

Investigación Clínica en el Perú: Situación Actual y Perspectivas

Natalia Fajardo Caballero, MD^(*), Andrés Bayona Palma, MD^(**)

El porqué de los estudios clínicos a nivel global. Desde mediados del siglo XX se han introducido en la terapéutica médica numerosos fármacos. Laporte (2007) señala que en menos de cincuenta años se ha pasado de disponer apenas de una docena de medicamentos activos, al uso de miles de entidades químicofarmacéuticas distintas; llevando a que las actividades de Investigación y Desarrollo (I&D) se industrialicen a gran escala.

Los ensayos clínicos tienen el objetivo de demostrar los perfiles de seguridad y eficacia de los nuevos medicamentos, que permitan su registro y comercialización, poniéndolos al alcance de médicos y enfermos (Bacchieri y Della Cioppa, 2007) y **cumpliendo con los estrictos requisitos regulatorios que se encargan de vigilar el bienestar de los pacientes que es una condición sine qua non para el desarrollo de medicamentos nuevos.**

El desarrollo de la Investigación Clínica de Medicamentos ha permitido aumentar la expectativa de vida en más de 22 años en mujeres y en 20 años en hombres en muchos países del mundo, como en el Perú; donde en 1950 la expectativa de vida era de 52 y 55 años para mujeres y hombres respectivamente, actualmente es de más de 75 años. (Gotuzzo, 2010).

Según el Reporte Anual de PhRMA del 2011:

- Desde 1980 la expectativa de vida en pacientes con cáncer ha aumentado en 3 años. Las nuevas drogas contribuyeron entre 50 y 60% con el aumento de sobrevida de estos pacientes desde 1975.

- La muerte por enfermedad cardiovascular ha disminuido en 28% entre 1997 y 2007.
- Desde la aprobación de los tratamientos antiretrovirales en 1995, la muerte por SIDA en EUA ha caído en 75%.

Magnitud y destino de la inversión en estudios clínicos. El Reporte Anual 2011 de PhRMA señala los siguientes hechos:

- Solo en el año 2010 se invirtieron US \$ 67 billones en I&D de medicamentos por parte de la Industria farmacéutica a nivel global.
- El costo del desarrollo de cada molécula nueva alcanzó los US \$ 1300 millones hasta el año 2005, con tendencia creciente.
- En 2010 se registran 2207 compañías de investigación de medicamentos a nivel global con 9937 moléculas en desarrollo, con tendencia creciente a lo largo de los años.

Las compañías farmacéuticas que desarrollan medicamentos ocuparon las siguientes posiciones de acuerdo a su nivel de participación en I&D en 2011:

- El número total de drogas en desarrollo activo ha mostrado crecimiento a pesar de la crisis financiera global de 2008.
 - 4.3% mayor en el 2009 versus el 2008
 - 1.4% de crecimiento en 2010 versus 2009

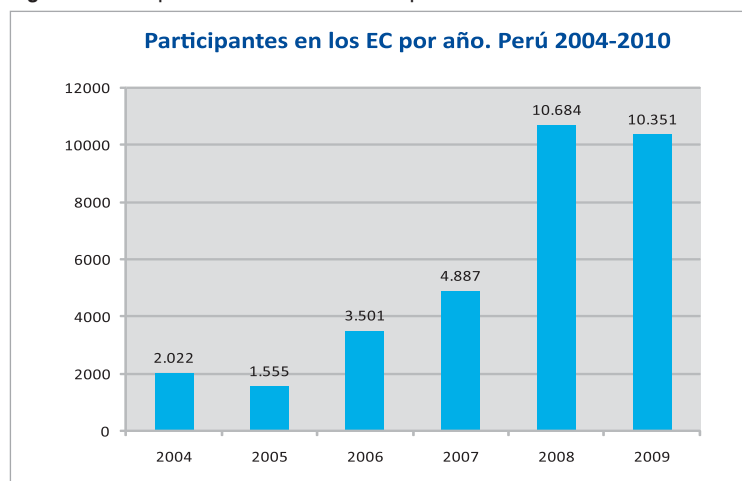
(*) Senior Country Study Manager. Roche Perú.. natalia.fajardo@roche.com

(**) Associate Director Clinical Management. Country Head PPD Peru. Past President at APOICC (Asociación Peruana de Organizaciones de Investigación Clínica por Contrato). andres.bayona@ppdi.com

Tabla 1. Principales compañías de I&D.

