



## **COMENTARIOS SOBRE UN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN**

Guillermo O. Petraglia

### **Objetivo:**

Comentar, desde un enfoque bioético, el protocolo de estudio de investigación sobre un medicamento de acción hipotensora, patrocinado por un Laboratorio farmacéutico internacional, a realizarse en la Argentina<sup>1</sup>, El medicamento a probar en este estudio es Ramipril<sup>R</sup>. La droga correspondiente pertenece a la familia de los Inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina (IECA), un grupo de hipotensores de variada presentación y costos en el mercado farmacéutico de nuestro país. Orientado fundamentalmente a determinar eficacia y dosis adecuadas, el estudio se va a realizar mediante la administración de la droga a seres humanos, en este caso niños de 6 a 16 años.

Para este ejercicio, disponemos del Protocolo y del Formulario de CI del Estudio. Nuestras opiniones se realizan estrictamente en base a dicho material.

### **Introducción. Enfoque:**

Estimamos que este estudio, simple y breve en apariencia, patentiza de diversas maneras realidades actuales de la Investigación clínica y farmacológica, que dan pie a miradas diversas que hemos ordenado, en la medida de lo posible, de la siguiente manera:

- a) Una mirada metodológica y de diseño al Protocolo, desde las premisas de protección al probando.
- b) Una somera mirada científica de la patología involucrada, la Hipertensión Arterial (HTA) y su manejo, desde los conocimientos actuales,

---

<sup>1</sup> Protocolo N° K726-06-4003. Laboratorio patrocinante: King Pharmaceuticals, Inc., EEUU.



señalando particularmente las recomendaciones del buen arte y su observancia en este estudio.

c) Una pretendida mirada desde la ética y bioética, al universo de situaciones que involucran, y descubren, estudios como el presente.

## **1- Una mirada al PROTOCOLO y C.I.:**

Seguiremos la secuencia del Protocolo, incorporando sobre la marcha señalamientos centrados particularmente en la protección del probando.

### Contenido:

Con carácter de *“Información para el paciente”*, el estudio se presenta como “Un estudio randomizado, doble ciego, controlado por placebo, multicéntrico, de grupos paralelos, para evaluar la eficacia, seguridad, y dosis-respuesta de Ramipril para el tratamiento de la hipertensión en niños y adolescentes”<sup>2</sup>.

Se inicia el Protocolo “invitando” a los probandos a “participar” del estudio, tal sería el requisito de respetar la libre voluntad de aquellos. Debe tenerse en cuenta en este caso, que tratándose de menores, dicha decisión recaerá sobre los representantes o tutores (comentaremos este punto más adelante). Se invita además a recibir del “médico del estudio” las aclaraciones pertinentes. No se ofrece en cambio, la participación eventualmente facilitadora, de un profesional de cabecera o de confianza del paciente/probando.

Se explica que la droga a utilizar será “Ramipril”, un hipotensor, sin extenderse en consideraciones sobre sus características químicas, y familia farmacológica, tal sería recomendable.

### “Propósitos”:

El estudio plantea como objetivo o propósito fundamental “...mostrar que Ramipril reduce la Tensión Arterial (TA) en niños de 6 a 16 años, y qué dosis funciona mejor.”

---

<sup>2</sup> El diseño correspondería a un ensayo terapéutico de Fase III, o segunda parte de Fase II, con un número de probandos de 450 pacientes, multicéntrico, diseño Tipo C de la FDA, de corto tiempo, habitual en los estudios para probar eficacia y dosis.



Se aduce como justificativo del estudio, que Ramipril “no ha sido *mu*y estudiado en niños”. Resulta llamativa una alusión tan imprecisa y subjetiva, que no parece adecuada a un trabajo científico. Cabe preguntarse si, quien incorporará un hijo a un estudio, no tiene derecho a esperar que se le ilustre taxativamente sobre: ¿Existen estudios previos, cualesquiera sean?, Cuántos?, Cuáles son en tal caso, y con qué resultados?, etc. Es de suponer asimismo, que en esta Fase la droga ya ha sido pasible de ensayos iniciales y estudiada en sus aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos, con criterios aceptables de seguridad y riesgos controlados. Cabe consignar que en este caso, el Ramipril es una droga de amplio uso en el adulto, particularmente desde los estudios REIN (1997) y HOPE (2003) que demostraron su eficacia en pacientes con proteinuria.

“Diseño del estudio”:

En los renglones iniciales del Protocolo, se explicitaron los aspectos ya mencionados relativos al diseño del estudio. En este acápite se menciona solo en forma escueta, que participarán pacientes “que están tomando medicación para controlar su presión arterial o en quienes se diagnosticó hipertensión recientemente” es decir, evidentemente rotulados previamente como *hipertensos*. No se aclara, al menos, si se va a corroborar de alguna manera ese diagnóstico con las metodologías adecuadas, o tomarlo como tal sin más trámite.

No explica ni define el protocolo *los criterios de inclusión y exclusión*. Es decir, qué tipo de hipertensos se incluyen, por ejemplo esenciales o secundarios; etiologías; mecanismos fisiopatogénicos; la gravedad de la HTA; el tiempo de evolución; comorbilidades; lesiones en órganos blancos (corazón, riñón, retina, etc), u otras particularidades que podrían ser relevantes para garantizar una adecuada interpretación de las conclusiones, eventual manejo, y protección del paciente.

Tampoco se menciona si los pacientes incluidos serían pasibles en el período placebo, o coadyubados durante el estudio, de un tratamiento de medidas generales (lo que afectaría dicho sea de paso, la nitidez de la evidencia sobre eficacia).

Se menciona que se trata de un estudio multicéntrico. No se especifican los centros participantes.

“Procedimientos y Visitas”:



Se les impondrá sobre “los medicamentos que *deberán dejar* de tomar”. No se explican los criterios que dan origen a tal imposición o restricción, ni si se informará sobre los riesgos y consecuencias eventuales de dicho abandono, y los controles y eventuales reparaciones que el laboratorio prevé para ello. Se le advierte asimismo, que deberá de “*dejar de tomar cualquier medicamento para reducir su TA*”.

Se hace luego mención a las mediciones de TA que se propinarán en las sucesivas visitas. Si bien es cierto que se refieren a tomas reiteradas de la TA, compatibles (aunque no explicitado) con las recomendaciones admitidas en la actualidad y que mencionamos más adelante, no se definen o refieren aquí los criterios específicos de buena práctica médica que serán utilizados para catalogar como “hipertensos” a los niños en estudio, por ejemplo definir percentilos, o referencias en su etapa diagnóstica, para otorgar este rótulo en forma fehaciente.

Test de laboratorio: Se habla de extracciones de sangre a realizar en las visitas. No se explicita la cantidad de sangre a extraer en medidas volumétricas objetivas, ni los estudios que con ellas se realizarán; no se garantiza la confidencialidad de los resultados; no se garantiza la no realización de estudios protegidos por el derecho a la privacidad del paciente (ej HIV, enfermedades infecciosas, estudios genéticos, etc); el desecho definitivo posterior de las muestras; ni cómo, o para qué, se van a utilizar tales resultados.

En cuanto a los controles domiciliarios previstos, se delega la medición de la TA a personal no idóneo (familiares), sin condiciones seguras para garantizar una toma confiable, hecho que adquiere relevancia si consideramos que algunos de los niños quedarán sin medicación. El patrocinante, por su parte, omite disponer personal alguno que se haga *responsable* de dichas tomas. Solo se entregará “una guía” como respaldo técnico, que el propio probando o tutor deberá consultar apelando al único criterio de que verifique “si es más alta que el número *x*...”, y en tal caso se promete la visita del médico “...*dentro de las 48 hs. siguientes*...”, no supeditando o adecuando dicha demora (no comprometiéndose al menos), a la magnitud del desequilibrio eventual.

Las visitas están previstas a un promedio de una vez por semana, como único control idóneo. Considerando que son enfermos en curso, de gravedad no precisada y algunos sin medicación, puede resultar una previsión aleatoria o impropia de las



prácticas razonables en cualquier consultorio, hasta conocer al menos el comportamiento de la patología en determinado paciente.

En varios momentos se advierte o se hace referencia, respecto a condicionamientos relativos textualmente a “...*los requerimientos del estudio...*”, sin explicitar *cuáles son* dichos “requerimientos”, definición que queda en la intimidad del equipo investigador, y cómo podría estar afectando esta inobservancia al paciente como enfermo, más allá del estudio como tal.

En el período de selección se le impone al paciente/ probando, aparentemente ya comprobadamente hipertenso.. , que se le hará dejar la medicación hipotensora que esté tomando para un “*período de lavado de 28 días*”, sin medicación. Si bien se menciona que el médico y personal del estudio controlarán su salud en ese período, no se explica cómo serán estos controles, ni se garantizan canales continuos suficientes de comunicación para el paciente, o mecanismos de rápida respuesta que den una cobertura responsable de esta etapa de no-tratamiento, y sus ulterioridades. Además, se deja en el paciente o familiares, la carga de la detección del problema.

Para el Período de visitas 3, 4, 5, y 6, se anuncia que se distribuirá al azar (“*como sacar números de un sombrero*”) a los enfermos, para su asignación en grupos a una de tres dosis predeterminadas, o a un placebo. Este juego aleatorio, frecuente en los ensayos actuales, está diseñado según la conveniencia o requerimientos de las lucubraciones estadísticas, pero ignorando las condiciones, características, y necesidades del enfermo, así como sus eventuales riesgos particulares. Desde la ética, sería un reflejo claro de hasta donde se da una pérdida de identidad e integralidad del paciente que merecería más comentarios, pero además, en este punto se da comienzo a varias conductas técnica y éticamente criticables: a) En la búsqueda de la dosis-respuesta, se administrarán dosis “pre-fijadas” en tres niveles diferentes arbitrariamente preestablecidos, y no aclarados, sin considerar la metodología que sería habitual y más apropiada en pediatría, tal la dosificación por peso. Este es un esquema frecuente en estudios de adultos, aplicado para simplificar los procedimientos, y reducir los tiempos del estudio, tan importantes en función de las patentes, y evitando la “tediosa” dosificación personalizada según farmacocinética y respuestas individuales. Cabe señalar que en este sentido existen defensores de tal esquema aduciendo a tal fin que las



respuestas son de todas maneras aleatorias e impredecibles, aunque diversos aspectos metodológicos son observables en dichos estudios.<sup>3, 4</sup> b) La asignación de pacientes a los distintos niveles será realizada al azar, no contemplando adecuación o consideración alguna relacionada al paciente y situación patológica particular. c) Se anuncia que la mayoría de estos casos aleatorizados, recibirá el nivel de dosis “*altas*” (sin especificar su magnitud). No se aclara si el esquema de niveles se basó en una progresión aritmética o logarítmica (esta última frecuente), en cuyo caso las “dosis altas” podrían ser significativas. Sabemos que las altas dosis de entrada pueden dar mayores efectos adversos ligados a un eventual excesivo nivel, lo que resulta una innecesaria exposición para muchos pacientes que responderían terapéuticamente bien a dosis menores. La exploración de la respuesta “desde abajo”, evitaría por ejemplo muchos de estos eventos. Trabajos publicados parecen mostrar que la dosis respuesta es irregular de paciente a paciente, aconsejándose siempre empezar con las más bajas\*, progresivas, encontrando el “estímulo umbral”, y luego ajustando logarítmicamente para establecer la relación dosis-respuesta, y fundamentalmente recomendar las más bajas efectivas, para la prescripción al público<sup>5</sup>. Pero todo esto llevaría más tiempo... Ello parece ignorar la prudencia necesaria frente a una droga cuya respuesta se afirma al principio del mismo protocolo, desconocer en niños. d) Más allá de las consideraciones que pueden hacerse respecto del uso de placebos en general, y que más tarde comentaremos, la administración del placebo en este caso, incluye a todos los pacientes en alguna parte del estudio (propio de un ensayo cruzado), no discriminándolos por situación patológica, riesgos implícitos, etc. Esta falta de discriminación, al menos no expresada, más allá de la habitualidad de estos diseños, implica una manipulación similar a la que se puede tener para investigar un proceso mecánico, o estudiar un fenómeno en la

---

<sup>3</sup> “Pediatric Antihypertensive Trial Failures: Analysis of End Points and Dose Range”. Benjamin, Daniel K et al. *Hypertension* 2008; 51: 834-840

<sup>4</sup> “Efficacy and safety of the angiotensin receptor blocker valsartan in children with hypertension aged 1 a 5 years”. Flynn JT et al. *Hypertension* 2008; 52: 222-228.

<sup>5</sup> “Antihypertensive Therapy in Children: Implications for Future Studies”. Sinaiko, Alan R. *Hypertension* 2008; 52: 201-202.



materia inerte. Un diseño que no contempla particularidades individuales, respuestas biológicas posibles, y por supuesto, riesgos impredecibles.

El sistema doble ciego implica que nadie sabrá, salvo los organizadores, qué está tomando el paciente, y en qué dosis. Esto encierra una serie de riesgos eventuales, como la posibilidad de estar menos prevenido y dejar librado al azar las reacciones o interpretaciones ante eventos de cualquier tipo, interurrencias, situaciones críticas inesperadas, emergencias, o requerimientos asistenciales que puedan presentarse en un accidente, traumatismo, intervención quirúrgica, no previstos, etc. En forma tangencial, se afirma que el médico *puede* averiguar al medicamento en caso de una urgencia, sin más precisiones necesarias para seguridad y tranquilidad del probando.

#### Posibles Riesgos y Beneficios:

En líneas generales, se mencionan la mayoría de los efectos adversos y riesgos más comunes descritos para Ramipril en estudios previos con adultos, y en el uso clínico. Faltaría en todo caso, mencionar lo relativo a la posibilidad de producción de hiperkalemia, que no es infrecuente en el uso de los inhibidores de la enzima de conversión, y sus riesgos eventuales sobre el ritmo cardíaco.

