

Consideraciones éticas en los ensayos clínicos

“Obra como si la máxima de tu acción pudiera ser erigida, por tu voluntad, en ley universal de la naturaleza”.

IMMANUEL KANT

Al Director

Los ensayos con drogas son una práctica necesaria en la medicina actual y es por ello que toda investigación en seres humanos se debe guiar por códigos de ética muy rigurosos. Desde el Código de Núremberg en 1947, la Declaración de Helsinki en 1964 y la Declaración de Tokio en 1975 se encuentran reguladas las normas éticas para esta práctica, coincidiendo todas en respetar cuatro principios básicos para realizar un ensayo clínico:

1. Que la investigación sea justificada,
2. Que la libertad del individuo sea respetada,
3. Que la salud del individuo sea respetada y
4. Que la dignidad del individuo sea respetada.

Es por eso que el código de Núremberg especifica que “el consentimiento voluntario del sujeto humano es absolutamente esencial, lo que quiere decir que la persona implicada deberá tener capacidad legal para consentir, o sea que deberá estar en situación tal que pueda ejercer plena libertad de elección, sin impedimento alguno de fuerza, fraude, engaño, intimidación, promesa o cualquier otra forma de coacción o amenaza y deberá tener información y conocimiento suficientes de todos los elementos del correspondiente experimento, de modo que pueda entender lo que decide con total libertad”. (1)

En otras palabras, que antes de aceptar una respuesta afirmativa para ingresar en un ensayo de parte de un sujeto experimental el investigador tiene que haberle dado a conocer la naturaleza, la duración y el propósito del experimento, los métodos y los medios conforme a los que se llevará a cabo, los inconvenientes y los riesgos que razonablemente pueden esperarse y los efectos que para su salud o personalidad podrían derivarse de su participación en él. El deber y la responsabilidad de evaluar la calidad del consentimiento corren por cuenta de todos y cada uno de los individuos que inician o dirigen el experimento o que colaboran en él y es un deber y una responsabilidad personal que no puede ser impunemente delegado en otro.

Ahora bien, como ya se mencionó, dicho código exige que el sujeto que se somete a una investigación deba decidir con plena libertad. Ésta se puede definir, desde un punto de vista ético, como la “autodeterminación axiológica”, lo cual significa que una persona libre se convierte, por el solo hecho de serlo, en el verdadero autor de su conducta y ésta la determina en función de los valores que previamente ha asimilado.

Tanto para Platón como para Aristóteles, el concepto de libertad estaba estrechamente ligado a la idea de la autonomía. En el cristianismo, Santo Tomás consideró en su obra principal, *Summa Theologica*, que el hombre goza del libre albedrío como capacidad de elección, como “un poder listo para obrar” y asimismo posee la voluntad que necesariamente se presupone no sujeta a ninguna coacción, ni siquiera de la presencia divina. Para Cabanellas, la libertad es la “facultad humana de dirigir el pensamiento o la conducta según los dictados de la propia razón y de la voluntad del individuo sin determinismo superior ni sujeción a influencia del prójimo o del mundo exterior”. (2) A pesar de que existen numerosas definiciones (religiosas, jurídicas y filosóficas) de libertad, todas ellas coinciden en que para que el hombre pueda elegir libremente son necesarias dos condiciones: conocimiento y verdad.

Como ya se dijo, todos los códigos de ética coinciden en que el individuo que se somete a un ensayo debe decidir con libertad; por lo tanto, en el consentimiento informado debe figurar que el paciente sabe de la posibilidad de que no reciba droga activa sino placebo, que en el caso de que reciba el principio activo éste no tenga un efecto beneficioso, así como la probabilidad de que pueda sufrir un efecto indeseable por él. Ejemplo de esto último fue el estudio CAST, que produjo un aumento de la mortalidad en los pacientes que recibieron la droga con respecto a los que recibieron placebo. (3)

Por todo esto, lo único que se le ofrece al voluntario al participar en un ensayo clínico es incertidumbre y entonces cabría preguntarse: ¿cuál sería el motivo que lleva a una persona a aceptar la participación en un ensayo? Las posibles respuestas serían: 1) la esperanza de curarse y 2) que sirva para otros enfermos o para un mayor conocimiento médico (altruismo).