POSITION 2011 (2010)	COMPANY 2011 (2010)	Nº OF R&D PRODUCTS PRODUCTS	Nº OF ORIGINATED
1 (1)	Pfizer	284 (304)	196
2 (2)	GlaxoSmithKline	269 (289)	155
3 (3)	Merck & Co	236 (249)	157
4 (6)	Novartis	200 (164)	126
5 (5)	Hoffmann-La Roche	183 (172)	134
6 (7)	Sanofi-Aventis	182 (137)	92
7 (8)	Johnson & Johnson	171 (134)	110
8 (4)	AstraZeneca	167 (177)	113
9 (10)	Bristol-Myers Squibb	149 (109)	119
10 (9)	Eli Lilly	131 (128)	98
11 (13)	Astellas	108 (87)	67
12 (12)	Takeda	103 (90)	55
13 (11)	Abbott	96 (99)	61
14 (15)	Daiichi Sankyo	93 (70)	61
15 (14)	Bayer	91 (84)	62
16 (16)	Eisai	74 (66)	45
17 (17)	Amgen	68 (54)	55
18 (18)	Boehringer Ingelheim	67 (53)	41
19 (19)	Merck KGaA	62 (53)	21
20 (-)	Teva	48 (-)	18
21 (-)	Mitsubishi Tanabe Pharma	45 (-)	27
22 (24)	Dainippon Sumitomo Pharma	44 (47)	27
23 (20)	Shionogi	43 (52)	24
24 (21)	Kyowa Hakko Kirin	42 (52)	19
25 (-)	Ligand	42 (-)	33

Tomado de Citeline: Pharma-RD-Annual-Review-2011

Figura 1. Participantes en estudios clínicos por año


Tomado de Ministerio de Salud del Perú, 2010. PERÚ

Según una publicación institucional del INS (2010), los protocolos de investigación en el Perú han crecido no solo en número sino en complejidad. Es así que el número de sujetos de investigación enrolados en los ensayos superó los 10,000 por año en el 2009 (ver figura 1).

El nivel de complejidad de los estudios clínicos (pHRMA 2011) no se ve reflejado únicamente en el aumento del costo del desarrollo de los proyectos, o el aumento en el número de participantes requeridos, sino en la variación de otras variables que se señalan en la figura a continuación:

- Aumento de procedimientos únicos y totales
- Aumento carga operativa
- Criterios de elegibilidad de los pacientes, cada vez más exigentes
- Disminución del enrolamiento voluntario y adherencia de los pacientes

Las CROs (*Contract Research Organizations*) cobran auge desde los años 90s, y aparecen con la finalidad de conducir estudios clínicos en representación de las casas farmacéuticas y compañías de desarrollo de biotecnología. Actualmente, cerca de 1,100 compañías de este tipo a nivel global cubren el proceso íntegro del desarrollo de una droga, incluyendo las fases más tempranas de desarrollo hasta los estudios clínicos y la comercialización de productos.

El Citeline: Pharma-RD-Annual-Review-2011 lista todas las nuevas sustancias que fueron lanzadas al Mercado du-



rante el 2010, alcanzando un total de 42. El año anterior se reportaron 36. Sin embargo 9 de ellas se enfocaban en vacunas para la prevención de la influenza por H1N1 o H5 N1. El número de nuevas entidades farmacológicas fue de 29 en promedio para la década pasada, y si se trata de listar las drogas con un mecanismo de acción nuevo, alcanzando el mercado por primera vez, suman tres.

Dado el bajo número de drogas aprobadas y lanzadas a nivel mundial, sumado a los altos requerimientos para el desarrollo de un medicamento nuevo, se hace necesario desarrollar eficiencias en los procesos de investigación clínica.

