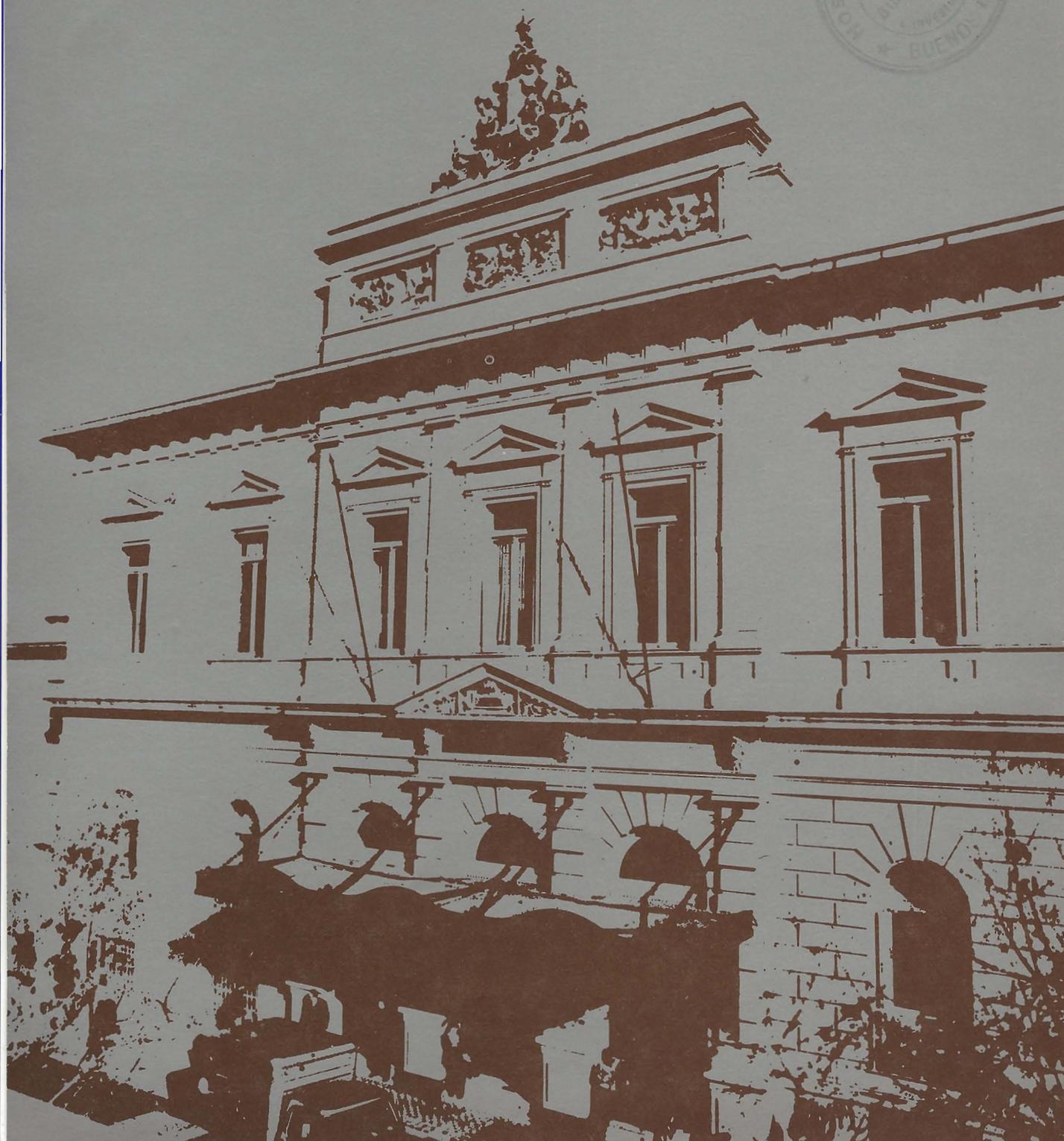


Revista del HOSPITAL ITALIANO de Buenos Aires

 **Biblioteca
Central**

Departamento de Docencia e Investigación
tel. 54-11-4959-0200 int. 8426
biblio@hospitalitaliano.org.ar





