenas prácticas clínicas (GCPs, por sus siglas en inglés) para estudios clínicos sólidamente éticos, de forma tal que Corea se convirtió en el segundo país en implementar las GCPs en Asia. Sin embargo, antes de 2000, nuevos estudios clínicos eran permitidos solamente para compuestos desarrollados domésticamente. En ese entonces, el número de estudios clínicos era menor de 50. Eran estudios para el registro de medicamentos que ya tenían un permiso de

mercadeo global. Es importante resaltar que entonces no se llevaban a cabo estudios internacionales.

Al inicio del año 2000, la K-FDA adoptó el concepto de "bridging" en la revisión de nuevas drogas desarrolladas en el extranjero para su aprobación para mercadeo en Corea, y K-GCP fue revisada para ser equivalente con el ICH-GCP. Esto le permitió a Corea empezar a participar en estudios multinacionales y, en noviembre de 2002, se desarrolló un Mapa Nacional de la Ruta Técnica para la Tecnología de Investigación Clínica. Este plan era parte de la estrategia que incluía hitos muy específicos para llevar al país a una posición líder la investigación y desarrollo. Como resultado, hubo una notoria optimización de los requisitos y del tiempo requerido para revisión y aprobación de nuevos estudios; el proceso de aprobación se volvió paralelo, tanto para comités de ética como para aprobación regulatoria y el proceso completo se redujo a 30 días laborales. Al mismo tiempo, se empezaron a establecer centros de investigación clínica (CTCs), cofinanciados por el gobierno y los hospitales. Estos centros recibían un mínimo de inversión por parte del gobierno y cada hospital debía aportar una inversión equivalente. Hoy día existen 14 CTCs en todo el país. Además de la creación de estos CTCs, se estableció la acreditación obligatoria de hospitales para poder participar en investigación y es así como solamente los hospitales acreditados por la autoridad regulatoria pueden efectuar estudios clínicos. Para 2008, 126 hospitales ya habían sido acreditados para la conducción de esos estudios por la K-FDA. Se estableció también que los comités de ética fueran operados de acuerdo con la K-GCP. Estos son comités de ética independientes, con sus propios procedimientos operativos estándar (SOPs) y con procesos de revisión expeditos. Como parte de esta estrategia, esos comités de ética tienen que llevar a cabo sesiones de entrenamientos regulares, de acuerdo con K-GCP y con ICH-GCP para investigadores, farmacéuticos, coordinadores y otro personal médico. La KAIRB (Asociación Coreana de Comités

de Ética) fue establecida para organizar la educación de los comités de ética, mejorar las capacidades de revisión y promover la creación de redes de comités de ética.

Para 2008, la KoNECT (Empresa Nacional Coreana para Estudios Clínicos) tenía una red de 14 CTCs y 19 centros de educación para investigadores clínicos, farmacólogos clínicos, CRA, coordinadores, bioestadísticos, administradores, farmacéuticos de estudios clínicos, etc. y 16 unidades de investigación (centros de nuevas tecnologías) para tecnología de ruta crítica: tecnología, biomarcadores, modelado PK/PD, simulación, etc.

Como resultado de lo anterior, las actividades de desarrollo clínico aumentaron exponencialmente. Clinicaltrials.gov da un listado de 538 estudios abiertos en Corea, financiados por la industria. Un análisis reciente muestra que es el tercer país emergente en estudios clínicos para la industria<sup>9</sup>.

## Canadá

*Ventaja Canadá y Movilizando Ciencia y Tecnología para Ventaja de Canadá* son las estructuras gubernamentales que apoyan la política de innovación del país, en beneficio de su fuerte economía, la cual está basada en el conocimiento. Como parte del proceso, se logró un acuerdo con todas las compañías de I&D para que por lo menos el 10% de sus ventas sea reinvertido en el país en actividades de investigación y desarrollo y, a cambio de esto, las compañías participantes reciban beneficios substanciales en materia de impuestos. De todo esto resulta que el país obtiene una gran reinversión en I&D. Es una situación en la cual todos los interesados ganan.

El mecanismo que utiliza el gobierno, para su asociación con las compañías, es la base para dos organizaciones: STIC y CIHR. STIC (Consejo de Ciencia, Tecnología e Innovación) es la junta asesora gubernamental que efectúa las evaluaciones y recomendaciones para el gobierno federal, relacionadas con dónde gastar el dinero cuando se vincula con asuntos de ciencia, tecnología e innovación. Su informe (Estado de la Nación) proporciona información entre Canadá y los países competidores en relación con inversiones en I&D, [http://www.stic-csti.ca/eic/site/stic-csti.nsf/eng/h\\_00011.html](http://www.stic-csti.ca/eic/site/stic-csti.nsf/eng/h_00011.html) ). CIHR (Instituto Canadiense de Investigación sobre la Salud), es la agencia federal que financia la investigación sobre la salud. Tiene un par de iniciativas clave, orientadas a la asociación con las compañías farmacéuticas para financiar la investigación clínica en Canadá, de manera que se cubra entre la investigación académica y la comercial, dando a todos la oportunidad de interactuar y de mejorar, con base en las capacidades de todos los participantes.

La prioridad nacional es promover una mayor inversión del sector privado en ciencia y tecnología. El gobierno quiere crear un clima de inversiones que motive al sector privado competir con otras regiones, con base en productos innovadores, servicios y tecnologías. Organizaciones al frente del desarrollo científico y de los logros tecnológicos, crean trabajos de alta calidad, de conocimiento intensivo y de altos salarios. Lo anterior hace que la economía sea más competitiva, y proporcione así los medios para estándares aún más altos de vida y de calidad de vida. El sector privado en Canadá requiere convertir el conocimiento en productos y servicios que mejoren el bienestar de sus ciudadanos.

## Lecciones Aprendidas

Tiempos de inicio muy largos, burocracia excesiva, reglamentos no muy claros combinados con un ambiente competitivo y con pre-

siones en los presupuestos de investigación, resultan en menos estudios asignados a América Latina. Es crítica la unión de esfuerzos entre los patrocinadores, autoridades sanitarias, comités de ética, instituciones, investigadores, sociedades científicas, academia, etc.<sup>10</sup> para revertir esta situación.

Una mirada a nuestros *competidores* asiáticos muestra que ellos se están moviendo rápida y eficientemente. Corea es tan solo un ejemplo; hay otros como Hong Kong y Singapur. Resumiendo, los países latinoamericanos debemos aprender de países exitosos que se están beneficiando de la inversión en I&D y el gran valor que trae a las comunidades, tales como acceso a los últimos conocimientos y tecnologías. Algunas ideas a considerar para la búsqueda del liderazgo en la investigación clínica:

- Llevar a cabo un análisis exhaustivo para entender mejor la competitividad propia de cada país en la arena global.
- Desarrollar infraestructura y procesos beneficiándose de la “ventaja competitiva del país”.
- Desarrollar modelos de asociación (asociaciones público-privadas).
- Identificar mejoras logísticas y del proceso (comités de ética, agilización de contratos, laboratorios).
- Crear una estrategia de investigación clínica entre las diferentes partes interesadas (academia, industria, investigadores, sociedades científicas, gobiernos, etc. ).
- Aprender de los países exitosos que se benefician de una enorme inversión en I&D.

## Referencias

1. United Nations World Urbanization Prospects 2007. Available at [http://www.un.org/esa/population/publications/wup2007/2007WUP\\_Highlights\\_web.pdf](http://www.un.org/esa/population/publications/wup2007/2007WUP_Highlights_web.pdf).
2. United Nations World Urbanization Prospects 2005. Available at: <http://www.un.org/esa/population/publications/WUP2005/2005wup.htm>.
3. Virk, KP. — Latin America's Trial Climate. *Applied Clinical Trials*, June 1<sup>st</sup>, 2009, available at: <http://appliedclinicaltrialsonline.findpharma.com/appliedclinicaltrials/CRO%2fSponsor/Latin-Americas-Trials-Climate/ArticleStandard/Article/detail/602046?ref=25>,
4. *Clinical Trial Magnifier*, Feb 2009.
5. *Clinical Trial Magnifier*, Sep 2008.
6. Thiers, FA., Sinsky, AJ., Bernd, ER. — Trends in the Globalization of Clinical Trials. *Nature Reviews Drug Discovery* 7: 13-14, 2008.
7. *Clinical Trial Magnifier*, Apr 2009.
8. E. Isola — DIA S. Paulo — Sept 2006
9. Alvarenga, L.S., Martins, EN. — Biopharmaceutical industry-sponsored global clinical trials in emerging countries. *Rev. Assoc. med. Bras.* 56; 28-33, 2010.
10. Center Watch September 2006
11. [Clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) from 2009 — 2013
12. George M, Selvarajan S, S SK, Dkhar SA, Chandrasekaran A. Globalization of Clinical Trials - Where are We Heading? *Curr Clin Pharmacol.* 2013 May 1;8(2):115-23.
13. Seth W. Glickman, M.D., M.B.A., John G. McHutchison, M.D., Eric D. Peterson, M.D., M.P.H., Charles B. Cairns, M.D., Robert A. Harrington, M.D., Robert M. Califf, M.D., and Kevin A. Schulman, M.D. N. Ethical and Scientific Implications of the Globalization of Clinical Research
14. *Engl J Med* 2009; 360:816-823 February 19, 2009 DOI: 10.1056/NEJMs0803929
15. Zvi Ladin, Ph.D., Globalization of Clinical Trials, Promise and Reality Boston MedTech Advisors [www.bmtadvisors.com](http://www.bmtadvisors.com) November 2008
16. Allison Marklein, M.I. R., Localization Specialist
17. Multicultural Issues in the Globalization of Clinical Trial Patient Recruitment Alex John London, PhD. Offshoring Science: The Promise and Perils of the Globalization of Clinical Trials, IRB © 2011 The Hastings Center
18. Fabio A. Thiers, Anthony J. Sinsky and Ernst R. Berndt. Trends in the globalization of clinical trials *Nature Reviews Drug Discovery* | AOP, published online 2 November 2007; doi:10.1038/nrd2441 BioresearchBioresearch Monitoring (BIMO) Metrics —



