

Mario Alejandro Ciruzzi (1952-2004)

Mario Alejandro Ciruzzi nació en Buenos Aires el 2 de enero de 1952. Hijo de Mario Dante Ciruzzi, cirujano, y Mercedes Yolanda Mignones, se casó en 1984 con Mónica Haquim, médica clínica; de esa unión nació en 1987 su única hija, Florencia.

Cursó sus estudios secundarios en el Instituto Lasalle. Estudió Medicina en la Universidad de Buenos Aires y se graduó de médico en 1975. Simultáneamente a los primeros años de la carrera de Medicina realizó estudios de Filosofía (Facultad de Filosofía y Letras, UBA) y de cinematografía (fue realizador de algunos corto-metrajés).

Entre 1977 y 1979 se desempeñó como residente de cardiología en el Hospital Nacional Bernardino Rivadavia. En 1980 fue designado Jefe de Residentes del citado hospital.

En 1991 fue científico visitante en el Laboratorio de Epidemiología del Instituto de Investigaciones Farmacológicas Mario Negri de Milán, Italia, donde se especializó en temas de epidemiología y bioestadística.

Desde 1981 se desempeñó en el Hospital General de Agudos Ignacio Pirovano. Fue médico asistente de la Unidad Coronaria, Jefe de esa Unidad y, desde 1994, Jefe de Internación de la División Cardiología. Fue Vicepresidente y Presidente de la Asociación de Profesionales del Hospital Ignacio Pirovano. En 2000 presidió las Jornadas Municipales de Cardiología.

El Dr. Ciruzzi realizó una extensa carrera en la docencia. Fue coordinador y disertante en más de 50 cursos de posgrado, en los que abordó especialmente temas referidos a Unidad Coronaria, Epidemiología y Biestadística. Ocupó también la cátedra universitaria como Profesor de Metodología de la Investigación Cardiológica de la Universidad del Salvador.

Su labor de investigación se plasmó en más de 200 trabajos y comunicaciones científicas en el país y en el exterior. Sus trabajos fueron publicados en numerosas revistas médicas y científicas internacionales. Fue asesor de estadística de *Medicina (Buenos Aires)*, árbitro de la *Revista Argentina de Cardiología* y, desde 2003 integró el *International Editorial Board* del *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*, órgano oficial de la *European Association on Cardiovascular Prevention and Rehabilitation* (EACPR) de la *European Society of Cardiology*. Coordinó varios estudios

epidemiológicos, entre ellos el FRICAS (Factores de Riesgo Coronario en América del Sur) y el REDIFA (Relevamiento de los Distritos de la Sociedad Argentina de Cardiología de los factores de riesgo coronario).

Fue distinguido con diversos premios: Premio de Medicina de las Jornadas Científicas Médico-Quirúrgicas de la Asociación Médica del Hospital Pirovano, por el trabajo "Infarto de miocardio, su evaluación y pronóstico inmediato y alejado mediante nuevos métodos incruentos" (1983), Premio Fundación Cardiológica Argentina-Ricardo Izzo y Alejandro Sulichin por el trabajo "Prevalencia de factores de riesgo en el infarto agudo de miocardio" (1992), Premio Pedro Cossio, otorgado durante el XXI Congreso Argentino de Cardiología por el trabajo "Influencia del sexo, del tabaquismo y de los antecedentes familiares de cardiopatía coronaria en la edad de los pacientes con infarto agudo de miocardio" (1994), Mención por mérito en el Premio Anual Florencio Fiorini por el trabajo "Edad avanzada y factores de riesgo en el infarto agudo" (1996), Premio Rafael Bullrich otorgado por la Academia Nacional de Medicina por el trabajo "Factores de riesgo para infarto agudo de miocardio en la Argentina" (1996) y Premio XXIII Congreso Argentino de Cardiología por el trabajo "Efecto de la administración precoz de amiodarona sobre la mortalidad en el infarto agudo de miocardio" (1996).

La actuación del Dr. Mario Ciruzzi en la Sociedad Argentina de Cardiología fue constante y permanente a lo largo de su carrera médica. En 1988 fue designado Miembro Titular. Junto con Herman Schagrodsky y Jorge Rozlosnik, participó de la creación del Consejo de Epidemiología Cardiovascular; luego ocupó su dirección y, posteriormente, fue asesor de ese mismo Consejo. Fue Vocal de la Comisión Directiva, Protesorero y Tesorero. En 2000 fue Coordinador General del XXVII Congreso Argentino de Cardiología. Entre 2001 y 2002 dirigió el Área de Investigación del Centro de Educación Permanente. En 2003 accedió a la Vicepresidencia Primera y fue Presidente 2004 de la Sociedad Argentina de Cardiología.