- **amplio espectro de acción.**
Mayor al de cualquier antimicótico conocido.
- **altos índices de curación.**
Comprobados en todo tipo de infecciones micóticas.
- **excelente tolerancia.**
Permite el tratamiento prolongado sin generar efectos indeseables.
- **sencillo régimen posológico.**

• en micosis superficiales

- Dermatomicosis
- Pitiriasis versicolor
- Onicomycosis
- Perionixis
- Micosis de pelo y cuero cabelludo
- C.M.C.
- Candidiasis Oral



• en micosis profundas

- Paracoccidiodomicosis
- Histoplasmosis
- Coccidiodomicosis
- Candidiasis sistémica
- Candidiuria
- Cromomicosis
- Aspergilosis
- Criptococosis



MARCA DE FABRICA

Orifungal

JANSSSEN

(Ketoconazol)

el primer antimicótico oral
de amplio espectro



Dermatomicosis: Un caso antes y después de ORIFUNGAL.



Onicomicosis: Un caso antes y después de ORIFUNGAL.



Candidiasis Mucocutánea crónica: Un caso antes y después de ORIFUNGAL.





SOCIEDAD ITALIANA DE BENEFICENCIA EN BUENOS AIRES HOSPITAL ITALIANO

PRESIDENTE: SR. ANTONIO MACRI
VICE PRESIDENTES: SR. FAUSTO BRIGHENTI
SR. ALFREDO LISDERO
DIRECTOR: DR. ENRIQUE BEVERAGGI

REVISTA DEL HOSPITAL ITALIANO DE BUENOS AIRES

DIRECTOR

Dr. Mario Perman

SECRETARIA EDITORIAL

Lic. Norma Caffaro de Hernández
Dr. Osvaldo Blanco

Normalización Bibliográfica
Bibl. María R. Revello

Ateneos

Dra. Elsa Nucifora

Novedades en Biomedicina

Dr. Raúl A. Gutman

COMITE DE REDACCION

Dr. Fernando Bonadeo	Dr. Jorge Manni
Dr. Hernán Doval	Dr. Domingo L. Muscolo
Dr. Eduardo dos Ramos Farías	Dr. Jorge Sivori
Dr. Raúl Gutman	Dr. Miguel Spivacow
Dr. Juan C. Lamattina	Dra. Margarita Telenta
Dr. Horacio Lejarraga	Dr. Emilio Varela

Dr. Osvaldo Velan

CONSULTORES

Dr. Arturo Arrighi	Dr. Raúl Oliveri
Dr. Enrique Beveraggi	Dr. Carlos Ottolenghi
Dr. Luis Bustos Fernández	Dr. Luis Petrachi
Dr. Günther Fromm	Dra. Lía Ricon
Dr. Carlos J. García Díaz	Dr. Jaime Roca
Dr. Carlos Gianantonio	Dr. Fritz Schajowitz
Dr. Hernán Herrero	Dr. Alberto Slepoy

Dr. German Welz

PUBLICACION DEL DEPARTAMENTO DE DOCENCIA E INVESTIGACION

Jefe: Dr. Enrique S. Caruso
Sub-Jefe: Lic. Norma Caffaro de Hernández

Correo
Argentino
Central (B)

FRANQUEO PAGADO
Concesión N° 6154

TARIFA REDUCIDA
Concesión N° 5084

SUMARIO

Editorial: Las reoperaciones en el posoperatorio inmediato de cirugía abdominal 245
Dr. Enrique Beveraggi

Después del primer año 247

Fotoquimioterapia sistémica PUVA 249
Dres. Rodolfo Milicich, Carlos Bianchi,
Aldo Schiuma, María V. Bonino y Augusto Casalá

La PUVA terapia sistémica se utiliza eficazmente como terapéutica de la psoriasis, vitiligo, micosis fungoide y otras dermatosis. Se comentan los resultados obtenidos en 312 pacientes y se sugieren pautas para evitar efectos secundarios.