### 3. Lupus eritematoso sistémico en pediatría. Presentación de un caso con manifestaciones cardiacas y endocarditis infecciosa

**Autor:** Masís-Borge Andrea, MD<sup>1</sup>,  
Ivankovich-Escoto Gabriela,  
MD<sup>2,3</sup>

**Afiliación:** 1. Médico General, Universidad de Costa Rica; 2. Pediatra inmunóloga, Servicio de Inmunología y Reumatología Pediátrica, Hospital Nacional de Niños, Costa Rica; 3. Instructor licenciado, Universidad de Costa Rica

**Email:** andre272@hotmail.com

#### Palabras clave

Lupus eritematoso sistémico, cardiopatía lúpica, endocarditis.

#### CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 8 años de edad, con una primera admisión hospitalaria por historia de 25 días de fiebre diaria cuantificada en 38-39 °C, astenia, adinamia, hiporexia y cefalea; asociado a artralgias, erupción eritematosa en cara y úlceras orales. Asocia un brote en cara, que empeora con el sol. Al examen físico, la paciente presenta los siguientes hallazgos positivos: febril al tacto, brote eritematoso en región malar con leve descamación, úlceras en paladar duro no dolorosas. Se documenta artritis en articulaciones de manos y muñecas. Los exámenes de laboratorio documentan anemia (Hb 11.3 g/dL), plaquetopenia (122.000/mm<sup>3</sup>) y linfopenia (209/mm<sup>3</sup>); examen general de orina con trazas de proteinuria, pruebas de función renal y hepáticas normales. Con VDRL no reactivo; Anti SS-A negativo; Anti SS-B negativo; Anti Sm negativo; Anti-RNP negativo, Anti ADN-db positivo (63.1 U/mL); ANA positivo, dilución 1/320. Exámenes de gabinete con radiografía de tórax normal, ultrasonido de abdomen normal y ecocardiograma que muestra comunicación interauricular (CIA) con fracción de acortamiento de 62% y VI de 3.5 mm, sin derrame pericárdico ni otras alteraciones. Se le realiza el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES) y se inicia tratamiento con esteroides luego de valoración de radiografía de tórax normal; PPD negativa y examen de heces negativo por parásitos.

#### Resumen

Se presenta el caso de una paciente femenina de 8 años de edad, con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES), y antecedente de haber recibido ciclofosfamida por compromiso neurológico. Ingresó con insuficiencia cardíaca y cuadro séptico, caracterizado por pericarditis con derrame pericárdico, neumonía con abscesos pulmonares y septicemia con cultivos positivos por *Staphylococcus aureus* multisensible. Se pretende revisar de forma general las manifestaciones de LES en niños, haciendo énfasis en el compromiso cardíaco, para luego recalcar lo complejo de las interacciones entre medicamentos y enfermedad autoinmune que presentan estos pacientes y el reto en el manejo que representan.

Durante este mismo internamiento, presenta convulsión tónico-clónica generalizada, por lo que se le realiza TAC de sistema nervioso central el cual es normal. Además, presenta alteraciones del comportamiento, por lo que es valorada por Psiquiatría, donde se considera que estos cambios se deben al diagnóstico de su enfermedad crónica. Debido a que la paciente presenta LES con compromiso neurológico, se decide administrar Ciclofosfamida. La paciente cursa con buena evolución por lo que es egresada.

Pocas semanas después, la paciente es reingresada por derrame pericárdico importante que cultivó *Staphylococcus aureus* multisenible. Además, presenta neumonía bulosa con neumotórax izquierdo y septicemia por el mismo germen. Se inicia tratamiento con Metilprednisolona en bolos y tratamiento antibiótico con Clindamicina y Cefotaxime. La paciente cursó con evolución tórpida y desarrolló insuficiencia cardíaca que ameritó el uso de digitálicos y diuréticos a altas dosis. A pesar de estas medidas, persistió taquicárdica y disneica, con cultivos persistentemente positivos. Se amplió cobertura antibiótica con Vancomicina y Rifampicina. También, se decide realizar toracotomía postero-lateral izquierda, en la cual se documentan tres abscesos pulmonares, uno de los cuales comunica a pleura y produce el neumotórax. Se drenan los abscesos y se realiza una ventana pericárdica. Se documenta además presencia de tejido fibrinoide en pericardio. Luego de la cirugía, la paciente cursa con franca mejoría de su condición cardiopulmonar, y eventualmente se documentan hemocultivos negativos por piógenos. Finalmente, la paciente reporta coxalgia derecha y, ante la sospecha de focos sépticos articulares, se le realiza ultrasonido de la articulación, el cual muestra escaso derrame articular tabicado en cadera derecha. Se realiza punción articular y se obtiene líquido claro, el cual no presentó bacterias en la tinción de Gram, por lo que no amerita intervención quirúrgica, y cuyo cultivo posteriormente resultó negativo. La paciente completó el tratamiento antibiótico, y se disminuyó paulatinamente la dosis

de esteroides. Se egresa con tratamiento de Espironolactona, Furosemida, Digoxina, Enalapril, Prednisona (25 mg/día), Hidroxicloroquina y Omeprazol. Se completa Cefalexina y Rifampicina orales por 2 semanas.

Dos años después de su diagnóstico, la paciente no recibió más dosis de Ciclofosfamida. Se ha mantenido con Hidroxicloroquina y Prednisona (5mg por día). No ha presentado reactivaciones ni otras complicaciones.

## DISCUSIÓN

### *Generalidades de LES en pediatría*

El lupus eritematoso sistémico LES en la población pediátrica (LESp) es una enfermedad crónica autoinmune multisistémica que resulta de la interacción de factores ambientales, hormonales y genéticos<sup>1</sup>. En niños, la presentación, evolución y hallazgos inmunológicos difieren levemente en los de adultos<sup>2,3</sup>

El LESp representa aproximadamente un 15-20% de los casos de LES, con una incidencia de 0.3 a 0.9 por 100.000 niños-año y una prevalencia de 3.3 a 8.8 por 100.000 niños (se reporta una mayor frecuencia en asiáticos, africanos, hispanos y nativos americanos). Es muy rara en menores de 5 años y usualmente inicia entre los 11 y 12 años (promedio 12.1 años). Su mortalidad ha disminuido notablemente en los últimos años, con una supervivencia a 5 años después del diagnóstico superior al 90%. Un 80% de los casos son mujeres<sup>4,2,5-7</sup>.

Con respecto a las manifestaciones clínicas, los niños con LES tienden a presentarse con cuadros más severos, con mayor afección orgánica y un curso clínico más agresivo que el LES en adultos. La principal causa de mortalidad en LESp es infección, ya sea asociada a la enfermedad de fondo o al tratamiento inmunosupresor<sup>2,5-7</sup>.

### Diagnóstico y hallazgos clínicos

La enfermedad es llamada la gran imitadora, y muchas veces su diagnóstico puede ser difícil; por ello es importante reconocer patrones de manifestaciones de la enfermedad. El diagnóstico de LES se basa en un espectro de

manifestaciones clínicas que ha sido agrupado en 11 criterios por el Colegio Americano de Reumatología (ACR). Presentar cuatro criterios o más hace el diagnóstico de LES con una especificidad del 95% y una sensibilidad del 75%<sup>5,8,9</sup>.