En 1833, el médico cirujano William Beaumont, en los Estados Unidos, atendió a Alexis St. Martin por una herida de arma de fuego en el abdomen por la cual se podía observar la secreción gástrica. Como aparte de asistirlo iba a poder apreciar por primera vez y en vivo dicho fenómeno, William Beaumont entendió que debía pedirle autorización al paciente para estudiar la secreción del jugo gástrico y que al mismo tiempo debería darle una compensación, por lo cual, aparte de solicitarle dicha autorización, se comprometió a darle alojamiento, comida y una suma de dinero. (4, 5) Se toma este hecho como el primer antecedente de consentimiento informado y es de destacar el deber moral de William Beaumont al sentirse obligado a retribuir al sujeto en estudio con una remuneración o beneficio.

En la actualidad, a los “investigadores” se les paga una remuneración muy superior a la que percibe un médico por su tarea asistencial y en el caso de tratarse de un hospital público no perciben el dinero sufi-

ciente de dichos protocolos y no pueden, por lo tanto, retribuir a los sujetos de la investigación, como éticamente correspondería, por su participación voluntaria en el ensayo (recordemos a William Beaumont).

Según un autor, los "incentivos" que se pagan a los investigadores llegarían a ocasionar una verdadera "industria" de los protocolos y lo llevó a proponer que la totalidad del pago se realice a la institución y que la distribución del importe se efectúe con mayor transparencia. (6)

Por otra parte, los comités de ética, principalmente los de los hospitales públicos, deberían controlar caso por caso la elaboración de los consentimientos informados, debido a que la mayoría de las veces, en dichos hospitales, se reclutan para los ensayos a pacientes de condiciones socioeconómicas bajas y con escaso nivel educacional sin respetar el principio de justicia que exige el informe Belmont, el cual dice: "Un caso especial de injusticia resulta al realizar investigación con sujetos vulnerables. Ciertos grupos, como las minorías raciales, las económicamente más débiles, los muy enfermos y los recluidos en instituciones pueden ser continuamente buscados como sujetos de investigación, debido a su fácil disponibilidad en los lugares donde se realiza ésta. Dado su estado de dependencia y su capacidad frecuentemente comprometida para dar un consentimiento libre, deberían ser protegidos frente al peligro de ser incluidos en investigaciones únicamente por una conveniencia administrativa o porque son fáciles de manipular como resultado de su enfermedad o su condición socioeconómica". (7) Para evitar esto se ha propuesto que el consentimiento informado sea tomado por un dirigente comunitario respetado para asegurar que esta población vulnerable comprenda los alcances de la investigación a la cual es sometida. (8)

Ahora bien, al no figurar en los consentimientos informados la retribución económica que reciben los investigadores, ¿no se incurría en una falta ética, ya que no se le da la posibilidad al voluntario de que decida su ingreso en el estudio con plena libertad, por falta de conocimiento y de verdad?

¿Qué pasaría si el sujeto del ensayo supiera lo que se abona por éste? ¿Podría negarse a participar por no entender que no se persigue como verdadero fin el conocimiento médico, sino un beneficio para el investigador? ¿Podría exigir parte o la totalidad de lo abonado para participar en el ensayo?

Por otra parte, el individuo que acepta con plena libertad su intervención en un ensayo se convierte necesariamente en un participante activo, en verdadero sujeto, o sea, en un ser que es "un verdadero actor de sus actos" y no objeto, en este caso de la investigación.

Dada la infinidad de ensayos clínicos con drogas que existen en la actualidad, creo importante abrir un debate sobre estas cuestiones éticas derivadas de la implementación de los estudios sin que esta pro-

puesta sea novedosa, ya que hace casi 200 años William Beaumont demostró una postura ética diferente frente a la investigación con seres humanos.

Antonio F. De Rosa^{MTSAC}

BIBLIOGRAFÍA

1. Código de Núremberg en bioética: temas y perspectivas. Washington. OPS, Publicación científica Nro 527. 1990.
2. Cabanellas G. Diccionario Enciclopédico de Derecho Usual. Vol V. 24ª ed. Buenos Aires: Editorial Heliasta; 1996.
3. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. The cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. N Engl J Med 1989;321:406-12.
4. O'Leary JP. The identification of the caustic agent in gastric juice. Am Surg 1994;60:79-80.
5. Beaumont W. Experiments and Observations on the Gastric Juice and the Physiology of Digestion. Sir William Osler. New York: Dover Publications, Inc; 1959.
6. Lind S. Financial. Issues and incentives related to clinical research and innovative therapies. En: Vanderpool H (comp). The ethics of research involving human subjects. Maryland, University Group; 1996. Citado por Florencia Luna y Arleen L. Salles. Bioética. Buenos Aires: Editorial Sudamericana; 1998. p. 33.
7. Informe Belmont. National Commission for the protection of human subjects of biomedical and behavioral research. 30-09 1978. DHEW Publication no. (os) 78-0012. p. 1-11.
8. Bioéticas: Temas y Perspectivas. Washington. OPS, Publicación Científica Nro 563. 1996. Propuesta de normas internacionales para las investigaciones biomédicas con sujetos humanos. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) y Organización Mundial de la Salud (OMS) 1982.

