

## “Límites”

### Al Director

Me permito hacerle llegar una reflexión sobre la Carta del Director “Hay que traspasar los límites y hacerlo rápidamente”, aparecida en el Volumen 72, N° 5 de nuestra *Revista*.

No se trata de una polémica y mucho menos de una “reinterpretación” de trabajos multicéntricos con drogas. Estos últimos son tan útiles para las respuestas de preguntas simples, como “confundidores” cuando se extraen conclusiones fisiopatológicas sobre mecanismos de acción o sobre interacciones medicamentosas (al menos para mí).

¿Son buenas las estatinas? Sí. ¿Es correcto modificar un lipidograma anormal? Sí. ¿A todos? A casi todos. ¿Es apropiado iniciar el tratamiento hipolipemiente en la UC? Sí, porque se logra mayor adhesión a la terapéutica.

¿Deben administrarse a todos, *en dosis elevadas*, en la seguridad de que disminuimos significativamente el riesgo?

Pienso que este último aspecto es más discutible y merece al menos algunas consideraciones:

1. El estudio PROVE-IT apoya la indicación con una reducción modesta del 26,3% al 22,4% de la suma de varios eventos (incluye revascularización) a 2 años. Necesita tratar 25 casos por dos años para evitar un “evento”.  
Otro estudio, el MIRACL, aporta resultados similares (16% de reducción relativa) también a dos años.
2. En cambio, el estudio “A to Z” (casi 4.500 pacientes) no mostró diferencias a 2 años, a pesar de una reducción correcta del LDL.  
Pese a que la diferencia no alcanzó valor estadístico, se observó una caída del RR del 11%.  
Podríamos concluir de toda esta experiencia que las estatinas producen un beneficio razonable, a dos años, del orden del 10 al 15% en los eventos.
3. En los estudios, las dosis elevadas de estatinas se acompañaron de un incremento discreto de efectos colaterales. Ello tuvo su máxima expresión en el “A to Z”, donde los casos que recibieron las dosis mayores registraron un prohibitivo 0,4% de miopatías (con elevación de la creatinquinasa superior a 10 veces el límite máximo normal) con claros síntomas musculares.
4. A su vez, parecería que la interrupción de las estatinas no trae aparejado un riesgo significativo. Caso contrario, no entiendo cómo el diseño del estudio TNT autorizó un cese del tratamiento de 6 semanas (y fue aprobado por el comité de ética). Es cierto que se trata de pacientes crónicos, por otra parte similares a los agudos (luego de un lapso “regresan” a la categoría de crónicos).
5. Creo recordar que en los estudios MR-FIT y ALL HAT se comprobó una corrección mayor del

lipidograma en el grupo tratado. Sin embargo, no hubo diferencias en cuanto a mortalidad. Una posible explicación (corroborada por los resultados) es que el grupo “control” también redujo su colesterol (tanto por la toma de conciencia comunitaria, como por el inicio de estatinas en aquellos que “realmente” lo requerían).

En fin, no es mi intención discutir las demostradas bondades de las estatinas sino si efectivamente su efecto se “comprime” y refuerza durante el período del SIA. En efecto, parecería que hay mayor precocidad en la aparición del beneficio, pero la diferencia no pasa de ser modesta.

Tomemos como modelo de comparación a la aspirina. En prevención primaria, reduce el riesgo (en este caso de muerte) en aproximadamente un 50% en seis años (del 1,80% a 0,87%).

En los cuadros agudos también reduce el riesgo de muerte en un 50% pero del 10% al 5%!!! en 6 semanas. Éste es un claro ejemplo de “comprensión” de efecto favorable (es muchísimo más útil en mucho menos tiempo). Además de muy económica y con menores efectos colaterales.

Es plausible pensar que si no administráramos aspirina el efecto de las estatinas podría alcanzar niveles notoriamente favorables (no me extenderé en las razones). Pero las ventajas costo y riesgo-beneficio son obvias.

Cuando seamos capaces de distinguir el mecanismo fisiopatológico en cada paciente, no tengo dudas de que las estatinas serán realmente excelentes para muchos pero quizá muy poco útiles (a veces perjudiciales) para otros.

Por ejemplo, la situación puede complicarse (como opina un querido amigo) cuando sea necesario implantar un *stent* coronario.

Podría existir una relación dosis/respuesta entre la potencia de las estatinas y una reducción de respuesta al clopidogrel (cuyo efecto antiplaquetario es crucial en los días siguientes a la intervención).

Este “efecto dilución” es el que nos obliga, por el momento, a pensar cada caso antes que adoptar conductas “generales” que son más sencillas de implementar, pero más difíciles de sostener.

No deseo entrar en el análisis de las diversas estatinas y su particular accionar, aunque ello podría explicar ciertas diferencias.

Por último, el consejo seguramente favorable de agregar estatinas debe necesariamente estar escalones debajo de recomendaciones de mucho mayor rédito; el dejar de fumar (incluso ahorra dinero) y la aspirina son ejemplos claros.

Creo que todos hemos recibido una impresión desagradable ante un “correcto” (?) tratamiento con diversos fármacos en un paciente que continúa fumando o que persiste en sus transgresiones alimentarias.

Estamos en la era de la creación de nuevas herramientas (drogas, técnicas, dispositivos). Creo que deberíamos hacer un alto hasta establecer claramente el objetivo en cada caso (estrategia) antes de acumular más pastillas (promedio 12 en ICC) sin conocer a fondo posibles interacciones o la información que la farmacogenómica quizá nos brinde en un futuro relativamente próximo.

Los cambios espectaculares (para bien) de nuestra *Revista* han sido acompañados siempre de una prudente línea editorial.

Sin embargo, el consejo de traspasar los límites y hacerlo ¡rápidamente! obliga a recordar que, en otro orden de cosas, una conducta transgresora ha relajado al máximo el nivel mínimo de autocontrol de nuestra sociedad.

Establecer límites y respetarlos requiere mucho esfuerzo. Me consta la muy ponderable trayectoria del Sr. Director; por lo tanto, esta reflexión no va dirigida a él, sino a cualquier joven que pueda confundir un sano consejo (equivocado o no) con una "vía libre" para cambiar pautas según la moda.

