

**Aquiles Roncoroni (1923-2005)
era también sanitarista**

El reciente fallecimiento del Dr. Aquiles Roncoroni motivó el reconocimiento de los que en distintas circunstancias fueron sus colaboradores, discípulos, colegas y/o amigos. Naturalmente, quienes rememoraron sus aportes a la Medicina y sus méritos académicos, hicieron hincapié en sus actividades médico-asistenciales, de docencia e investigación en Medicina Interna y Neumología. También su distinción como Profesor Emérito de la Facultad de Medicina de la UBA y su designación como miembro de la Academia Nacional de Medicina, se fundamentaron en estos antecedentes. Procuero mostrar en esta carta que, sin proponérselo y aunque no contara con la capacitación específica para este enfoque de la atención de la salud, fue también un destacado sanitarista.

Muy pocos profesionales en el país han podido alcanzar una experiencia ininterrumpida de 42 años en el ejercicio de la Dirección hospitalaria: entre 1956 y 1982 en el Instituto de Rehabilitación Respiratoria María Ferrer y, entre 1983 y 1998, en el Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari. En ambas oportunidades encaró misiones trascendentes en la historia de la respectiva institución.

En el "Ferrer", además de intervenir en su fundación, tuvo que afrontar las dramáticas secuelas de la epidemia de polio iniciada en 1955. Además de este objetivo inaugural, desarrolló allí un centro de referencia en fisiopatología respiratoria, que –entre otros aportes a la Neumonología– introdujo en el país la primera Terapia Intensiva hacia 1968.

En el "Lanari", tuvo que remontar el prolongado período de declinación que se había vivido durante el gobierno militar, revitalizando los principios fundacionales sustentados por el propio Prof. Lanari: un centro de alto nivel científico dedicado a medicina de adultos, integrado por profesionales que cumplían simultáneamente tareas asistenciales, docencia e investigación. Asimismo, procurar fuentes alternativas de financiamiento –diferentes del presupuesto universitario– promoviendo la prestación de servicios a Obras Sociales y Medicina Pre-paga.

En esta última etapa, tuve el honor de trabajar con él como Subdirector, entre 1983 y 1989. Ejerciendo la función de Director, Roncoroni contaba con un riguroso sentido común y una particular intuición y firmeza para analizar y tomar decisiones en aspectos técnico-administrativos, distantes de los temas científicos de sus preocupaciones cotidianas. Su prolongada experiencia me permitió consolidar mi capacitación específica en Administración Hospitalaria.

A través de artículos de opinión, cartas a correos de lectores y reportajes en diversos medios profesionales o de difusión masiva, mantuvo una infatigable prédica a favor de hospitales públicos que funcionaran a pleno durante todo el día –no sólo por la mañana– con médicos de dedicación completa, y que fueran prestadores preferenciales para los beneficiarios de Obras Sociales. En este aspecto tuvo una actitud de crítica permanente hacia las políticas públicas.

En los últimos años, participó activamente en un movimiento mundial que promueve la despenalización de la distribución y consumo de drogas, como el camino apropiado para reducir la rentabilidad del más floreciente negocio global, pese a los crecientes recursos invertidos para combatirlo. En este ámbito comparaba la magnitud social del gasto en salud provocado por las consecuencias de las drogas socialmente aceptadas –tabaco y alcohol– frente a las consideradas peligrosas.

Más allá de las polémicas opiniones que motivaron los temas que permanentemente lo preocuparon, la actitud de Aquiles Roncoroni revela un enfoque social y colectivo, complementario de su ejercicio clínico individual. Sin este atributo insustituible, no es posible abordar la Medicina Sanitaria, contando sólo con capacitación en sus instrumentos técnicos. La amistad personal, el diálogo sobre estos temas y las recíprocas consultas, que mantuvimos desde que me alejé del Instituto hasta su muerte, ratificaron mi percepción de su aptitud sanitaria. Por esta razón creí oportuno plantear ante la revista Medicina, que el Prof. Roncoroni era también un sanitarista.