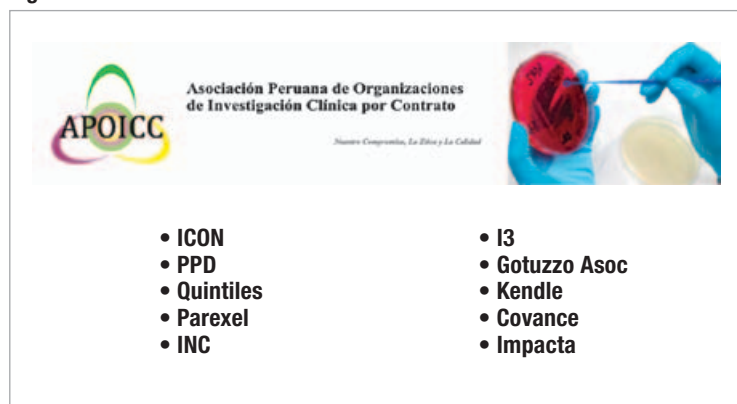
De acuerdo con información publicada por la ACRO (Asociación de CROs en los EUA), las CROs reciben un tercio de la inversión destinada a Investigación y Desarrollo de la Industria Farmacéutica y la compañías de biotecnología, alcanzando a conducir en el año 2008 más de 9000 ensayos clínicos con 2 millones de participantes en 115 países.

Las CROs pueden ofrecer a sus clientes la experiencia para desarrollar una nueva droga desde su concepción hasta la aprobación regulatoria. Las razones para la consolidación del rol las CROs, en un contexto de aumento creciente en la complejidad de los requerimientos para realizar un ensayo clínico son las siguientes:

- La posibilidad de optimizar el tiempo requerido para llevar una droga al mercado, con los mayores estándares e calidad y protección de los pacientes.
- Conocimiento de asuntos regulatorios en un país de particular interés.
- Aumento de la data requerida para aprobar la evidencia.
- Estudios multi-céntricos con requerimiento de grandes poblaciones a reclutar.

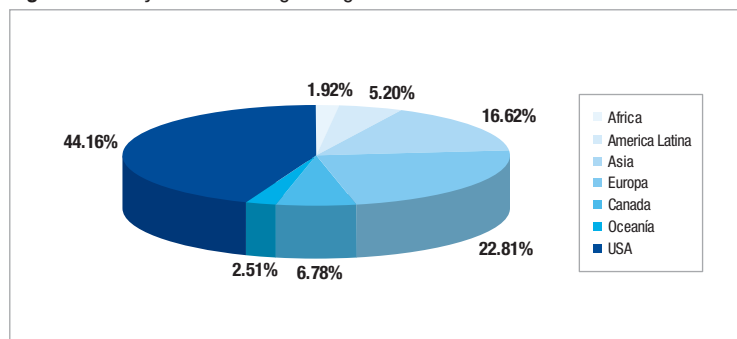
- Enfermedades regionales presentes dónde los auspiciadores no tienen presencia institucional o carecen de implementación suficiente.

Figura 2. Miembros de APOICC



Tomado de la Página Web de la Organización

Figura 3. Ensayos Clínicos según Región



Preparada con base en datos de: www.clinicaltrials.gov

Tabla 2. Estudios Clínicos implementados en Latinoamérica hasta el 2011

País	Nº Estudios	%
Brazil	2436	27.82%
México	1454	16.61%
Puerto Rico	1212	13.84%
Argentina	1205	13.76%
Chile	653	7.46%
Perú	554	6.33%
Colombia	479	5.47%
Guatemala	136	1.55%
Costa Rica	110	1.26%
Venezuela	110	1.26%
Panamá	109	1.25%
Dominican Republic	64	0.73%
Ecuador	57	0.65%
Cuba	31	0.35%
Uruguay	28	0.32%
Jamaica	17	0.19%
Bolivia	17	0.19%
Honduras	16	0.18%
El Salvador	15	0.17%
Haiti	14	0.16%
Bahamas	11	0.13%
Paraguay	11	0.13%
Nicaragua	6	0.07%
Belize	5	0.06%
Trinidad and Tobago	5	0.06%
Total LA	8755	100.00%

Preparada con base en datos de www.clinicaltrials.gov

- El auspiciador optimiza su estructura de costos fijos e infraestructura.