Dr. Carlos A. Bertolasi

#### Respuesta del autor

Las Cartas del Director, si bien pueden contener información, tratan de ser interpretaciones –que son opiniones– sobre cómo entender ese cúmulo de información nueva para transformar nuestra práctica médica, por lo cual me parecen una ayuda las Cartas de Lectores a la carta del director y agradezco que la primera sea una reflexión del Dr. Carlos Bertolasi, de quien todos –entre los que me incluyo– respetan su claridad de pensamiento y sinceridad de opinión.

Refiriéndose a mi carta "Hay que traspasar los límites y hacerlo rápidamente", que se refiere a si existe un límite umbral en las variables fisiológicas como la presión arterial y los niveles de LDL-colesterol, o si en realidad –como parece– existe un continuo de estos valores en nuestra sociedad actual que no se condicen con los valores establecidos por los consensos de expertos.

El Dr. Bertolasi parece acordar con la mayoría de los planteos, pero enfoca en "*¿Deben administrarse a todos (las estatinas), en dosis elevadas, en la seguridad de que disminuimos significativamente el riesgo?*"

Plantea como primer punto que el "estudio PROVE-IT apoya la indicación con una reducción modesta del 26,3% al 22,4% de la suma de varios eventos (incluye revascularización) a 2 años y necesita tratar 25 casos por dos años para evitar un 'evento'. Luego, como segundo punto que, "en cambio, el estudio A to Z (casi 4.500 pacientes) no mostró diferencias a 2 años, a pesar de una reducción correcta del LDL.

*Pese a que la diferencia no alcanzó valor estadístico, se observó una caída del RR del 11%.*"

Es interesante discutir el aporte de un nuevo estudio como el "A to Z", que no se había publicado en el

momento que escribí la carta, para ver si sus resultados rechazan la hipótesis que había planteado; en realidad, me parece que la confirma.

El estudio "A to Z", según mi entender, no parece que "no mostró diferencias a 2 años, a pesar de una reducción correcta del LDL", ya que a 8 meses el LDL-colesterol fue de 77 mg/dl en el grupo con simvastatina 20 mg y de 63 mg/dl con 80 mg; la diferencia fue apenas de 14 mg/dl. Esta diferencia es mucho menor que la que se logró en el estudio PROVE-IT, ya que si bien en los grupos con tratamiento intensivo (atorvastatina 80 mg y simvastatina 80 mg) se llega a un LDL-C similar, en el grupo menos intensivo parece ser que pravastatina a 40 mg disminuyó sólo un 18% en los que estaban sin estatinas (a 95 mg/dl) contra un 30% con simvastatina 20 mg (a 77 mg/dl), por lo cual la diferencia del LDL-C entre dosis altas o convencionales en el estudio "A to Z" fue de sólo 14 mg/dl, casi el 60% menor que en el PROVE-IT que fue de 33 mg/dl.

Esta diferencia menor entre los LDL-C logrados en el "A to Z" justifica que exista una reducción menor del 11% en el punto final primario que no alcanza significación estadística ( $p = 0,14$ ). También hubo un número menor de eventos que lo que se planeó en el estudio (sólo 652 de los 970 planeados), con un número mayor de discontinuación del tratamiento.

En el momento que terminaba de escribir esta respuesta tuve acceso temprano en el *New England Journal of Medicine* al estudio TNT (Treating to New Targets), un ensayo clínico doble ciego de atorvastatina 10 mg u 80 mg por día en 10.000 pacientes con enfermedad coronaria estable, seguidos una media de casi 5 años. El LDL-colesterol promedio fue de 77 mg/dl con 80 mg y 101 mg/dl con 10 mg, diferencia de 24 mg/dl; el punto final primario (muerte por enfermedad coronaria, resucitado, infarto no fatal, ACV) mostró un 22% de reducción (IC 95% 11% a 31%,  $p < 0,001$ ) y también fue significativa la reducción en puntos finales aislados como infarto no fatal (22%), ACV fatal y no fatal (25%), hospitalización por insuficiencia cardíaca (26%). Estos nuevos hallazgos refuerzan la hipótesis de cambio de paradigma en los factores de riesgo.

Sin embargo, acuerdo en que es necesario evaluar cuidadosamente, en estudios bien controlados, los efectos colaterales de las estatinas y que no se puede homologar los efectos dañinos de una a otra (recordemos por ejemplo la cerivastatina) y que toda nueva droga debe ser evaluada, por lo cual concuerdo que "en los estudios, las dosis elevadas de estatinas se acompañaron de un incremento discreto de efectos colaterales. Ello tuvo su máxima expresión en el A to Z, donde los casos que recibieron las dosis mayores registraron un prohibitivo 0,4 % de miopatías... con claros síntomas musculares". Este efecto no se observó en estudios grandes con dosis de 40 mg/día como el HPS.

En otras cartas previas he dejado en claro que los determinantes de la epidemia cardiovascular actual se debe al "modo de vida" de las comunidades deter-

minados por su contexto socioeconómico y cultural, por lo que, si las condiciones siguen como hasta ahora, el tabaco se va a constituir en la primera causa de morbilidad cardiovascular en 2020 y la lucha contra el hábito de fumar es una asignatura pendiente de los médicos en el nivel político, institucional y de pacientes. En el ensayo de aspirina en la prevención primaria cardiovascular en mujeres, presentado en el reciente congreso del ACC, se demuestra que no funciona el recurso fácil de decir que “si bien no dejó de fumar, le indiqué aspirina” (la droga más barata y efectiva en la prevención cardiovascular). Porque si bien las mujeres que habían dejado de fumar o nunca fumaron disminuyeron un 20% ( $p = 0,003$ ) los eventos cardiovasculares mayores, las que seguían fumando y se les agregó aspirina los aumentaron significativamente ( $p = 0,03$ ) un 30%.