En 2003 advirtió los primeros indicios de la enfermedad que, finalmente, ocasionó su deceso el 25 de septiembre, a los 52 años de edad.

Tratamiento de la enfermedad de Chagas con benznidazol y ácido tióctico

La demostración de la eficacia del ácido tióctico (AT), como la de la vitamina E, la superóxido-dismutasa y otros anti-oxidantes ha sido siempre "método/modelo" dependiente, oscilando los resultados desde muy positivos hasta negativos. Mientras que los estudios básicos con anti-oxidantes resultan ser concluyentes, los numerosos problemas que la investigación clínica presenta para demostrar efectos a partir de reacciones que ocurren en milésimas de segundo y dependen de un micro-ambiente cambiante, resultan desconcertantes. Por eso, en estos casos nunca ha sido el resultado sino el método el punto crítico de investigación.

El estudio publicado por S. Sosa-Estani y col.¹, fue originalmente diseñado para verificar si dosis mayores a las utilizadas por D. Carpintero², podían reproducir o mejorar los resultados del AT sobre los efectos adversos del benznidazol (B). Siendo B un compuesto que origina metabolitos oxidativos y AT un atrapador (*scavenger*) de radicales libres, resulta lógico disminuir la incidencia de intolerancia atribuible a las reacciones oxidativas de B, y no necesariamente del conjunto de sus eventos adversos. Esta discriminación no fue hecha en ninguno de los dos trabajos citados y siendo diferentes las condiciones de reclutamiento de pacientes, en cuanto a la exposición a factores oxidativos y las incidencias de eventos observados en cada trabajo, difícilmente se puedan comparar *vis à vis*.

De mayor importancia es tener en cuenta los factores dinámicos propios de la interacción. El tipo de reacción molecular 1:1 existente en el efecto *scavenger* del AT sobre los metabolitos de B, probablemente se haya desnaturalizado por la diferente cinética de acumulación de B respecto de la de AT en la biofase o sitio de interacción. Por ejemplo, la Fig. 1, tomada de la Tabla 2 de la publicación referida, permite observar que la eficacia de AT, en el esquema de dosis completas (línea completa vs. placebo en línea de puntos), se expresa positivamente en la primera parte del experimento, se anula en la mitad, y vuelve a mostrarse positiva sobre el final. Coincide este perfil variable con una probable desproporción de dosis y consiguiente acumulación de metabolitos oxidativos. En efecto, mientras que la cinética de B tiende a la acumulación ($T_{1/2}$ intervalo de dosis), la de AT es de reacción y difusión rápida ($T_{1/2}$ 18 veces menor al intervalo de dosis), por lo que cabe pensar que una interacción suficiente los primeros días, fue sobrepasada durante el transcurso del experimento y visto que el protocolo admitía un 50% de reducción de la dosis de B en quienes presentarían eventos adversos (precisamente los sujetos susceptibles a la acumulación de B), la interacción haya tendido a equilibrarse sobre el final del

experimento. En cualquier caso, la mayor tasa inicial de eventos en los grupos con placebo, pudo haber cambiado la homogeneidad entre grupos, con respecto a la dosis acumulada de B, en los pacientes más críticos del estudio. Los casos de Carpintero fueron tratados con las mismas dosis acumuladas y todos en esquemas completos de AT, sin reducciones de B, y como se muestran efectos adversos al final del tratamiento (datos no publicados) bien puede ser el mismo fenómeno de escape de efectividad que se presume de los datos de Sosa Estani y col.

Los resultados positivos de Carpintero no pueden atribuirse al menor tamaño de su muestra. Si con ella se consiguió rechazar la hipótesis nula experimental y con la muestra mayor de Sosa-Estani y col. no, los cuestionamientos lógicos apuntan a los sesgos de este último trabajo y no al revés. Adicionalmente, las variables parciales analizadas como "tratamientos", deberían haberse hecho como "intentos de tratamientos", estando incluidos pacientes en curso y otros que luego abandonaron, y cuando las dosis totales acumulativas de la Tabla 1 presentan una disparidad entre los indicadores de dispersión (el rango y el \pm de desvío estándar) o error estándar. Cabe sospechar la presencia de datos desalineados (*outliers*) dentro de la muestra, que pueden afectar los resultados.