Durante los últimos cinco años, las CROs globales se han establecido en el Perú, así como en el resto de la región. En el INS se encuentran registradas 30 organizaciones de este tipo. 10 de ellas, las de mayor participación de mercado global y local, se encuentran afiliadas a la APOICC (Asociación Peruana de Organizaciones de Investigación Clínica por Contrato), cuyos objetivos primarios son la promoción de la Investigación Clínica a todo nivel así como la representación de sus afiliadas ante las entidades regulatorias peruanas.

Las CROs han alcanzado una participación en el Perú de hasta 40-50% tras solo cinco años de operaciones (elaborado a partir de información publicada en el portal del INS), lo que confirma la tendencia a la terciarización de servicios por parte de las compañías auspiciadoras, y la oportunidad de crecimiento que representan.

En los últimos diez años, los países de regiones emergentes han cobrado protagonismo asumiendo posiciones de liderazgo en diversos sectores globales, dentro de ellos la Investigación Clínica de medicamentos. Así, Latinoamérica, Asia y Europa del Este aportaron hasta el 20% del caudal de investigación clínica en 2010 contra el 15 % que aportaban en 1998 (Thiers, 2007, Grigolon, 2010).

Según Thiers (2007), 24 de los 25 países con mayor crecimiento en esta actividad pertenecen a regiones emergentes; mientras que 19 de los 25 países con menor crecimiento corresponden a regiones tradicionales.

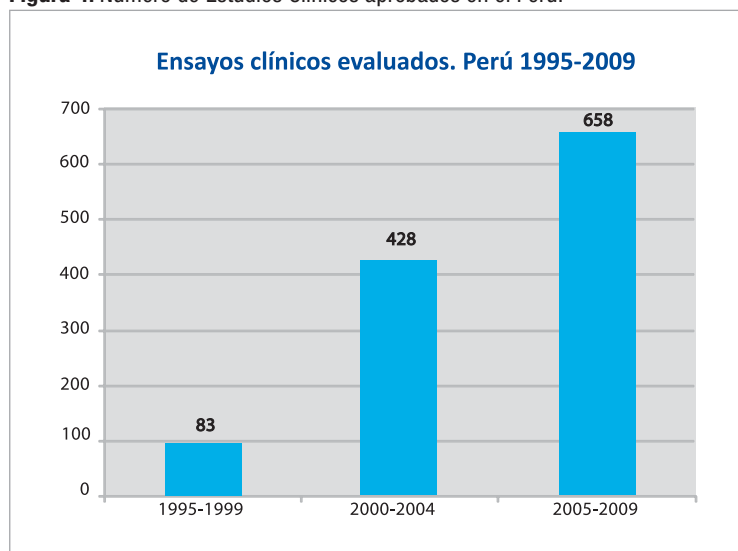
5% de todos los ensayos registrados en www.clinicaltrials.gov tienen centros de investigación en Latinoamérica (alrededor de 3,400 estudios tienen centros en Sudamérica). El Perú ocupa el sexto lugar en estudios implementados en Latinoamérica con un 6.33% del total.

La visión del Perú como destino preferente para la investigación clínica de medicamentos. La responsabilidad de regular los ensayos clínicos en el Perú ha sido delegada por el Ministerio de Salud al Instituto Nacional de Salud (INS), entidad que evalúa los protocolos presentados por los Patrocinadores o CROs y supervisa las actividades de los centros de investigación y los Comités de Ética. Desde el 2001 la Ley de Transparencia y Acceso a la Información Pública exige que las actividades de las instituciones del Estado sean públicas; es así que toda la información referente a estudios clínicos en el Perú está disponible a través de la página Web del INS.