Se define de manera imprecisa y elíptica, la posibilidad de “efectos adversos serios”, en referencia aparente a hepatopatías (“piel amarillenta”), o a leucopenias o aplasias medulares (posibilidad de “signos de infección o fiebre”), no precisando sin embargo, la naturaleza de este grave fenómeno con claridad, lo que parece, como en otros “reduccionismos” expresivos existentes, y como más adelante reflexionaremos, nada casual.

Ante la indicación requisitoria del estudio sobre el abandonar todo tratamiento hipotensor previo, uno de los mecanismos de auto-alarma utilizados como resguardo de complicaciones, y recomendados en consecuencia al paciente en el Protocolo, es la percepción de síntomas de HTA. Esto sería válido como diana en algunos casos, pero no será suficiente garantía de indemnidad, considerando que se sabe que no todos los





pacientes hipertensos, niños, presentan síntomas característicos asociados a la presencia de HTA, y un porcentaje no despreciable podría no presentar ninguno<sup>6</sup>.

Respecto de la eventualidad, infrecuente pero potencialmente grave, de presentarse un angioedema<sup>7, 8</sup>, la mera descripción del cuadro y el recurso de una llamada telefónica, resulta una previsión desproporcionada a un evento que conlleva algún grado o riesgo inminente de muerte en caso de presentarse. Mínimamente, configuraría una muestra de verdadera intención protectora o contemplativa, por ejemplo, el consejo o mejor la provisión a cargo del Laboratorio, de un botiquín de emergencia para la eventualidad, por cierto sencillo, con adrenalina y corticoides en jeringas precargadas, con una instrucción breve a los familiares para usar mientras llega el médico en caso necesario (su no previsión no parece responder dada su ínfima magnitud señalemos, a razones de costos o ignorancia, para semejantes patrocinadores, lo que ya comentaremos). Estas sencillas medidas u otras similares, podrían salvar vidas en pacientes niños, en los que el medicamento aun no ha sido probado.

Embarazo: Se advierte adecuadamente sobre los riesgos del medicamento para el feto. Sin embargo, se recomiendan “métodos aceptables” de control de la natalidad, sin quedar claro si los mencionados se consideran “aceptables” *para* el estudio y en función de este, o se refieren a lo científicamente seguro en cualquier instancia, ya que el paciente tiene el derecho a elegir o rechazar libremente un método anticonceptivo, y a conocer las razones de tal orientación con una información completa y clara. No ignoramos por cierto, las implicancias de los anovulatorios hormonales en la TA, pero se debe ser claro.

Por otra parte, resultaría lógico que sean los patrocinadores quienes provean el anticonceptivo.

---

<sup>6</sup> “Childhood hypertension is not a silent disease”. Beth Croix and Daniel Feig. *Pediatric Nephrology*. Vol

21, N°4. Abril 2006. pp 527-532.

<sup>7</sup> “Angioedema Associated with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Use”. Cicardi, Marco et al. *Arch*

*Intern Med.* 2004; 164: 910-913.

<sup>8</sup> “Incidence and Characteristics of Angioedema Associated With Enalapril”. Kostis, John B et al. *Arch Intern*

*Med.* 2005; 165: 1637-1642.





Beneficios: No se garantiza ofrecer al conocimiento del probando, las conclusiones del estudio. Tampoco la publicación para beneficio de la comunidad de enfermos. Se promete sí, medicación por dos años, lo cual resulta un beneficio evidente para el paciente. Sin embargo, no se precisa claramente si la expresión “*su*” médico, en alusión al medico que “decide” dicha provisión, se refiere al de cabecera o al del estudio, con lo cual quedaría al menos indefinido el compromiso y eventualmente podría estar supeditada la misma y su reclamo, a intereses ajenos al probando.

Asimismo, debemos considerar que después de dos años de uso, es de prever la “ligadura” psicológica y por hábitos a la droga, generando tal vez una instancia difícil ante su suspensión, que probablemente terminará descargándose sobre algún sistema de cobertura de seguridad social. ¿Una “limpia” manera de afiliar nuevos clientes?. Ceder dos años de medicación, ante una previsión posible de cincuenta de tratamiento, se parece a un buen cálculo de marketing.

Tratamientos alternativos: Se le informa al paciente que *si no quiere participar en el estudio, “su” médico* (¿se refiere al médico designado por el equipo investigador?) “decidirá cual es el mejor tratamiento para Ud”. No se comprende bien o no surge claro del texto, si es un ofrecimiento, una imposición, o un consejo, más extraño aún, si consideramos que el paciente no sería ya parte del estudio.

Participación/ retiros voluntarios: Se le informa al paciente que su participación es totalmente voluntaria y podrá dejar el estudio sin que esto afecte la atención médica. La información en general es correcta. Se le informa además que “su” médico del estudio puede decidir retirarlo del mismo (...) si presenta “algún efecto adverso inusual”, sin precisar de qué naturaleza debe ser éste para ser calificado de esa forma, y si se va a poner en conocimiento del paciente la presencia de dicho efecto adverso, llegado el caso. Lo más importante, sin embargo, es que no se garantiza que *se informará al paciente en todos los casos, de todos los efectos adversos que pueda presentar y que éste pudiera no percibir sintomáticamente, o no interpretar correctamente*, para que decida por sí mismo si quiere continuar o no el estudio.

Compensación en caso de lesiones: Hecha la salvedad del párrafo anterior, Se consigna que “si sufre algún problema médico o afección como resultado directo de su participación en el estudio” recibirá la atención necesaria, etc. Y se aclara que la



obligación del Patrocinador no incluye costos del tratamiento por cualquier problema (...) que no sea consecuencia directa de su participación en este estudio. La explicación no resulta clara, en primer lugar si no conoce el probando las consecuencias posibles de la medicación, pero además, en el sentido de a qué se consideraría “resultado directo”, y con respecto de qué aspecto del estudio. Por ejemplo ¿de la medicación y sus efectos? ¿del abandono de la otra medicación? ¿al trasladarse a las visitas in itinere?. Y también, qué sería “indirecto”, y dónde se ubica el límite de discernimiento?. Por qué algunos resultados o consecuencias, aun vinculados, podrían ser calificados de “indirectos” por ejemplo, y no ser pasibles de respuesta compensatoria o asunción del costo de tratamiento?. Supongamos una fractura por accidente automovilístico donde el paciente-conductor, aduzca un mareo o hipotensión con afectación visual, en los primeros días de medicación con IECA, ¿será directo o no?. Se cubrirán sus gastos de tratamiento?, etc. Por cierto se aclara, un tanto innecesaria o redundantemente por ser un derecho de todos, que “...*Ud. no renuncia a ninguno de sus derechos legales*”. No obstante la aclaración y cobertura que esto supone generando una eventual garantía, y que es mejor consignarlo, no debería ser necesario que el paciente deba recurrir a un juicio para reclamar, y lo mejor sería dejar delineada de entrada con más claridad las reglas de este acuerdo de partes.

Se habla también de una compensación económica por lucro cesante, incapacidad, etc, en que, según se expresa “...una compensación económica *puede* ser pagada por XX...”. Este “puede” con su condicionalidad implícita, no corresponde, dado que ello debería ser una obligación asumida en términos indubitables por el patrocinador. Tampoco se habla de seguros o indemnizaciones al participante o su familia en caso de daños.

### **Observaciones desde el Probando y su manipulación:**

Leído el protocolo, nos surgen inquietudes espontáneas que a nuestro juicio tienen implicancias éticas desde la óptica de la buena praxis médica, y en relación a la protección del probando, quedando disimuladas o excluidas en el análisis puntual hecho hasta ahora. Por ejemplo:



- 1 *¿Son los niños que participan en este estudio, hipertensos efectivamente confirmados en base a las mejores recomendaciones hoy disponibles?.*
- 2 *¿ Son todos los que aquí se enrolaron, casos de “HTA esencial en el niño”, menos frecuente que en el adulto y/o han sido descartadas fehacientemente la HTA secundaria, o relacionada a mecanismos reversibles?.*
- 3 *¿Son todos casos requirentes de tratamiento con drogas, o algunos de ellos serían pasibles de manejo, exclusivo o concomitante, con medidas generales relativas al estilo de vida, consumo de sal, disminución de peso, etc?. Y en todo caso, ¿se instituyó un período de prueba previo, como es aconsejado por las guías universalmente admitidas al respecto?.*
- 4 *¿Todos ellos son casos típicos de una HTA cuya fisiopatogenia o situación, indica electivamente un tratamiento con una droga en particular, por ejemplo IECA, o serían aplicables, exclusiva o concomitantemente, otras drogas de similar eficacia y más económicas, por ejemplo?:*
- 5 *¿Si debiéramos elegir IECA, ¿sería ventajoso sustituir el Enalapril, con otra droga de la misma familia y varias veces más cara como lo es el Ramipril?.*

Para contestar debidamente este tipo de preguntas, requeriríamos precisiones que no se ponen al alcance de los probandos en este estudio, pero además, para comprender las verdaderas implicancias de ellas, necesitamos extender la mirada a lo que la ciencia nos aporta hoy como conceptos básicos en el buen arte y manejo de la HTA, verdadera pandemia de nuestros días con todas sus implicancias sanitarias, humanas, sociales, económicas, y políticas, un escenario al que la industria y los intereses económicos no permanecerán indiferentes, tanto para asumirlo como desafío sanitario, como para hacer con ello pingües ganancias.

Permítasenos entonces, hacer una breve introducción sobre lo que nos dice el conocimiento científico de la HTA en la actualidad.

**B) Una mirada desde el conocimiento científico actual, y las reglas del buen arte:**



Si aceptamos que la buena praxis médica, que contemple la confección de un correcto diagnóstico, el adecuado y justo manejo de la situación clínica e integral del paciente, y la indicación de la conducta terapéutica apropiada y posible, configura en sí misma una actitud ética cuya inobservancia en este caso redundará, multiplicada, en costos humanos, sanitarios, sociales y económicos de magnitud, se nos hace necesario repasar conceptos relativos a esta enfermedad para aplicar las observaciones que caben en y derivan de, estudios y diseños como éste, que contribuyen a generar modelos y soportes conceptuales y científicos, no siempre de la mano de los mejores y más razonables intereses.

**1- Breve reseña del estado del conocimiento en HTA. Aspectos fisiopatogénicos y mecanismos considerados en la terapéutica. HTA en pediatría.**

La hipertensión arterial (HTA) constituye una disfunción multifactorial del sistema cardiovascular que es definida en los adultos como la determinación persistente de cifras de tensión arterial (TA) por encima de 140/90<sup>9</sup>. En los niños, se refiere a la persistencia de cifras por encima del percentilo 95<sup>10</sup>. La regulación de la TA en el organismo humano, resulta de la compleja interacción de numerosos mecanismos y sistemas. Habitualmente se presenta en un contexto multifactorial que si bien puede reconocer efectores comunes, presenta características particulares en cada caso. Determinar la HTA como un estado patológico digno de tratamiento requiere descartar numerosas situaciones contingentes, y de ser posible determinar fehacientemente el proceso o mecanismo responsable de la misma, en pos de acciones terapéuticas eficaces.

Entre los mecanismos que intervienen en la regulación de la TA figura el llamado *sistema renina-angiotensina-aldosterona*. Este mecanismo de alta eficacia tiene entre sus misiones fisiológicas la preservación del tono vascular, la regulación del flujo sanguíneo a la vasculatura renal, la retención de sodio, y el concomitante relleno del

---

<sup>9</sup> “Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure.

The Sixth Report”. *Arch Intern Med.* 157: 2413-2445, 1997.

<sup>10</sup> “The National Heart, Lung, and Blood Institute’s Task Force on Blood Pressure Control in Children”. *Pediatrics* 1977; 59:(Suppl):797-820.



lecho vascular del cuerpo. La sustancia principal de este complejo, es la Angiotensina II, un potente vasoconstrictor, y por lo tanto elevador de la TA.

Tipos de HTA: En aproximadamente el 90% de los casos de hipertensión en pacientes adultos, no se encuentran causas demostrables, siendo rotulada como “hipertensión esencial”. En los niños, el porcentaje relativo de HTA “esencial” sería mucho menor<sup>11,12</sup>, y es por tanto de buena práctica en estos, abocarse a descartar las causas de una eventual “hipertensión secundaria”, vinculada a patologías específicas, en ocasiones curables, particularmente las renales en la primera edad y más adelante las vinculadas al exceso de masa corporal, estilo de vida, u otras. O asimismo descartar estados reversibles transitorios, antes de resignarse a un largo tratamiento medicamentoso solo para corregir un síntoma, y no el proceso originario. Por cierto, muchas son las situaciones fisiológicas o respuestas del organismo a diversas exigencias, que producen elevación de las cifras tensionales de manera circunstancial y transitoria, como el ejercicio, dolor, miedo, y aun la propia visita al consultorio (HTA de guardapolvo o bata blanca, o white coat hypertension), que revierten con la contingencia, pero que pueden interferir la correcta interpretación de las mediciones de TA si no se tiene la adecuada precaución. En otros casos, desequilibrios somáticos, psicológicos, o conductas, reversibles, como el estilo de vida, stress sostenido, el sobrepeso, la alimentación inadecuada, la ingesta excesiva de sal (cloruro de sodio), el consumo de tóxicos, alcohol, tabaco, cocaína, etc, llevan a estados hipertensivos pasibles de tratamientos alternativos a las drogas hipotensoras. Por su parte, en otro gran campo, la llamada “HTA secundaria” se presenta como componente del cuadro clínico de una patología orgánica “primaria” como desencadenante etiológico. Estas son diversas, (vasculopatías renales, nefritis, hiperaldosteronismo primario, obesidad, feocromocitoma, etc) requiriendo terapéuticas específicas, incluso intervencionistas, que pueden derivar en algunos casos en la cura definitiva.