Ética, epistemología y más allá

- *Alumno*: —Maestro, ¿puede explicarme toda la Torah mientras me mantengo en un pie?
- *Rabí Hillel*: —No le hagas a otro lo que no quieres para ti. El resto es comentario, léelo.

El jugoso artículo del Dr. Borracci plantea dos problemas de gran profundidad. La relación de la ética con la filosofía de la ciencia y la ética de los comités de ética.

I. Hoy, cuando ya no se da por descontado que la ciencia es buena ni que la moral dominante es sabia, hay que justificar cada acto y eso depende de nuestras posturas filosóficas. Es notorio que no es igual que uno crea que la ciencia produce verdades, al estilo del realismo científico de, por ejemplo, Popper o Lakatos a que uno piense, como Latour, Barnes, Bloor, etc., que la verdad científica es poco más que un acuerdo de iniciados sin relación con la realidad del mundo exterior (el tema no es nuevo, Schopenhauer decía: "El mundo es mi representación").

Si la verdad es una construcción social, al experimentar utilizo congéneres para el armado de esa retórica. Si, en cambio, la verdad es algo que tiene que

ver con la realidad de “ahí afuera”, estoy probando un modelo de lo que sucede allí, intentando conseguir un conocimiento objetivo del mundo. El relativismo dice que eso es una ilusión y admitir la postura de Latour implica, por ejemplo, decir que el TRH (o el PNA, o lo que sea) es una “construcción social”.

De una forma u otra, el relativismo epistemológico (*veritas filia temporis*) va de la mano con el relativismo moral/ético. Y entonces un código como el de Núremberg o el de Helsinki no tiene valor transcultural.

Si bien se acepta, desde Hume, que del ser no se deduce el debe ser, una filosofía científica debe ser coherente con una ética tolerante, pluralista, respetuosa de los derechos humanos, etc. Eso no implica afirmar que la última sea deducible lógicamente de la primera.

II. Los comités han de valorar la idoneidad del investigador, la adecuación de sus hipótesis y los medios para comprobarla, la eficacia del estudio, la justificación de riesgos y molestias, los beneficios esperados para los individuos y la sociedad, la información dada al paciente, su consentimiento, seguros, compensaciones y demás, lo mismo que para los investigadores.

Obviamente, surgen varios problemas: no siempre hay personal preparado para este tipo de reflexiones, el uso de placebos es fuente de discusiones, la aleatorización debe justificarse, hay problemas legales, el peligro de la burocratización del comité resulta innegable, y un largo etcétera.

La existencia de los comités se basa en que la deliberación (*boulesis*) es el medio –desde Aristóteles– para tomar una decisión prudente (*phronesis*) a la hora de aplicar un principio general a un caso particular, sobre el que no cabe ciencia ni certeza.

A pesar de estos conflictos, la existencia de los comités representa un enorme progreso en la conciencia sanitaria y hoy es inadmisibles experimentar con seres humanos sin su aval.

Marcia Angell escribió que hay tres principios básicos al evaluar un estudio clínico:

- a) El fin no justifica los medios.
- b) El consentimiento informado es necesario pero no suficiente (no puede transformar un estudio no ético en ético).
- c) La importancia de los resultados no debe incidir en la evaluación ética.

De lo anterior se desprende que un estudio es ético o no desde su inicio, independientemente de sus posibles resultados y de la importancia de ellos.

¿Cuál debe ser la ética de los comités de ética? *¿Qui custodiet ipsos custodes?*

El pluralismo moral de las sociedades democráticas implica el respeto de los derechos humanos y de la libertad entendida como independencia y autonomía, igualdad y tolerancia activa.

El diálogo entre posiciones diversas, entre extraños morales, debería producir acuerdos válidos y permitiría superar la “falacia genética” a que lleva el in-

tento de relacionar los resultados del accionar científico con las motivaciones del investigador, que por supuesto pueden ser variadas y extrañas, pero independientes de su valor como conocimiento.