Sistema encefalinas-endorfinas 258
Dres. Luis M. Mayorga y Mario I. Cámara

Se efectúa una revisión del sistema encefalinas-endorfinas, partiendo desde los receptores opioides y los métodos de estudio, para comentar las acciones fisiológicas y fisiopatológicas en diversos órganos o sistemas.

Utilidad de la respuesta de la tirotrófina hipofisaria al factor liberador de tirotrófina en el seguimiento de pacientes con cáncer tiroideo diferenciado 290
Dres. León Litwak, Victoria Goldberg,
Raúl Gutman y Héctor Marchitelli

Se presenta la experiencia de los autores en el tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea, luego de la tiroidectomía por cáncer diferenciado de tiroides. Se plantea el método y los inconvenientes para lograr la dosis que suprime la secreción de tirotrófina hipofisaria, objetivo oncológico buscado.



NOVEDADES EN BIOMEDICINA:

Se aclara a los lectores de la Revista del Hospital Italiano que el artículo "Resonancia magnética nuclear" (Vol. II, N° 4, 1982) de la sección "Novedades en Biomedicina", fue publicado incompleto a causa de un error involuntario. El mismo artículo será publicado en forma completa en el próximo número.

El Director

La Revista del Hospital Italiano de Buenos Aires es una publicación del Departamento de Docencia e Investigación, Gascón 450, 2º piso, (1181) Capital. Es editada y distribuida en Argentina por Propulsora Literaria, Sarandí 86 - P.B. - 1º - Tel.: 48-3787 (1081) Capital.

Editor responsable: Carlos A. Rodríguez. Todos los derechos reservados inclusive los de traducción, en todos los países, incluidos los signatarios de la Convención Panamericana y de la Convención Internacional sobre derechos del autor. Queda hecho el depósito que marca la ley. Esta publicación no puede ser reproducida o transmitida, total o parcialmente, por ningún medio electrónico o mecánico ni por fotocopia o grabación u otro sistema de reproducción o de información sin el permiso escrito del editor y los autores. Hecho el depósito legal en la República Argentina. Registro Nacional de la Propiedad Intelectual N° 138428.

EDITORIAL: LAS REOPERACIONES EN EL POSOPERATORIO INMEDIATO DE CIRUGIA ABDOMINAL

Una de las situaciones más dramáticas para el cirujano está constituida por las complicaciones que aparecen en el posoperatorio inmediato y que requieren muchas veces reoperaciones precoces. Como esta situación aumenta considerablemente la morbimortalidad, y estando convencidos de que una adecuada secuencia diagnóstico-terapéutica minimiza estos riesgos, parece oportuno resumir nuestra conducta, fruto de una larga experiencia multidisciplinaria.