Por último, quiero afirmar que cuando hablo de “traspasar los límites” me estoy refiriendo a un cambio de paradigma en la prevención cardiovascular; el aumento de la dosis de estatinas es apenas una de muchas otras cuestiones. También me refiero a que disminuir la presión arterial “considerada normal” (por debajo de 140/90 mm Hg) en pacientes con riesgo aumentado como en el estudio CAMELOT con amlodipina disminuye los eventos.

Para llevarlo al plano práctico, quiero plantear la situación de dos pacientes sin enfermedad cardiovascular previa que llegan al consultorio (para hacerlo simple, ninguno de los dos fuman y ambos son hombres). Uno tiene 55 años, PA 175/90 mm Hg y colesterol total de 320 mg/dl, el otro, 71 años, PA 140/75 mm Hg y colesterol 200 mg/dl.

El paradigma clásico de los umbrales de los factores de riesgo nos llevaría a preocuparnos por el primer paciente e insistirle en que debe realizar tratamiento no farmacológico y farmacológico de su “hipertensión” y de su “hipercolesterolemia” y con el segundo paciente nos preocuparíamos mucho menos y muchos lo tranquilizarían diciéndole que tiene un riesgo bajo de eventos coronarios en los próximos años.

Sin embargo, si utilizamos un índice pronóstico de riesgo de mortalidad vascular (el SCORE europeo actual), el riesgo sería igual en ambos con una mortalidad vascular de 12,6% en 10 años. Pero lo que es mucho más importante aún, si disminuimos la presión arterial sistólica en sólo 20 mm Hg (de 175 a 155 en el primero y de 140 a 120 en el segundo) y el colesterol total en 40 mg/dl (de 320 a 280 y de 200 a 160), ambos pacientes reducirían en aproximadamente un 43% su riesgo, que pasaría a ser del 7,2% a 10 años.

Por ello parece ser cierto que debemos “traspasar los límites y hacerlo rápidamente” de nuestros propios prejuicios, cuando los hechos nos demuestran que debemos abandonarlos.

Finalmente debo decir que ante una posición filosófica, que implica cómo se entiende el mundo en el que estamos insertados, siempre hay más de una respuesta. Si bien el punto de vista de la carta es que “el

*consejo de traspasar los límites y hacerlo ¡rápidamente! obliga a recordar que, en otro orden de cosas, una conducta transgresora ha relajado al máximo el nivel mínimo de autocontrol de nuestra sociedad*”. Otros, entre los que me incluyo, pueden pensar que en nuestro desarrollo histórico fue necesario traspasar límites, como los negros en los Estados Unidos traspasaron los límites de dónde se tenían que sentar, en qué colegio estudiar, etc., etc., los límites de una sociedad que permite que se mueran por causas fácilmente evitables 7 millones de niños por año en el mundo y muchos otros límites injustos. Si consideramos que “estamos en el mejor de los mundos posibles” como diría Gottfried Leibniz, deberíamos respetar sus límites; si por el contrario consideramos que la filosofía debe ser una praxis para transformar al mundo, debemos traspasar los límites con la idea de conseguir una sociedad más justa.

Hernán C. Doval

#### Seguimiento a 6 meses y al año luego de finalizado un seguimiento telefónico frecuente en la insuficiencia cardíaca: estudio DIAL

##### Al Director

Un teléfono, dos enfermeras especializadas y un folleto explicativo. Ésa es toda la tecnología utilizada en el estudio DIAL. Y con eso pudo demostrarse una reducción del 20% en la morbilidad de pacientes con insuficiencia cardíaca. A pesar de la simpleza de la propuesta, o justamente por ello, la repercusión internacional fue muy amplia cuando fue expuesto en el congreso anual de la American Heart Association en 2002. Era la primera vez que un estudio argentino se presentaba en las sesiones llamadas “Late Breaking Trials”. (1) Era también el premio al esfuerzo del grupo GESICA por una tarea de seguimiento realizada prolija y minuciosamente en un país que se debatía en la más grave crisis económica y social que se recuerde. Todos asistíamos a una dificultad inédita para lograr la adherencia de nuestros pacientes a un tratamiento cada vez más complejo y costoso. En este contexto, el DIAL nos viene a decir que podemos hacer algo más por los enfermos con insuficiencia cardíaca mediante una intervención simple y económica.

En el subestudio del ensayo DIAL publicado en el último ejemplar de esta revista (2) vemos que, comparado con el grupo control, la evolución sigue siendo favorable en el grupo intervención, aun cuando ésta ya se ha interrumpido. Sin duda, la educación de los pacientes tiene un efecto perdurable. El cumplimiento de la dieta y del tratamiento farmacológico, las pautas del autocontrol incorporadas y las consultas precoces al médico de cabecera se mantuvieron en el tiempo y se reflejaron en una cantidad menor de eventos. Evidentemente, los cambios conductuales en estos pacientes tienen relación directa con mejoría en su

calidad de vida, tanto en sus aspectos físicos como psicológicos.

La IC no sólo ocasiona incapacidad y alta mortalidad, además es causa de una proporción importante y creciente de los gastos de salud y las internaciones por descompensación son responsables de la mayor parte de estos costos. La mayoría de estas hospitalizaciones se deben a causas evitables. En nuestro medio, la información obtenida por el último Registro Nacional de Internación por Insuficiencia Cardíaca (3) demuestra deficiencias importantes en el manejo ambulatorio de esta entidad y en la prevención de las descompensaciones. La educación del paciente, la contención del grupo familiar y el cuidado cercano son seguramente las mejores armas de que disponemos para evitarlas y de esta manera mejorar sustancialmente la calidad de vida del enfermo. La implementación de programas de manejo multidisciplinarios parece ser una herramienta eficaz para lograr este objetivo y al mismo tiempo bajar los costos.

Los países desarrollados prestan cada vez más atención a los gastos de salud, por lo que es lógico esperar que toda reducción en las internaciones por insuficiencia cardíaca genere interés en ellos. Con mayor razón, en los países como el nuestro, el ejemplo de este ensayo debe hacernos pensar en aprovechar con inteligencia los recursos humanos de los que disponemos y administrar mejor los escasos recursos económicos. Para ello, como en tantos otros temas: la mejor manera de prevenir es educar.