Dr. Fernando Peliche

BIBLIOGRAFÍA

- Angell M. Responsabilidad editorial. En: Luma F, Salles A, editores. Bioética. Buenos Aires: Sudamericana; 1998.
- Bunge M. Ética, ciencia y técnica. Buenos Aires: Sudamericana; 1996.
- Bunge M. La relación entre la sociología y la filosofía. Madrid: EDAF; 2000.
- Cortina A. Comités de ética. Cuestiones morales. Ed O Guariglia. Madrid: Trotta; 1996.

Papel deletéreo del óxido nítrico en el colapso circulatorio

Al Director

La producción de óxido nítrico en concentraciones bajas por la versión endotelial de la enzima óxido nítrico sintetasa cumple un papel central en el mantenimiento de la función cardiovascular. Un déficit en la acción del óxido nítrico, ya sea por producción insuficiente o por destrucción excesiva, participa en la etiopatogenia de la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca, la aterosclerosis, la resistencia a la insulina y el envejecimiento.

Por el contrario, la producción de óxido nítrico a partir de la versión inducible de la enzima óxido nítrico sintetasa ocurre como parte de la respuesta a los estímulos inflamatorios. La óxido nítrico sintetasa inducible, a diferencia de la isoenzima endotelial, produce óxido nítrico en grandes cantidades.

En los macrófagos, la sobreproducción de óxido nítrico participa en la defensa antimicrobiana, pero a nivel cardiovascular condiciona hiporreactividad vascular y depresión miocárdica. Actualmente se reconoce que la respuesta inflamatoria no es exclusiva del shock séptico, sino que también complica al colapso circulatorio de origen cardiogénico o hemorrágico. El exceso de óxido nítrico contribuye negativamente en la evolución del shock, profundizando la hipotensión desencadenada por falla cardíaca o por hipovolemia. En este contexto, la inhibición de la síntesis de óxido nítrico podría tener un lugar como terapia coadyuvante del shock.

El estudio de Fellet y colaboradores, (1) publicado en el N° 1 del Volumen 74 de la RAC, analiza el efecto de la hemorragia aguda (20% de la volemia) sobre la expresión de las isoenzimas endotelial e inducible de la óxido nítrico sintetasa a nivel cardíaco. En una etapa temprana (primera hora del sangrado) se detectó un aumento leve y transitorio en la expresión de la isoenzima endotelial, más tardíamente seguido de un

aumento pronunciado en la expresión de la isoenzima inducible. La reversión de la hipotensión y la taquicardia usando el antagonista enzimático no selectivo L-NAME indirectamente demostró el papel deletéreo de la excesiva síntesis de óxido nítrico en respuesta al sangrado. Este beneficio ya se hizo evidente a los 30 minutos del sangrado, antes de que la sobreexpresión cardíaca de la enzima inducible fuera detectable.

El beneficio de inhibir la síntesis excesiva de óxido nítrico confirma observaciones previas tanto en hemorragia aguda (2) como en otros modelos de shock, como el séptico (3) y el cardiogénico por infarto agudo de miocardio. (4)

Aunque la inhibición de la sobreproducción de óxido nítrico parece ser beneficiosa como tratamiento coadyuvante del shock, el uso de inhibidores enzimáticos no selectivos podría interferir con otras acciones fisiológicas del óxido nítrico derivado de isoenzimas constitutivas. (5) En este sentido, el óxido nítrico producido en concentraciones bajas podría resultar crítico para la supervivencia celular en el contexto de colapso circulatorio. (6)

Dr. José Alfie

Unidad de Hipertensión Arterial
Hospital Italiano de Buenos Aires
Gascón 450 - (1181) Buenos Aires
jose.alfie@hospitalitaliano.org.ar

BIBLIOGRAFÍA

1. Fellet AL, Arreche ND, Sarappa MG, Mac Laughlin M, Arranz CT, Yeyati N y col. El estado hipovolémico modula la actividad y la expresión de la óxido nítrico sintetasa en el sistema cardiovascular. *Rev Argent Cardiol* 2006;74:43-59.
2. Thiernemann C, Szabo C, Mitchell JA, Vane JR. Vascular hyporeactivity to vasoconstrictor agents and hemodynamic decompensation in hemorrhagic shock is mediated by nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:267-71.
3. Hollenberg SM, Broussard M, Osman J, Parrillo JE. Increased microvascular reactivity and improved mortality in septic mice lacking inducible nitric oxide synthase. *Circ Res* 2000;86:774-8.
4. Hochman JS. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: expanding the paradigm. *Circulation* 2003;107:2998-3002.
5. Grover R, Lopez A, Lorente J, Steingrub J, Bakker J, Willatts S, et al; International 546C88 Septic Shock Study Group. Multi-center, randomized, placebo-controlled, double blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: effect on survival in patients with septic shock. *Crit Care Med* 1999;27:A33.
6. Beltran B, Mathur A, Duchon MR, Erusalimsky JD, Moncada S. The effect of nitric oxide on cell respiration: A key to understanding its role in cell survival or death. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:14602-7.