Hugo E. Arce
arce@satlink.com

Los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 y la ética de la investigación

Los resguardos éticos sobre la investigación en seres humanos tuvieron su comienzo luego de las experimentaciones de los médicos nazis en el marco de la Segunda Guerra Mundial. Aunque el Código de Nuremberg de 1947 fue el testimonio inicial de esta preocupación, la Declaración de Helsinki en 1964 fue la primera norma internacional que declara taxativa y firmemente que el "bienestar de los seres humanos debe tener siempre prioridad sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad" y pasa a ser desde entonces la piedra angular de la ética de la investigación biomédica en el mundo.

La opinión crítica de algunos autores¹ sobre la historia de más de cinco años de uso del rofecoxib, que finalmente termina siendo retirado del mercado mundial en el último trimestre de 2004, sugiere que estos principios éticos parecen no haberse cumplido acabadamente en relación a la fase III y IV de la investigación farmacológica de esta droga. Ahora resulta incierta la suerte de otros derivados de este grupo de drogas antiinflamatorias no esteroides inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), algunos ya aprobados para su comercialización, con la hipótesis de que constituirían la fuente de las prostaglandinas E2 y I2 mediadoras de la inflamación.

El examen de este proceso comienza con la desapresión con que se recibieron ciertas observaciones que desde el año 2001 se efectuaron sobre la mayor incidencia de serios efectos adversos cardiovasculares en el grupo tratado respecto del control, en la revisión efectuada de los dos estudios aleatorizados mayores (VIGOR con rofecoxib y CLASS con celecoxib), que fueron la base de la aprobación de estas drogas por la autoridad regulatoria de EE.UU. y en algún otro estudio observacional de cohorte².

Si bien esta mayor incidencia de efectos cardiovasculares se adjudicó en parte a cierto efecto cardioprotector del naproxeno usado como control o a las diferencias en los resultados según el uso o no simultáneo de aspirina, lo real es que no se hicieron los trabajos clínicos complementarios adecuados y sugeridos para dirimir esta cuestión. Ahora se sabe que, contrariamente a los primeros estudios *in vitro*, la ciclooxigenasa-1 (COX-1), no inhibida por los "coxibs", es la isoforma constitutiva predominante en las células endoteliales en el hombre y que la fuente predominantemente productora de la prostaglandina I2 (con acción antiagregante plaquetaria, vasodilatadora y antiproliferativa) es la ciclooxigenasa-2. Esta acción contrastaría con la actividad del tromboxano A2 proveniente de la COX-1 plaquetaria, cuyas acciones protrombóticas (inducción de agregación plaquetaria, vasoconstricción y proliferación vascular), podrían explicar estos hallazgos clínicos de aumento en la incidencia de infarto de miocardio y de accidentes cerebrovasculares.

Así las cosas, mientras la aspirina y otros antiinflamatorios no esteroides (AINE), como inhibidores no selectivos de COX-1 y COX-2 inhiben al tromboxano A2 y la prostaglandina I2, los coxibs liberarían tromboxano A2 y disminuirían la formación de prostaglandina I2 pudiendo inducir una respuesta trombótica exagerada con aceleración de la aterogénesis³.

Finalmente la historia del rofecoxib termina con los resultados preliminares de un estudio (APROVe), destinado a estudiar la protección sobre la recidiva de pólipos adenomatosos colónicos, que muestra claramente la mayor incidencia de efectos aterogénicos y trombóticos en el grupo tratado. Esta situación, que según E.J.Topol es única entre los medicamentos retirados de la venta por el tiempo de uso de la droga (más de cinco años) y el número de prescripciones habidas (80 millones de pacientes), ha sido provocada por omisiones que van más allá del riesgo inherente a toda nueva medicación y al error primario en el conocimiento relativo a las localizaciones tisulares y celulares predominantes de las enzimas constitutivas y prostaglandinas en los estudios *in vitro* y en las distintas especies animales. El grave cuestionamiento ha sido prestar atención predominante en los grandes estudios a la ausencia de toxicidad gastrointestinal (en la mucosa gástrica predomina la isoforma COX-1) y a la vez tratar con cierta liviandad el registro de toxicidad cardiovascular cuando simultáneamente se extendía el uso de estas drogas en el mercado a síntomas y signos de dolor e inflamación que eran expresión de enfermedades o situaciones leves y banales.