Dr. José Luis Barisani

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Nul D, Grancelli H, Varini S, Soifer S, Ferrante D, Zambrano C, et al, on behalf of GESICA Investigators. Randomized trial of telephonic intervention in chronic heart failure: DIAL trial. Late Breaking Clinical Trial Abstracts. Circulation 2002;106:2986a.
2. Zambrano C, Badra R, Cerezo G, Ferrante D, Soifer S, Varini S y col, por Investigadores GESICA. Seguimiento al año luego de finalizada la intervención telefónica en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica: estudio DIAL. Rev Argent Cardiol 2005;73:7-14.
3. Rizzo M, Thierer J, Francesia A, Bettati M, Pérez Terns P, Iglesias D y col. Registro Nacional de Internación por Insuficiencia Cardíaca 2002-2003. Rev Argent Cardiol 2004;72:333-40.

### Intervalo QT prolongado inducido por fármacos desde el punto de vista de un farmacólogo

#### Los genéricos y la intercambiabilidad

##### Al Director

Los medicamentos genéricos o medicamentos de fuentes múltiples han sido sistemáticamente subestimados por médicos y farmacéuticos. Las opiniones en contra se apoyan en una variedad de argumentos, algunos de los cuales carecen de rigor científico y están más relacionados con sentimientos y percepciones individuales que con la realidad clínica de su uso.

Debemos aclarar, previamente, que en la Argentina hasta el momento no existe el medicamento genérico como tal, puesto que hasta hace unos años no contábamos con una ley de patentes; nuestro país tiene medicamentos similares. (1)

La intercambiabilidad es un tema complejo donde la sustitución del medicamento innovador por un genérico en un paciente estabilizado es usada por los profesionales de la salud como sinónimo del concepto de sustitución genérica, omitiendo la situación más habitual que es el intercambio entre genéricos de distinta manufactura. Por otro lado, el término intercambiabilidad es un concepto que debemos diferenciar del de prescribibilidad, siendo este último el momento de la primera selección del tratamiento farmacológico, mientras que la intercambiabilidad hace referencia al momento del reemplazo por equivalentes terapéuticos. (3)

Las distintas posibilidades que se dan durante la sustitución genérica se tornan más preocupantes cuando ésta se practica sobre una droga reconocida por su estrecha ventana terapéutica; es nuestra obligación no subestimar el riesgo de estas drogas, pero basados en lo antes comentado son varias las situaciones posibles y cada una requerirá una conducta diferente a seguir.

He leído en detalle la revisión del Dr. Höcht y colaboradores (2), quienes recomiendan dentro de las medidas para reducir la incidencia de *torsade de pointes* la no sustitución de las formulaciones genéricas de los antiarrítmicos; no pretendo defender la intercambiabilidad de los medicamentos ciegamente, pero sólo con estudios clínicos rigurosos y con un diseño adecuado, que evalúen la eficacia y la seguridad de los medicamentos bioequivalentes de drogas consideradas de ventana terapéutica estrecha conoceremos el verdadero riesgo al que expondremos a nuestro paciente en el acto de la prescripción.

Los datos hasta el momento son pocos y contradictorios; mientras algunos estudios concluyen que no hay aumento de riesgo con la intercambiabilidad (4) otros establecen lo contrario. (5) Nuevas dudas surgen, ¿debemos hacer estudios clínicos para todos los genéricos?, ¿compararemos todos los genéricos entre sí y éstos contra el innovador?, ¿es ético exponer a tantos individuos para evaluar algo que ya fue evaluado durante el desarrollo de la formulación original?, ¿es esto económicamente factible?, ¿cómo impactará en los presupuestos de salud?; las respuestas todavía no son claras.

Leonardo Maffione  
Farmacéutico

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Disposición 3185/99. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica
2. Höcht C, Opezzo J, Taira C. Intervalo QT prolongado inducido por fármacos desde el punto de vista de un farmacólogo. Rev Argent Cardiol 2004;72:474-80.

3. Banahan B, Bonnarens J, Bentley J. Generic substitution of NTI drugs: Issues for formulary committee consideration. *Formulary* 1998;33:1082-96.
4. Milligan PE, Banet GA, Waterman AD, Gatchel SK, Gage BF. Substitution of generic warfarin for coumadin in an HMO setting. *Ann Pharmacother* 2002;36:764-8.
5. Hope KA, Havrda DE. Subtherapeutic INR values associated with a switch to generic warfarin. *Ann Pharmacother* 2001;35:183-7.

### Respuesta de los autores

Agradecemos el interés del Farm. Leonardo Maffione de discutir la problemática de los medicamentos genéricos y su intercambiabilidad. En el trabajo de revisión publicado por la *Revista* en su último número del año 2004, nosotros recomendamos la no sustitución de formulaciones genéricas de antiarrítmicos del grupo III para reducir la aparición de torsión de punta inducida por estos fármacos. Esta recomendación está sustentada por el trabajo de comunicación de casos elaborado por Reiffel y Kowey. (1) La mitad de los electrofisiólogos consultados por estos autores comunicaron casos de eventos arrítmicos originados por la sustitución de formulaciones. En la gran mayoría de estos casos, la sustitución de la formulación generó la reaparición del cuadro arrítmico bajo tratamiento. Sin embargo, en una proporción menor de pacientes, la sustitución de formulaciones antiarrítmicas originó la aparición de proarritmia. Además, tres de estos casos fueron fatales, pese a que la mayoría de los pacientes contaban con un cardiodesfibrilador implantable. Considerando que en la Argentina no contamos aún con medicamentos genéricos y que la mayoría de los pacientes que padecen arritmias carecen de cardiodesfibrilador implantable, la sustitución de formulaciones de antiarrítmicos presenta una relación riesgo-beneficio desaconsejable.