La conclusión negativa de la publicación proviene de una visión seccional del final del estudio, cuando un análisis longitudinal hubiese proporcionado una contribución más acertada a la interacción entre AT y B. Actualmente se está cuantificando el estado oxidativo del plasma, como variable clínica objetiva de la interacción entre fac-

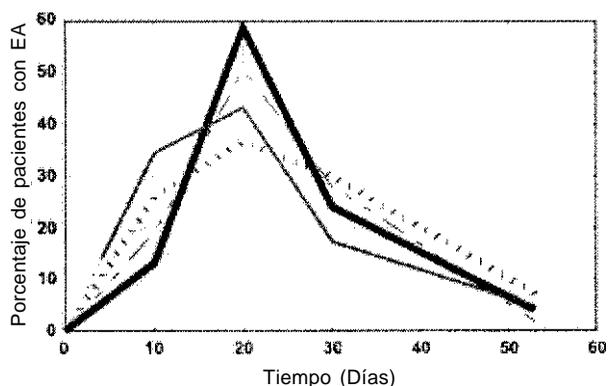


Fig. 1.— Tasa de incidencia de eventos adversos totales (EA) en 249 pacientes tratados con benznidazol (intento de tratamiento), asociado a distintos esquemas de ácido tióctico (AT) o placebo. Líneas llenas: AT 50 mg/día; línea entrecortada: 10 mg/día; línea de puntos: placebo. Datos tomados de Sosa-Estani y col., Tabla 2; ver datos completos en esa publicación.

tores oxidantes y AT, que permitirá el diseño de una intervención terapéutica en tiempos y dosis adecuados.

Emilio J.A. Roldán

Gador SA, Buenos Aires

e-mail: eroldan@gador.com.ar

1. Sosa-Estani S, Armenti A, Araujo G, et al: Tratamiento de la enfermedad de Chagas con benznidazol y ácido tióctico. *Medicina (Buenos Aires)* 2004; 64: 1-6.
2. Carpintero D. Uso del ácido tióctico para la prevención de los efectos secundarios provocados por el benznidazol en pacientes con infección de Chagas crónica. *Medicina (Buenos Aires)* 1983; 43: 285-90.

En los últimos años¹, se ha ampliado la indicación del tratamiento etiológico de la infección por *Trypanosoma cruzi* a pacientes infectados que cursan la fase clínica indeterminada, a fin de procurar su curación y/o prevenir el desarrollo de la enfermedad. Desde principios de 1970, solamente el benznidazol y el nifurtimox son los fármacos aprobados por la autoridad sanitaria para ser administrados con el fin antes señalado. Al mismo tiempo que su efectividad, en diferentes países han sido bien descriptos los efectos adversos producidos por los fármacos^{2,4}.

En relación a la carta del Dr. Emilio J.A. Roldán, queremos responder a algunas de sus afirmaciones. El objetivo del trabajo publicado en *Medicina (Buenos Aires)* fue "evaluar si la administración oral combinada del ácido tióctico (AT), un agente antioxidante, reduce la incidencia de los efectos secundarios asociados a la administración de benznidazol (BZ)". La dosis básica de AT utilizada en nuestro trabajo se tomó de la presentación aprobada para el uso del AT y existente en el comercio al momento de la realización del trabajo (25 mg). Como objetivo secundario propusimos evaluar también dosis mayores de AT en la prevención de efectos adversos (EA) producidos por el BZ, basándonos en publicaciones sobre efectos dosis-respuestas para el tratamiento en otras patologías⁵.

Este estudio fue diseñado para detectar diferencias en la incidencia de EA en cada grupo y rechazar la hipótesis nula (no hay diferencia entre los grupos). Nuestro trabajo, siguiendo el rigor metodológico, obtuvo un cálculo de tamaño de muestra para analizar esta hipótesis de 30 pacientes en cada grupo. Por otro lado, se incorporaron 2 grupos más con AT, y se duplicó este tamaño por tratarse de un estudio multicéntrico, analizando finalmente 249 pacientes en total. El análisis de los datos fue efectivamente realizado con intención de tratamiento entre los 249 pacientes que iniciaron el mismo, lo continuaron y que finalmente lo completaron o suspendieron por algún motivo.