Los mecanismos fisiopatogénicos y el manejo terapéutico adecuado:

---

<sup>11</sup> *Clinical Nephrology*. Richard Jhonson, Jhon Feechally. Barcelona, Spain. Ed 2000. C. Harcourt Publisher

Limited. London. Sec7, Cap37, p7.

<sup>12</sup> “Pediatrics hypertension: The essentials”. *J Am Soc Nephrol* (Sep) 12: 492<sup>a</sup> 2001. ASN/ISN World Congress-San Francisco).



En cuanto a la fisiopatogenia de la HTA, una discriminación clásica<sup>13</sup> es la que distingue componentes o estados hipertensivos “volumen-dependientes”, vinculados con la retención de agua y sodio y expansión del volumen intravascular, típicamente relacionada a afecciones y respuestas anómalas de la función renal excretora, (nefritis, insuficiencia renal, etc), endocrinopatías, ciertos medicamentos como los corticoides, anovulatorios, etc. y por otra parte, la llamada hipertensión “renino-angiotensino-dependiente”, en las que predomina un mecanismo de constricción del lecho vascular a consecuencia de la secreción aumentada de sustancias intensamente vasoactivas como la renina y fundamentalmente la Angiotensina II (AII), un potente vasoconstrictor que eleva la TA. Ambos mecanismos, la retención de volumen y la presencia de principios vasoactivos, sumados a otros como la acción simpática del sistema nervioso y las catecolaminas por ejemplo, se combinan en distintas proporciones y se imbrican, gravitando de manera predominante alguno de ellos según la patología o momento evolutivo, condicionando la instalación y persistencia de la HTA. Es también común en el juego de feed-back del organismo, que una acción lleve a una respuesta complementaria.

Mencionamos estas sencillas premisas fisiopatogénicas como ejemplo, porque resultan importantes a la hora de una correcta interpretación de los mecanismos, a fin de establecer las medidas más eficaces de manejo o la droga apropiada, e incidirán en la mejor relación costo-beneficio, o más adecuadas combinaciones terapéuticas, llegado el caso determinado.

## **2- Necesidad y metodología de un diagnóstico fehaciente. Conceptos aceptados.**

### **El correcto diagnóstico**

El diagnóstico de la HTA como enfermedad no resulta solo de la constatación de cifras elevadas ocasionales, sino de la persistencia de estos valores, y de la comprobación de su independencia de factores externos u ocasionales. Antes de instalar una terapéutica a largo plazo entonces, es necesario definir con seguridad si se trata de una HTA enfermedad, un estado transitorio reversible en forma espontánea o con

---

<sup>13</sup> “Laragh’s 25 Lessons in pathophysiology and 12 clinical pearls for treating hypertension”. Laragh JH. *Am*

*J Hypertens* 2001; 14: 1173-7.



medidas generales no medicamento-sas, o una manifestación secundaria de un proceso tratable de manera específica<sup>14</sup>, y en tal caso determinar cual es éste<sup>15</sup>.

En el niño o adolescente, resulta particularmente importante definir correctamente el diagnóstico de HTA entre otras cosas por lo que implica como proyección para una larga expectativa de vida, el instalar 60 o 70 años de tratamiento continuo.

Desde 1977, el tópico del manejo de la HTA en pacientes de edad pediátrica. adquiere personalidad propia a partir fundamentalmente de la publicación del Task Force on Blood Pressure in Children<sup>16</sup>. Allí se tomó, arbitrariamente, el percentilo 95 como limite para definir la HTA en niños según sexo y edad. Ya hoy, sirven de Guías internacionales las recomendaciones del Report of Second Task Force on Blood Pressure<sup>17</sup>, que detallan los numerosos aspectos técnicos que deben atenderse en pos de una certera determinación de la TA. Es sabido que una inapropiada medición, o la inobservancia de las condiciones adecuadas de registro, puede llevar a un error generalmente de sobrestimación diagnóstica. Ello podría ubicar como “hipertensos” a quienes en realidad han padecido una elevación transitoria o reversible de la TA. Hoy en realidad, se admite que la menos falible manera disponible de certificar la existencia de una HTA respecto del peligro de sobre o sub valorar el diagnóstico, es la Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial (MAPA)<sup>18, 19</sup> que requiere la aplicación de instrumentos tecnológicos continuos, lo que demuestra las dificultades prácticas para establecer un diagnóstico seguro, y la necesaria prudencia en rotular el mismo.

---

<sup>14</sup> “Hypertensión in children and adolescents”. Falkner B, Sadowski RH. *Am J.Hypertens* 1995 Dec; 8(12 Pt

2): 106s-110s.

<sup>15</sup> “Synopsis of the Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children”. MJ Horan and

AR Sinaiko. *Hypertension* 1987; 10; 115-121.

<sup>16</sup> “The National Heart, Lung, and Blood Institute’s Task Force on Blood Pressure Control in Children”. *Pediatrics* 1977; 59:(Suppl):797-820.

<sup>17</sup> “Record of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children”. *Pediatrics* 1987; 79(1): 1-25.

<sup>18</sup> *Pronefro*. Soc. Arg. de Nefrología. “Hipertensión Arterial en Niños y Adolescentes”. Módulo 8. 2007. p.33.

<sup>19</sup> “Utility of ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents” *Pediatric Nephrology*; Vol21, N°11, Nov. 2006, pp 1640-1652.





Un trabajo muy demostrativo al respecto fue el estudio “Dallas”<sup>20</sup>, realizado por Fixler, DE, y colaboradores a finales de los 70’, donde 10.641 escolares de diversos orígenes étnicos, y condiciones (el 90% de la matrícula del distrito), fueron testeados para HTA. En el primer screening, 8,9% resultaron con TA por encima del percentilo 95, para sistólica, diastólica o ambos. Después del tercer examen, solo 1,2% persistían con HTA sistólica, y 0,37% con diastólica. Otros trabajos similares se realizaron en Houston, Texas, con resultados parecidos<sup>21</sup>.

Ya el JNC VI, asimismo, recomendaba revisar y renovar los parámetros para diagnosticar la HTA extremando la metodología y los controles “out-of-the-office”, minimizando factores que llevan al sobrediagnóstico, así como esmerar los controles para la detección, evaluación y tratamiento de la HTA. No obstante, ya entonces se señalaba que “...desafortunadamente los profesionales, son frecuentemente lentos y vacilantes para aceptar estas recomendaciones expertas, particularmente si implican más trabajo de su parte y menos beneficios para las compañías farmacéuticas”<sup>22</sup>.

Por su parte, el cotejo con los percentilos correspondientes a la edad y peso de cada niño fija, arbitrariamente en principio, los límites de lo que es calificado como TA normal. Entre el P 90 y 95 la calificamos de TA “normal alta, o pre-hipertensión”, y por encima de 95 como “hipertensión”. En el Protocolo que nos ocupa, no se especifica qué percentilo se utilizará como límite de inclusión, y sabemos que las poblaciones e indicaciones consecuentes a esta delimitación, serían pasibles de criterios de manejo que podrían no corresponder a los usados en este trabajo. Por ejemplo un niño que registre una TA por encima del P 90 requeriría vigilancia sistemática, antes que medicación. Se debería suponer que lo referido estará especificado en el Manual del Investigador correspondiente, pero lo objetable es que no surge del protocolo y por tanto, no es exhibido con claridad a los probandos o sus representantes.

---

<sup>20</sup> “Hypertension screening in schools: results of the Dallas study”. Fixler and cols. *Pediatrics*. 1979 Jan; 63(1): 32-6.

<sup>21</sup> Cfr: “Current concepts in the diagnosis and management of pediatric hypertension” Portman Ronald and

Sorof Jhonatan. April 2002. Disponible en: <http://www.hdcn.com/symp/02nkf/por/por.htm>

<sup>22</sup> *Hypertension: A Companion to Brenner and Rector's the kidney*. S. Oparil, M Weber. Ed. W.B. Saunders Company. 5ª Ed. EEUU. 1996. p 371.



Las recomendaciones se completan con que el niño por encima de P 95, estadio 1, debe ser testeado con TA dos veces más, y proceder luego a una evaluación completa. El estadio 2 exigiría lo mismo, más tratamiento de entrada. Surge entonces otra pregunta: ¿Podrá ser realmente que todos nuestros probandos estén en estadio 2, y todos hayan sido estudiados integralmente como lo recomienda la buena práctica médica?. Nada de lo que se exhibe al conocimiento del probando o sus tutores en este estudio, lo garantiza, o siquiera lo menciona.

Esta omisión sutil podría disimular la confrontación de una posible contradicción conceptual: Si los niños están entre P 90 y 95, o en estadio 1, entonces muy probablemente no deberían estar en tratamiento medicamentoso (por lo menos antes de que todos los pasos aconsejados despejen el diagnóstico, o contemplen un período de prueba sin medicación). Y si estuvieran por encima de P95, o en Estadio II, o más (no determinado en el Protocolo), entonces no deberían ser en principio, (o implicaría riesgos que deberían evaluarse) dejados 28 días sin tratamiento, o con un placebo.

### **3- Selección de la modalidad terapéutica adecuada. Terapia no medicamentosa. Dieta hiposódica en los niños. Otras medidas.**

La aplicación racional del tipo de tratamiento electivo a instituir, es materia de estudio y polémica en los países desarrollados. La demostración de que los más beneficiados con terapia medicamentosa son precisamente los pacientes que conllevan mayor riesgo, particularmente de eventos cardíacos o cerebrovasculares, mientras que por su parte los de menor riesgo, que configura la gran mayoría, en realidad podrían no necesitarla, es motivo por ejemplo, de que en algunos sistemas de cobertura en países desarrollados (vg. Francia), no se haya reconocido la medicación sin la exigencia previa de un período de cambios de estilo de vida, alimentación, etc.<sup>23</sup>. Ya el Task Force Report en su primera edición (1977) y luego en la segunda (1987), aboga por “una segura identificación de los niños con HTA, evitando los efectos adversos psicológicos, y físicos de un inapropiado etiquetamiento, agresiva modificación del estilo de vida, o el uso inapropiado de terapia con drogas, u otros prematuros intentos de reducir la TA en

<sup>23</sup> *Hypertension: A Companion to Brenner and Rector's the kidney*. S. Oparil, M Weber. Ed. W.B. Saunders Company. 5ª Ed. EEUU. 1996. pp 336-7.



los niños”, promoviendo las acciones para identificar los niños con HTA secundaria, y la temprana HTA esencial<sup>24</sup>, siendo aconsejados para su correcta definición, pasos sucesivos rigurosos. Es interesante mencionar asimismo, que “The Task Force estima que si el algoritmo para identificar niños hipertensos es *seguido cuidadosamente*, y una estrategia *no farmacológica* es maximizada, *menos del 1% de los niños necesitará de terapia con drogas para controlar la HTA...*”. afirmándose además que “...la cuestión del riesgo-beneficio debe ser cuidadosamente considerada antes de iniciar la terapia con drogas (...)”<sup>25</sup>.

Queda planteada una pregunta crítica: ¿Es posible tratar la HTA con métodos no medicamentosos?. Si bien no parece estar dicha a última palabra, en el caso de los niños (así como en pacientes de bajo riesgo en general), ya el VI JNC recomienda *por lo menos un año de modificación del estilo de vida previo a la instauración de drogas*, dado que varios estudios han demostrado que los medicamentos no son los únicos métodos para tratar la HTA. No obstante, algunos como el estudio TOMHS<sup>26</sup>, ha reafirmado la necesidad de drogas en pacientes hipertensos leves a largo tiempo, pero relativo particularmente a aquellos en riesgo cardiovascular.

Por otra parte, se sabe largamente la relación de la ingesta de sodio o sal común, con las cifras de TA elevada y sus repercusiones<sup>27, 28, 29</sup>. Estudios epidemiológicos en niños, y experimentales en animales, han mostrado que la ingesta de sal es un importante regulador de la TA, y que el consumo habitual de sal, en los niños, es innecesariamente alto predisponiendo a la HTA. Regímenes de bajo contenido de sodio<sup>30, 31</sup>, o la dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension)<sup>32</sup>, han mejorado los valores

---

<sup>24</sup> “Synopsis of de Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children”. Horan MJ, Sinaiko AR. *Hypertension* 1987; 10; 115-121.

<sup>25</sup> Ibid. p119.

<sup>26</sup> “Treatment of Mild Hypertension Study”. Neaton JD and cols. *JAMA*, 1993; 270: 713-724.

<sup>27</sup> “The (political) science of salt”. Taubes G. *Science*. 1998; 281: 898-907.

<sup>28</sup> “Salt and Hypertension: consensus or controversy?” *Lancet*. 1997;350: 1686.

<sup>29</sup> “Salt and Hypertension”. Aviv A. *Arch Intern med*. Vol.161, Feb26, 2001.

<sup>30</sup> World Health Organisation. “World Health Report 2002; Reducing risk, promoting healthy life”. Geneva.

<sup>31</sup> “Salt substitution: a low-cost strategy”. The China Salt Substitute Study Collaborative Group. *Journal of Hypertension* 2007, 25:2011-2018.

<sup>32</sup> “Dietary Approaches to Stop Hypertension”. Appel LJ and cols. *N Engl J Med*; 1336: 1117-1124, 1997.



tensionales por sí solos. Luego de muchas demostraciones puntuales, el primer meta-análisis de trabajos controlados en niños, realizado recientemente sobre reducción de la ingesta de sal común en 996 pacientes<sup>33</sup>, confirma que una modesta reducción, causa una inmediata caída de la TA, y reduce la HTA que pueda presentarse con la edad. Todo ello, aboga poderosamente por la corrección de estos difundidos hábitos antes de iniciar medicación con drogas. Por su parte, otros factores como la vida moderna y el stress, así como la obesidad en el niño o adulto, demuestran sus propios mecanismos hipertensígenos<sup>34,35</sup>. El STFR reafirma la necesidad de encarar una disminución de peso, un programa de ejercicios físicos, la adaptación de la dieta, la disminución del consumo de sodio, etc, como tratamiento principal o complementario del plan terapéutico. La falta de esta complementariedad, induciría a la persistencia de la HTA, o a una deficiente respuesta a la terapia instituida con necesidad de mayores dosis o asociaciones medicamentosas.