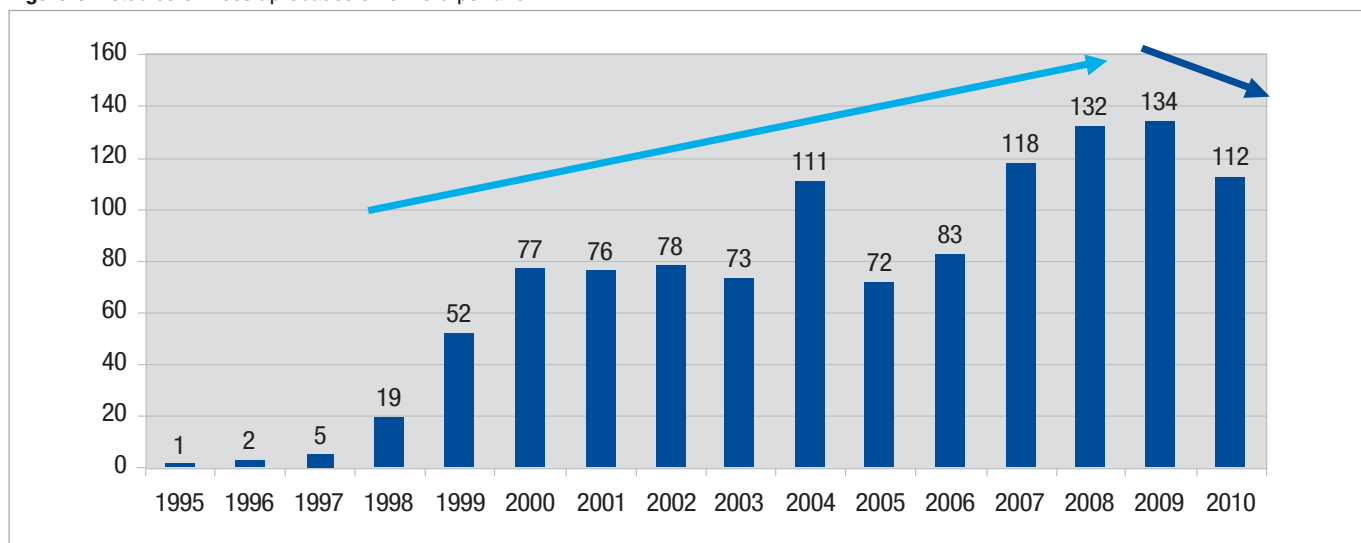
Los procesos de investigación clínica fueron hasta los años 70s casi exclusivos de los países del primer mundo. Go-tuzzo (2010) señala que el Perú tiene una larga historia en investigación clínica que se remonta a los años 70s, cuando la casa Merck implementó los primeros estudios clínicos en nuestro país.

Basado en el reporte en línea del INS, entre 1995 y 2009, los ensayos clínicos evaluados en el Perú se incrementaron

Figura 4. Número de Estudios Clínicos aprobados en el Perú.



Tomado de Ministerio de Salud del Perú, 2010.

Figura 5. Estudios Clínicos aprobados en el Perú por año.

Basado en datos publicados en el portal del INS

en más de siete veces (793%)., tal como se muestra en la figura 4. A pesar de este marco tan auspicioso, el año 2010 representó una disminución del número de estudios aprobados en el Perú por primera vez en los últimos diez años (ver figura 5), lo que podría estar señalando una tendencia decreciente a confirmarse todavía.

El portal del INS registra 433 centros de investigación registrados hasta Mayo de 2011 y autorizados para realizar estudios clínicos, incluyendo establecimientos públicos y privados. Cada uno de ellos involucra por requerimiento de funciones la participación de entre tres a cinco profesionales altamente especializados. Por otro lado el portal del

INS reporta el registro a 26 Comités de Ética, acreditados.

Las ventajas de conducir estudios clínicos en Latinoamérica, son también las del Perú:

1. La mayor proporción y concentración de población urbana permite un enrolamiento de pacientes eficiente y un mejor seguimiento posterior, cuando se compara con otras regiones emergentes; cuya densidad urbana es menor.
2. Estupenda relación médico-paciente, basada en la confianza y en el seguimiento a largo plazo.
3. La posibilidad de altas tasas de enrolamiento por centro, con buena calidad de datos.