1. **Erupción malar:** Eritema fijo, plano o elevado, sobre las eminencias malares, que no suele afectar los surcos nasogenianos
2. **Erupción discoide:** Placas eritematosas elevadas, con descamación queratósica adherente y tapones foliculares; puede haber cicatrices atróficas en las lesiones más antiguas
3. **Fotosensibilidad:** Erupción cutánea a causa de una reacción inusual a la luz solar, referida por el paciente u observada por el médico
4. **Úlceras bucales:** Ulceración oral o nasofaríngea, usualmente indolora, observada por el médico
5. **Artritis:** Artritis no erosiva que afecta dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor a la palpación, tumefacción o derrame
6. **Serositis:**
  - a) Pleuritis: Historia de dolor pleurítico, frote auscultado por el médico o evidencia de derrame pleural
  - b) Pericarditis: documentada por electrocardiograma, frote o evidencia de derrame pericárdico
7. **Alteraciones renales**
  - a) Proteinuria persistente mayor a 0,5 g/día o 3+
  - b) Cilindros celulares
8. **Alteración neurológica**
  - a) Convulsiones: en ausencia de fármacos o trastornos metabólicos
  - b) Psicosis: en ausencia de fármacos o trastornos metabólicos
9. **Alteraciones hematológicas:**
  - a) Anemia hemolítica
  - b) Leucopenia < 4.000/mm<sup>3</sup> en 2 o más ocasiones
  - c) Linfopenia: < 1.500/mm<sup>3</sup> en 2 o más ocasiones
  - d) Trombocitopenia < 100.000/mm<sup>3</sup> en ausencia de fármacos que produzcan esta alteración
10. **Trastorno inmunológico**
  - a) Anticuerpo anti-DNA elevado
  - b) Anticuerpo anti-Smith positivo
  - c) Anticuerpos antifosfolipídicos:
    - Anticardiolipinas IgG/IgM
    - Anticoagulante lúpico
    - VDRL falso positivo, presente por lo menos 6 meses
11. **Anticuerpo antinuclear:** Un título anormal de ANA por inmunofluorescencia o análisis equivalente en cualquier momento y en ausencia de medicamentos relacionados con el síndrome de lupus de origen farmacológico.

**Tabla 1.** Criterios revisados del ACR para la clasificación del LES

La paciente que se presenta cumplió los siguientes criterios: 1) eritema malar, 2) fotosensibilidad, 3) úlceras orales, 4) artritis y 5) alteración hematológica (anemia, linfopenia y plaquetopenia); por tanto, se estableció el diagnóstico. Dado que el LES tiene tantas manifestaciones clínicas, a continuación se resumen las más importantes que presentó la paciente; sobre todo, se hace énfasis en el compromiso cardiaco y su diagnóstico diferencial con infección.

Suele presentarse de forma insidiosa y lentamente progresiva como una enfermedad crónica con exacerbaciones y remisiones, pero también, puede ser aguda y fatal<sup>10</sup>. Los síntomas constitucionales pueden ser fiebre, fatiga, anorexia, pérdida de peso, alopecia y artralgias. Son causados por la inflamación difusa y generalizada; podrían incluir también linfadenopatías y hepatoesplenomegalia<sup>5</sup>. La cefalea es el hallazgo neuropsiquiátrico más común, y puede ser difícil de controlar. Puede presentarse sola o en conjunto con otras manifestaciones de sistema nervioso central<sup>11</sup>.

La piel sin duda es uno de los órganos más afectados y uno de los hallazgos más evidentes. Entre las manifestaciones cutáneas se encuentran el eritema malar, lupus discoide, úlceras orales (usualmente en paladar duro), exantema vasculítico, fotosensibilidad, alopecia, lesiones discoides y fenómeno de Raynaud. El rash malar clásico se puede dar en 60-85% de los pacientes; se describe como eritematoso, elevado, no pruriginoso y no deja cicatriz: compromete el puente nasal, las mejillas y orejas, pero respeta los pliegues naso-labiales. Es fotosensible en más de un tercio de los pacientes<sup>2,3,5,11</sup>.

Las manifestaciones musculoesqueléticas incluyen artritis y mialgias. La artritis se presenta en 75% de los pacientes; usualmente es simétrica, no erosiva, muy dolorosa y compromete grandes y pequeñas articulaciones<sup>2</sup>.

Un 39% desarrollan alguna anomalía hematológica e incluyen trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, anomalías en las pruebas de coagulación, test de Coombs positivo y anticuerpos antifosfolípidos presentes. La leucopenia usualmente es secundaria a la linfopenia y es mucho menos frecuente encontrar neutropenia. Mientras que la linfopenia se asocia con enfermedad activa, la neutropenia se asocia más al tratamiento. La anemia puede presentarse como anemia de enfermedad crónica, hemolítica Coombs positiva o anemia por deficiencia de hierro<sup>5</sup>. En los pacientes pediátricos, la trombocitopenia autoinmune es la manifestación inicial hasta en un 15% de los casos, y puede preceder al inicio del LES hasta varios años. Se dice que un 20-30% de los pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática, que son ANA positivos evolucionarán a LES<sup>2</sup>.

El LES compromete, tanto el sistema nervioso central como el periférico. Las manifestaciones neuropsiquiátricas se dan en un 20-45% de los niños con LES y es la tercera causa de mortalidad más importante en esta población. Estas manifestaciones inician desde el primer año de enfermedad en un 75 a 80% de los pacientes y van desde disfunción cerebral global con parálisis y convulsiones, hasta síntomas leves y focales como cefaleas y pérdida de memoria, cefalea, desorden afectivo, cognitivo, psicosis y/o convulsiones. La presencia de anticoagulante lúpico se asocia a trombosis e infartos de sistema nervioso central<sup>2,5,12,13</sup>.

Las manifestaciones pulmonares van desde pleuritis, que es la manifestación más común, hasta neumonitis, neumonía, neumotórax, enfermedad intersticial difusa, hipertensión pulmonar y hemorragia pulmonar<sup>2</sup>.

A pesar de que nuestra paciente no presentó afección renal, esta representa la primera manifestación clínica de LES en niños en un 60-80% de los casos; pero además, determina el curso de la enfermedad y el pronóstico

del paciente. La nefritis lúpica (NL) requiere de biopsia renal para su clasificación y tratamiento óptimo. La NL tipo IV es la más común y la que más se asocia a enfermedad renal terminal y muerte; sin embargo, el pronóstico de la NL pediátrica ha mejorado notablemente en la última década <sup>2,14,15</sup>.

### **LES y manifestaciones cardiacas**

El espectro de manifestaciones cardíacas en LESp es muy similar al LES de adultos. La afección cardíaca es una causa importante de morbilidad y mortalidad en estos pacientes y presentan mucho más alto riesgo de enfermedad coronaria que los controles. Puede haber compromiso pericárdico, miocárdico, valvular y de las arterias coronarias. Hay anomalías cardíacas hasta en un 50% de los pacientes <sup>2,6,16,17</sup>.

La alteración valvular frecuentemente se asocia a presencia de anticuerpos antifosfolípido. Los soplos pueden deberse a anomalía valvular estructural o pueden ser funcionales por fiebre, taquipnea, taquicardia o cardiomegalia. El compromiso mitral es el más común con regurgitación de leve a moderada. El mejor diagnóstico se establece por ecocardiograma transesofágico, en el cual se evidenciaría engrosamiento de las valvas por lesión secundaria a valvulitis, que es un proceso de fibrosis posterior, vegetaciones valvulares y regurgitación. Puede haber estenosis valvular progresiva <sup>16</sup>.

La alteración pericárdica es la segunda lesión cardíaca más encontrada y es la que más frecuentemente presenta síntomas. El derrame pericárdico ocurre hasta en un 50% de los pacientes y se caracteriza por dolor substernal y frote pericárdico a la auscultación cardíaca. Puede acompañarse de serositis en otros sitios. El líquido es un exudado fibroso o un trasudado compuesto de anticuerpos antinucleares, células, niveles bajos de complemento y complejos inmunes. La concentración

de glucosa es normal y los niveles de proteínas son variables. El curso es benigno en la mayoría de pacientes, pero puede tornarse purulento en los pacientes inmunosupresos por el tratamiento. Los derrames grandes pueden ocasionar taponamiento cardíaco y pericarditis constrictiva, pero esto es raro <sup>11,16,18,19</sup>.

La miocarditis es poco común y generalmente asintomática. Se caracteriza por taquicardia al reposo desproporcionada con la temperatura corporal, anomalías electrocardiográficas en el segmento ST y la onda T y cardiomegalia. La cardiomegalia puede asociar síntomas de insuficiencia cardíaca, anomalías de conducción y arritmias. En el ecocardiograma pueden verse anomalías en la función sistólica y diastólica. En algunos casos, se asocia a anticuerpos anti-RNP y antígeno nuclear extraíble. La miocarditis aguda se acompaña de otras manifestaciones de LES agudo, principalmente de pericarditis <sup>16</sup>.

La enfermedad arterial coronaria puede llevar a infarto agudo al miocardio. Esta puede estar asociada con disfunción del endotelio vascular, hiperactividad plaquetaria, alteración en la fibrinólisis o a anticuerpos que producen oxidación de las LDL y hacen que estas se depositen en las placas de aterosclerosis. Los factores de riesgo para presentar enfermedad coronaria en los pacientes con LES son edad avanzada al diagnóstico, tratamiento prolongado con Prednisona, dislipidemia, elevación de la presión arterial y aumento del peso corporal. Además, los niveles plasmáticos elevados de homocisteína se asocian con riesgo de infarto agudo al miocardio y de trombosis arterial. Es básico que estos pacientes controlen su presión arterial y mantener los niveles de Prednisona en el mínimo, de modo que se logre mantener la enfermedad en remisión. Para esto puede complementarse el tratamiento con Hidroxicloroquina <sup>16</sup>.