En cuanto a la obesidad, cofactor muy importante en la génesis de HTA, una mirada breve a la progresión inexorable de la prevalencia del sobrepeso, evaluada año a año y validada por el CDC (Centers for Disease Control and Prevention) en EEUU, nos da una idea de la magnitud del problema.

(Ver pagina siguiente)

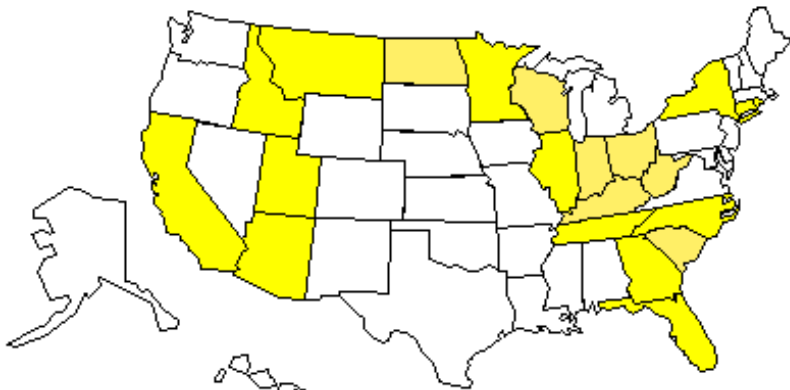
---

<sup>33</sup> “Importance of salt in determining blood pressure in children”. Feng J. He et al. *Hypertension*, 2006; 48: 861-869.

<sup>34</sup> *Hypertension: A Companion to Brenner and Rector's the kidney*. S. Oparil, M Weber. Ed. W.B. Saunders Company. 5ª Ed. EEUU. 1996. Cap. 12, p 118.

<sup>35</sup> “Different pathomechanisms of essential and obesity-associated hypertension in adolescents”. Akos Baráth et al; *Pediatric Nephrology* Vol.21; N°10 Oct de 2006. pp 1419-1425)

### Prevalence of Overweight among U.S. Adults, BRFSS, 1985



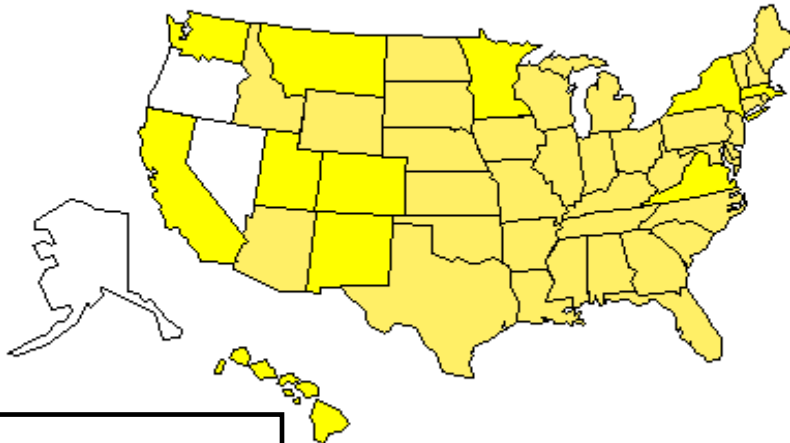
1985

<10% 10-15% >15%



S  
O  
B  
R  
E  
S  
O  
S

### Prevalence of Overweight among U.S. Adults, BRFSS, 1990

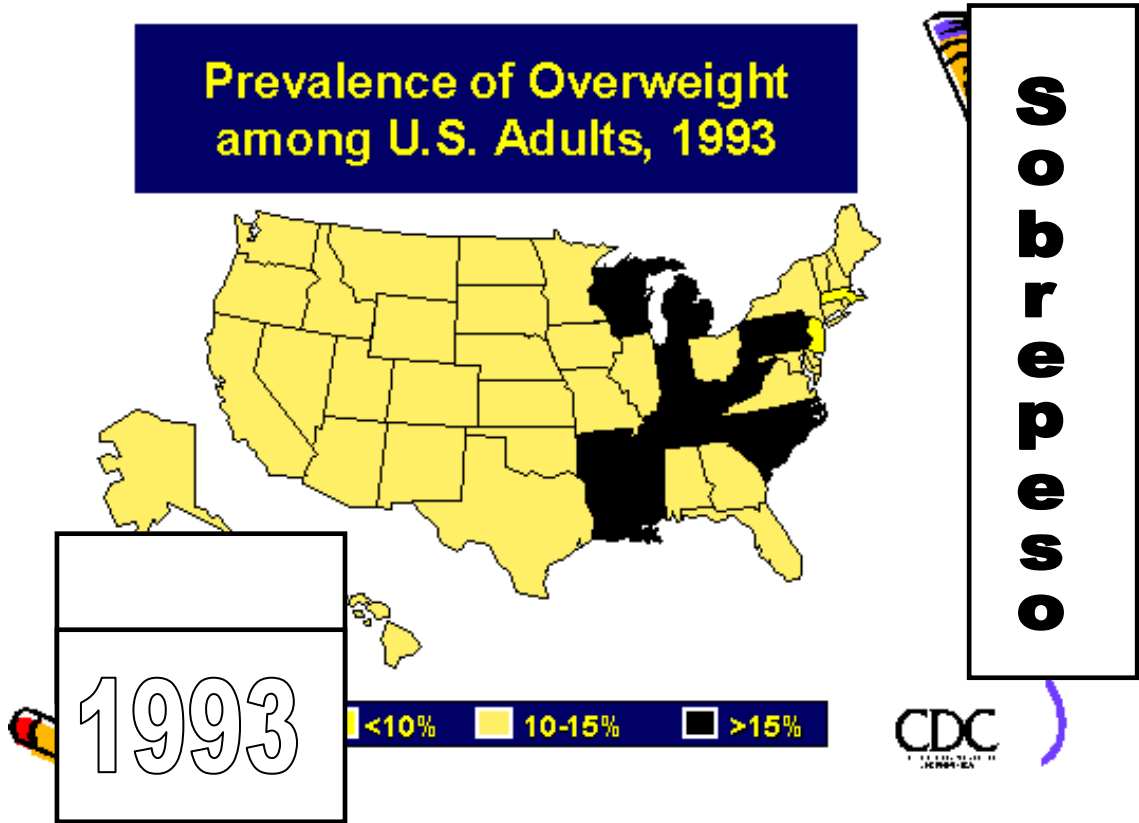


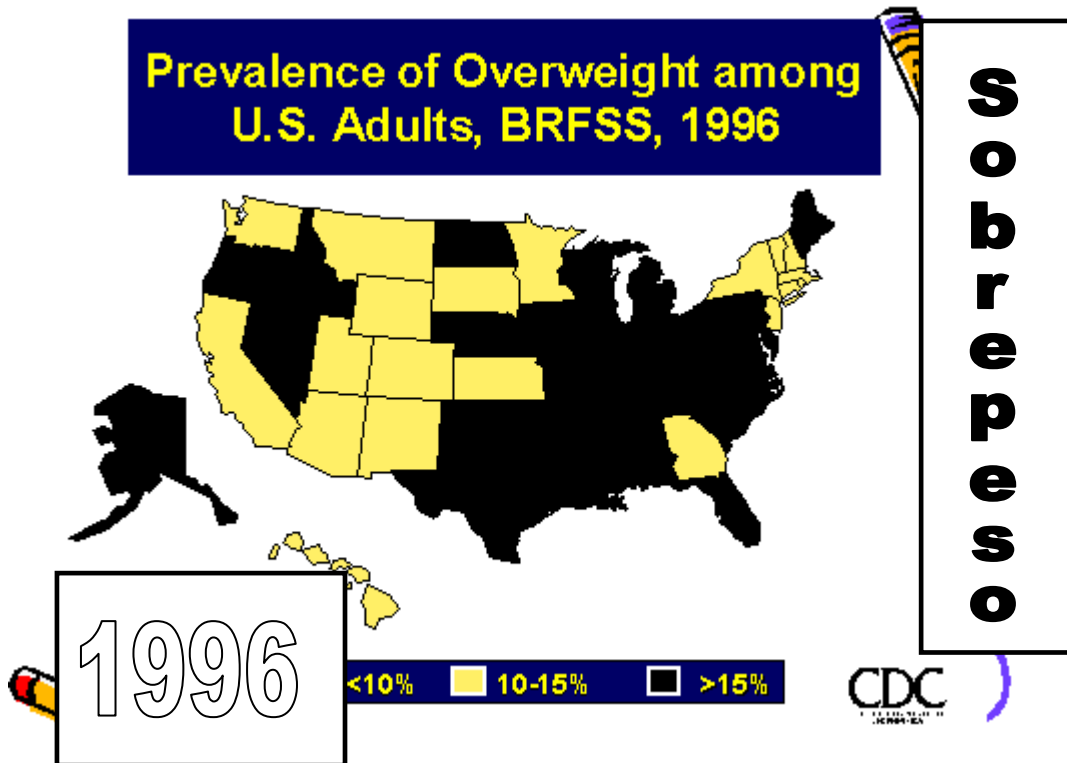
1990

<10% 10-15% >15%



S  
O  
B  
R  
E  
S  
O  
S





(Tomado de: Mokdad et al. JAMA 2000, Oct 4; 284(13): 1650-1. Disponible en:  
<http://www.hdcn.com/symp/02nkf/por/por.htm> )

Esta realidad debería hacernos reflexionar sobre la pertinencia de los enfoques sanitarios más adecuados para el manejo de esta patología, en las que resultan escasas las campañas a ese fin, por ejemplo, en relación al énfasis y dinero que se destina a la industria de los medicamentos en general.

Lo visto tiene su correlación en el grupo etario infanto-juvenil, probablemente a partir de los hábitos sociales y alimentarios de esta población, con una preocupante incidencia en la etiopatogenia de la HTA infantil y adolescente<sup>36</sup>. Los factores de riesgo a tener en cuenta, o a corregir cuando sea posible, serán similares a los del adulto:

<sup>36</sup> "Obesity Hypertension in Children: a problem of epidemic proportions". Sorof J, Daniels S.  
*Hypertension*.  
2002; 40:441-447.





antecedentes hereditarios de HTA, obesidad, talla elevada, colesterol elevado, etnia, stress, medio socioeconómico, aporte de sal, alcohol, vida sedentaria, etc.<sup>37</sup>.

Resultará interesante advertir como veremos más adelante, que en tanto aquel fenómeno sanitario se daba en todo el país, en la segunda mitad de la década del 80 y primera del 90, en forma casi simultánea se desataba una verdadera carrera farmacológica y sobre todo comercial, por la imposición de nuevos y más caros productos medicamentosos para la HTA, como síntoma, en el mercado norteamericano.

En síntesis, The Task Force recomienda “...*Es importante recordar que el óptimo tratamiento para HTA en niños, es el menor monto de intervención requerido para reducir exitosamente la TA...*” Y que “...*Las formas tradicionales de terapia antihipertensiva con drogas deben ser reservadas para usarlas en pacientes con HTA severa o cuando la TA permanece marcadamente elevada después de varias semanas a meses de terapia no farmacológica...*”<sup>38</sup>

Por su parte, más reciente, el “Fourth Report on the Diagnosis Evaluation and Treatment of High Blood Pressure in Children”<sup>39</sup>, basado en la mejor evidencia recientemente disponible, reafirma la necesidad de descartar la HTA secundaria, y la presencia de obesidad, diabetes y enfermedad renal, como parte de un Algoritmo diagnóstico-terapéutico, restringiendo el uso de medicación y aconsejando conductas conservadoras antes de su indicación.

Como hecho adicional posible en una apresurada indicación, debe anotarse que la prematura medicación, al responder los HTA secundarios con mayor eficacia aparente<sup>40</sup>, podrían contribuir a enmascarar y demorar el hallazgo de la verdadera causa de la HTA, o la enfermedad primaria responsable.

---

<sup>37</sup> “Hipertensión Arterial en Niños y Adolescentes”. *Pronefro*. Soc. Arg. de Nefrología. Módulo 8. 2007. p.52.

<sup>38</sup> “Synopsis of de Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children”. Horan MJ, Sinaiko AR. *Hypertension* 1987; 10; p119.

<sup>39</sup> NIH publication 05: 5267: 2005. Bethesda Md. National Institute of Health. Disponible en: [http://www.nhlbi.nih.gov/health/prof/heart/hbp/hbp\\_ped.pdf](http://www.nhlbi.nih.gov/health/prof/heart/hbp/hbp_ped.pdf)

<sup>40</sup> “Treatment of primary and secondary hypertension in children”. *Pediatric Nephrology*; Vol21, N°6, Junio de 2006, pp 820-827)



#### **4- Terapia Medicamentosa. Reseña sobre la evolución de su uso en países desarrollados. Disponibilidad y precios en el mercado argentino.**

Una vez que la terapia con drogas ha sido establecida como indicación adecuada, varias consideraciones deberían tenerse en cuenta a la hora de seleccionar el medicamento ideal, tales como la interpretación de los mecanismos fisiopatogénicos en juego, acciones farmacológicas de cada droga, formas de administración, efectos adversos, etc, y también precios, para contemplar una adecuada relación costo/beneficio de la terapia definitiva y racionalmente posible. Hoy, el menú disponible de drogas y principios activos, es enorme y merece algunas consideraciones.