La legislación nacional, a través del decreto 987/2003, (2) aclara que el farmacéutico no podrá reemplazar las especialidades medicinales que por sus características de biodisponibilidad y/o estrecho rango terapéutico la ANMAT haya desaconsejado reemplazar. Los antiarrítmicos, si bien la FDA no los considera fármacos de estrecho índice terapéutico, deberían incluirse dentro de esta clase de especialidades medicinales. La razón de esta opinión es que estos fármacos se emplean para el tratamiento de arritmias potencialmente letales, además de generar, en concentraciones supratrapéuticas, efectos proarritmicos mortales. (3)

Finalmente, con el tipo de diseño de los estudios de bioequivalencia vigente se determina la bioequivalencia poblacional de una formulación genérica, la cual aseguraría la prescribibilidad de las formulaciones, que se refiere a la elección de una formulación para el inicio del tratamiento. (4) Para asegurar la intercambiabilidad de las formulaciones, lo que se debería estudiar es su biodisponibilidad individual. En los estudios de bioequivalencia individual se estudia la biodisponibilidad de una formulación genérica y de la formulación del innovador por duplicado de cada vo-

luntario para poder determinar el componente de variación intraindividual existente en la biodisponibilidad de ellas. (4) Benet (4) sugiere que este tipo de estudios sería una buena alternativa para asegurar la equivalencia clínica de formulaciones genéricas de fármacos con estrecho índice terapéutico; sin embargo concluye que todavía no hay datos prospectivos que validen la utilidad de la determinación de la bioequivalencia mediante este diseño.

Por otro lado, el monitoreo terapéutico de los niveles plasmáticos durante el período de sustitución de la formulación genérica también podría presentar un papel importante para asegurar la eficacia clínica de estas formulaciones de antiarrítmicos. (5)

Dr. Christian Höcht

### BIBLIOGRAFÍA

1. Reiffel JA, Kowey PR. Generic antiarrhythmics are not therapeutically equivalent for the treatment of tachyarrhythmias. *Am J Cardiol* 2000;85:1151-53.
2. Decreto 987/03. Reglamentación de la ley de promoción de la utilización de medicamentos por su nombre genérico, N° 25.649. *Boletín Oficial* N° 30.139, p. 1, Buenos Aires, 29/04/2003.
3. Reiffel JA. Issues in the use of generic antiarrhythmic drugs. *Curr Opin Cardiol* 2001;16:23-29.
4. Benet LZ. Understanding bioequivalence testing. *Transplant Proc* 1999;31(Suppl 3A):7S-9S.
5. Campbell TJ, Williams KM. Therapeutic drug monitoring: antiarrhythmic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:21S-34S.

### Metaanálisis de los resultados inmediatos y de permeabilidad angiográfica a un año en la cirugía coronaria sin circulación extracorpórea

#### Al Director

#### *Las modas pueden ser peligrosas*

Hago cirugía cardiovascular desde 1972, cuando entré en el Servicio de René Favaloro. En todos estos años he visto pasar muchas novedades que parecían la panacea y aquí recuerdo algunas de ellas.

- En patología combinada: valvular más coronario; en una época se recomendó operar sólo la válvula y dejar la enfermedad coronaria. En los primeros años los resultados fueron iguales; con el tiempo la enfermedad coronaria pasó a cobrar su parte.
- Recuerdo a un cirujano que salía con una sola anastomosis proximal de la aorta y daba la vuelta haciendo entre 3 y 8 anastomosis distales. Se imaginan acomodar todos estos puentes. Por suerte, ¡la moda duró poco!
- La arteria radial como conducto, con arteria esqueletizada fue puesta de moda por Carpentier (1) en 1971. Nosotros probamos con resultados malos. Recientemente, en Europa vi hacer todavía uno de estos conductos esqueletizados. La arteria parecía un largo "fideo" blanco edematoso. ¡Me imagino el resultado!

- Años después, un discípulo de Carpentier, Christophe Acar (2) modernizó la técnica al usar el pedículo entero con mejores resultados. La moda establecida fue tan fuerte que operar a un paciente sin conductos arteriales se convirtió en un sacrilegio. Hace pocos meses, la Cleveland Clinic, catedral del tratamiento de la enfermedad coronaria, presentó sus 10 años de seguimiento de los conductos. (3) Resultó en primer lugar la mamaria, en segundo la vilipendiada safena y en tercer lugar, lejos, la arteria radial. Qué haremos con todos los miles de pacientes que siguieron la moda.
- Con la angioplastia he vivido situaciones similares, cada *stent* es más inteligente que el anterior, pero el *magic stent* aún no se ha inventado. Algunos casos que he visto –pacientes con 4, 5 y 6 *stents*– parecen más el resultado de la tozudez que del criterio.

Y podríamos seguir con numerosos ejemplos, pero no es nuestro tema.

En el trabajo publicado por los Dres. Borracci y Tajer (4) se evalúan dos datos duros: tasa de eventos combinados: mortalidad, *stroke* e infarto a los 30 días, que es mayor en los casos con CEC (+ 1,94%) pero que no es despreciable en los sin CEC (2,9%).

Por definición, a mi criterio, la cirugía sin CEC es para los pacientes jóvenes con buenos lechos mientras que la CEC se indica para los pacientes más añosos, con enfermedad más difusa y generalmente malos ventrículos. Queridos lectores, ¿les parece que la mortalidad será mayor?

El segundo dato duro es la permeabilidad del *bypass* a 1 año. Hubo un 3,15% más de puentes tapados cuando se realizaron sin CEC. Esto significa que el 3,15% de los pacientes seguirá con síntomas o se infartará y deberá resolverse de otra manera: ¿Tratamiento médico? Si era lesión de 1 vaso, ¿por qué éste no fue la primera indicación? ¿Angioplastia? Si era lesión de 1 vaso, ¿por qué ésta no fue la primera indicación? ¿Reoperación con CEC con el consiguiente aumento de la morbimortalidad?

Creo que será mucho mayor aún, a medida que pase el tiempo, a 5 ó 10 años. Con CEC y hablando de puentes venosos, calculamos un 2-3% de oclusión por año y por puente. Algunos trabajos comunican hasta el 88% de permeabilidad a los 3 meses sin CEC *versus* el 98% con CEC. (5)

Para no prolongar con quejas esta oportunidad de expresarme que me ofrece la RAC a través de las Cartas de lectores, diría en conclusión:

1. Que la cirugía sin CEC tiene un magnífico lugar (no mayor del 15% al 18% de la enfermedad coronaria). No pediría al método más de lo que éste puede dar.