La endocarditis verrucosa de Libman-Sacks se describió en 1924 y es poco común. Es típicamente asintomática y en algunos estudios se ha asociado con la presencia de anticuerpos antifosfolípido. Las verrucosidades son por acúmulo de inmunocomplejos, células mononucleares, cuerpos hematocilínicos, fibrina y trombos plaquetarios. Los fragmentos verrucosos pueden producir émbolos sistémicos, y se puede desarrollar una endocarditis infecciosa en las válvulas dañadas. Por eso en estos pacientes es mandatorio realizar un ecocardiograma, de preferencia transesofágico por su mayor sensibilidad y hemocultivos ante la presencia de fiebre, y se debe considerar profilaxis antibiótica si van a ser sometidos a algún procedimiento con riesgo de bacteremia, por ejemplo procedimientos dentales<sup>6,16,20,21</sup>.

La discusión importante en este caso es si la insuficiencia cardíaca fue compromiso del LES y se complicó con infección probablemente secundaria al uso de Ciclofosfamida o si fue puramente infeccioso, dado que de esto dependió el tratamiento. A pesar de las múltiples manifestaciones cardíacas del LES en este caso, impresiona que las complicaciones cardíacas son secundarias a infección.

### *Tratamiento*

En la variedad I de terapias antilúpicas debe abordarse al paciente de manera integral y personalizada, procurando elegir tratamientos que, al provocar mejoría y remisión de la enfermedad, causen el mínimo de inmunosupresión y toxicidad, tomando en cuenta principalmente que se trata de pacientes jóvenes y de una enfermedad crónica de tratamiento perpetuo. Los esteroides son una causa importante de morbilidad y mortalidad en el LE, pero continúan siendo parte integral del tratamiento por su rápido y dramático impacto en los brotes de LES y por su efectividad en

tratar afecciones potencialmente letales. Los antimaláricos son efectivos en manifestaciones más leves de LES y tienen como efectos adicionales el incrementar la densidad mineral ósea y mejorar el perfil lipídico. La ciclofosfamida es primera línea en afección mayor de órganos y ha demostrado disminuir la morbilidad y mortalidad en estos pacientes. Se ha introducido el micofenolato de mofetilo para tratar la nefritis lúpica y el rituximab ha sido utilizado en casos refractarios. El tracrólimus, un inhibidor de la calcineurina, también está siendo utilizado, y se recomienda como agente espaciador de esteroides y en LES sin nefropatía<sup>5,10,22</sup>.

## **CONCLUSIONES**

El LES es una enfermedad de múltiples caras, difícil de diagnosticar y aún más difícil de tratar. El LES pediátrico difiere levemente del adulto, principalmente en su presentación inicial más severa con mayor daño multiorgánico y curso clínico más agresivo. Los criterios para su diagnóstico son los mismos de la población adulta y sus manifestaciones clínicas también son similares. Las manifestaciones cardíacas son raras en general, pero similares en niños y en adultos y son causa importante de morbilidad y mortalidad en esta condición. El tratamiento del LES depende principalmente de sus manifestaciones clínicas y de los órganos afectados, tomando siempre en cuenta los efectos adversos de los fármacos utilizados, tratando de evitar principalmente la inmunosupresión y la toxicidad asociada con su uso. A pesar de que el pronóstico del LESp ha mejorado en los últimos años, la enfermedad continúa siendo de manejo difícil, especialmente en niños con poca respuesta al tratamiento o resistentes a él, ya que tienen altas posibilidades de complicaciones serias.

## Referencias

1. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2011 Nov 21;365(22):2110–21.
2. Stichweh, Pascual. Systemic lupus erythematosus in children. *Anales Pediátricos (Barcelona)*. 2005 Oct 10;63(4):319–27.
3. Klein-Gitelman M, A R, Silverman ED. Systemic lupus erythematosus in childhood. *Rheumatologic Diseases Clinics of North America*. 2002 Sep 3;28:561–77.
4. Kamphuis S, Silverman ED. Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Nature Publishing Group*. 2010 Sep;6(9):538–46.
5. Levy DM, Kamphuis S. Systemic Lupus Erythematosus in Children and Adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 2012 Apr;59(2):345–64.
6. Günel N, Kara N, Akkök N, Cakar N, Kahramanyol O, Akalin N. Cardiac abnormalities in children with systemic lupus erythematosus. *Turk J Pediatr*. 2003;45(4):301–5.
7. Gulay CB, Dans LF. Clinical presentations and outcomes of Filipino juvenile systemic lupus erythematosus. *Pediatric rheumatology online journal*. 2011;9:7.
8. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997 Sep;40(9):1725.
9. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982 Nov;25(11):1271–7.
10. Habibi S, Saleem MA, Ramanan AV. Juvenile systemic lupus erythematosus: review of clinical features and management. *Indian Pediatrics*. 2011 Nov 11;48(11):879–87.
11. Benseler SM, Silverman ED. Systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2007 Aug 1;33(3):471–98, vi.
12. Bertsias G, Ioannidis J, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(2):195.
13. Barile-Fabris L. Controlled clinical trial of IV cyclophosphamide versus IV methylprednisolone in severe neurological manifestations in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2005 Apr 1;64(4):620–5.
14. Kazrya I, Pilkington C, Marks S, Tullus K. Mycophenolate mofetil treatment in children and adolescents with lupus. *Arch Dis Child*. 2010;95(12):1059.
15. Touma Z, Gladman DD, Urowitz MB, Beyene J, Uleryk EM, Shah PS. Mycophenolate mofetil for induction treatment of lupus nephritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol*. 2011 Jan;38(1):69–78.
16. Schanberg LE, Sandborg C, Barnhart HX, Ardoin SP, Yow E, Evans GW, et al. Premature atherosclerosis in pediatric systemic lupus erythematosus: risk factors for increased carotid intima-media thickness in the atherosclerosis prevention in pediatric lupus erythematosus cohort. *Arthritis Rheum*. 2009 Apr 30;60(5):1496–507.
17. Font J, Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Nardi N, Ibañez A, Suarez B, et al. Association of mannose-binding lectin gene polymorphisms with antiphospholipid syndrome, cardiovascular disease and chronic damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(1):76–80.
18. Moder KG, Miller TD, Tazelaar HD. Cardiac Involvement in systemic lupus erythematosus. *Mayo Clinic Proceedings [Internet]*. 1999;74(3):275–84. Available from: [http://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(11\)63865-2/fulltext](http://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(11)63865-2/fulltext)
19. Benseler SM, Silverman ED. Systemic lupus erythematosus. *Pediatr Clin North Am [Internet]*. 2005 Mar 31;52(2):443–67, vi.
20. Millar BC, Moore JE. Emerging issues in infective endocarditis. *Emerg Infect Dis*. 2004 May 31;10(6):1110–6.
21. Westphal N, Plicht B, Naber C. Infective endocarditis—prophylaxis, diagnostic criteria, and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2009 Jun 30;106(28-29):481–9.
22. Mina R, Scheven Von E, Ardoin SP, Eberhard BA, Punaro M, Ilowite N, et al. Consensus treatment plans for induction therapy of newly diagnosed proliferative lupus nephritis in juvenile systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res*. 2012 Feb 28;64(3):375–83.



## 4. Primer Consenso Multidisciplinario Centroamericano de Enfermedad de Alzheimer y demencias asociadas, (COMCAEDA). Propuesta de Plan Regional Centroamericano de Alzheimer

**Autores:** Román-Garita Norbel, MD<sup>13,14</sup>; Alpízar-Quesada Carlos, MD<sup>1,4</sup>; Boza Carolina, MD<sup>4</sup>, Garro-López Jorge, MD<sup>4</sup>; Mora Jenny<sup>4</sup>, Avendaño-Hernández Josué, MD<sup>23</sup>; Palencia-Pineda Mainor, MD<sup>23</sup>; Dubón-Estrada Erick, MD<sup>13, 23</sup>; Hesse-Joya Heike, MD<sup>5,24</sup>; Napky-Osorio Claudia, MD<sup>6</sup>; Paiz-Seller María Esther, MD<sup>7,26</sup>; Aguilar-Chiu Aquiles; MD<sup>9,27</sup>; Triana-Bernal Ernesto, MD<sup>2,27</sup>; López-Contreras Ricardo, MD<sup>12,22</sup>. Corrales Daisy, MD<sup>15</sup>, Jesurum Raymond, MD<sup>16</sup>, Quesada Mauricio, MD<sup>17</sup>, Monge Carolina, MD<sup>18</sup>, Rodríguez Virginia, MD<sup>18</sup>, Subirós Carla, MD<sup>19</sup>, Brereton Pamela<sup>20</sup>, Belle Ermine, MD<sup>20</sup>, Matroos Glenn, MD<sup>21</sup>, Clementina Haydee<sup>21</sup>, Baboolal Nellen, MD<sup>2</sup>, Voss Marta<sup>22</sup>, Castillo Jose<sup>24</sup>, Amador Claudia, MD<sup>24,25</sup>, Del Palacio Luis, MD<sup>26</sup>, Fletcher Josefina, MD<sup>27</sup>, Sanjur Vielka, MD<sup>27</sup>, De Triana Diana<sup>27</sup>