##### **Medicación electiva para la HTA:**

En la actualidad, la hipertensión constituye la causa más común de prescripción de drogas en EEUU. El crecimiento de prevalencia de la HTA constituye una contundente realidad, motivo de preocupación sanitaria, y un considerable desafío económico.

En tanto, la incidencia arrasadora de factores asociados a la etiopatogenia son innegables. La Diabetes, el Síndrome X dismetabólico, y en particular la obesidad, resulta determinante para esta prevalencia, tal como ya lo hemos comentado.

No podemos ignorar que este desfasaje sanitario, y la alta prevalencia de la HTA secundaria no tratada etiopatogénicamente, constituye en sí misma una excelente oportunidad comercial para los laboratorios de productos medicinales, aun cuando sabemos que en este caso, actuarían prácticamente como meros sintomáticos. Y recordar de paso, que los estándares éticos para estudios con sus conciudadanos, son mucho más exigentes en esos países, que en los latinoamericanos<sup>41</sup>. Con lo cual la realización de ensayos en países que en realidad no comprarán mayormente esos costosos medicamentos, pero que permiten (o aceptan gustosos) las prebendas que conllevan esos estudios, parece encontrar una explicación. ¿Nos debería llamar la atención en este caso, por ejemplo, que justamente en la Argentina se realice uno de los “primeros”\* estudios de Ramipril en niños? (\*tal lo sugiere el propio Protocolo en sus enunciados iniciales, al menos).

---

<sup>41</sup> Cfr: “Conflictos en ética de investigación con seres humanos”. Kottow M. *Cad Saúde Pública* 2005; 21:

862-869. (Material entregado en el Curso)



Desde nuestro interés puntual, estas circunstancias de fondo dejan la mesa tendida para el menú de fenómenos cuyas expresiones creemos se traslucen en algunos aspectos que observaremos en nuestro trabajo.

Resulta interesante observar asimismo, que mientras aquella abrumadora expansión que señalamos en la prevalencia de cofactores como la obesidad, se producían en el país del norte, la farmacopea reflejaba simultáneamente una subyacente lucha de proporciones por imponer productos destinados a corregir el “síntoma”, creando drogas más caras y menos accesibles. Efectivamente, un análisis de los cambios dramáticos que ha ido sufriendo el espectro de indicación y subsecuente consumo de diferentes drogas hipotensoras en EEUU, y países centrales, donde el factor económico no crea sesgos agregados a la posibilidad de elección, resultan sugestivos.

Así, mientras los diuréticos fueron, desde el descubrimiento de las tiazidas en 1957 y hasta mediados de los 90', los hipotensores más utilizados junto a los beta-bloqueantes, desde mediados de los 80' van siendo paulatinamente equiparados y luego superados en su uso, por los bloqueantes cálcicos, y más tarde por los IECA, ambos con un crecimiento firme, lineal, y sostenido<sup>42</sup>, tal podemos observar en este diagrama:

(Ver página siguiente)

---

<sup>42</sup> “Diuretics: Correct use in hypertension”. Kaplan, Norman. Seminars in Nephrology; Vol 19, N°6, 1999: pp 569-574.



*Revista Estudios en Ciencias Humanas.*  
*Estudios y monografías de los postgrados*  
*Facultad de Humanidades- Universidad Nacional del Nordeste*

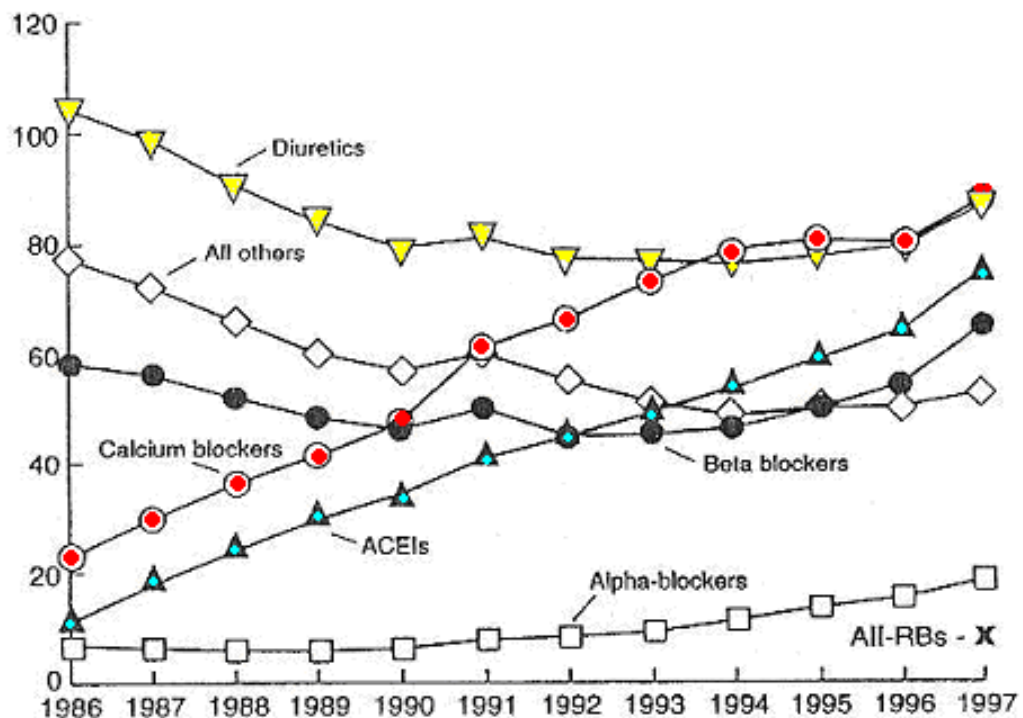


Fig 1. Sales of antihypertensive drugs (in millions of prescriptions) in the US from 1986 to 1997. (Reprinted with permission from Kaplan NM: Clinical Hypertension, ed. 7. Williams and Wilkins, Baltimore, MD, 1998, p 189<sup>35</sup>).



El origen de estos cambios llamativos, no parece radicar solo en nuevas interpretaciones científicas de los mecanismos involucrados, o las novedosas herramientas disponibles. Varios factores podrían abogarse, algunos relacionados con la industria farmacológica o sus intereses<sup>43</sup>. En primer lugar, la percepción generalizada de que los diuréticos podían traer complicaciones diversas, algunas de importancia (más allá de que luego se probaría que ello era en gran medida consecuencia del uso inadecuado de tipos farmacológicos y dosis excesivas para la HTA); segundo, la similar y reconocida efectividad de los nuevos agentes para la HTA, particularmente en algunos casos asociados a patologías renales, y el efecto renoprotectivo (protección de la intimidad de los tejidos renales de los efectos de la HTA) que demostraron los IECA en particular; y por último, y fundamental, el agresivo marketing de los laboratorios productores de las nuevas drogas desplazando a las viejas y más baratas en pro de las nuevas y mucho más caras.

Trabajos diversos abonaron este desprestigio de los diuréticos, enfatizando las complicaciones posibles de su uso al modo de entonces. Estos estudios se enmarcaron en la percepción de que los efectos adversos de los medicamentos significaban además una gran incidencia sobre los costos generales de los tratamientos<sup>44</sup>. Algunos de esos inconvenientes eran la hiponatremia, o la hipokalemia, etc, y sus consecuencias, que provocaban internaciones, eventos cardíacos, etc. con costos multiplicados. Una observación detenida de estos estudios, no obstante, advierte que en muchos casos se usaron drogas diuréticas con gran efecto salurético y tubular corto e intenso, pero no sostenido, (como furosemida, bumetanida, torasemida, etc.), inadecuadas para el efecto buscado<sup>45</sup>.

---

<sup>43</sup> Ibid. p569.

<sup>44</sup> “Drug-related morbidity and mortality. A cost of illness model”. Jhonson JA, Bootman JL. *Arch Intern Med.* 1995;155:1949-56: Este estudio tradicional de EEUU, señalaba que en 1994 por ejemplo, la morbilidad y mortalidad causada por medicamentos suponía un gasto de 76,6 billones de dólares, gran parte en internaciones, mientras paradójicamente el gasto por medicamentos adquiridos por receta fue de 73 billones, dando origen a la expresión “dolar-por-dolar” en cuanto a lo gastado en medicamentos para tratar la afección, en comparación a lo gastado para tratar las complicaciones relacionadas con estos. Posteriormente otros determinaron que en el año 2000, el costo general fue de 177,4 billones de dólares (Ernst FR, Grizzle AJ. 2001).

<sup>45</sup> “Coste del tratamiento de la HTA en una población geriátrica: Diuréticos vs. Eprosartán”. Alvarez Gregori y cols. *Rev Esp Econ Salud* 2007; 6(4): 250-256.



Varios trials continuaron no obstante insistiendo en reexplorar la eficacia de los Diuréticos<sup>46</sup>, algunos comparando IECA con diuréticos<sup>47</sup>; y algunos (SHEP; o ALLHAT) comparando la clortalidona (diurético tiazidico de efecto prolongado considerado el “goal standard” de esta familia), con otros hipotensores, entre ellos IECA (lisinopril), confirmando la eficacia ya probada de aquellos, y su seguridad respecto de efectos colaterales, usado precisamente en dosis bajas o muy bajas.

El megaestudio ALLHAT<sup>48</sup>, con 42.565 pacientes en 500 centros, al comparar la clortalidona con el lisinopril (IECA), muestra similaridad en Infarto agudo de miocardio, y mejor performance de las tiazidas, en el fallo cardíaco y accidentes cerebro-vasculares, por ejemplo, y la clortalidona demostró ser superior al lisinopril en individuos de raza negra. Sus resultados confirmaron finalmente, que los efectos beneficiosos de los diuréticos son comparables a otros medicamentos más nuevos y mucho más costosos.

Por otra parte, diversos estudios y revisiones de meta-análisis van comprobando el beneficio de usar dosis mas bajas o controladas de diuréticos, que las usadas anteriormente con algunas complicaciones<sup>49, 50</sup>. La reducción marcada de las dosis fue un paso importante en la minimización de sus efectos secundarios indeseables registrados otrora a mayores dosis, como los eventos coronarios, la hiponatremia, o la hipokalemia. Diuréticos como la clortalidona o la indapamida, de sostenido efecto, permiten además una única prescripción diaria y hasta cada 48 hs en niños en algunos casos, con la subsecuente comodidad y ahorros. Los efectos deletéreos cardíacos desaparecieron, y la hipokalemia o hiponatremia no se presentan en esas dosis. Por otra parte, en cierto tipo de hipertensos volumen-dependientes, retenedores de agua y sodio, o en aquellos donde este mecanismo juegue algún papel, las drogas excluyentes o de elección, serán los diuréticos, y su prescindencia condicionará inclusive la falta de respuesta o la refractariedad de otros tratamientos, por nuevos y costosos que estos sean. El JNC VII reconoce como cosa juzgada, que numerosos

---

<sup>46</sup> MCR-MH 1985; HAPPHY 1987; Maphy 1988; MCR-OA 1992; CONVINCENCE, etc. *Hypertension: A Companion to Brenner and Rector's the kidney*. S. Oparil, M Weber. Ed. W.B. Saunders Company. 5ª Ed. EEUU. 1996. pp 344-5.

<sup>47</sup> “ANBP-2”, “ASCOT”, “CAPPP”, “STOP-Hypertension 2”, etc. Ibid, p 345.

<sup>48</sup> “ALLHAT”. *JAMA* 288: 2981-2997, 2002.

<sup>49</sup> “Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis”. Psaty BM, et al. *JAMA* 277: 739-745, 2004.

<sup>50</sup> “Hydrochlorothiazide versus chlorthalidone: Evidence supporting their interchangeability”. Carter BL et al. *Hypertension* 43: 4-9, 2004.





trials reafirman la efectividad insuperable de los diuréticos en prevenir los eventos CV derivados de la HTA y otras complicaciones diversas, y recomienda en consecuencia a los diuréticos como drogas de primera línea, así como señala su utilidad para aumentar la eficacia de cualquier régimen hipotensor que se instaure con otros agentes<sup>51</sup>. Por su parte, las European Society of Hypertension-European Society of Cardiology (ESH-ESC) Guidelines, coloca asimismo a los diuréticos entre las drogas antihipertensivas de primera elección<sup>52</sup>. Así las cosas, ya desde finales de los 90', los diuréticos van volviendo paulatinamente a recuperar preminencia. Ello se expresó comercialmente con un claro aumento del uso de diuréticos en todo el mundo, que por ejemplo se duplicó en Alemania en el período 2002-2005.

En síntesis, se acepta que los diuréticos son excelentes hipotensores. No son las únicas drogas de primera línea, pero sin duda son unas de ellas. El costo es una de las ventajas evidentes, además de permitir la disminución de las dosificaciones de drogas más costosas cuando se usan combinados.

Ya en referencia específica a los niños, el Second Report Task Force (...), expresa más o menos textualmente: “Todos los tipos de drogas antihipertensivas han sido probadas en niños, demostrando ser efectivas, por lo que la elección de la droga en un caso dado queda a elección del profesional a cargo”. Y confirma The Fourth Task Force Report...: “...Algunas drogas como los diuréticos y los Beta bloqueantes, las cuales han sido recomendadas en el First y Second Task Force Reports, *tienen un una larga historia de seguridad y eficacia* basada en la experiencia clínica en niños hipertensos, permaneciendo estas drogas como apropiadas para el uso pediátrico”<sup>53</sup>. Esto no obvia que se señale también a las nuevas drogas (IECA, ARA II, Bloq. Ca, etc) como “seguras y bien toleradas, basándonos en su corto uso”, pero lógicamente, a similar eficacia, una atendible pertinencia en razón de los costos, debería ser motivo de reflexión en muchos casos en nuestros países, como sustento hacia la indicación médica más adecuada.

<sup>51</sup> “The Sevent Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure”. Chovanian AV et al. *JAMA* 289: 2560-2572, 2003.