Utilidad de la derivación aVR en la identificación de la arteria responsable en el infarto inferior

Al Director

El trabajo de la doctora Castillo Costa y colaboradores, publicado en el número anterior, resucita el valor

de la "derivación maldita": aVR. En esta era de supertecnología aplicada al diagnóstico y de subvaloración de las técnicas básicas y elementales, es poco frecuente leer nuevas publicaciones acerca del ECG a pesar de ser la primera técnica diagnóstica del especialista en cardiología. Al decir de un joven médico, se trata de una derivación que "se saltea".

Una de las primeras descripciones acerca de la "utilidad" de aVR (1935) fue en el llamado síndrome de McGinn-White (1) con la presencia de s en D1, Q en D3, Qr o QR en aVR y ST sobreelevado en D3, aVR y aVF, que comúnmente hoy se denomina corazón pulmonar agudo. Myers, en 1947, observó que la depresión del segmento ST en aVR y supradesnivel en las inferolaterales completa el diagnóstico de repolarización precoz y Spodick, en 1976, halló que en la pericarditis los cambios "difusos" del ST están presentes en todas las derivaciones e incluyen la depresión en aVR. En la década de los setenta, al describir el hemibloqueo anterior izquierdo se señala que, además de la desviación del eje eléctrico a la izquierda, la presencia de r o R en aVR es parte del diagnóstico electrocardiográfico. Kulbertus usa esta patente para confirmar su presencia en el infarto de miocardio de cara diafragmática.

En términos de irrigación miocárdica, Wellens y su grupo de Maastricht en 1991 publican por primera vez que el supradesnivel del ST en aVR pasa a ser una de las claves esenciales del diagnóstico del compromiso del tronco de la arteria coronaria izquierda. En ese caso se observa durante un episodio anginoso agudo con depresión simultánea de ST en V4 V5 y V6 y supradesnivel en V1 y aVR. (2)

En el trabajo que motiva esta carta se observa que, a pesar del esfuerzo de los autores, la identificación de la arteria responsable en el infarto inferior no depende tanto de aVR como de la magnitud de supradesnivel en D2 y D3. Que la CD sea la responsable cuando el ST es mayor en D3 que D2 o que el \uparrow ST esté presente en V1 probablemente dependa del involucre de porciones de VD (y en consecuencia de la irrigación dada por CD). Los autores intentan "desempatar" con aVR, pero observan que el supradesnivel de ST en esa derivación es poco frecuente y seguramente también reside en el compromiso del VD. Para darle valor significativo observan que es necesario acumular los casos de \uparrow ST e isoST con el fin de presumir que la CD es la responsable, y si bien el \downarrow ST mostrara que la Cx lo es, el escaso número resta valor suficiente para tomar una decisión clínica. Como se ve, es más fácil intuir que la Cx no está comprometida (elevado valor predictivo negativo) y que la responsable es la CD en el infarto inferior, lo que parece una verdad de Perogrullo. Así es como aVR colabora en esta evaluación en la misma magnitud que las derivaciones inferiores o laterales.

Mientras que el \uparrow ST en aVR debido a CD sugiere algún compromiso de VD, el \downarrow ST impresiona como especular cuando se debe a Cx.

El aporte angiográfico le da valor agregado al estudio de los autores, pero no parece suficiente para utilizar el algoritmo propuesto, el cual permite deducir que la CD está involucrada pero no ayuda para intuir cuándo lo está la Cx. Al igual que los numerosos algoritmos para deducir la ubicación del haz de Kent en el síndrome de WPW –cada electrofisiólogo tiene el suyo–, la “única verdad es la realidad” y reside en el estudio electrofisiológico y la confirmación con el sitio de ablación exitoso. En el análisis coronario, la especulación termina en la necesaria evaluación angiográfica y, si es posible, su tratamiento específico. Lo que no quita valor al exhaustivo y útil análisis de los autores.

Dr. Alberto Giniger^{MTSAC}

BIBLIOGRAFÍA

1. McGinn S, White P. Acute cor pulmonale resulting from pulmonary embolism: its clinical recognition. *JAMA* 1935;114:1473-6.
2. Atie J, Brugada P, Brugada J, Smeets JL, Cruz FE, Roukens MP, et al. Clinical presentation and prognosis of left main coronary artery disease in the 1980s. *Eur Heart J* 1991;12(4):495-502.