**Afiliación:** 1. Hospital CIMA San José, Costa Rica. 2. Clínica Particular. 3. Hospital México, Caja Costarricense de Seguro Social. 4. Asociación Costarricense de Alzheimer. 5. Hospital Honduras Medical Center, Tegucigalpa, Honduras. 6. Hospital del Valle, San Pedro Sula, Honduras. 7. Hospital de Atención Psicosocial "José Dolores Fletes", Managua, Nicaragua. 8. Clínica Salazar, Managua Nicaragua. 9. Caja de Seguro Social, Panamá. 10. Clínica Abreu, Santo Domingo, República Dominicana. 11. Hospital Nacional Zacamil Dr. Juan José Fernández, San Salvador, El Salvador. 12. Instituto Salvadoreño de Seguridad Social, San Salvador, El Salvador. 13. Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense de Seguro Social, Costa Rica. 14. Presidente, COMCAEDA. 15. Ministerio de Salud Costa Rica. 16. Alzheimer's Disease International. 17. Hospital San Rafael de Alajuela, Caja Costarricense de Seguro Social. 18. Hospital de San Carlos, Caja Costarricense de Seguro Social. 19. Hospital Nacional Psiquiátrico, Caja Costarricense de Seguro

ro Social. 20. Asociación de Alzheimer de Barbados. 21. Fundación de Alzheimer Curacao. 22. Asociación de Familiares de Alzheimer de El Salvador. 23. Asociación Ermita, Alzheimer Guatemala. 24. Asociación Hondureña de Alzheimer. 25. Hospital Escuela Universitaria, Honduras. 26. Fundación Alzheimer de Nicaragua. 27. Asociación de Familiares de pacientes con enfermedad de Alzheimer y demencias asociadas.

**Email:** drnorbelroman@racsa.co.cr

### Introducción

COMCAEDA es la Confederación Multidisciplinaria Centroamericana de Enfermedad de Alzheimer (EA) y Demencias Asociadas; fue creada en febrero del 2013, en Granada, Nicaragua, con el fin de representar, a nivel regional, la unión de las asociaciones y de los expertos médicos en la Enfermedad de Alzheimer. Tiene como objetivos:

1. Educar a la población y concientizarla sobre esta pandemia.
2. Brindar soporte, educar y facilitar, a los cuidadores y familiares, herramientas para mejorar su calidad de vida y la de los pacientes.
3. Maximizar los recursos para fortalecer una entidad regional que represente y dé apoyo a las asociaciones de pacientes y cuidadores.

4. Integrar un equipo multidisciplinario de asociaciones de cuidadores, enfermeras, técnicos en salud, médicos expertos, líderes de opinión. sobre esta enfermedad, para lograr un protocolo de abordaje estandarizado a nivel regional.

5. Educar de una manera integral a los médicos de atención primaria para que diagnostiquen, intervengan y traten tempranamente esta enfermedad.

Existen alrededor de 82 asociaciones de cuidadores, familiares y pacientes con EA en el mundo. COMCAEDA es ahora una entidad regional que representa a Centroamérica dentro de la AIB. (Alzheimer Iberoamérica)

### Estado actual

De acuerdo con el informe mundial de Alzheimer, para el año 2010, el número de personas con Alzheimer era de 35.6 millones. La ADI estimó que en Centroamérica, para el año 2050, el número de casos nuevos con EA crecerá en un 435%, llegando a la cifra de 6,37 millones de pacientes. Al día de hoy, no se cuenta con datos de investigación científica que indiquen la prevalencia e incidencia de la EA en cada país de la región. En regiones como la nuestra, un 90% de los casos no se diagnostican en forma temprana y, por tanto, el abordaje terapéutico es tardío. De acuerdo con el Reporte Mundial de Alzheimer, publicado por ADI (2010), a nivel mundial, el costo económico de la demencia se ha estimado en 60,4000 millones dólares. Los costos totales anuales por persona con demencia han sido calculados en 1,521 dólares en un país de bajos ingresos, aumentando a 4.588 dólares en los países de ingreso medio, y 17,964 dólares en los países de ingresos altos.

Los costos indirectos relacionados a la carga de morbilidad que representa para el cuidador (ansiedad, depresión, hipertensión arterial, ausentismo laboral, pérdida de ingresos

económicos, etc.) significan un costo adicional impredecible. Se sabe que cerca del 80% de las personas enfermas son atendidas en el hogar por su familia.

Si bien solo el 38% de las personas con demencia viven en países de ingresos altos, el 72% de los costos se derivan de estas regiones. El cuidado informal (familiar) es el cuidado más importante en países de escasos recursos, donde hay pocos servicios de salud formal o de atención social disponibles. El cuidado informal representa el 56% de los costos en países de bajos ingresos, el 42% en países de ingresos medios, y solo el 31% en los de alto ingreso.

El apoyo y la orientación a los cuidadores, deriva en un nivel de atención sustentable para los gobiernos y permite manejar mejores presupuestos, dirigidos a brindar tratamientos farmacológicos a la gran mayoría de los pacientes con EA.

Es importante para las autoridades de salud acercarse a las asociaciones de Alzheimer de cada país para lograr, en conjunto, un plan nacional de Alzheimer que implique la creación de un programa de atención e implementación de los centros de memoria. El principal beneficio en la sinergia con las asociaciones de Alzheimer, sería brindar apoyo a los médicos para el soporte a cuidadores y familiares, así como fortalecer las redes de apoyo comunitario. La distribución geográfica y económica de la población es uno de los retos principales, en cuanto al acceso a este servicio.

Los retos financieros para poder implementar proyectos y actividades son grandes, por lo que consideramos necesario la implementación de acciones con recursos existentes inicialmente. Es prioritario dar a conocer de forma pública a las asociaciones de Alzheimer, con el fin de lograr un cambio en el diagnóstico y tratamiento temprano, así como todos los factores asociados.

Es importante la función de los centros de memoria para la identificación del Alzheimer. Centroamérica ahora forma parte del grupo 10-66, para promover e impulsar la investigación científica, sobre la prevalencia e impacto de la enfermedad en nuestra región. A pesar de los incipientes esfuerzos, en nuestra región no hay suficientes especialistas para identificar a la mayoría de los pacientes con EA.

Los centros de memoria son una unidad de registro, un equipo interdisciplinario para tener un mejor diagnóstico de los pacientes mayores de 55 años. Entre las metas de los centros de memoria, se encuentran mejorar la calidad y eficacia del diagnóstico, unificar procedimientos, aumentar la efectividad en el seguimiento y contar con una unidad de registro.

En la valoración deben participar diversas profesionales, tales como médicos, psicólogos, enfermeras y otros afines. Cada una de las áreas cumple diferentes funciones. La psicóloga realiza la entrevista clínica, la batería neuropsicológica, la valoración del estado de ánimo y neuroconductual. El médico se encarga de la historia clínica, la exploración neurológica, la terapia física, trabajo social, la revisión de exámenes y del expediente general del paciente. Se recomienda, además, incluir a expertos en terapia física, trabajo social y otras disciplinas.

Los filtros que permiten identificar al paciente que se debe atender dentro de un centro de memoria son pérdida de memoria, cambios conductuales, información corroborada por un informante, que se le haya realizado un tamizaje previo y que no exista evidencia de otras causas.

El cuidador se convierte en el segundo paciente. El síndrome del cuidador quemado es complejo; afecta física, emocional y social-

mente a los cuidadores de un enfermo con algún tipo de demencia. En las relaciones entre el paciente y el cuidador, se presentan diversas variables: en el ámbito social, el aislamiento del cuidador es significativo. En el aspecto personal, se ven afectadas la salud física y mental del cuidador, así como su estabilidad financiera. Esto termina afectando a la familia entera, y cambiando su dinámica relacional.

## **Conclusiones de la Encuesta de**

### **Recursos Disponibles de COMCAEDA**

- La primera campaña regional de concientización implementada el 21 de septiembre de 2013, para el Día Mundial de Alzheimer, ayudó a crear conciencia sobre la enfermedad en la población general, y en los médicos facilitó fortalecer la importancia de un diagnóstico y tratamiento temprano. Permitted dar a conocer a COMCAEDA como organización. El 60% de los encuestados calificó todas estas acciones como excelentes.
- Se identificaron la educación, soporte económico y apoyo en el cuidado, como las tres necesidades más importantes a resolver de forma prioritaria en los cuidadores.
- A pesar de los recientes esfuerzos de concientización y de educación a la población, el 60% de los encuestados evalúa el grado de conocimiento sobre la EA en sus países como incipiente.
- Aunque el 80% de las asociaciones de Alzheimer de la región ha tenido contacto con los tomadores de decisiones, en cuanto a tratamiento, apoyo, abordaje y diagnóstico, la mitad de ellos considera no haber logrado transmitir la urgencia de priorización en la agenda del gobierno. Además, califican de ineficiente el apoyo brindado, por parte de las instituciones del Estado, a las personas con demencias y sus cuidadores.

## Elaboración de un Plan Nacional

No existe al día de hoy un Plan Regional de Alzheimer estructurado y acorde a las grandes necesidades de acción política y de atención a los cuidadores.