<sup>52</sup> “European Society of Hypertension - European Society of Cardiology Guidelines Committee 2003 for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 21; 1011-1153, 2003.

<sup>53</sup> “The Fourth Task Force...”. p27. Disp. en: [http://www.nhlbi.nih.gov/health/prof/heart/hbp/hbp\\_ped.pdf](http://www.nhlbi.nih.gov/health/prof/heart/hbp/hbp_ped.pdf)



Acotemos que no hay estudios relevantes que comparen los efectos de los IECA con los diuréticos directamente, salvo excepciones<sup>54</sup>. Pero si hay estudios de extensas poblaciones con diuréticos solos o acompañados de otras drogas que arrojan claros resultados en favor de la efectividad y seguridad de estas drogas.

En síntesis, nos hemos extendido en este análisis, en contestación a la observación que nos llamaba la atención al principio de este capítulo: no hay hoy razones de peso basadas en especulaciones científicas o farmacológicas, ni en la práctica clínica, para usar una medicación específica hipotensora, o quitar a los diuréticos, *correctamente usados*, como ejemplo de una droga barata y accesible, del arsenal terapéutico de primera línea, tal digamos de paso parece ocurrir en nuestro país. Y por el contrario, la indicación de estos como droga principal, monoterapia, o asociación frecuente, resulta un eficaz y sencillo recurso, o eventualmente un potenciador del tratamiento que *permite reducir dosis y costos consecuentes, de otras drogas*<sup>55</sup>, antes de elevar la dosis o cambiarlas por otra.

Una consideración muy pertinente entonces en países de bajos o medios ingresos, es que las tiazidas son drogas muy baratas en comparación con cualquiera de los otros medicamentos actualmente existentes, como podemos deducir en el cuadro a continuación ofrecido, y donde también se puede comparar Ramipril con otros IECA:

<u>Producto Comercial</u>	<u>Droga Activa</u>	<u>Laboratorio</u>	<u>Presentación Comprimidos</u>	<u>Precio</u>
LOTRIAL	ENALAPRIL	ROEMMERS	2,5 mg. Env x 30	\$ 9,74.-
RENITEC	ENALAPRIL	MERCK S. & D.	2,5 mg. Env x 30	\$ 15,43.-
GLIOTÉN	ENALAPRIL	BAGÓ	2,5 mg. Env x 30	\$ 9,33.-
ENALAPRIL	ENALAPRIL	RICHET	5 mg. Env x 20	\$ 7,33.-
LOSTAPRÉS	RAMIPRIL	T. LOSTALÓ	2,5 mg. Env x 30	\$ 51,35.-
TRITACE	RAMIPRIL	SANOFI AVENTIS	2,5 mg. Env x 30	\$ 56,10.-

<sup>54</sup> “ANBP2”; “ALLHAT”. *Hypertension: A Companion to Brenner and Rector’s the kidney*. S. Oparil, M Weber. Ed. W.B. Saunders Company. 5ª Ed. EEUU. 1996. p354.

<sup>55</sup> Las asociaciones particularmente eficaces, con diuréticos, se dan con los betabloqueantes, IECA, etc.



<u>Producto Comercial</u>	<u>Droga Activa</u>	<u>Laboratorio</u>	<u>Presentación Comprimidos</u>	<u>Precio</u>
HYGROTÓN	CLORTALIDONA	NOVARTIS	25 mg. Env x 30 Uso ¼ o ½ comp	\$ 19,20.-
EURÉTICO	CLORTALIDONA	CASASCO	50 mg. Env x 30 Uso 1/8 o ¼ comp	\$ 20,91.-

(Tomado de: "Manual Farmacéutico. Grupo Alfa Beta". Disp. en: <http://alfabeta.net/> - Junio de 2008.-)

JNC VI y VII, tienen una sección de "Consideraciones económicas" donde se reclama dar una importante atención de estos aspectos, en la indicación o selección de terapéuticas.

La mayoría de los hipertensos sin complicaciones tendrían a disposición tratamientos de bajo costo y segura eficacia. La no consideración de este enfoque, supera la problemática del paciente individual o el ámbito de la economía familiar, para proyectarse hoy como un problema para la seguridad social y los sistemas de cobertura.

Todo lo antedicho parece responder en definitiva, a un mismo patrón de selección de drogas (y trabajos) de escasa atingencia.

##### **5- La familia de los IECA. Su uso en niños.**

La familia de drogas denominadas Inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina (IECA), se difundió y creció a partir de la introducción del primer compuesto disponible por vía oral, el Captopril, en 1977<sup>56</sup>

Varias son las integrantes más conocidas de este grupo al día de hoy, todas derivadas del mismo principio y con pequeñas variantes terapéuticas y farmacológicas. La más conocida y usada, es el Enalapril.

Casi todas las drogas IECA, excepto el Captopril, han sido estudiados recientemente en niños<sup>57</sup>. De los estudios completos, han sido publicados resultados sobre eficacia en Enalapril, Lisinopril, y Fosinopril (los dos primeros testeados desde dosis bajas

<sup>56</sup> "A specific orally active inhibitor of angiotensin-converting enzyme in man". Fergurson RK et al. *Lancet* 1: 775-778. 1977.

<sup>57</sup> "Pharmacologic treatment of hypertension in children and adolescents". Joseph T. Flynn, MD et el. *J Pediatr* 2006; 149: 746-54.



progresivas, con eficacia, y menos efectos adversos). Sobre Ramipril pueden encontrarse varios estudios completos con poblaciones de 30 a 450 probandos aproximadamente<sup>58</sup>, similares al nuestro, realizados recientemente. El Enalapril ha demostrado éxito terapéutico en niños, con pocos efectos adversos destacables<sup>59</sup>. Además, su precio en el mercado hoy es uno de los más accesibles de esa familia farmacológica.

El Second Report recomienda el uso de los IECA en casos pediátricos específicos, como aquellos con afectación renal y proteinuria, o en diabetes. Esta recomendación coincide con la que delinea posteriormente el JNC VII, en el caso de adultos. Señala también el Second Report, la necesidad de comenzar con dosis bajas, y luego considerar el agregar un diurético al esquema. Asimismo para niños hipertensos sin daño orgánico secundario, será suficiente con apuntar a bajar el P 95, mientras que en los que tienen afección, buscar el P 90. Cabe consignar en este punto que ninguna de estas especificaciones, sobre que percentilo se busca y en qué casos de nuestros probandos, se aclara en el protocolo o el consentimiento que se pone en conocimiento de estos, sus tutores, o médicos de cabecera independientes.

### **3) Una mirada desde la ética:**

Repasemos algunas pautas y consensos reconocidos que resultan aplicables al estudio que nos ocupa:

*\*El Artíc. 24 de la Declaración de Helsinski, por ejemplo, contempla taxativamente que “los menores de edad no deben ser incluidos en una investigación a menos que esta sea necesaria para promover la salud de la población y que no pueda realizarse en personas legalmente capaces...”* Ya hemos discurrido sobre la equivalencia de las muchas alternativas terapéuticas disponibles, y por cierto, el investigar esta droga IECA, está lejos de ser una necesidad de la población, y menos en nuestros países.

*\*El Artíc. 29 reclama por su parte, que “todo procedimiento nuevo debe ser cotejado contra los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos existentes, lo que en esencia nos dice que no debemos privar por ninguna causa a los probandos de ellos”,*

---

<sup>58</sup> “US Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Pediatrics exclusivity labeling changes”. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/pediatric/labelchange.htm>.

<sup>59</sup> “A double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the effectiveness and safety of Enalapril for children with hypertension”. Wells T, Frame V, et al. *J Clin Pharmacol.* 2002; 42: 870-80.



hecho que una vez más aquí se ignora olímpicamente. Luego afirma que no se excluye el uso de placebos, pero aclara, solo “*cuando no haya procedimientos preventivos, diagnósticos o terapéuticos probados*”, el que no sería nuestro caso, tal lo extensamente comentado.

\*El Informe Belmont: aboga por la protección de las personas con autonomía disminuida (niños), y el respeto a la autonomía como prerequisite.

Sin duda esto es así pero, hemos expresado alguna objeción para aceptarlo como desideratum último de la actitud médica. Creemos que se debería ir más allá de esa simple exigencia normatizada, como más adelante lo ampliamos.

En cuanto al CI, más allá de los formularios y sus análisis, ya en el terreno conceptual, su observancia no parece significar la implementación de la barrera bien/mal. No sería suficiente, ni es real. ¿Cuándo la capacidad de comprensión aducida en Belmont es la plena, correcta, o necesaria? Quién puede decirlo?, Quién puede tenerla?. Quién posee el conocimiento completo?. El fenómeno ético se materializa en la práctica, entre el investigador (el médico habitualmente), y su probando. La voluntad, será patrimonio del que tiene el deseo de decir que sí, o que no: el probando. Y la observancia ética, incluyendo las reglas del buen arte y la pertinencia, queda depositada en todo su significado y alcance, en el que sin saber todo, sabe más: el médico. De la coincidencia en el uso más pleno y genuino posible de ambas cosas, saldrá seguramente ...lo mejor que puede salir.

\*CIOMS 2002.

Es tolerante y casi ubicuo, en cuanto al uso del placebo. Su complaciente enumeración de requisitos termina por dejar amplias puertas de ingreso disponibles.

Restringe los estudios en niños cuando pudieran ser realizados en adultos (algunos hoy podrían pretender objeciones a partir de los trabajos que afirman que los efectos adulto / niño no son extrapolables o similares, en ciertos casos, como mencionamos más abajo). Sin embargo, trascriptón acepta la participación de los niños, basándola fundamentalmente en la voluntad de éste, de los padres, o representantes.

La exploración, en la Pauta 14, del *asentimiento del niño* como factor determinante, entra en niveles de especulación sobre sus capacidades, complejos o imposibles de



comprobar o avalar sensatamente en algún nivel en la práctica. En todos los casos, se reconoce la complementariedad requisitoria del consentimiento paterno. Nuestro estudio, de todas maneras, no tiene en cuenta criterios de evaluación alguno de las capacidades de los niños incluidos.

Lo que creemos objetable en nuestro estudio, que no se encuentra aclarado, y debería ser necesario en la mayoría de las referencias, tal el caso de CIOMS, es que deberían tomarse en cuenta las opiniones de ambos padres, en uso de la patria potestad compartida, y no de alguno sólo en particular.

CIOMS prevé los derechos a tratamientos o compensaciones por consecuencias del estudio, seguros, etc, de manera bastante desarrollada.

CIOMS solicita, y aquí no se contempla debidamente, la disponibilidad de servicios de salud esenciales para la *segura* conducción de la investigación, así como la disposición de los beneficios que pueda brindar el estudio.

En este protocolo no se compromete el conocimiento posterior por parte del probando de los resultados del estudio, ya expresado como aconsejable entre otros por CIOMS 2002.

\*Derechos y Garantías reconocidos a los niños y adolescentes:

En Derechos del niño hospitalizado, solo se condiciona la realización de pruebas diagnósticas o terapéuticas al consentimiento paterno.

\*Código de Nuremberg:

Señala entre otras cosas, la preminencia ética de la autonomía y el consentimiento informado y voluntario.

Requiere personas idóneas para todas las etapas del estudio. En el nuestro sin embargo, familiares realizan las tomas domiciliarias de TA.

**Reflexiones y Comentarios:**



Haciendo nuestra la apelación de Hans Jonas al “principio de responsabilidad” que nos debe vincular solidariamente como miembros de la comunidad<sup>60</sup>, nos permitimos aprovechar este trabajo para ir más allá de los alcances puntuales del Protocolo del estudio, pretendiendo comprender de dónde proviene la *intencionalidad* real de este proceder “metodológico” que sin duda aparece científica y éticamente deformado, y cómo funciona más allá de nuestra reducida visión habitual.

En primer lugar, observemos que no resulta un punto fuerte en este estudio entonces, la *pertinencia, atingencia o relevancia* que exhibe, respecto de los intereses de una sociedad y de un país como el nuestro, al tratarse de una manipulación de drogas caras en HTA, cuando tal comentamos, existen disponibles otras de eficacia equiparable o superior, y varias veces más baratas.

En cuanto a la *Innovación vs Experimentación* que implica o pueda justificarlo, no hay en este caso mayor innovación en tanto la droga no ofrece perfiles diferentes que las otras drogas ya en uso, y el Ramipril es un específico largamente conocido y probado, aun en niños. Tampoco resulta esto una clara experimentación, enfocada esencialmente al beneficio público.

En cuanto a su implementación en niños, sabemos de la legislación ya mencionada en los EEUU a ese respecto, pero además, trabajos recientes plantean que algunas drogas antihipertensivas efectivas en adultos, no tienen los mismos efectos o respuestas al ser aplicadas en niños<sup>61</sup>, o no tienen ninguna. Sin embargo, no resultan todavía concluyentes y aparentemente merecerían observaciones críticas sobre su diseño, selección, e implementación<sup>62, 63</sup>.

Respecto de la metodología hoy frecuente, de utilizar estudios sobre seres humanos vivos, con todo lo que ello implica, solo para re-formular lo que ya está comprobado, (fenómeno de las me-too-drugs) y disponer de nuevas herramientas comerciales, creando el

---

<sup>60</sup> Cfr: “Bioética, deliberación y juicio razonable” Silvia L. Brussino. (Material entregado en el presente Curso).

<sup>61</sup> “Improving pediatric dosing through pediatric initiatives: what we have learned”. Rodriguez W, et al. *Pediatrics*. 2008; 121: 530-539.

<sup>62</sup> “Pediatric Antihypertensive Trial Failures: Analysis of End Points and Dose Range”. Daniel K Benjamin et al. *Hypertension*. 2008; 51: 834-840.