2. Que antes de cada indicación es necesario mirar el cine y al paciente críticamente y adaptarla a sus necesidades y no a los gustos o preferencias de los grupos quirúrgicos.
3. Agradezco a los autores el esfuerzo realizado tratando de bucear en nuestra compleja medicina (conflictos de intereses, inexperiencia, economía, etc.) a fin de encontrar un camino que lleve a nuestros pacientes a buen puerto.

Dr. Fernando Boullón

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Carpentier A, Guermontprez JL, Deloche A, Frechette C, DuBost C. The aorta-to-coronary radial artery bypass graft. A technique avoiding pathological changes in grafts. *Ann Thorac Surg* 1973;16:111-21.
2. Acar C, Cook RC. Letter regarding article by Khot, et al, "Radial artery bypass grafts have an increased occurrence of angiographically severe stenosis and occlusion compared with left internal mammary arteries and saphenous vein grafts". *Circulation* 2005;111:e6-9; author reply e6-9.
3. Khot UN, Friedman DT, Pettersson G, Smedira NG, Li J, Ellis SG. Radial artery bypass grafts have an increased occurrence of angiographically severe stenosis and occlusion compared with left internal mammary arteries and saphenous vein grafts. *Circulation* 2004;109:2086-91.
4. Borracci RA, Tajer CD. Metaanálisis de los resultados inmediatos y de permeabilidad angiográfica a un año de la cirugía coronaria sin circulación extracorpórea. *Rev Argent Cardiol* 2005;73:27-32.
5. Khan NE, De Souza A, Mister R, Flather M, Clague J, Davies S, et al. A randomized comparison of off-pump and on-pump multivessel coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2004;350:21-8.

#### Respuesta de los autores

Agradecemos al Dr. Fernando Boullón sus comentarios sobre nuestro trabajo.

Si bien es cierto que la cirugía sin CEC en pacientes jóvenes tendrá seguramente menos morbimortalidad que su contrapartida con CEC en individuos añosos, la selección exclusiva de ECC en nuestro metaanálisis invalida la importancia de este sesgo. Por otra parte, el trabajo de Khan y colaboradores, (1) que individualmente presenta una diferencia de permeabilidad del 88% al 98% a favor de la cirugía con CEC, pertenece a un grupo quirúrgico con escasa proporción de cirugías sin bomba (sólo 13%). De todas maneras y casualmente, en este estudio la permeabilidad de los puentes radiales fue menor en el grupo sin CEC (76% *versus* 100%,  $p = 0,01$ ).

Dres. Raúl A. Borracci, Carlos D. Tajer

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Khan NE, De Souza A, Mister R, Flather M, Clague J, Davies S, et al. A randomized comparison of off-pump and on-pump multivessel coronary artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2004; 350:21-8.

## Trombólisis con activador plasmático del plasminógeno en un modelo de trombosis de arteria carótida en conejos, con cloruro férrico

### Al Director

Los modelos en animales de trombosis arterial han contribuido en gran medida al descubrimiento y a la validación de tratamientos originales. El uso de modelos experimentales de trombosis arterial en animales es un paso obligado para la comprensión de los mecanismos involucrados en patologías asociadas con desórdenes trombóticos. Es importante considerar la especie animal seleccionada (1) y su tamaño por las dificultades técnicas que implican, el método de inducción de la trombosis arterial, la composición y el sitio de formación del trombo y la sensibilidad tisular de la especie animal a la hipoxia.

La trombosis arterial inducida por cloruro férrico ( $\text{FeCl}_3$ ) representa un modelo de trombosis ampliamente utilizado y validado en varias especies (*conejos*, ratones, también en perros y porcinos). En la aplicación tópica de  $\text{FeCl}_3$ , la concentración de cloruro férrico es determinante en la frecuencia de formación de trombos oclusivos arteriales. La solución de cloruro férrico provoca daño endotelial de manera dosis dependiente. La forma de injuria desde la adventicia a la íntima de la pared vascular produce disrupción de la integridad del endotelio vascular. El mecanismo preciso por el cual el cloruro férrico gatilla la trombosis no está bien definido, porque la denudación del endotelio no necesariamente forma un trombo oclusivo. (2)

El *plasminógeno* (precursor inactivo de la plasmina) desempeña un papel regulatorio importante en la fibrinólisis y la trombólisis. Su concentración plasmática es relativamente alta 2  $\mu\text{M}$ . Los dos principales activadores del plasminógeno en seres humanos son el activador tisular del plasminógeno (t-PA) y el activador tisular del plasminógeno tipo uroquinasa (u-PA), también presentes en la circulación, pero en concentraciones 100.000 veces menores que el plasminógeno. Durante la terapia trombolítica, al infundir grandes cantidades de activadores del plasminógeno aumenta 1.000 veces su concentración plasmática. No sólo el t-PA y el u-PA se emplean como agentes trombolíticos, sino también formas mutantes de enzimas humanas, así como activadores del plasminógeno de origen no humano. (3)

En el estudio publicado en la *Revista Argentina de Cardiología*, (4) se describe un modelo de trombosis arterial carotídea en conejos, en el que se utiliza  $\text{FeCl}_3$  como estímulo. La sensibilidad aumentada de injuria vascular puede deberse a la superficie de exposición al  $\text{FeCl}_3$  (papel de filtro de 4 x 8 mm) y a su concentración (70%) para inducir oclusión vascular completa y consistente de la arteria carótida. (5) Este modelo, ampliamente validado, tiene la ventaja de no requerir equipamiento especializado para inducir trombosis y el eco-Doppler continuo para monitorizar el flujo san-

guíneo es una técnica también ampliamente validada para poner en evidencia la reducción aguda del flujo, el tiempo a la oclusión y a su vez evaluar su reperfundición. Dado que el objetivo del trabajo de Joison y colaboradores es determinar el nivel de reperfundición de la arteria trombosada y las complicaciones hemorrágicas asociadas, sería de importancia que los autores consignen en forma detallada las características particulares de la fracción proteica del plasminógeno utilizada, para facilitar futuras investigaciones en relación con la idea relativamente vieja del uso del plasminógeno como terapia adyuvante a ciertas formas de terapia local. Una conexión importante entre este trabajo experimental y la práctica clínica sería poder asociar dosis menores de fibrinolíticos con drogas que estimulen la liberación de activadores endógenos del plasminógeno. (6)