Figura 5. Jugadores de la Industria de Investigación Clínica de Medicamentos en el Perú.



4. Se cuenta con investigadores bien entrenados con conocimiento de Buenas Prácticas Clínicas y las Guías Internacionales de investigación clínica.
5. Compromiso de los investigadores con las actividades del centro de investigación.
6. Los patrones de enfermedad reflejan la realidad del mundo desarrollado (enfermedades crónicas de alto costo), que se encuentran en el blanco de desarrollo de nuevas terapias.

La Investigación Clínica en el Perú requiere continuar desarrollando eficiencias para atraer cada vez mayor inversión y consolidarse ante el ámbito internacional como un país altamente competitivo.

Actualmente el Perú cuenta con el potencial para desarrollar un clúster de innovación en el que los diferentes grupos de interés compartan información de manera transparente, mediante tecnología de punta y un sistema regulado pero al mismo tiempo propulsor de esta actividad:

1. Centros de investigación basados en procesos y con cultura de mejoramiento continuo, compartiendo mejores prácticas y articulados como sector, e interlocutor válido con auspiciadores e instancias regulatorias.
2. Organizaciones ejecutoras de estudios clínicos/ auspiciadores agremiadas y compartiendo buenas prácticas, propiciando el entrenamiento de personal especializado en monitoreo clínico e investigadores profesionales.
3. Oficinas regulatorias y comités de ética alineados en procesos de mejoramiento, reducción y predictibilidad

de tiempos de aprobación con alta calidad y cuidado de los pacientes con los mejores estándares.

4. Pacientes. Consintiendo su participación de manera informada, voluntaria y consciente del alcance de su participación en estudios clínicos en cuanto a beneficios para la humanidad, tanto como de los riesgos de la intervención.

En el momento en que los grupos de interés se encuentren en completa sintonía y en entendimiento de lo que representa una situación ganar-ganar, el Perú será un polo de atracción de mayor inversión en investigación clínica, con el auspicio inclusive de una Política de Estado.

Además del beneficio principal del desarrollo de nuevos medicamentos a favor de la salud de las personas, el impacto de la Industria de I&D se refleja en una serie de hechos:

1. El beneficio de la humanidad al desarrollar nuevas armas terapéuticas.
2. Abre nuevas oportunidades laborales.
3. Promueve el prestigio académico de las instituciones de salud y de su personal.
4. Permite obtener capitales para mejora de laboratorios, instalaciones de atención de salud y bibliotecas.
5. Fortalece la calidad de los procesos de los laboratorios locales.
6. Ofrece oportunidades laborales mediante empleos directos e indirectos.

7. Profundiza el conocimiento de la enfermedad y su impacto en la sociedad.
8. Fortalece la relación de los pacientes con sus instituciones.
9. Aumenta la adherencia en tratamientos crónicos y prolongados.
10. Favorece el desarrollo de la farmacología clínica.
11. Puede potenciar programas educativos de capacitación y estrategia nacionales.
12. Ingreso para el Estado por concepto de impuestos.
13. Potencialmente mejora la atención del paciente regular.
14. Ingresos para las entidades de salud que albergan a los estudios, por concepto de overead.
15. Desarrollo de actividades alrededor del eje principal de la cadena de valor: traducciones, importaciones, exportaciones, laboratorios locales, mensajería, informática entre otras.

El estado ideal de alineamiento que asegure el crecimiento futuro bajo un modelo en el que todos los jugadores promuevan y defiendan activamente, está llamado a cubrir los siguientes principios generales:

1. Entrenamiento profesional continuo y desarrollo de los equipos de investigación clínica: más y mejores centros de investigación, más y mejores profesionales en investigación clínica. Se trata de hacer crecer a la industria de investigación clínica en el Perú tanto en número como en calidad de centros y profesionales.
2. Asegurar que los médicos investigadores entiendan las especificaciones técnicas de los estudios a su cargo, y que las cumplan:
 - a. Haciendo las cosas correctas, desde la primera vez, todas las veces.
 - b. Previniendo defectos en el centro en lugar de detectar errores por el auspiciador del estudio durante actividades de monitoreo o auditoría.
 - c. Con calidad construida desde la base con objetivo de alcanzar la excelencia operativa. Entregables 100% libres de defecto.
 - d. Evolucionando hacia centros profesionales y autónomos.
 - e. Cumpliendo con las expectativas del auspiciador y yendo aún más allá.
3. Auspiciadores (Organizaciones Ejecutantes de Estudios Clínicos)
 - a. Comunicar claramente las especificaciones técnicas del estudio tan temprano como sea posible.
 - b. Eliminar barreras de comunicación.
 - c. Compartir buenas prácticas entre centros de investigación.
 - d. Generar relaciones de alianza con los centros de investigación.
- e. Colaborar en la formación de profesionales en investigación clínica.
4. Agencia Regulatoria y Comités de Ética
 - a. Promover e implementar regulaciones ágiles y efectivas.
 - b. Consistencia en decisiones antes situaciones similares.
 - c. Prevenir demoras innecesarias en las aprobaciones que limitan la posibilidad de implementar estudios y la competitividad como país.
5. Servicios de Salud (hospitales públicos y privados): Se trata ahora de que las instituciones asuman la responsabilidad y la oportunidad de desarrollar estudios clínicos dentro de sus organizaciones:
 - a. Facilitando la infraestructura y procesos de la institución
 - b. Respaldando a sus médicos en su rol de investigadores.
 - c. Estableciendo relaciones de largo aliento con todos los jugadores del sistema.



6. Respaldo y auspicio del Estado: se requiere de una Política de Estado para la promoción de inversión de capital para el desarrollo de ciencia y tecnología. Esta política ha de atraer capitales, promoviendo la actividad de investigación clínica afianzando la protección de los derechos de los pacientes y asegurando la calidad de los procesos. En la medida que el Estado asegure tiempos de aprobación predecibles y procesos de implementación normados, cortando redundancias, las reglas de juego estarán claras y serán atractivas para atraer más estudios clínicos al Perú.
7. Academia: las universidades y sociedades médicas juegan un rol de vigilancia y aseguramiento de la calidad de los procesos, así como de formación de excelencia en bioética y buenas prácticas clínicas en investigación clínica. La promoción de las actividades de investigación clínica tiene en esta instancia un jugador influyente.

Cabe preguntarse si Latinoamérica y el Perú podrían consolidarse como un *Clúster* de Innovación o un “*Hub Biomédico*” regional para investigación clínica. Poner la varilla en ese nivel permitirá desarrollar nuestras mejores cualidades para alcanzar dicha visión. Este estado implica la interacción de los grupos de interés descritos arriba, relacionados mediante los procesos de producción, el recurso humano y las líneas de comunicación. Un escenario de esta naturaleza se convierte en un imán natural para la inversión y el desarrollo continuo de competencias locales. Información referida a Hong Kong y Singapur describe este panorama de alta competitividad que podría considerarse como un modelo a imitar.

Hong Kong ofrece una balanceada autonomía para conducir estudios clínicos para el desarrollo de medicamentos. Karlberg (2011) señala contratos de 600 estudios clínicos durante los últimos 11 años, con una incidencia de 70-80 nuevos estudios cada año (cifras comparables con las peruanas). El valor contratado por los ensayos clínicos representa alrededor de US \$ 6 millones anuales. Los factores

críticos de éxito de Hong Kong señalados por los autores se resumen en: Ciencia – Ética – Calidad. El “secreto” de Hong Kong es el lema “*Get-it-done*”, que grafica la articulación entre todos los grupos de interés descritos para esta arena, entendiendo el beneficio multilateral de esta actividad.

Latinoamérica y el Perú serán elegibles para invertir en investigación clínica en la medida que los centros de investigación sean autónomos y brinden entregables de calidad, que el sistema regulatorio sea predecible y competitivo, y que todos los jugadores estén en sintonía y orquestados.