<sup>63</sup> “Safety of Placebo Controls in Pediatric Hypertension Trials”. P. Brian Smith, et al. *Hypertension*. 2008; 51:829-833.





espejismo de una verdadera novedad terapéutica, resulta en principio una articulada manipulación marquetinera, que ahorra una buena carga de estudios farmacológicos de laboratorio, a costa de la humanidad de los probandos.

Otra de las objeciones importantes para este estudio, tiene que ver con la derivada del concepto de equiponderación, que es aquí, para nosotros, evidente. No surge del protocolo del estudio una confrontación simultánea de dos poblaciones paralelas (lo que probable y justamente se evita), y se da en cambio, un doble fenómeno de manipulación y tal vez innecesaria sustitución de drogas. Una porque, considerando la gran familia terapéutica de los hipotensores y habiendo una equiponderación sustentable en su valor terapéutico entre varias de ellas según lo probaron tantos trabajos, se usa aquí desde el primer momento una droga de la familia IECA, que aunque figuran entre las opciones de primera línea, no son imprescindibles ni baratas, y ya entre estas, se prueba una de las más caras como Ramipril, que ya por el precio, queda desmerecida como aporte atingente de beneficio. No se puede sostener aquí una equiponderación insostenible, (o indeterminada), ni siquiera es este el argumento invocado en ningún momento en los objetivos del Protocolo. No hay una acérrima discusión en la que Ramipril u otro de sus equivalentes, sean duramente criticados en sus beneficios y riesgos. O cuál tratamiento fuera mejor. Muy por el contrario toda la literatura, sacando algunas bondades ya señaladas del Ramipril para pacientes renales o proteinúricos, admite la utilidad equivalente de otros fármacos en la hipertensión, incluyendo la misma familia química que el testeado aquí.

Por fin, la validación interna y externa de los estudios, según los postulados de la Medicina Basada en la Evidencia y de la ciencia dura según los actuales paradigmas, puede aparecer metodológicamente aceptable, sin embargo desde nuestra mirada, ello no se equivale con la validación ética de los procedimientos.

Como corolario, destacaremos algunos aspectos de fondo que consideramos relevantes en el trabajo de revisión de este Protocolo: a) La redacción y sus particularidades; b) El verdadero rostro de la autonomía, y la información del consentimiento; c) Aspectos relativos al diseño (estudios cortos; el uso de placebos, etc); d) Una visión ampliada hacia la cuestión de fondo. e) La pertinencia, y sus paradojas. Ubicando el dilema.



a) Redacción del Protocolo. Festival de silencios:

Hemos señalado reiterados artilugios e imprecisiones del lenguaje y omisiones en el protocolo. Esto es más llamativo si tenemos en cuenta que diseños como el presente, están concebidos y realizados por especialistas en estos temas de la mayor enjundia mundial, al servicio de los más poderosos laboratorios internacionales, lo cual se supone garantiza que saben lo que hacen (y por ende, lo que dejan de hacer...), en cada diseño, y en cada Protocolo o CI. No descartamos, y es probable que estas precisiones figuren en el Manual del Investigador que no obra en nuestro poder, pero lo cierto es que no figura al alcance de los sujetos de la prueba, que es lo que nos importa aquí. Es sabido, y se ha evidenciado en trabajos específicos que “cuando mejor entienden, los probandos, la metódica de la investigación, más dudas tienen sobre su legitimidad y menos dispuestos están a participar en los estudios...”<sup>64</sup>. Descartada en este caso la casualidad, o la ignorancia de los responsables, observamos omisiones a pautas de sentido común en el manejo de cualquier hipertenso, sutiles en las formas pero groseras en las implicancias, como por ejemplo: la omisión de mención a los parámetros diagnósticos y el sistema de verificaciones utilizado; la omisión de una adecuada clasificación diagnóstica del caso, y su correspondiente derivación eventual a una terapéutica consecuente; la omisión de los criterios de inclusión y exclusión; omisión ante las asignaciones aleatorias, de la consideración de la situación patológica particular del probando (etiologías, enfermedades causales o concomitantes, complicaciones, tiempo de evolución, riesgos particulares, etc) ausentes en todo momento; la no mención a otros estudios realizados previamente en niños con la misma droga, o con casi todas las drogas de la misma familia; la omisión de poner en conocimiento la existencia de las otras alternativas terapéuticas para manejar la HTA de similar eficacia (equponderación) y menor costo; la omisión de la improbable o escasa utilidad del estudio para la ciencia en general o para futuros pacientes; la no mención a las complicaciones posibles más severas con nombre propio, como hepatopatías, displasias sanguíneas, etc., y la omisión de resguardos adecuados y sencillos ante accidentes anafilácticos descriptos (cuya implementación probablemente retractaría y alejaría a algunos probandos); la omisión de coberturas indemnizatorias; la omisión de admitir el concepto de que en el

---

<sup>64</sup> “Modelos de evaluación y situaciones especiales”. Dr. Miguel Kottow. p.15. (Material entregado en el Curso). Disponible en: <http://www.redbioetica-edu.com.ar> o [info\(a\)redbioetica-edu.com.ar](mailto:info(a)redbioetica-edu.com.ar)



período placebo las reacciones del organismo del paciente no se pueden prever ni asegurar (solo eventualmente se advertirían ya instaladas), etc, etc.

Nos podríamos animar a señalar que estas omisiones o deformaciones contribuirían entre todas, casualmente, a: a) aumentar indiscriminadamente los criterios de inclusión en beneficio específico del estudio b) disminuir el costo de la calificación diagnóstica adecuada, y los tiempos comercialmente tiranos del estudio c) evitar la meticulosa determinación de las dosis menores convenientes, d) mantener el altruismo y la ilusión del beneficio científico especial en los probandos e) evitar los temores a las complicaciones y riesgos, y la retracción eventual del probando, f) la aparición de estas, dado el corto tiempo g) la ubicua cobertura de las responsabilidades del laboratorio, etc., etc. y sobre todo, h) mantener en todo momento la hegemonía de la información sensible.

#### b) Consentimiento Informado... o Uniformado?

¿Cuánto de “informado” tiene el “consentimiento”, y cuánto de uniformado requisito formal?. ¿Cuánto es lo que realmente *sabe y conoce* el paciente una vez que el equipo le ha pasado ciertos elementos pre-impresos con información dictada por una lejana central, de formato único y prolijo, de híbrido contenido científico, aparentemente completa pero repleta de sesgos, dirigida a un sujeto virtual, uniforme y supuesto, a quien solo por ese lapso se tratará de manera especial y “privilegiada”<sup>65</sup>, con la propuesta de valorar y aprobar aspectos que no fueron jamás de su manejo habitual ni forman parte de su preparación técnica, psicológica, ni anímica?. Cuánto de claridad, serenidad, y mesura, puede tener un enfermo cargando con sus secretas angustias y sus necesidades viscerales, y cuánto de imparcialidad, vocación, y desinterés genuino, puede tener el investigador... (digamos mejor: el miembro secundario e ignoto, rentado, de un “equipo” (casi siempre virtual) de estudio)?. No decimos que la concepción ideal sea imposible, solo nos preguntamos si los mecanismos así montados, lo pueden garantizar razonable o suficientemente. Qué requiere entonces este mecanismo de consentimiento como elemento decisorio?. Sin duda un elemento que empuja a esta aceptación y posibilita el acuerdo, es la *confianza*. Confianza del paciente en el equipo tratante, en sus intenciones, sus métodos y cuidados, o en su

---

<sup>65</sup> “Mueren por entrar: el papel V.I.P. de los probandos en las investigaciones biomédicas de la Industria Farmacéutica”. Sergio Cecchetto. (Discutido en I Congreso Internacional de Bioética y VI Congreso Nacional de la Academia Nacional de Bioética; Toluca, Mexico, Junio de 2008).



médico del equipo asistente, hoy en realidad parte virtual de un equipo al que no conoce. Sin duda esta confianza se apoya en la experiencia y conocimiento, y se basa en la intuición. Lo que no garantiza el bueno y acabado conocimiento o interpretación de la instancia, pero es algo vigente, y muchas veces valioso. Pero para que esa confianza intuitiva sirva, tenga devolución y sustento, el médico debe estar en consonancia con lo que el paciente espera, esta vez de manera conciente e idónea. En otras palabras, el elemento esencial la actitud ética y protectora sin fisuras del médico, “su” médico, que es quien sí puede *saber*, quien sí puede en perspectiva, serenamente, elegir con equilibrio y mesura, los procedimientos y sus implicancias, considerando la situación y contexto real de cada paciente, de “su” paciente, conformando el verdadero paternalismo que podemos aceptar en el médico: el paternalismo del bien. El paternalismo del custodio fiel. A este respecto precisamente, señala Silvia L. Brussino<sup>66</sup> parangonando conceptualmente a Pellegrino, la necesidad de la integridad moral del médico como requisito fundamental en el ejercicio de ese inevitable poder que le confiere el cabal conocimiento del arte y del paciente, como que es quien en definitiva interpreta y aplica el principio de autonomía, en el modo de presentar los hechos, de revelar la información y en qué proporción, sopesar los verdaderos riesgos y beneficios, (y real necesidad del tratamiento), sesgos informativos y silencios (que aquí así mirados resultan flagrantes), y cuyas obligaciones profesionales y éticas no se deben reducir a la mera satisfacción de la supuesta “autonomía” (siempre intrínsecamente limitada por el desconocimiento) del paciente, sino que implican un compromiso positivo con la integralidad del mismo, inherente a la naturaleza de su profesión y por encima de sus propios intereses, que supone además “un esfuerzo por lograr decisiones razonables compartidas”. Esfuerzos que en este tipo de diseños y protocolos de investigación científica, distan de distinguirse con claridad, dicho sea de paso.

Vale la pena enfatizar lo que también señala Brussino, respecto a que la “autonomía” enarbolada, desplaza el centro de la toma de decisiones desde el médico al paciente, y “tiende a minimizar las obligaciones de aquel, transformándose o centrándose en el

---

<sup>66</sup> “Bioética, deliberación y juicio razonable” Silvia Lilianna Brussino. (Material entregado en el presente Curso).



*cumplimiento formal* de un instrumento, más que en decisiones sustantivas”, compartidas, y enjundiosas.

El hecho mencionado de que cuando mejor entienden los probandos la metódica de la investigación, más dudas tienen, nos da idea del cisma latente entre aquella confianza y su verdadero sustento. De cuán lejos está hoy la Investigación Científica, y particularmente la farmacológica clínica, en sus metodologías, de responder a la concepción profundamente altruista e idealista, de inequívoca fe, que seguramente subyace en la mayoría de los probandos, y de la que parte seguramente en gran medida su disposición a este tipo de estudios. Este choque de concepciones, en vez de generar el intento genuino de adecuarse mutuamente a los requerimiento de cada punto de observación, lleva a practicas elusivas e inadecuadas de información, intencional y hábilmente disimuladas como en este caso, en los intersticios del idioma técnico o específico.

c) Del Diseño. 1: El uso de Placebos:

Prácticamente todos los trabajos sobre eficacia de drogas recibidos desde hace largamente más de una década por la FDA<sup>67</sup> se basan en el diseño con placebo. Las razones para esta elección habría que buscarla tal vez en los patrocinadores y como consecuencia en sus investigadores, y no al revés, partiendo de que los controles con placebo requieren una muestra sustancialmente menor que los estudios “contra” otros fármacos activos (lo cual reduce sustancialmente los costos), y hace que la eficiencia del “nuevo” fármaco, muchas veces un reciclado comercial, será mucho más evidente testado *contra “nada”* que contra cualquier droga activa. En su justificación, algunos llegan a aducir que el efecto placebo ha bajado la TA en 31% de los probandos en alguna serie de adultos<sup>68</sup>, y que esto es más significativo en pediatría (sin concluir no obstante, que en tal caso deberíamos pensar en otra conducta terapéutica); otros incluso justifican la indemnidad en su uso precisamente en que la TA puede manejarse en buena medida con intervenciones no farmacológicas, etc.

Es sabido que el uso de placebos conlleva un engaño, que será menos o más disimulado según las circunstancias. No es necesario llegar a los extremos de Tuskegee Valley, para

<sup>67</sup> *Hypertension: A Companion to Brenner and Rector's the kidney*. S. Oparil, M Weber. Ed. W.B. Saunders Company. 5ª Ed. EEUU. 1996. p341.

<sup>68</sup> “Placebo associated blood pressure response (...)”. Preston RA. et al. *Arch Intern Med*. 2000; 160:1449-4.



que el hecho (de privar de medicación a quien la requiere, por ejemplo) se presente en su intrínseca naturaleza como inético. Es el diseño de por sí, una inequívoca huella que pretende disimularse en la aparente intrascendencia del riesgo que conlleva, pero que impone subrepticamente una concepción que no debe calificarse elusivamente, más allá que alguien, aun así, decida someterse a voluntad al mismo, lo que no negamos como posible y atendible. Vemos como engaño en sí mismo, la infaltable minimización del riesgo ajeno, (y más allá de un antipático paternalismo y atribuciones indebidas de asumir por otro un perjuicio determinado o imprevisible), como si de la magnitud del fenómeno dependiera la calificación de su mecanismo y estructura ética. Así como es inético robar, no importa qué. Todo resulta doblemente ostensible como desproporción, y rechazable como hecho humano, si además se realiza desde el inmensurable poder económico e indemnidad política de un Laboratorio internacional, o la comodidad impersonal del científico (lejano), con toda la conciencia y el conocimiento responsable que le da su enjundia.

Algunas revisiones recientes de trabajos de corto tiempo, por su parte, aparecen hoy señalando la baja incidencia de complicaciones o efectos adversos serios en estos grupos pediátricos, durante el período placebo<sup>69</sup>, coincidiendo con otros trabajos mencionados sobre 25 trails en adultos, de resultados similares<sup>70</sup>. Aun así, la exigua duración de los períodos testeados, conspira contra una conclusión tranquilizadora, y que desde la ética y la prudencia, pretendiendo estar más acá de lo que el azar disponga en el cuerpo ajeno (ya que en definitiva esto es lo que se jugaría en ese período), la aceptación de un estado de desprotección, la imagen de disponer el riesgo y el daño eventual *...en el cuerpo de otro*, que no decide ni entiende, esta viciada de nulidad ética inmanente, que podrá aceptarse bajo ciertas circunstancias, pero que no corrige su naturaleza, con justificativo alguno<sup>71</sup>.