Costa Rica dio el primer paso, como país, presentando un plan nacional al Ministerio de Salud. Dicho Ministerio llevó, a su vez, ante autoridades de la OPS, una propuesta para declarar como "prioridad" de la región el tema de las demencias en el ámbito de salud mental y se requieren votos para ratificar esta propuesta.

Siendo coherentes con los compromisos acordados en el I COMCAEDA, de fortalecer todos aquellos acuerdos que tiendan a garantizar un manejo integral del paciente y su cuidador, en esta segunda reunión de COMCAEDA, acontecida en San José de Costa Rica, y con la presencia de todos los países representados, invitados especiales, médicos y asociaciones, consideramos actuar en las siguientes prioridades:

1. Creación de planes de políticas gubernamentales.
2. Enfoque en la sensibilización.
3. Caracterizar la epidemiología de la Enfermedad de Alzheimer
4. Establecer normas y procedimientos para promover el diagnóstico precoz y tratamiento.
5. Crear una política de soporte a cuidadores.
6. Acceso continuo al tratamiento farmacológico y no farmacológico del paciente y su cuidador.

7. Utilización de recursos socio-sanitarios públicos y privados ya existentes, de la atención integral del paciente y el cuidador.
8. Presupuesto de asistencia familiar.
9. Apoyo de las asociaciones de cuidadores y familiares.
10. Creación de centros de memoria.

Los anteriores puntos serán considerados dentro del Plan Nacional de Alzheimer de cada país, para ser presentado ante los respectivos gobiernos, como parte de los esfuerzos globales estimulados e impulsados por la "Alzheimer's Disease International".

Este consenso fue firmado por todos los participantes el día 08 de febrero de 2014.



## 5. Comentemos cómo se descubren los nuevos medicamentos

**Autor:** **Bustos-Montero Daniel, MD<sup>1, 2</sup>**

**Afiliación:** **1. Gerente Médico Franquicia Cardio-metabólica Pfizer América Central y Caribe. 2. Profesor Asociado, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Latina de Costa Rica**

**Email:** **daniel.bustos@pfizer.com**

Todos los días, millones de personas alrededor del mundo toman un medicamento para una condición en particular. Miles de médicos prescriben estos medicamentos confiando en la evidencia científica que se publica en las diferentes revistas a las que se tiene acceso.

Pero, ¿cómo se producen los medicamentos? ¿Qué proceso se debe seguir para poner al alcance de los profesionales de la salud y de los pacientes, medicamentos que hayan probado su eficacia en determinada patología y sean seguras para el ser humano?

En las últimas décadas, la inversión para generar nuevos medicamentos ha aumentado significativamente; sin embargo, el número anual de medicamentos verdaderamente innovadores no ha crecido al mismo ritmo. De hecho, un análisis reciente indicó que, sin una mejora en la investigación y desarrollo (R&D) de nuevas drogas, la industria farmacéutica no podrá soportar una innovación significativa para reemplazar las pérdidas que ha dejado la pérdida de patente de aquellos productos exitosos.<sup>1</sup>

Paul et al, en su artículo *How to improve R&D productivity: pharmaceutical industry's grand challenge*<sup>2</sup> considera la productividad de nuevos medicamentos en sus dimensiones de eficiencia y efectividad, bajo los siguientes conceptos:

**Eficiencia:** Habilidad para traducir la innovación (ideas, inversión y esfuerzo) en un resultado definido (como una pieza angular que representa la resolución de una necesidad no satisfecha).

**Efectividad:** Habilidad de producir resultados con las cualidades deseadas.

Uno de los principales parámetros de efectividad es la probabilidad de éxito técnico; si se logra aumentar esta probabilidad de éxito, disminuyendo el desgaste, para cualquier droga potencial, o idealmente, un nuevo portafolio de potenciales drogas, la productividad aumentará proporcionalmente.

Por otro lado, se sugiere que la selección de la meta puede ser uno de los determinantes más importantes de desgaste y de productividad de R&D en general.<sup>2</sup>

A partir de la década de los noventa, el descubrimiento de nuevas drogas se ha enfocado en los datos genómicos, típicamente en proteínas que parecen tener un rol protagónico en la patogénesis de una enfermedad<sup>3,5</sup>. Se definen así dos caminos claramente identificados:

1. La modificación de una actividad meta, que provee una base racional para el descubrimiento de nuevos medicamentos.-
2. El abordaje centrado en el objetivo terapéutico que provee una hipótesis biológica específica para ser probada y un punto de inicio para la identificación de moléculas que puedan lograrlo.

miento de nuevas drogas. De hecho, antes de la introducción de este enfoque, el desarrollo de medicamentos se basaba en los ensayos fenotípicos, a menudo con un conocimiento limitado de los mecanismos moleculares de la enfermedad. A pesar de que la industria farmacéutica fue exitosa en el descubrimiento y desarrollo de nuevas medicinas innovadoras, se ha sugerido que el uso más limitado de los tamizajes fenotípicos en los años recientes ha contribuido con la carencia actual de éxito en R&D.<sup>1,6,7</sup>

Sin embargo, independientemente del poder que tienen estas herramientas para identificar una droga potencial, la productividad de R&D sigue siendo un reto crucial para la industria farmacéutica, la cual se pregunta sobre las posibles limitaciones de un abordaje centrado en el objetivo para el descubri-

Cada uno de estos dos abordajes (tamizaje enfocado en el objetivo terapéutico y tamizaje fenotípico) tiene sus ventajas y desventajas, las cuales se muestran en la Tabla 1.

Abordaje	Ventajas	Desventajas
Enfocado en el objetivo terapéutico	<p>Habilidad para aplicar el conocimiento molecular y químico para investigar una hipótesis molecular específica.</p> <p>Habilidad para aplicar tanto estrategias de tamizaje de moléculas pequeñas como de un abordaje biológico.</p>	La solución de una hipótesis molecular específica puede no ser relevante para la patogénesis de una enfermedad o no proveer un índice terapéutico suficiente.
Tamizaje fenotípico	<p>Los ensayos no requieren un conocimiento previo del mecanismo molecular de acción.</p> <p>La actividad encontrada en estos ensayos puede ser trasladada, efectivamente, al impacto terapéutico en un enfermedad dada</p>	El reto de optimizar las propiedades moleculares de una droga potencial sin contar con los parámetros de diseño que provee el conocimiento previo del mecanismo molecular de acción.

Tabla 1. Ventajas y desventajas de los enfoques para el descubrimiento de nuevos medicamentos.

<b>Mecanismo molecular de acción (MMOA)</b>	
Se define como la interacción entre una droga y su objetivo, creando una respuesta específica. Estas interacciones moleculares específicas unen la estructura con la función, de modo tal que provee una respuesta terapéuticamente eficaz y segura. En este contexto, se debe diferenciar del mecanismo de acción (MOA) que se encarga de describir el mecanismo en el contexto de la respuesta fisiológica.	
<b>Mecanismos cinéticos</b>  Cinética lenta, unión en equilibrio	La respuesta farmacológica de la droga es guiada principalmente por una cinética de unión y un periodo de residencia en el objetivo.
<b>Mecanismos conformacionales</b>  Inhibición no competitiva y/o antagonismo, agonismo, agonismo parcial, modulador alostérico	La unión de la droga con su objetivo involucra un cambio en la conformación de dicho objetivo, desencadenando la respuesta.
<b>Mecanismos Redox</b>	Redox es la abreviatura para las reacciones de reducción-oxidación en la que la respuesta farmacológica a la droga es una consecuencia de la transferencia de electrones entre la droga y el objetivo terapéutico.

Tabla 2. Mecanismo molecular de acción y sus tipos. Adaptado de Swinney DC, Anthony J Drug Discovery 2011; 10:507-519.

En esta línea de ideas, resulta fundamental entender el concepto de mecanismo molecular de acción (MMOA, por sus siglas en inglés).

### **Nuevas entidades moleculares (NME, por sus siglas en inglés)**

Una nueva entidad molecular se define como un medicamento que contiene un ingrediente activo que no ha sido previamente aprobado para su comercialización, de ninguna forma, en los Estados Unidos de América.