La presentación agrupada de la incidencia de efectos adversos se decidió una vez analizados éstos por separado. Los resultados mostraron que no existió diferencia significativa de alguno de ellos para cada uno de los controles y grupos de análisis. No se realizó una comparación *vis à vis* otro trabajo⁶, porque los diseños fueron diferentes y realizados con rigor diferente, como se mencionó antes. Aun considerando las diferencias de diseño y las metodológicas, las incidencias de EA registradas por uno y otro trabajo muestran resultados absolutamente contradictorios, 4% vs 20.4%-28.5% observados en los grupos con BZ y AT^{6,7} por Carpintero y nosotros, respectivamente.

Entre los efectos adversos más frecuentes para el caso del benznidazol, droga utilizada en este trabajo, se encuentra el exantema morbiliforme (rush cutáneo), observado en este trabajo en un 28% de los tratados, coincidentemente con lo observado por otros^{3,8}. Este EA es la principal causa de suspensión del tratamiento y presenta su mayor incidencia alrededor del día 12 de iniciado el tratamiento. Los días que siguen a este período (día 20), son aquellos en los que la carta dice que el efecto no es el esperado. Destacamos que es éste el momento en el cual se desea, durante el tratamiento con BZ, que la acción de un capturado de radicales libres sea efectivo.

En nuestro trabajo se aceptó la estrategia de reducción transitoria de dosis, que es la estrategia recomendada durante el tratamiento estándar⁹. Asumimos que el mantenimiento de la concentración de AT desde antes o simultáneamente al inicio del BZ, y hasta el final del tratamiento, actuaría independientemente de las variaciones de la concentración del BZ.

La necesidad de alcanzar una mayor adherencia y éxito en la tasa de finalización de tratamientos de la infección por *Trypanosoma cruzi* con las drogas actualmente disponibles, es un deseo de todos. Los resultados de los dos únicos trabajos, analizando la combinación de BZ con AT, mostraron ser no concordantes. La expectativa que actualmente despierta el tratamiento de la infección por *T. cruzi* y hasta tanto se disponga de una droga mejor, nos estimula a buscar la consistencia de la información.

La posibilidad de cuantificar el estado oxidativo del plasma en pacientes como variable clínica de la interacción entre factores oxidantes y AT, abriría una nueva perspectiva para ensayar efectos con diferentes dosis de AT. Todos necesitamos conclusiones positivas de la anulación de EA en el tratamiento de la infección por *T. cruzi*.

Sergio Sosa-Estani¹, Elsa L. Segura²

¹ Centro Nacional de Diagnóstico e Investigación de Endemo-epidemias, ² Instituto Nacional de Parasitología Mario Fátala Chabén, ANLIS CG Malbrán; Ministerio de Salud de la Nación, Buenos Aires.

1. Sosa Estani S, Segura EL: Tratamiento de la infección por *T. cruzi* en fase indeterminada. Experiencia y normatización en la Argentina. *Medicina (Buenos Aires)* 1999; 59: 166-70.
2. Castro JA, Díaz de Toranzo EG. Toxic effects of nifurtimox and benznidazole, two drugs used against American Trypanosomiasis (Chagas Disease). *Biomedical and Environmental Science* 1988; 1: 19-33.
3. Lugones H. Actualización terapéutica. Tratamiento de la Enfermedad de Chagas agudo en niños. *Pediatría* 1978; 2: 103-5.
4. Sosa Estani S, Segura EL, Ruiz AM, Velázquez E, Porcel B, Yampotis C. Chemotherapy with benznidazole in children in undetermined phase of Chagas Disease. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59: 526-9.
5. Roldán EJA. Fundamentos y aplicaciones de las propiedades antioxidativas del ácido tióctico. *Medicina (Buenos Aires)* 1988; 48: 525-9.
6. Carpintero DJ. Uso del ácido tióctico para la prevención de los efectos secundarios provocados por el benznidazol en pacientes con infección de Chagas crónica. *Medicina (Buenos Aires)* 1983; 43: 285-90.
7. Sosa-Estani S, Armenti HA, Araujo G, et al.: Tratamiento de la enfermedad de Chagas con benznidazol y ácido tióctico. *Medicina (Buenos Aires)* 2004; 64: 1-6.
8. Cerisola JA. Chemotherapy of Chagas' infection in man. Scientific Publication, PAHO N° 347; 1977
9. Manual para la atención del paciente infectado chagásico. Ministerio de Salud y Acción Social de la Nación, 1998.