Dres. Héctor L. Luciardi, Juan A. Muntaner  
Magister en Trombosis. Facultad de Medicina.  
Universidad Nacional de Tucumán

### BIBLIOGRAFÍA

1. Cullen P, Baetta R, Bellosta S, Bernini F, Chinetti G, Cignarella A, et al. Rupture of the atherosclerotic plaque: does a good animal model exist? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 535-542.
2. Dogné J, Rolin S, Péteín M, Tchana-Sato V, Ghuyssen A, Lambermont B, et al. Characterization of an original model of myocardial infarction provoked by coronary artery thrombosis induced by ferric chloride in pig. *Thromb Res* 2005; February on line publication.
3. Rijken D, Sakharov D. Basic principles in thrombolysis: Regulatory role of plasminogen. *Thromb Res* 2001;103: S41-S49.
4. Joison A, Juaneda I, Muñoz J, Juaneda E, Fortuna F, Pereti J y col. Trombólisis con activador plasmático del plasminógeno en un modelo de trombosis de arteria carótida en conejos, con cloruro férrico. *Rev Argent Cardiol* 2005;73:15-19.
5. Wang X, Xu I. An optimized murine model of ferric chloride-induced arterial thrombosis for thrombosis research. *Thromb Res* 2005; 115: 95-100.
6. Altman R, Gurfinkel E, Scazzioti, Rouvier J, de la Fuente L, Mautner B. Efficacy and safety of low dose streptokinase plus desmopressin in acute myocardial infarction: A pilot study. *J Thromb Thrombolysis* 1995;2(2):137-41.

## El chequeo médico-deportivo en individuos asintomáticos: anomalías cardiológicas

### Al Director

La investigación de Sangenis y colaboradores (1) acerca del chequeo médico-deportivo en personas asintomáticas y sin antecedente de cardiopatía concierne a la seguridad con que deben emprenderse los ejercicios y a la trascendencia de descubrir una eventual cardiopatía. Personas aparentemente sanas pueden beneficiarse con la corrección de una cardiopatía congénita, advertir la necesidad de prevención de endocarditis infecciosa, prever el riesgo de ciertas arritmias, conocer el riesgo coronario o la existencia de una isquemia miocárdica silenciosa, entre otras anomalías.

La muestra es representativa y constituye una referencia para el tema. Alguna dificultad surge ante la gran dispersión de la edad, ya que la patología "oculta" suele diferenciarse entre mayores y menores de 35 años. La prevalencia de anomalías cardiológicas resultó del 5,4%. El valor depende de la metodología de detección y de los hallazgos incluidos como "anomalía cardíaca". Es correcto avanzar con ecocardiogramas, registro Holter o perfusión gammagráfica según antecedentes y examen físico. Cinco casos de taquicardia ventricular no sostenida durante la ergometría parecen presumirse como taquicardia ventricular polimorfa catecolaminérgica y no resulta clara la intención de excluir cardiopatía estructural. La taquicardia ventricular en individuos asintomáticos es una oportunidad para pensar en miocardiopatía, en cardiopatía isquémica, síndrome de QT prolongado, arritmias del tracto de salida del ventrículo derecho si la morfología tiene imagen de bloqueo de rama izquierda y, en taquicardia fascicular, si la imagen es de bloqueo de rama derecha.

Se incluyeron 29 personas con extrasistolia ventricular aislada o polimorfa en el ECG y 48 con extrasistolia ventricular monomorfa o polifocales durante la ergometría. No resulta claro si avanzaron en la dilucidación diagnóstica. Siempre teniendo en cuenta el contexto clínico, la mayoría de las veces las extrasístoles ventriculares así detectadas son un hallazgo benigno y permiten separarse de otros diagnósticos más trascendentes para incluir, como una anomalía cardíaca relevante.

La prevalencia también está influida por el tipo de chequeo. En 357 estudiantes con edad promedio 13 años, sin antecedentes y con examen físico normal, Steinberger y colaboradores (2) usaron la ecocardiografía como método de detección e identificaron casi el 4% de sujetos con anomalías cardíacas, que en la mitad de los casos requirieron una intervención invasiva en el momento del diagnóstico. El examen médico de atención primaria no detectó esas anomalías, pero la mitad de ellas fue individualizada por cardiólogos, aunque luego de conocer el ecocardiograma. Sabiendo que la clínica debe orientar la aplicación de otros métodos y un porcentaje de cardiopatías escapan al diagnóstico, una manera de disminuir esa pérdida es que el examen sea efectuado por cardiólogos.

Por la edad promedio (43 años) y la abundancia de factores de riesgo (52% son obesos, 36% dislipémicos y 13% hipertensos), adquiere importancia la detección de enfermedad coronaria. La isquemia miocárdica silenciosa se diagnosticó en el 0,5% de los sujetos mediante PEG y confirmada por SPECT; una manera de sensibilizar la detección es calcular el riesgo coronario absoluto y realizar TI SPECT cuando es mayor del 20% (reduce los falsos negativos de la ergometría).

Un objetivo importante es descubrir causas que provoquen muerte súbita o síncope en personas que realizan ejercicio físico. Como señalan muy bien los autores, la miocardiopatía hipertrófica es una de las

causas más comunes en la población joven y muy bien dicen que los cambios eléctricos pueden superponerse con el llamado corazón de atleta. Con cierta frecuencia surge el dilema de si se trata de una verdadera miocardiopatía hipertrófica o si es hipertrofia "fisiológica". Es orientador suspender la actividad física por lo menos 3 meses y observar si hay remisión de los signos electrocardiográficos. Otra alternativa es la diferenciación tisular miocárdica por la retrodispersión del ultrasonido (*backscatter*) ofrecida por algunos ecógrafos de última generación. Además de la probabilidad de muerte súbita, no está claro aún si los mecanismos sostenidos de hipertrofia fisiológica no exacerban la hipertrofia patológica, en cuyo caso estas personas deberían evitar el entrenamiento físico.