Desde el año 2000, se diseñan y efectúan ensayos clínicos con derivados de la misma clase, valdecoxib y una prodroga de la anterior activa por vía parenteral (parecoxib) para el tratamiento del dolor en el postoperatorio inmediato de la cirugía de revascularización coronaria, algunos de cuyos resultados ya han sido publicados⁴. En esta línea de investigación se presentó en mes de julio del año 2002 en el Hospital de Clínicas de la Universidad de Buenos Aires un "protocolo de ensayo multicéntrico internacional, doble ciego comparado con placebo para evaluar la seguridad y eficacia de parecoxib y valdecoxib, en el tratamiento del dolor postquirúrgico en pacientes sometidos a *bypass* coronario por esternotomía media". En el diseño de estos ensayos se encontraba violentada la ecuación riesgo beneficio sobre el paciente investigado que es esencial para evaluar la licitud ética de un protocolo de investigación. En este caso, aun en conocimiento de la existencia de efectos adversos serios en el aparato cardiovascular (infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) se elige como sujeto de investigación a un enfermo con enfermedad coronaria por la que, además, debe ser operado. Y si el dolor postoperatorio es básicamente el síntoma a tratar, puede ser resuelto con otras varias drogas desprovistas de cardiotoxicidad. El protocolo propone entonces al pa-

ciente más vulnerable, enfermedad coronaria cierta, para ser tratado por un síntoma, dolor, cuyo control está disponible con drogas seguras. El riesgo para el paciente es provocar una toxicidad probable grave sobre una enfermedad cardíaca preexistente y el beneficio es el control de un síntoma que hoy no ofrece ningún problema terapéutico. Con este razonamiento central el Comité de Ética de Investigación no autorizó la realización del ensayo en el Hospital citado⁵. Los argumentos que se arguyeron, menor dosis de inhibidores de COX-2 y menor tiempo de administración, no resultaban relevantes para justificar una investigación que ya planteaban reservas en las comunicaciones preliminares y que luego fueron parcialmente confirmadas en la primera de las publicaciones⁴.

Recientemente toma estado público el resultado obtenido en ensayos con protocolos similares al que fuera rechazado en los que se observó que el riesgo de cardiotoxicidad con este tratamiento se multiplica por tres, y el propio laboratorio patrocinante del valdecoxib incluye a partir de ahora como contraindicación para su uso al tratamiento del dolor postoperatorio en la cirugía de revascularización coronaria⁶. Nadie puede aventurar como seguirán los acontecimientos con esta familia de drogas y sus acciones sobre el sistema cardiovascular, familia a la que ya se han agregado una segunda generación que incluye al etoricoxib y el lumiracoxib.

El diseño de un protocolo no puede exponer al grupo investigado a un riesgo mayor y desproporcionado respecto del beneficio que de él puede obtener. Con un ejemplo como éste de los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 y en medio de los graves cuestionamientos que en los últimos años se efectúan en foros internacionales sobre la Declaración de Helsinki vale la pena recordar muy bien su párrafo 19 cuando afirma que «la investigación médica sólo se justifica si existe una razonable probabilidad de que las poblaciones sobre las que se realiza la investigación puedan beneficiarse de sus resultados». Esta premisa le otorga a la investigación un valor ético que se conjuga por la combinación armónica de los aspectos sociales, clínicos y científicos⁵.