Hipótesis: una vía alternativa de regulación de procesos inflamatorios. De la hormesis y la inflamación

En la práctica médica no es infrecuente observar pacientes que presentan reacciones inesperadas a dosis habituales de una droga indicada; algunos requieren dosis inusualmente bajas (habitualmente vergonzantes y no comunicables), otros requieren dosis extremadamente altas (comunicables, muestra de nuestra "titánica batalla" contra la enfermedad), y otros que agotan sus respuestas luego de períodos variables.

Cuando la investigación básica aporta datos sobre mecanismos fisiopatológicos, los clínicos tratamos de interpretarlos en relación con la experiencia asistencial. Es, en el contexto del vínculo de las respuestas "no lineales" y los mecanismos homeostáticos, que nos permitimos hacer algunos comentarios sobre dos artículos recientes.

Isturiz y col. en un artículo de *Medicina (Buenos Aires)*¹ concluyen que moléculas quimioattractantes/proinflamatorias como péptidos formilados bacterianos o complejos inmunes, pueden también inducir, paradójicamente, potentes efectos antiinflamatorios.

Alzogaray², revisa en una revista de divulgación científica, *Ciencia Hoy* el concepto de hormesis. Hormesis (del griego *hormaein* –estimular–, del prefijo *horm* deviene hormona), fue definida como la respuesta bifásica en que ciertos agentes químicos y físicos afec-

tan a los seres vivos: dosis bajas provocan efectos "favorables", dosis altas provocan efectos "adversos". El concepto evoluciona desde la toxicología. Paracelso (1493-1541), expresó que la toxicidad de cualquier sustancia dependía de la dosis, y notó que varias sustancias tóxicas podían ser beneficiosas en pequeñas cantidades.

En 1887, el farmacéutico alemán Hugo Schulz demostró que bajas dosis de sustancias con reconocidos efectos tóxicos estimulaban el metabolismo de la levadura; su extensión a otros modelos biológicos se conoció como Ley de Arndt-Schulz y fue aceptada como una regla general de la toxicología química.

El término hormesis fue usado por primera vez en 1943, en un artículo donde investigadores de la Universidad de Idaho informaban que bajas dosis de un extracto fenólico de cedro rojo aumentaban el metabolismo de los hongos de la madera, mientras que dosis elevadas lo inhibían.

Una respuesta similar fue observada con estímulos físicos: la exposición a bajas dosis de radiación acelera la germinación y el crecimiento vegetal. Se encontró hormesis de radiación en hongos, protozoos, insectos, embriones de aves y salamandras.

Es interesante observar que en los trabajos científicos en donde aparece este resultado inesperado es en general, y honradamente, descrito como un fenómeno reproducible pero "paradójico"³.

La hormesis cayó en desgracia en la última mitad del siglo XX por varias razones: los resultados obtenidos nunca fueron integrados en un marco teórico apropiado, sus aplicaciones prácticas no fueron establecidas, los efectos estimuladores de las dosis bajas son modestos y por lo tanto difíciles de detectar, a menos que los experimentos sean apropiadamente diseñados.

Por último, la hormesis fue declarada "culpable por asociación"; los homeópatas utilizaron el argumento de la hormesis química para justificar sus métodos terapéuticos, y no faltaron exóticos intentos con radiación.

En los últimos años, el trabajo de Calabrese y Baldwin, de la Universidad de Massachusetts en Amherst, con docenas de artículos, conferencias, talleres de trabajo y un boletín virtual retoma el abordaje metodológico científico y renueva el interés en el concepto de hormesis³⁻⁶.

Calabrese la define como una respuesta adaptativa a bajos niveles de estrés o daño que resulta en una mejoría en la capacidad de algunos sistemas fisiológicos, por un tiempo limitado. En términos más específicos, hormesis es definida como una modesta sobrecompensación a una disrupción de la homeostasis⁴. Esta definición, como hipótesis científica, desplaza los términos "favorable"/"adverso", los cuales son a menudo contextuales.

Es una respuesta generalizada, ampliamente operacional en los reinos animal y vegetal, reproducible con provocaciones químicas y físicas en diversos modelos biológicos, por lo que puede ser integrada dentro de las respuestas adaptativas de un amplio rango de sistemas fisiológicos.

La hormesis ha sido ampliamente informada en la literatura científica biomédica y toxicológica; sin embargo, su estudio presenta dificultades metodológicas.