En la última década (1999-2008), la Administración de Drogas y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos de América aprobó 183 drogas de molécula pequeña, 20 agentes de imagen y 56 biológicos terapéuticos nuevos, para un total de 259 agentes. De los anteriores, 75 drogas se identificaron como *primeros en su clase (first-in class)* o con un novedoso mecanismo molecular de acción, correspondiente a un 28% del total de nuevas entidades moleculares; 164 drogas se clasificaron como *seguidores (followers)* y 20 como agentes de imagen. (Tabla 3)<sup>8</sup>

Druga (nombre comercial; compañía)	Area Terapéutica	Tipo de objetivo	Mecanismo molecular de acción
Discovered through phenotypic screening			
Aripiprazole (Abilify; Bristol-Myers Squibb/Otsuka Pharmaceutical)	SNC	Receptor	Conformacional/agonista parcial
Azacitidine (Vidaza; Celgene/Pfizer)	Cáncer	Enzima	Inhibición irreversible
Caspofungin (Cancidas; Merck)	Enfermedad infecciosa	Enzima	Agonista no competitivo
Cilostazol (Pletal; Otsuka)	Cardiovascular	Enzima	inhibición
Cinacalcet (Sensipar; Amgen)	Metabólico	Receptor	Activador alostérico
Daptomycin (Cubicin; Cubist)	Enfermedad infecciosa	NA(daña la membrana bacteriana)	Desconocido
Docosanol (Abreva; Avanir Pharmaceuticals)	Enfermedad infecciosa	Desconocido	Desconocido
Ezetimibe (Zetia; Merck)	Cardiovascular	Transporter	Cinética lenta de unión
Fulvestrant (Faslodex; AstraZeneca)	Cáncer	Receptor	Degradación
Levetiracetam (Keppra; UCB Pharma)	SNC	Desconocido	Desconocido
Linezolid (Zyvox; Pfizer)	Enfermedad infecciosa	Enzima	Conformacional
Lubiprostone (Amitiza; Sucampo Pharmaceuticals)	Gastrointestinal	Desconocido	Desconocido
Memantine (Namenda; Forest)	SNC	Receptor	No competitiva y cinética rápida de unión
Miglustat (Zavesca; Actelion)	Enfermedades raras	Enzima	Inhibición reversible
Nateglinide (Fastic; Novartis/Astellas)	Metabólico	Desconocido	Cinética rápida de unión
Nelarabine (Arranon; GlaxoSmithKline)	Cáncer	ADN (análogo nucleósido)	Terminación de la cadena nucleótida
Nitazoxanide (Alinia; Roche)	Enfermedad infecciosa	Enzima	Irreversible y redox
Nitisinone (Orfadin; Syngenta)	Enfermedades raras	Enzima	Irreversible
Pemirolast (Alamast; Senten)	Modulación inmunológica	Desconocido	Desconocido
Ranolazine (Ranexa; Gilead)	Cardiovascular	Desconocido	Desconocido
Retapamulin (Altabax; GlaxoSmithKline)	Enfermedad infecciosa	Enzima	Activador alostérico
Rufinamide (Inovelon; Novartis)	SNC	Desconocido	Desconocido
Sinecatechins (Veregen; Medigene)	Enfermedad infecciosa	Desconocido	Desconocido
Sirolimus (Rapamune; Pfizer)	Modulación inmunológica	Enzima	Conformacional/inhibición
Varenicline (Chantix; Pfizer)	SNC	Canal de iones	Conformacional/agonista parcial
Vorinostat (Zolinza; Merck)	Cáncer	Enzima	Cinética de Equilibrio
Ziconotide (Prialt; Elan Pharmaceuticals)	Dolor y/o SNC	Canal de iones	Cinética de Equilibrio
Zonisamide (Excegran; Dainippon Pharmaceuticals)	SNC	Desconocido	Desconocido
Discovered through target-based screening			
Aliskiren (Tekturna; Novartis)	Cardiovascular	Enzima	Unión de equilibrio
Aprepitant (Emend; Merck)	Gastrointestinal	Receptor	Cinética lenta de unión
Bortezomib (Velcade; Millenium Pharmaceuticals)	Cáncer	Enzima	Unión de equilibrio
Bosentan (Tracleer; Actelion)	Cardiovascular	Receptor	Unión de equilibrio
Conivaptan (Vaprisol; Astellas Pharma)	Metabólico	Receptor	Unión de equilibrio
Eltrombopag (Promacta; GlaxoSmithKline)	Immune	Receptor	Agonista no competitivo
Gefitinib (Iressa; AstraZeneca)	Cáncer	Enzima	Estabiliza la conformación inactiva

Tabla 3. Nuevas entidades moleculares primeras en su clase aprobadas por el FDA: 1999-2008. Adaptado de Swinney DC, Anthony J Drug Discovery 2011; 10:507-519.

Tabla 3 continuación.

Droga (nombre comercial; compañía)	Area Terapéutica	Tipo de objetivo	Mecanismo molecular de acción
Imatinib (Gleevec; Novartis)	Cancer	Enzima	Estabiliza la conformación inactiva
Maraviroc (Celsentri; Pfizer)	Enfermedad infecciosa	Receptor	Conformacional y/o allostérico
Mifepristone (Mifeprex; Aventis Pharma)	Reproductiva	Receptor	Antagonista Conformacional
Orlistat (Xenical; Roche)	Metabólica	Enzima	Irreversible
Raltegravir (Isentress; Merck)	Enfermedad infecciosa	Enzima	Traps conformational state
Ramelteon (Rozerem; Takeda Pharmaceuticals)	CNS	Receptor	Unión de equilibrio
Sitagliptin (Januvia; Merck)	Metabolic	Enzima	Unión de equilibrio
Sorafenib (Nexavar; Bayer)	Cáncer	Enzima	Conformation state-specific inhibition
Sunitinib (Sutent; Pfizer)	Cáncer	Enzima	Conformation state-specific inhibition
Zanamivir (Relenza; GlaxoSmithKline)	Enfermedad infecciosa	Enzima	Unión de equilibrio
Discovered based on natural substrate or natural substance			
Acamprosate (Campral; Merck)	CNS	canal de iones	Modulador conformacional del canal
Aminolevulinic acid (Levulan; Berlex)	Dermatology	NA (fotosensibilizador)	Redox
Fondaparinux (Arixtra; Sanofi)	Cardiovascular	Enzima	Irreversible
Sapropterin (Kuvan; BioMarin)	Enfermedades raras	Enzima	Cofactor
Verteporfin (Visudyne; QLT)	Ocular	NA (fotoreacción)	Redox

CNS, central nervous system; FDA, US Food and Drug Administration; NA, not applicable.

### **Estrategias de descubrimiento utilizadas para identificar medicinas primeras en su clase**

En el artículo Swinney DC, Anthony J Drug Discovery 2011; 10:507-519, de las 75 drogas categorizadas como primeras en su clase, se identificaron 4 estrategias para su descubrimiento (Figura 1):

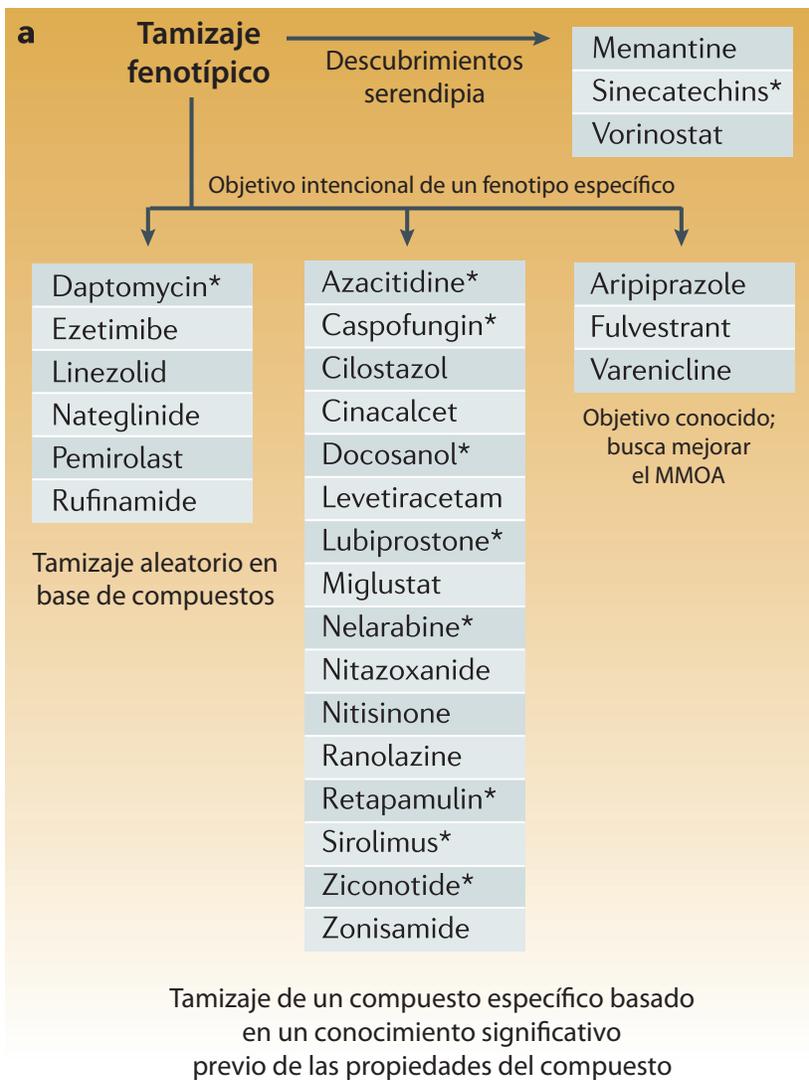
- Tamizaje fenotípico
- Abordaje enfocado en el objetivo terapéutico
- Versión sintética de sustancias naturales o derivados muy similares
- Productos biológicos

### **Conclusión**

De los datos anteriores, se desprende el requerimiento de seguir invirtiendo en la generación de nuevas entidades moleculares que puedan solucionar aquellas necesidades no satisfechas en salud. Es claro que se trata de procesos sumamente complejos que precisan de una buena formación de profesionales para su ejecución y de recursos, tanto económicos como tecnológicos.