Carlos R. Gherardi, Juan C. Tealdi, Adriana Abud, Olga Gienini, Gloria Genoud, Isabel Kurlat

Comité de Ética. Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

1. Topol EJ Failing the public health. Rofecoxib, Merck and the FDA. *N Engl J Med.* 2004; 351:1707-9
2. Mukherjee D, Nissen SE Topol EJ Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001; 286: 954-1
3. Fitzgerald GA. Coxibs and cardiovascular diseases. *N Engl J Med* 2004; 351: 1709-11.
4. Ott E, Nussmeier NA, Duke PC, et al. Efficacy and safety of the cyclooxygenase 2 inhibitors parecoxib and valdecoxib in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 1481-82.
5. Gherardi C, Tealdi JC, Abud A, Gienini O, Genoud G, Kurlat I. Evaluación del riesgo beneficio en el análisis de un protocolo de investigación clínica. *Medicina (Buenos Aires)* 2004; 64 (Supp1): 11-2.
6. Ray WA, Griffin MR, Stein CM Cardiovascular toxicity of valdecoxib *N Engl. J Med.* 2004; 351: 2767.

Santiago Ramón y Cajal. Un aniversario

He leído con sumo interés el artículo de los Dres. Claudio Zuckerberg y Juan Antonio Barcat sobre Santiago Ramón y Cajal' con motivo del aniversario de la publicación de su obra "Textura del sistema nervioso del hombre y los vertebrados" (1897-1904).

Me permito disentir levemente acerca de un comentario de los autores referido a que . . . "la doble impregnación argéntica que, unida a la aplicación del sentido común, para Cajal contribución más importante que la técnica, le permitió sostener y demostrar con sus imágenes la teoría neuronal de la individualidad celular". . .

Si bien la contribución más importante de Cajal a las neurociencias contemporáneas es la teoría neuronal, quizás los aspectos metodológicos involucrados no sean suficientes para su demostración.

El dibujo, para el que era un dotado, jugó un rol definido en la obra científica de Cajal. Lo necesitaba, ya sea a mano libre o con la "cámara lúcida", para documentar sus observaciones, sobre todo porque la fotografía aún no lograba superar las dificultades técnicas del grosor de los cortes, impidiendo el foco correcto. Cajal fue criticado por este recurso. Se le reprochaba que los agrupamientos celulares que describía, en realidad eran composiciones artificiales derivadas de distintas secciones histológicas. En el centro de la polémica planteada, éste era un punto débil de su documentación. Cajal mismo era un consumado fotógrafo, y, de hecho, publicó varios trabajos sobre los aspectos técnicos de la fotografía, anticipando la fotografía en color, pero no alcanzó a utilizar este recurso en forma total².

También la historia del Premio Nobel a Cajal y a Camilo Golgi es más que ilustrativa³. El hecho que los dos "enemigos científicos" hayan sido galardonados el mismo año con el máximo premio internacional plantea algunas paradojas divertidas.

El propio Ramón y Cajal comenta sobre el hecho . . . "Qué cruel ironía del destino la de juntar, como hermanos siameses unidos por la espalda, a adversarios científicos de carácter tan contrastante. . ."²

Golgi había sido nominado para el Nobel desde 1901, cuando el galardón fue establecido. Desde entonces fue propuesto todos los años hasta 1906. La votación final de los profesores del Instituto Karolinska resultó en una

mayoría a favor de dividir el premio entre ambos. Era la primera vez que el premio se compartía.

Este breve relato anecdótico es, a mi entender, esencial. El sabio aragonés había utilizado los mismos métodos que su rival y había llegado a consideraciones absolutamente opuestas. La paradoja de premiar simultáneamente, por primera vez, con el máximo galardón médico-científico mundial a dos rivales que, utilizando la misma metodología, sustentaban conceptos radicalmente diferentes, daba cuenta de cierta imposibilidad del "establishment" científico de la época de dar por resuelto el tema. Cabe preguntarse entonces, ¿cuándo se resolvió? A mi entender, mucho después. Cuando la tecnología lo hizo posible. En efecto, en 1955, Palay y Palade publicaron la primer microfotografía electrónica de una sinapsis en una neurona motora, observándose claramente las membranas pre y post-sinápticas⁴. Este trabajo tuvo, en su momento, un impacto considerable.