Helsinki 2000 ha sentado sus terminantes objeciones desde la ética, particularmente en el caso de participación de niños u otros incapaces de decidir. Otras recomendaciones

---

<sup>69</sup> "Safety of Placebo Controls in Pediatric Hypertension Trials". P. Brian Smith, et al. *Hypertension*. 2008; 51:829-833.

<sup>70</sup> "Placebo-controls in short-term clinical trials of hypertension. Al-Khatib SM. et al. *Science*. 2001; 292: 2013-2015.

<sup>71</sup> Esta intransigente postura, no será inconducente ni estéril en tanto advirtamos que existen en la literatura científica, y deberían fomentarse, posibilidades potenciales desde la investigación farmacológica, experimentación animal, etc, que podrían evitar en mucho esta forma de experimentación.





dejan claro que no deberían usarse placebos en niños con daño de órganos blancos por la HTA, o con HTA secundaria<sup>72</sup>, situación que ya dijimos, aquí no parecía discernirse en los criterios de admisión-exclusión.

Criterios de la World Medical Association 2002 en tanto, admiten los placebos, mientras la American Academy of Pediatrics, los condicionan<sup>73</sup>. Por todo lo que es evidente que resulta aun un tema sin consensos claros, pero que sin embargo se ha difundido rápidamente en niños, en pruebas como esta.

### Del Diseño. 2: Touch and go...

Históricamente, más del 75% de drogas usadas en pediatría no tenían información suficiente sobre eficacia, dosis pediátrica, y seguridad<sup>74</sup>, previa a su uso. Hoy, alentados por cambios en la legislación norteamericana, a partir de la promulgación de la “Food and Drugs Administration and Modernization Act” de 1977<sup>75</sup>, y otras<sup>76</sup>, otorgando permisos de promoción exclusiva por seis meses de aquellas drogas testeadas en niños, se han estudiado en estos casi todas la drogas hipotensoras IECA existentes (entre ellas Ramipril), y donde el goal es obtener aquella información, terminando con la concepción de que los niños eran “huérfanos terapéuticos” en este sentido. Por otra parte hoy se puede seguir por Internet el estado de los estudios correspondientes, lo que ha aportado un elemento valioso a su uso, respecto de la seguridad y eficacia<sup>77</sup>.

Sin embargo, con diseños como el que nos ocupa, hoy casi excluyentes, la eficacia se logra enfatizar con la comparación placebo, las dosis se resumen en niveles tipo, objetables en varios sentidos, y las conclusiones sobre seguridad resultan precarizadas por el corto

---

<sup>72</sup> “Ethics of placebo use in pediatric clinical trials: the case of antihypertensive drugs studies”. Flynn JT. *Hypertension*. 2003; 42:865-869.

<sup>73</sup> “Committee on Drugs. American Academy of Pediatrics. Guidelines for the ethical conduct of studies to evaluate drugs in pediatric populations”. *Pediatrics*. 1995; 95:286-294.

<sup>74</sup> “Pediatric Antihypertensive Trial Failures: Analysis of End Points and Dose Range”. Benjamin, Daniel Jr. et al. *Hypertension* 2008; 51; 834-840.

<sup>75</sup> Public Law 105-115: Food and Drug Administration Modernization Act of 1997. Adopted November 21, 1997. Disponible en: <http://www.fda.gov/oc/fdama/default.htm>.

<sup>76</sup> “The Best Pharmaceutical for Children Act (BPCA)” 2002, y “Pediatric Research Equity Act (PREA)” 2003.

<sup>77</sup> “US Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Pediatrics exclusivity labeling changes”. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/pediatric/labelchange.htm>.





tiempo de la prueba, ya que seguramente tendremos mucho menores posibilidades de detectar efectos adversos, acumulativos, o secundarios<sup>78</sup>.

Es así fácil, en un período corto de pocas semanas concluir que el medicamento fue eficaz en disminuir las cifras tensionales, como efecto relevante. Quedarán incógnitas abiertas, y muchas preguntas sin contestar... Pero el estudio ya ha terminado, y en una suerte de elegante sesgo, las conclusiones *positivas* están listas para ser publicadas. El estudio debería ser completado con un follow up, que en nuestros países suele seguirse en la aplicación clínica del medicamento. La provisión durante dos años del medicamento al probando, por ejemplo, sería un buen y discreto momento.

d) Una visión ampliada. Catáfilas de cebolla:

Cual las capas de una cebolla que con más desenrollarla, más nos produce sus típicos efectos, este breve tránsito desde el conocimiento común, o el análisis puntual de un trabajo científico aparentemente rutinario e inofensivo, hacia al interior de esta realidad global sanitaria y comercial, permite advertir diferentes concepciones en pugna cuya consideración resulta inescindible para una adecuada comprensión, mirada desde una sana pretensión ética.

En la superficie, la ingenuidad y el altruismo genérico de muchos pueblos sencillos, o las necesidades profundas como vulnerabilidad esencial de poblaciones cautivas de ellas. Por cierto, el altruismo genuino puede ser un buen recurso para las empresas, y de hecho en muchos casos funciona como tal, pero también las prebendas en principio reparadoras, como hábito o sistema tienen sus riesgos. La necesidad, transformada en una tenaza clínica y económica, en un contexto de privaciones, combinadas con la desprotección de los sistemas de salud, déficits de infraestructura y de concientización reveladora, pueden en sí mismas a partir de la debilidad subsecuente, generar una suerte de poblaciones cautivas en condiciones de reclutabilidad (Ver Idelfinger, y Jonas: poblaciones cautivas)<sup>79</sup>.

A veces, cual tardías sorpresas, estas condiciones son matizadas con la eventual percepción popular de deformaciones que quedan al alcance de la gente común cual la

---

<sup>78</sup> Sirva como ejemplo, la retención de agua y sodio subsecuente al uso prolongado de betabloqueantes por disminución del flujo renal y aldosteronismo, con la consecuente refractariedad del tratamiento hipotensor; las consecuencias a largo plazo de los diuréticos tiazídicos mal usados; la caída del clearance persistente, o la hiperkalemia en los IECA, etc.

<sup>79</sup> “Modelos de evaluación y situaciones especiales”. Dr. Miguel Kottow. p.18. (Material entregado en el Curso). Disponible en: <http://www.redbioetica-edu.com.ar>, o [info\(a\)redbioetica-edu.com.ar](mailto:info(a)redbioetica-edu.com.ar)



cima de un iceberg, tal entre nosotros el ejemplo de recientes notas periodísticas en medios públicos<sup>80</sup>.

Más adentro, en los niveles profesionales de salud o de los "investigadores" enrolados, trabajos como este y sus llamativos sesgos "científicamente inexplicables y metodológicamente objetables" como los que hoy nos ocupan, muestran sus "estilos" en la comunicación y el diseño, como hechos a medida de ciertos intereses.

Ya en la mirada global, las "incongruencias" aparecen múltiples y variadas.

Los costos globales de tratamientos antihipertensivos ascienden en la actualidad a unos 50 mil millones de dólares (50 "billions" dólares) por año, una parte significativa relacionada a costosas presentaciones de hipotensores más caros que el anterior sin demasiadas novedades<sup>81</sup>. Más del 90% son vendidos en los países ricos, donde en realidad los que más cuidados reciben son los individuos de bajo riesgo. No es desatinado pensar que exprimidos aquellos, el mercado que queda por estimular es el de los demás países, aun con ingresos medios y bajos y el 10% de los recursos para tratarlos, pero donde hay cinco veces más enfermos, y una cobertura de sistemas de salud, proclive a ciertas irracionalidades terapéuticas. Pero sobre todo, lo característico de estos países es la liviandad de las exigencias requisitorias para desarrollar estudios de investigación en sus ciudadanos nativos.

Entre tanto, en un contexto como el nuestro o tantos otros, donde el mayor déficit no es la falta de drogas en todo caso, sino la falla en la infraestructura sanitaria, y el acceso del hombre común a la asistencia idónea de personal de salud, el adecuado manejo del flagelo desde el punto de vista sanitario no parece por cierto depender de una nueva y maravillosa droga a encontrar en una febril y constante renovación aparente de alternativas medicamentosas<sup>82</sup>, sino de políticas que van desde el control de enfermedades o situaciones patológicas relacionadas, como la obesidad, la diabetes, las condiciones socioeconómicas, la malnutrición materno-infantil y sus secuelas de oligomeganefronia

---

<sup>80</sup> "Negocios Médicos S.A.", Revista "Noticias". Buenos Aires, Argentina. Ed. Perfil S.A. Año XXXI. N°1650. 9 de Agosto de 2008. p80.

<sup>81</sup> "Excess in the pharmaceutical industry"("Mee-too-drugs") Marcia Angell. *CMAJ*, Dec 7; 2004; 171 (12),p1451.

<sup>82</sup> "Blood-Pressure-Related Disease Is a Global Health Priority". Stephen MacMahon et al. *American Journal of Hypertension*. Vol.21, N°8, 843-844. August 2008.



con mayor incidencia de HTA en la vida adulta, el estilo de vida, el stress, etc. Reducir esta patología y sus graves consecuencias al simplismo de la solución medicamentosa, se constituye en tentador factor para el status quo sanitario, y una excelente oportunidad económica para algunos.

e) Pertinencias y paradojas. ¿Dónde está el Dilema?

La pertinencia de cualquier intento terapéutico de la HTA es en realidad universal, y surge de las cifras que su prevalencia muestra en cualquier lugar del mundo. Sin embargo, las respuestas y reacciones específicas que ello provoca en la humanidad y sus instituciones organizadas, aun las munidas del conocimiento técnico suficiente, y/o de un alto poder económico, en esto como en tantas otras cosas, no parecen mostrar coherencia con la cruda exposición de ciertas realidades.

La International Society of Hypertension estima que las enfermedades relacionadas con la TA matan unas ocho millones de personas cada año<sup>83</sup>. Es en los países de bajos o medianos ingresos donde esto más se siente, con una alta incidencia de personas en edad activa y laboral. A pesar de las predicciones de la Global Burden of Disease Project hace una década en este sentido, nada relevante se ha hecho sanitariamente para disminuir la incidencia de este flagelo. Ni el Banco Mundial, ni la Bill y Melinda Gates Foundation, las mayores fundaciones dedicadas a temas de salud, han hecho esfuerzos en este sentido. Así mismo, ninguno de los grandes Laboratorios medicinales han ofrecido asistencia en esta crisis global, a pesar de sus abultados beneficios o *profits* obtenidos en los países desarrollados<sup>84</sup>. Como consecuencia de ello, unas 50.000.000 de personas han muerto en estos diez años a consecuencia de estas patologías y sus derivaciones.

En este contexto, recientes comunicaciones del Banco Mundial y de la WHO (Organización Mundial de la Salud), demuestran algo sorprendente, y hacen alentar la esperanza de una nueva actitud: el análisis señala que con drogas genéricas de un costo de tan solo 1 (un) *US\$ dólar por año por persona*<sup>85</sup>, podría solucionarse este problema (!).

Dónde radica entonces, el inconveniente?.

---

<sup>83</sup> "Global burden of blood pressure related diseases, 2001". *Lancet* 2008; 371:1513-1518.

<sup>84</sup> "Excess in the pharmaceutical industry". Marcia Angell. *CMAJ*, Dec 7; 2004; 171 (12).

<sup>85</sup> Cfr. "Blood-Pressure-Related Disease Is a Global Health Priority". Stephen MacMahon et al. *American Journal of Hypertension*. Vol.21, N°8, 843-844. August 2008.



El complejo dilema que parecería generarse en los cuatro brazos de este fenómeno, a saber: por un lado, los requerimientos de la ciencia en la era de la Medicina Basada en la Evidencia con los estudios controlados y ciertos diseños como paradigma de objetividad; la dignidad del paciente y su protección como persona por el otro; el altruismo de la ciencia bien entendida y sus infinitas posibilidades de generar soluciones accesibles, por encima; y los intereses subyacentes y el poder económico monumental de la industria farmacéutica por debajo, parece configurar una virtual cruz dilemática donde la persona enferma se hace sujeto yacente, y que subsume a la cuestión que aquí se vislumbra.

La pregunta esencial sería: ¿podrían hacerse compatibles todos los intereses y coexistir en alguna fórmula posible?. El abordaje sería, a nuestro juicio, preguntarnos en primer lugar: ¿dónde está el dilema realmente?, ¿en qué terreno radica?. En este sentido, creemos advertir como en tantos otros temas, que el núcleo del dilema a resolver no está situado en el campo de la ciencia, la medicina, o la economía, cuyas prescripciones específicas ya están resueltas y se conocen, sino claramente en el terreno de la ética, a la que aun debemos introducir con la suficiente fuerza en el tablero, como uno de los tantos desafíos de ésta hacia el futuro.

### **Bibliografía:**

- 1- *Hypertension: A Companion to Brenner and Rector's the kidney*. S. Oparil, M. Weber. Ed. W.B. Saunders Company. 5ª Ed. EEUU. 1996.
- 2- *Clinical Nephrology*. Richard Jhonson, Jhon Feechally. Barcelona, Spain. Ed. C. Harcourt Publisher Limited. London. 2000.
- 3- *The Kidney*. Barry Brenner, MD, AM(Hon), DSc(Hon), DMSc(Hon), FRCP(Lond, Hon), Samuel A. Levine. Ed. Brenner and Rector's. London. 8º Ed. – 2008.