Sujetos evidentemente beneficiados con el chequeo médico en esta serie han sido los portadores de síndrome de Brugada con inducción positiva de arritmia ventricular y aquellos con miocardiopatías hipertróficas e isquemias miocárdicas silenciosas. Transpolada al universo, la prevalencia de esa detección no es baja y contribuye a enfocar mejor el tema de la muerte súbita. Sin duda, pensaremos más críticamente a favor del paciente si una próxima vez nos solicitan la firma para un certificado de favor de aptitud física.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Sangenis P, Vitagliano L, Ferreiro M, Ansaldi SM, Sicouri S. El chequeo médico-deportivo en individuos asintomáticos: anomalías cardiológicas. *Rev Argent Cardiol* 2005;73:20-6.
2. Steinberger J, Moller JH, Berry JM, Sinaiko AR. Echocardiographic diagnosis of heart disease in apparently healthy adolescents. *Pediatrics* 2000;105:815-8.

Dr. Domingo F. Turri

Jefe de Cardiología

Hospital Universitario Austral

#### Las relaciones sexuales entre médicos y pacientes en los juramentos médicos

##### Al Director

He leído con sumo agrado el interesante artículo "Las relaciones sexuales entre médicos y pacientes en los juramentos médicos" de las Dras. Susana Pérez y Ana Rancich, publicado en el Vol 73, Nº 1 de la *Revista Argentina de Cardiología* de la SAC.

Se trata de un trabajo de objetivos perfectamente definidos y acotados: "... determinar si esta prohibición de relación sexual entre médico-paciente manifestada en el Hipocrático se conservó en las fórmulas de distintos períodos y en versiones del juramento original" y "... cómo varió la expresión de dicha prohibición en los juramentos de diferentes épocas, en comparación con lo mencionado por el Hipocrático".

El trabajo revisa un número importante de fórmulas, las agrupa temporalmente de manera coherente y



las analiza y compara en detalle con una metodología rigurosa.

En definitiva, es un excelente documento de investigación hermenéutica. Carece por completo de todo intento de análisis humanista o ético, lo que en un trabajo de este tipo, con el material y métodos utilizados, es altamente encomiable.

Quedando esto perfectamente establecido, queda un comentario por realizar.

Este artículo presenta un "pecado", lamentablemente más común que lo deseable, aun en publicaciones internacionales: la falta de relación entre los datos aportados por la investigación y las conclusiones a las que se arriba.

Las autoras expresan que *"En consecuencia, el Juramento Médico tendría que contemplar la prohibición de relaciones sexuales, lo que llevaría a un mayor beneficio del paciente..."* Realmente no llego a entender en consecuencia de qué datos aportados por la investigación se llega a dicha conclusión. Tampoco encuentro ningún dato que avale la afirmación acerca del mayor beneficio del paciente. Llegar fundadamente a esta conclusión (¿o quizás a la contraria?) excede en mucho los límites de este trabajo, perfectamente establecidos por las autoras. En consecuencia, se trata de una opinión personal, con la cual hasta puedo -también en lo personal- estar totalmente de acuerdo (o no), pero que no constituye una conclusión que surja del estudio. Para expresarla no hacía falta realizar esta investigación.

**Dr. Benjamín Elencwajg**

#### Respuesta de los autores

Agradecemos al Dr. Elencwajg el análisis y las críticas realizadas a nuestro trabajo: "Las relaciones sexuales entre médicos y pacientes en los juramentos médicos".

En cuanto a la observación manifestada por el Dr. Elencwajg sobre la conclusión del artículo, está redactada en tiempo condicional, lo cual implica no afirmar sino poner en discusión dicha observación. Para ello

nos basamos en diferentes publicaciones: 1) trabajos que analizan este aspecto de las relaciones sexuales entre médico-paciente y los principios éticos (1-3), 2) trabajos que caracterizan qué es un Juramento Médico actual (4, 5) y 3) trabajos que estudian específicamente el contenido de los Juramentos de las Escuelas Médicas de los Estados Unidos, Canadá y la Argentina. (6, 7) Estos y otros artículos fueron citados en el correspondiente trabajo. Estos estudios señalan que el principio de beneficencia o de beneficiar al paciente es un compromiso prácticamente presente en las diversas fórmulas de todos los tiempos y en las actuales, junto con el de confidencialidad.

Destacamos, asimismo, que esta observación realizada por el Dr. Elencwajg nos ha servido para iniciar un análisis de las relaciones entre los principios éticos (beneficencia, justicia y respeto por la autonomía del paciente) y el compromiso de no tener relaciones sexuales con los pacientes en los Juramentos Médicos.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Campbell ML. The Oath: an investigation of the injunction prohibiting physician-patient sexual relations. *Perspect Biol Med* 1989;32:300-8.
2. Appelbaum PS, Jorgenson LM, Sutherland PK. Sexual relationships between physicians and patients. *Arch Intern Med* 1994;154:2561-5.
3. McCullough LB, Chervenak FA, Coverdale JH. Ethically justified guidelines for defining sexual boundaries between obstetrician-gynecologists and their patients. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:496-500.
4. Nutton V. What's in an oath? *J R Coll Physicians Lond* 1995;29: 518-24.
5. Sulmasy DP. What is an oath and why should a physician swear one? *Theor Med Bioeth* 1999;20:329-46.
6. Orr RD, Pang N, Pellegrino ED, Siegler M. Use of the Hippocratic Oath: a review of twentieth century practice and a content analysis of oaths administered in medical schools in the U.S. and Canada in 1993. *J Clin Ethics* 1997;8:377-88.
7. Kao AC, Parsi KP. Content analyses of oaths administered at U.S. medical schools in 2000. *Acad Med* 2004;79:882-7.

**Dra. Ana María Rancich**  
**Dra. Susana G. Pérez**