1. El posoperatorio debe ser seguido en forma continua y dinámica. Toda situación anormal debe ser jerarquizada y controlada frecuentemente. No se deben aceptar las explicaciones poco racionales. Tendremos mucho cuidado con los términos "íleo paralítico posoperatorio, hipo por la sonda, intranquilidad, nerviosismo o taquicardia psicológica; en la otra operación estaba igual; yo lo conozco y es muy nervioso, etcétera".
2. De la conducta anterior, monitoreo mínimo y dinámico de las funciones vitales, surgirá la precocidad en la sospecha de la complicación y la puesta en marcha de los pasos diagnósticos y terapéuticos, que serán llevados a cabo en forma multidisciplinaria, sin que esto signifique de ninguna manera la desaparición del cirujano como responsable directo de la situación. La posibilidad de compartir con otros colegas la reintervención o el diagnóstico de una complicación, es a veces muy importante, dado que permite resolver situaciones que inducen errores clínicos (por ejemplo: sensaciones conscientes o no de culpabilidad, que llevan a minimizar o malinterpretar determinados hechos).
Esta actitud evitará que lleguen a los servicios de terapia intensiva, pacientes moribundos con fallas multiparenquimatosas, que seguramente no estaban así al comienzo de las complicaciones posoperatorias.
3. Decidida una reintervención (situación no siempre fácil), el grupo multidisciplinario determinará el momento oportuno de la misma; a veces son necesarios períodos de apoyo clínico-terapéuticos o instrumentales (respiradores, dialisadores, etc.), a los fines de permitir una mejor preparación preoperatoria.
4. En las reintervenciones preferimos la anestesia general, y recordamos que hay dos momentos fundamentales críticos: a) la inducción anestésica y b) cuando el enfermo es desintubado y trasladado a terapia intensiva. Aconsejamos que los enfermos vayan intubados durante el traslado hasta terapia intensiva y que alguien del equipo quirúrgico acompañe al paciente hasta su nueva habitación.
5. Durante el acto quirúrgico debemos tratar de resolver la situación o la complicación; si bien no debemos realizar operaciones larguísimas, tendremos como meta fundamental salir de quirófano convencidos de haber encontrado y resuelto el motivo de la complicación. Aquí también se impone el no aceptar rápidamente explicaciones poco racionales como peritonitis sin causa, sepsis sin foco, etcétera.
6. En las reintervenciones, y cuando no estamos convencidos de un cierre fácil con técnicas comunes (gran infección de la herida, asas distendidas), o tengamos posibilidad de ventilación mecánica posoperatoria o de reexploraciones frecuentes,



somos partidarios de dejar el abdomen abierto, pero contenido. En esta situación el uso de la malla de polypropileno en nuestras manos fue de real utilidad.

En definitiva: control posoperatorio continuo, jerarquización de los síntomas, precocidad diagnóstico-terapéutica, trabajo multidisciplinario y conducta anestésico-quirúrgica racional, serán los pilares fundamentales para disminuir la morbi-mortalidad en las complicaciones posoperatorias.

Dr. Enrique Beveraggi

DESPUES DEL PRIMER AÑO...

En octubre de 1981 salió el primer número de la Revista del Hospital Italiano. En ese momento eran muchas las expectativas y muchos los interrogantes sobre el futuro de nuestra Revista. Sabíamos que ése era un momento socio-económico difícil para un proyecto de este tipo. Conocíamos, teóricamente, las dificultades que implicaba mantener una revista en circulación. Eran muchas las preguntas y muchos los temores por la magnitud de la empresa emprendida.

Después de un año de "estar en la calle", de haber podido dar a luz ocho números, incluido este, podemos decir que estamos contentos. Contentos, porque si bien la tarea es difícil, no estamos solos, cada vez es mayor el número de médicos del Hospital que nos acercan sus trabajos y con mucha frecuencia encontramos algún receptor de la revista que nos transmite sus críticas, sus elogios, su apoyo.

Es cierto que aún no conseguimos un estilo en el sentido estricto del término. Pero, ¿no será éste el estilo de nuestro Hospital?: ¿áreas de diferente complejidad, con personalidades diferentes?, ¿no encasillaremos el trabajo creativo si insistimos en el logro de un mismo estilo unificador? Estos y otros son los interrogantes que aún no tienen respuesta.

Ahora sólo nos queda dar las gracias a todos los que de una u otra forma hicieron posible este proyecto y seguir creciendo. Creciendo con todo lo que esto significa: dificultades y alegrías, esfuerzo y trabajo, de un grupo de profesionales que pretenden vivir, no permanecer.

D.D.I.

GENTAMINA

INYECTABLE GENTAMICINA (como sulfato)

LA EXPERIENCIA ACUMULADA
RESPALDA LA SEGURIDAD DE SU PRESCRIPCION

1 actividad bactericida de amplio espectro contra los "patógenos problemas".

2 seguridad comprobada en la clínica.