La ciencia toxicológica se desarrolló principalmente con dos modelos de dosis-respuesta: el de umbral y el lineal. El modelo de umbral se aplica a sustancias no cancerígenas y permite asignar un umbral (nivel de efecto adverso no observado –NOAL–) a cada agente tóxico, por encima del cual se producen efectos adversos, las dosis inferiores no producen efectos. En el lineal no existen umbrales, porque se considera que cualquier dosis, por baja que sea, produce efectos adversos (Ej.: sustancias cancerígenas). La curva hormética es descripta como en U, U invertida o J dependiendo del *end point* fijado⁵ (Fig. 1).

La dificultad en evaluar este fenómeno radica en que la aproximación estadística requiere un diseño específico en términos de número de dosis (especialmente en la zona de bajas dosis), espacio entre ellas, dimensión temporal, y baja interferencia de fondo.

El estudio de múltiples sistemas de receptores, muestra la respuesta bifásica (determinada muchas veces por los niveles de los mismos). Esto ha sido determinado para adenosina, adrenérgicos, bradikinina, corticoides,

dopamina, endotelina, factor de crecimiento epidérmico, 5-hidroxitriptamina, muscarínicos, neuropéptidos – sustancia P y vasopresina–, óxido nítrico, factor de crecimiento derivado de plaquetas, prolactina, prostaglandinas, testosterona, factor de transformación y crecimiento beta, y el factor de necrosis tumoral alfa, entre otros.

Ya que esta respuesta bifásica ha sido informada para numerosos sistemas de receptor, afectando un amplio rango de *end points*, puede considerarse que es una respuesta inherentemente generalizable y una estrategia evolutiva de alta penetración entre las diferentes especies.

El manejo de la información sobre la hormesis debe ser cauteloso, las probables aplicaciones clínicas son inciertas y las elucubraciones aún mayores⁶.

Este cambio en el paradigma dosis-respuesta afecta todos los aspectos de la toxicología, farmacología, epidemiología, salud pública y la evaluación clínica, con implicancias enormes en la forma en que se eligen los modelos biológicos, seleccionan los efectos a medir, diseñan estudios y evalúan riesgos.

El trabajo de Isturiz es muy interesante por varios motivos: por la naturaleza misma de sus hallazgos (como mecanismo alternativo), para repensar los mecanismos de respuesta lineal (pro/contra) en la inflamación, y porque plantea la integración de la respuesta hormética, dentro de los mecanismos de respuesta homeostática.

Queda abierto el planteo si estas paradójicas excepciones pueden ser, en realidad, la regla.

Alberto O. Orden

Servicio de Reumatología

Hospital Aeronáutico Central, Buenos Aires

e-mail: aorden@intramed.net.ar

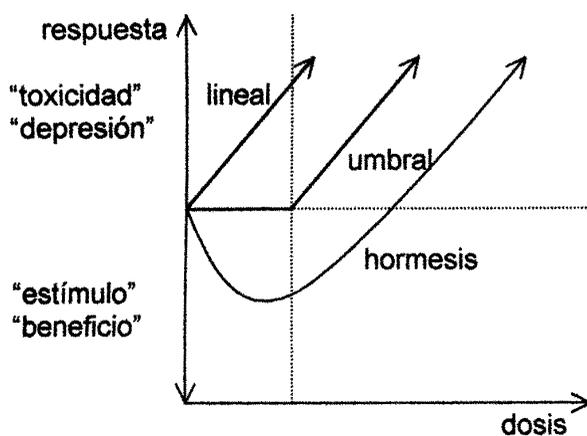


Fig. 1

1. Isturiz MA, Beigier-Bompadre M, Barrionuevo P, Alves-Rosa F, Palermo MS, Vulcano M. Hypothesis: an alternative pathway for the regulation of inflammation. *Medicina (Buenos Aires)* 2004; 64: 235-9.
2. Alzogaray RA. Un poquito de veneno estimula y sienta bien. *Ciencia Hoy* 2004; 14: 46-9.
3. Calabrese EJ, Baldwin LA. Toxicology rethinks its central belief. *Nature* 2003; 421: 691-2.
4. Calabrese EJ, Baldwin LA. Hormesis: a generalizable and unifying hypothesis. *Crit Rev Toxicol* 2001; 31: 353-424.
5. Calabrese EJ, Baldwin LA. Hormesis: U-shaped dose responses and their centrality in toxicology. *Trends Pharmacol Sci* 2001; 22: 285-91.
6. Chapman PM. Defining hormesis: comments on Calabrese and Baldwin (2002). *Hum Exp Toxicol* 2002; 21: 991-101, discussion 113-4.