Respuesta de los autores

En un mundo donde la tecnología avanza tan raudamente, lamentablemente a veces lo hace en perjuicio del “arte médico” en el que tanto la semiología cardiovascular como el electrocardiograma constituyen sus pilares fundamentales. Es seguro que ante un IAM de cara inferior (en la mayoría de los casos provocado por la oclusión de la arteria coronaria derecha) los cambios del ST en la derivación aVR no determinarán la necesidad de efectuar un tratamiento de reperfusión. El objetivo de nuestro estudio fue brindar la posibilidad de contar con un signo electrocardiográfico de valor adicional a los signos clásicos del diagnóstico anatómico diferencial, como lo hemos comprobado al evaluar los cambios del segmento ST en aVR en el análisis multivariado. Creemos que la lectura secuencial del ECG, como lo hemos propuesto, nos permite enriquecer nuestra discusión médica diaria y revitalizar la interpretación del ECG, hoy por hoy un tanto soslayado por el avance de las técnicas complementarias.

Dres. Yanina Castillo Costa, Víctor Mauro^{MTSAC},
Adrián Charask^{MTSAC} y col.

Lipoperoxidación de membranas y daño ultraestructural por estrés oxidativo en isquemia-reperfusión miocárdica

Al Director

Hemos analizado con sumo interés el trabajo presentado por el Dr. José Milei y colaboradores “Lipo-

peroxidación de membranas y daño ultraestructural por estrés oxidativo en isquemia-reperfusión miocárdica”. (1) Los autores concluyen que “a pesar de observarse estrés oxidativo en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, en las condiciones descriptas, no induce lesiones progresivas de membranas ni daño celular irreversible”. Sin embargo, queremos realizar algunos comentarios con respecto a la validez de dicha conclusión. Los autores no encuentran cambios en los niveles de TBARS ni de α -tocoferol en las biopsias tomadas antes de la cardioplejía con respecto a las tomadas 10 minutos luego de la reperfusión, pero afirman que disminuyó la concentración de ubiquinol. Respecto de esta afirmación, sería interesante que los autores aclararan si los resultados se expresan con el desvío o con el error estándar, ya que de tratarse de este último, creemos que la gran dispersión que indica el error de las biopsias tomadas después de la reperfusión, $97,6 \pm 82$ nmol/g, debería ser tenida en cuenta al momento de realizar el análisis estadístico. Lo usual, cuando existe tan grande dispersión, es presentar la lista de todos los resultados individuales. Por otro lado, con respecto a los indicadores de estrés oxidativo en los efluentes cardíacos, el tratamiento estadístico de los valores de TBARS previos a la detención del corazón en la sangre del seno coronario ($3,3 \pm 0,9$ μ mol/L) indicaría similitud con aquellos medidos en la sangre sistémica arterial ($3,7 \pm 0,6$ μ mol/L), al igual que lo observado cinco minutos luego de la reperfusión. Considerando el comentario de los autores acerca de las diferencias en los valores de TBARS comparando con un trabajo anterior donde los clampeos fueron más prolongados, sugerimos que se calcule el coeficiente de regresión entre los tiempos de cada caso individual y los valores de TBARS. También cabría preguntarse si el aumento de glutatión en la sangre venosa del seno coronario durante la reperfusión posisquémica no podría indicar cierta liberación inespecífica de glutatión por parte de células dañadas. (2). De ser así, dicho aumento no sería, como aclaran bien los autores en la discusión, un indicador confiable de estrés oxidativo. Además, sería importante que los autores consignaran los resultados del malondialdehído que anuncian en los materiales y métodos pero omitieron incluirlos en los resultados. En general, nos parece discutible la afirmación de los autores de que existe estrés oxidativo en estos pacientes. Sobre la base de lo expuesto hubiera sido interesante una evaluación completa de estrés oxidativo que incluyera la determinación de glutatión peroxidasa y de superóxido dismutasa. (3)

Dres. Alicia Varela, Enrique A. Savino,
María G. Marina Prendes
Cátedra de Fisiología, Facultad de Farmacia
y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires,
IQUIMEFA-CONICET

BIBLIOGRAFÍA

1. Milei J, Forcada P, Fraga CG, Grana DR, Tritto I, Gabriele y col. Lipoperoxidación de membranas y daño ultraestructural por estrés oxidativo en isquemia-reperusión miocárdica. *Rev Argent Cardiol* 2006;74:12-8.
2. Verbunt RJ, Van der Laarse A. Glutathione metabolism in non-ischemic and postischemic rat hearts in response to an exogenous prooxidant. *Mol Cell Biochem* 1997;167:127-34.
3. Luyten CR, van Overveld FJ, De Backer LA, Sadowska AM, Rodrigues IE, De Hert SG, et al. Antioxidant defence during cardiopulmonary bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:611-6.