Referencias Bibliográficas

1. ACRO. Portal Organizacional. <http://www.acrohealth.org/cro-market1.html>

2. APOICC: Página Editorial Dr. Gotuzzo E., 2010. Lima: Perú. Recuperado de <http://www.APOICC.org.pe/editorial.html>
3. Bacchieri, A., & Della Cioppa, G. (2007) Fundamentals of Clinical Research. [Versión de Springer]. pp. 58-62. Springer-Verlag Italia, Milan.
4. Citeline: Pharma-RD-Annual-Review-2011. London: U.K. Recuperado de: <http://www.citeline.com/wpcontent/uploads/2011/06/Citeline-Pharma-RD-Annual-Review-2011.pdf>
5. Gotuzzo E. Editorial Portal de APOICC. Recuperado de Portal Institucional de APOICC. Recuperado de: <http://www.apoicc.org.pe/editorial.php>
6. Grigolon, C. (2010) CBI Estudios Clínicos en Latinoamérica. Lima Perú. Recuperado de <http://www.investigacionclinalatam.com/Art%C3%ADculosInteresantes/tabid/148/articleType/ArticleView/articleId/28/CBI-ENSAYOS-CLINICOS-EN-AMERICA-LATINA-Lima-Peru.aspx>.
7. Instituto Nacional de Salud: Reglamento de Ensayos Clínicos en el Perú, 2006. Lima: Perú. Lima: Perú. Publicación Institucional. Recuperado de: <http://www.ins.gob.pe/repositorioaps/0/2/not/1/Libro%20Reglamento%20ensayos%20clinicos.pdf>
8. Information Services Department, Innovation and Technology Commission Home Page address: Hong Kong Special Administrative Region Government: Hong Kong: the Facts, 2011. Hong Kong. Publicación Institucional. Recuperado de <http://www.gov.hk/en/about/abouthk/factsheets/docs/technology.pdf>
9. Instituto Nacional De Salud: Manual de Procedimientos de Ensayos Clínicos en el Perú, Edición No1, 2008. Lima: Perú. Publicación Institucional. Recuperado de: http://www.ins.gob.pe/registroEC/MANUAL_DE_PROCEDIMIENTOS.pdf
10. Karlberg, J. (2010). Proficient Clinical Research City What is the Hong Kong Secret? The Hong Kong Secret. Recuperado de: <http://ctmagnifier.org/>
11. Laporte, J. (2007). Principios Básicos de Investigación Clínica. [Versión del Instituto Catalán de Farmacología]. Recuperado de <http://www.icf.uab.es/livre/livre.htm>.
12. Ministerio de Salud del Perú: PERÚ: Un país de oportunidades en Investigación Clínica, 2010. Lima: Perú. Publicación Institucional.
13. Página de Estudios Clínicos en El Perú: INS portal institucional. Recuperado de: <http://www.ins.gob.pe/portal>
14. Pharma: Profile Pharmaceutical Industry annual report, 2010. Washington D.C.: US. Recuperado de: http://www.PhRMA.org/sites/default/files/159/profile_2010_final.pdf
15. PhRMA: Profile Pharmaceutical Industry annual report, 2011. Washington D.C.: US. Recuperado de: http://www.phrma.org/sites/default/files/159/phrma_profile_2011_final.pdf
16. Poh-Kam W., & Yuen-Ping H., & Annette S. (2006). Industrial Cluster Development and Innovation in Singapore. [Final version forthcoming as a book chapter in From Agglomeration to Innovation, to be published by Palgrave Macmillan]. Recuperado de: http://www.spp.nus.edu.sg/aci/docs/research_outputs/Industrial%20cluster%20Development%20and%20Innovation%20in%20Singapore.pdf
17. Portal del US Institucional del National Institutes of Health. Recuperado de: www.clinicaltrials.gov
18. Portal Institucional de APOICC. Recuperado de: www.APOICC.org.pe
19. Portal Institucional de Invest Chile. Santiago de Chile: Chile. <http://www.investchile.com/opportunities>
20. Thiers, F., & Sinsky, J. J & Thiers F. (2007) Trends in the globalization of clinical trials. [Versión de Nature Reviews Drug Discovery]. Recuperado de http://web.mit.edu/cbi/publications/Nat_Rev_Thiers.pdf