Es claro que la salud es un pilar fundamental en el desarrollo social de una nación y no puede haber salud si no existe investigación. Es aquí donde se debe hacer un llamado a las autoridades sanitarias de las naciones a incrementar la inversión en actividades destinadas a R&D y que, poco a poco, se pueda superar 1.0% del producto interno bruto para la promoción de estas actividades.

Los países que han logrado superar ese porcentaje, son hoy considerados países del primer mundo.



- c Versión sintética de sustancias naturales**
- Acamprosate\*
  - Aminolevulinic acid\*
  - Fondaparinux\*
  - Sapropterin\*
  - Verteporfin\*

- d Biológicos**
- Abatacept
  - Agalsidase-β
  - Alefacept
  - Alemtuzumab
  - Alglucosidase alfa
  - Anakinra
  - Bevacizumab
  - Cetuximab
  - Denileukin
  - Drotrecogin-α
  - Eculizumab
  - Efalizumab<sup>‡</sup>
  - Enfuvirtide<sup>§</sup>
  - Exenatide
  - Galsulfase
  - Gemtuzumab<sup>‡</sup>
  - Idursulfase
  - Laronidase
  - Natalizumab
  - Omalizumab
  - Palifermin
  - Pegvisomant<sup>§</sup>
  - Pramlintide
  - Rasburicase
  - Romiplostim

Figura 1. Estrategias de descubrimiento de drogas primeras en su clase.  
Adaptado de Swinney DC, Anthony J Drug Discovery 2011; 10:507-519.

## Referencias

1. Swinney DC, Anthony J. How were new medicines discovered? *Drug Discovery* 2011; 10: 507-519.
2. Paul SM et al. How to improve R&D productivity: pharmaceutical industry's grand challenge. *Nature Reviews Drug Discov* 2010; 9:203-214.
3. Lindsay, M. A. Target discovery. *Nature Rev. Drug Discov.* 2, 831–838 (2003).
4. Imming, P., Sinning, C. & Meyer A. Drugs, their targets and the nature and number of drug targets. *Nature Rev. Drug Discov.* 5, 821–834 (2006).
5. Overington, J. P., Al-Lazikani, B. & Hopkins, A. L. How many drug targets are there?
6. Williams M. Systems and integrative biology as alternative guises for pharmacology: prime time for an iPharma concept? *Biochem. Pharmacol* 2005; 70:1707-1716.
7. Flordellis CS et al. Rethinking target discovery in polygenic diseases. *Curr Top Med Chem* 2006; 6:1791-1798.
8. Drugs@FDA disponible en <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda>



## Eventos Recomendados

2014 ESC Congreso Europeo de Cardiología  
30 agosto – 03 setiembre 2014  
Barcelona, España

III Congreso Internacional de Cardiología Ca-  
pítulo Norte  
11-14 setiembre 2014  
La Romana, República Dominicana

2da Conferencia Anual en Farmacología y  
Sociedades Farmacéuticas (PHARMA) 2014.  
27-28 octubre 2014  
Londres, Gran Bretaña

2014 ESMO Congreso  
26 – 30 setiembre 2014  
Madrid, España

2014 Advancing Ethical Research Conference  
5-7 diciembre 2014  
Baltimore, Maryland, Estados Unidos de Amé-  
rica

2014 How to become a cardiovascular inves-  
tigator  
05-06 diciembre 2014  
Washington D.C, Estados Unidos de América



## Lecturas de Interés

World Health Organization. Noncommuni-  
cable Diseases: Country Profiles 2014. ISBN  
978 92 4 1507 50 9. WHO Press. 2014.  
Disponible en [www.who.int](http://www.who.int)

Xue J et al. Goal setting and knowledge ge-  
neration through health policy and systems  
research in low and middle-income countries.  
Health Res Policy Syst 2014. Epub ahead of  
print.

Bogart WA. Law as a tool in “The War on  
Obesity”: Useful interventions, maybe, but,  
first, What’s the problem? J Law Med Ethics  
2013 Spring; 41(1):28-41.

Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P et al. On be-  
half of the American Heart Association Exer-  
cise, Cardiac Rehabilitation and Prevention  
Committee of the Council on Clinical Cardiolo-  
gy, Council on Nutrition, Physical Activity and  
Metabolism, Council on Cardiovascular and  
Stroke Nursing and Council on Epidemiology  
and Prevention. Exercise standards for tes-  
ting and training: A scientific statement from  
the American Heart Association. Circulation  
2013; 128: 873-934

Dyrbye LN, Sotile W, Boone Sonja et al. A  
survey of U.S. physicians and their partners  
regarding the impact of Work-Home Conflict.  
J Gen Intern Med 2013 Sept 17. Epub ahead  
of print.

Moat KA, Lavis J, Wilson MG et al. Twelve  
myths about systematic reviews for health  
system policymaking rebutted. J Health Services  
Research & Policy. 2013; 18: 44-50.



# Instrucciones para el Autor

*Los manuscritos que se sometan a consideración para ser publicados en esta revista, deberán ajustarse a las consideraciones éticas y a los criterios técnicos establecidos en los "Requisitos uniformes para manuscritos sometidos a revistas biomédicas" desarrollados por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas.*

Los manuscritos que se sometan a consideración para ser publicados en esta revista, deberán ajustarse a las consideraciones éticas y a los criterios técnicos establecidos en los "Requisitos uniformes para manuscritos sometidos a revistas biomédicas", del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas.

A continuación, se presentan los elementos esenciales que deberán contener los artículos:

A. Página de título:

Título: Debe incluir toda la información necesaria para su recuperación electrónica. No debe contener abreviaturas.

Autores: Nombre y apellidos del autor o autores y su afiliación institucional.

Nombre de departamento (s), institución (es) donde se realizó el trabajo.

Descargo de responsabilidad (si hay alguno).

Correspondencia: Nombre y dirección postal, número de teléfono y de fax del autor a quien se debe dirigir la correspondencia.

Fuentes de apoyo: listado de quienes contribuyeron económicamente, con equipo, medicamentos u otros.

Título corto: máximo 40 caracteres (incluyendo letras y espacios) en el pie de página de esta sección.

Cantidad de páginas, figuras y cuadros (si el artículo las posee).

B. Página de declaración de conflicto de interés: consiste en una declaración de todos los potenciales conflictos de interés que puedan tener los autores. Para efectuar dicha declaración, puede usarse el formato ubicado en la siguiente dirección: [http://www.icmje.org/coi\\_disclosure.pdf](http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf).

C. Cuerpo del manuscrito

Resumen: Esta sección debe proveer el contexto del estudio, así como su propósito, el procedimiento (s) básico(s), los hallazgos, las conclusiones y fuentes de apoyo. No deben usarse abreviaturas, referencias o notas al pie de página

Introducción: Detalla el propósito del artículo (esto es, la naturaleza del problema y su importancia). Señala el objetivo o la hipótesis a ser comprobada. No debe, de modo alguno, incluir datos o conclusiones.

Métodos: Describe con claridad el diseño del estudio, los métodos de selección de participantes (si los hay), instrumentos, análisis de laboratorio, procedimientos y análisis estadísticos empleados.

**Resultados:** Presenta los resultados en secuencia lógica en el texto. Puede contener cuadros e ilustraciones. No deberán repetirse en el texto, aquellos datos presentados en cuadros o ilustraciones. Los cuadros y las ilustraciones se numeran consecutivamente con números arábigos, y se presentan en forma individual, con el título centrado y cualquier nota explicativa en la parte inferior. Las figuras e imágenes deberán ser de calidad profesional; cuando se trate de rayos X, patologías o escaneos, deberán acompañarse de sus respectivas unidades o marcas.

**Discusión:** Debe enfatizar los aspectos nuevos e importantes aportados por el estudio y las conclusiones que se pueden obtener con la evidencia disponible. No deberá repetirse la información brindada en otras secciones.

**Referencias:** se sigue el sistema recomendado para revistas biomédicas ([www.ICMJE.org](http://www.ICMJE.org)). Deberán ser numeradas en forma consecutiva, según el orden en el que se mencionan por primera vez en el texto. Debe evitarse utilizar citas de comunicaciones personales o material no publicado (incluyendo tesis y material de conferencias); estas se pueden anotar entre paréntesis

El tamaño de los artículos debe ser de un máximo de 5 páginas (10 páginas en Word, letra arial 11, con interlineado de 1.5)

Los manuscritos (un original firmado y una copia en CD compatible con ambiente Windows) deberán ser enviados a la siguiente dirección:

### **Revista Perspectivas en Investigación**

Programa Pfizer para el Desarrollo de la Investigación y la Ciencia (PRODICI)

Departamento Médico

Pfizer Zona Franca S.A.

Edificio Meridiano, Piso 7

Escazú, San José

P.O Box 10202-1000 San José

Costa Rica

Junto al manuscrito original, el autor deberá adjuntar la declaración de transferencia de derechos a la revista, cuyo formato está disponible en [www.pfizercac.com](http://www.pfizercac.com), sección Revista Perspectivas en Investigación.





---

Impreso en Setiembre 2014  
Printing Technique S.A.  
Costa Rica  
800 ejemplares  
Edición: BRL Research Ltda.