Endocarditis infecciosa por *S. aureus* en la Argentina: EIRA 2. Análisis comparativo luego de 10 años de los estudios EIRA 1 y 2

Al Director

La endocarditis infecciosa (EI) sigue siendo una enfermedad rara (7 a 14 por 100.000 habitantes por año) de evolución aguda y errática, que persiste con una mortalidad elevada en todo el mundo.

Los excelentes registros prospectivos EIRA 1 y 2 reflejan el gran mérito de integrar a todo el país en busca de un objetivo común: conocer la realidad de la EI argentina para aportar predictores fácilmente detectables y elementos clínicos que marcan pronóstico en el período intrahospitalario de la enfermedad.

La comparación de ambos en EI definidas revela que en la Argentina, como en el resto del mundo, la EI está experimentando cambios tales que las formas tradicionales de la enfermedad son hoy menos habituales, para dejar paso en frecuencia a una enfermedad que afecta a una población añosa, incluso sin cardiopatía subyacente, con antecedentes de maniobras o dispositivos intravasculares y causada por bacteriemias de agentes muy agresivos como *Staphylococcus aureus* que le dan un curso más agudo. A pesar de que se acortaron los tiempos al diagnóstico y se incorporaron nuevos tratamientos, la mortalidad no se ha reducido en los últimos 10 años.

S. aureus emerge en EIRA 2 como germen causal de EI (EISA) en un porcentaje mayor que en el EIRA 1 afectando a pacientes sometidos a procedimientos invasivos que sufren bacteriemias graves, como los hemodializados crónicos.

Como objetivo secundario, la comparación de no EISA versus EISA muestra claramente que estas últimas se diagnosticaron antes, tuvieron más complicaciones graves en la etapa intrahospitalaria porque evolucionan con mayor destrucción tisular y manifiestan precozmente formas más graves de sepsis.

También se operaron de manera precoz con menos frecuencia que los no EISA, en parte por la imposibilidad de operar a pacientes en shock o por su mal pronóstico.

Es dable cuestionar que los centros participantes ambos registros no fueron seleccionados al azar en todo el país, por lo que si bien muestran pluralidad

regional, no se descarta que haya sesgo de selección o se haya producido una concentración de casos en centros más especializados.

Como datos de interés, sería útil conocer cuántos pacientes habían recibido antibióticos previamente al diagnóstico de EI, ya que permitiría debatir sobre profilaxis y el mal uso de antibióticos en pacientes febriles. A su vez, conocer el porcentaje de pacientes que presentan EI en áreas críticas y los porcentajes de SAMR en EISA permitiría evaluar brechas en los cuidados destinados a la prevención de infecciones. En los dos registros no variaron el uso de ecocardiograma transesofágico ni los porcentajes de casos operados, lo cual hace pensar que ambos recursos técnicos no se han popularizado, que hay reticencia a emplearlos, que hay pocos centros quirúrgicos con experiencia en EI en la Argentina o que se derivan pocos pacientes a ellos.

Por lo tanto, es necesario fomentar cierta paciencia detectivesca para pensar en EI, confirmar el diagnóstico con los mejores métodos, para que luego se implementen rápidamente de manera concatenada las conductas clínico-quirúrgicas tendientes a descender la mortalidad.

Dr. Jorge Luis Paulin

jorgeluispaulin@yahoo.com.ar

Respuesta de los autores

Agradecemos al Dr. Jorge Paulin sus elogiosos conceptos sobre nuestro trabajo. En cuanto a sus apreciaciones referentes a la existencia de posibles limitaciones en nuestro estudio, deseamos expresar que se encontraban específicamente descriptas en la sección homónima en la versión original de nuestro manuscrito inicialmente entregada al Comité Editorial y cuyo texto fue posteriormente eliminado debido a limitaciones de espacio. Transcribimos a continuación esta sección en forma completa para conocimiento suyo y de los lectores:

“Limitaciones: El estudio EIRA 2 no es un registro epidemiológico formal de la totalidad de pacientes con endocarditis asistidos en todos los centros médicos de la Argentina, ya que se encuentra limitado a un número específico de centros médicos. Sin embargo, el estudio debe considerarse representativo debido a la inclusión de un alto número de pacientes con la participación de 82 centros médicos de diferentes características técnicas que representan 16 de las 24 provincias de la Argentina. Otra posible limitación característica de los grandes estudios observacionales es la imposibilidad de realizar análisis finos, como la determinación de la sensibilidad microbiana a los antibióticos. Si bien estos hechos pueden limitar la extracción de conclusiones definitivas, la práctica de la medicina basada en la evidencia requiere la existencia de registros observacionales efectuados en forma periódica. La información de los registros es la que permite conocer la epidemiología y las caracterís-

ticas clínicas de las enfermedades, como también es la que permite efectuar los ajustes necesarios en el manejo clínico para mejorar la calidad de la atención médica y la evolución de las enfermedades sobre la base del conocimiento que brindan acerca de la transferencia efectiva de las recomendaciones de las guías de práctica clínica a la práctica médica cotidiana.”

En referencia a las preguntas planteadas por el Dr. Paulin en su carta, creemos importante destacar lo siguiente:

1. Selección de centros y representatividad:

La invitación para participar en el estudio EIRA 2 fue realizada por los Directores del Área de Investigación y del Consejo de Cardiología Clínica a los centros de todas las provincias así como de la Capital Federal a través de los distritos de la SAC y los capítulos de la Fundación Cardiológica Argentina en forma similar a lo realizado en el estudio REDIFA. La comparación del EIRA 2 con los datos de otros registros multicéntricos conducidos en Europa y en los Estados Unidos que se consideran los más representativos de la patología en la literatura mundial demuestra lo siguiente:

- Euro Heart Survey: se relevaron 159 casos en 92 centros de 25 países en 1 año (Heart 2005).
- Registro Francés de Hoen, et al: relevamiento que comprendió solamente el 26% del territorio de Francia (JAMA 2002).
- International Collaboration on Endocarditis Group (ICE): en este estudio, que constituye el mayor relevamiento multicéntrico de endocarditis infecciosa, se relevaron 1.779 pacientes con EI definitiva durante 4 años en 39 centros de 16 países, lo cual representa un promedio de 111 casos por cada país en 4 años o de 28 casos por país por año.
- EIRA-2: el registro fue conducido en 82 centros que cubrían más del 75% del territorio nacional, habiéndose relevado un promedio de 260 casos por año correspondientes exclusivamente a la Argentina.

Por todo lo expuesto, y a pesar de las limitaciones inicialmente mencionadas, creemos que las características del EIRA 2 deben considerarse representativas de la realidad nacional, dado que: 1) el es-

tudio incluyó en un corto período un alto número de pacientes con una patología de baja incidencia (escasas posibilidades de que hubiera ocurrido el no registro de casos en base a los cálculos epidemiológicos de incidencia esperables en el territorio nacional cubierto por el estudio) y 2) participaron 82 centros médicos que tenían diferentes características técnicas y diferentes niveles de complejidad que se encontraban distribuidos en 16 de las 24 provincias de la Argentina.

2. Es oportuna la inquietud del Dr. Paulin referente al empleo de antibióticos previo al diagnóstico de la enfermedad y a la incidencia de SAMR. Si bien ambos aspectos se comunicarán con mayor detalle en una próxima publicación, podemos informar que el empleo de antibióticos previos al episodio se comprobó en el 61,3% de los casos (observándose una elevada tasa de empleo en los casos con hemocultivos negativos). Por otro lado, el porcentaje de SAMR (dentro de las infecciones por *S. aureus*) fue del 37%.
3. Finalmente, coincidimos con la apreciación del Dr. Paulin acerca de la necesidad de un enfoque diagnóstico y terapéutico más agresivo con la finalidad de mejorar el pronóstico de la enfermedad debido a la modificación del cuadro clínico y del perfil de riesgo de los pacientes actualmente afectados por la patología tal como expresamos en la conclusión de nuestro trabajo.

Ernesto Ferreirós^{MTSAC}, Francisco Nacinovich
y Horacio Casabé^{MTSAC}

en representación de los autores del estudio EIRA 2

PD. A propósito de esta carta de lectores, deseamos sugerir al Comité Editorial de la *Revista* que se evalúe y se considere la posibilidad de agregar a las publicaciones *on line* de los artículos dos versiones del manuscrito (una abreviada y otra ampliada que incluya datos adicionales) en forma similar a lo que actualmente efectúan otras revistas internacionales (p. ej., el *BMJ*) con la finalidad de facilitar al lector el rápido acceso a información de interés que por razones de espacio muchas veces no puede incluirse en la versión impresa del trabajo publicado.