Sin embargo hay un detalle notable; si bien probaron en "última instancia" que la teoría neuronal era correcta, demostrando la falta de continuidad entre las neuronas, también comprobaron que el espacio inter-sináptico era sólo de 20 nm. Esta distancia era imposible de ser evaluada con la microscopía óptica. Posteriormente los trabajos de George Grey en la corteza cerebral demostraron la presencia de sinapsis a ese nivel⁵, documentando la existencia de sinapsis axo-axónicas y dentro-dendríticas y cuestionando el dogma cajalano vigente sobre la calidad presináptica de todos los axones y de post sináptica de todas las dendritas.

En síntesis, Santiago Ramón y Caja fue un científico excepcional que, adoptando una técnica ajena, la desarrolló al máximo de sus posibilidades y la aplicó a prácticamente todas las regiones neurales, en un ejercicio notable de productividad científica. Asimismo, dejó planteadas las bases conceptuales y doctrinarias de la neurociencia contemporánea con la teoría neuronal.

Pese a lo antedicho, creo que la metodología que desarrolló y aplicó como ninguno, carecía de la posibilidad real de contestar la pregunta que él mismo se hacía. La individualidad neuronal sencillamente no puede ser

probada con la microscopía óptica. Santiago Ramón y Cajal tuvo una intuición genial y la defendió con energía e inteligencia formidable, dejando una obra científica como pocas. En ese desarrollo, logró analizar la citoarquitectura del sistema nervioso en todas sus localizaciones y revolucionar los conceptos citológicos arquitecturales conocidos hasta el momento, sin probar, a mi juicio, lo que daba por probado. Creo también que este fenómeno, no está del todo ausente en muchas de las raíces de nuestra ciencia "racional".

Gustavo Sevlever

FLENI, Instituto de Investigaciones Neurológicas
Raúl Carrea, Buenos Aires

1. Zuckerberg C, Barcat JA, Santiago Ramón y Cajal. Un aniversario *Medicina (Buenos Aires)* 2004; 64: 555.
2. López-Piñero JM. Cajal. Madrid: Editorial Debate, 2000.
3. Grant G. How Golgi shared the 1906 Nobel Prize in Physiology or Medicine with Cajal. <http://www.nobel.se/medicine/articles/grant/index.html>.
4. Palay SL, Palade G. The fine structure of neurons. *J Biophys Biochem Cytol* 1955; 1: 69-88.
5. Gray EG. Axosomatic and axodendritic synapses in the cerebral cortex. *J Anatom* 1959; 93: 420-3.

Agradecemos al Dr. Sevlever la lectura atenta de nuestra nota sobre Cajal. Creemos que el Dr. Sevlever no disiente con nuestro comentario, ni siquiera levemente, porque el fragmento que selecciona para disentir está condicionando por la frase final del párrafo, que va acompañada de una referencia bibliográfica y que dice: "Y, si alguna duda quedaba, la despejó el mayor poder de definición del microscopio electrónico". Nos congratulamos de haber entusiasmado y provocado la informada respuesta del Dr. Sevlever.

Claudio Zuckerberg
claudio@zuckerbergjanna.com
Juan Antonio Barcat
jabarcat@topmail.com.ar

[. . .] La definición de justicia difundida entre los griegos –hacer beneficios al amigo y perjuicios a los enemigos le parece [a Sócrates] digna de repudio porque quien recibe perjuicio se vuelve peor en lo que se refiere a la virtud propia del hombre, la justicia, lo cual para Sócrates resulta algo malo, no porque tenga en cuenta el peligro de que el ofendido quiera tomarse venganza, sino porque empeorar y transformar en injustos a los otros hombres es indigno del hombre justo y bueno: es obra de maldad, no de la virtud.

Rodolfo Mondolfo (1877-1976)

Sócrates (1955). Novena edición. Buenos Aires: Eudeba, 1976, p 121