3 extraordinarios resultados en un extenso campo de indicaciones.

gentamicina con
garantía Schering



NIÑOS

20 mg
40 mg

ADULTOS

60 mg
80 mg

INFECCIONES
URINARIAS

160 mg

GONORREA
AGUDA

280 mg



DOSIS
MÚLTIPLES

400 mg
ECONOMIA!



ESSEX (ARGENTINA) S.A.I.C.
Representantes de
SCHERING CORPORATION U.S.A.
Kenilworth, New Jersey

FOTOQUIMIOTERAPIA SISTEMICA PUVA

Dres. Rodolfo Milicich, Carlos Bianchi, Aldo Schiuma, María V. Bonino y Augusto Casalá

RESUMEN

Numerosos autores han comunicado la utilidad de la fotoquimioterapia PUVA en trastornos de la queratinización, como psoriasis; alteraciones de la pigmentación, como vitiligo; y otras dermatosis variadas, como parapsoriasis, eccema crónico generalizado, micosis fungoide, etcétera.

En el presente trabajo se comentan los resultados obtenidos en 228 casos de psoriasis, 44 de vitiligo, 11 de pitiriasis rosada, 8 de eccema atópico crónico, 6 de micosis fungoide, 5 de acné y foliculitis de cara, 4 de parapsoriasis en placas, 4 de leucodermias idiopáticas y 2 de pitiriasis versicolor acromiante; utilizando un equipo radiante con 44 tubos fluorescentes UVA.

Con respecto a la psoriasis, la respuesta terapéutica ha sido mejor en la forma clínica de gotas, siendo la psoriasis en placas, la generalizada, la de cuero cabelludo y la localizada en miembros inferiores, las más resistentes. Las dosis de mantenimiento permitieron controlar la enfermedad por períodos prolongados. Con respecto a las otras dermatosis tratadas, manifestaron grandes variaciones individuales, aunque ningún paciente mostró falta de respuesta al tratamiento.

El correcto manejo de la técnica redujo notablemente posibles efectos secundarios y los autores señalan que con un control estricto se evitan inconvenientes. Al respecto se hacen consideraciones sobre la relación entre radiaciones y fenómenos de autosensibilidad; pero las determinaciones efectuadas no permiten extraer conclusiones.

Se denomina PUVA al método terapéutico que utiliza la radiación ultravioleta de tipo A en asociación con la administración de psoralenos que actúan como fotosensibilizantes, de donde P corresponde a psoralenos por vía oral y UVA significa ultravioleta A.

Desde los trabajos de Lerner¹ y posteriormente Parrish², numerosos autores han comunicado la utilización terapéutica de la fotoquimioterapia sistémica PUVA en distintas dermatosis, especialmente en trastornos de la queratinización como psoriasis³⁻⁴⁻⁵⁻², alteraciones de la pigmentación como el vitiligo¹⁻⁶⁻⁷⁻⁸ y una miscelánea de patologías cutáneas en cuya pa-

togenia intervendrían mecanismos de inmunidad celular, o que presentan cuadros histológicos de infiltración linfocitaria de la dermis⁹⁻¹⁰⁻¹¹⁻¹².

Sin poder determinar su mecanismo, este método es efectivo también en casos de prurito generalizado.

En el presente trabajo se discuten los resultados obtenidos en 312 pacientes durante los años 1979 a 1981, en el Servicio de Dermatología del Hospital Italiano de Buenos Aires.

MATERIAL Y METODOS

En la Tabla I se discrimina el número de pacientes tratados según su diagnóstico; la mayoría de ellos (228) correspondie-

ron a enfermos de psoriasis, siguiendo en orden decreciente vitiligo y otras dermatosis.

Equipo radiante: se empleó un gabinete elíptico con 44 tubos fluorescentes UVA que emiten una radiación de 355 nanómetros, la más útil para activar los psoraleños⁸.

La tipificación de la piel, los estudios complementarios y la energía irradiada, expresada en joule/cm², fueron adoptados de acuerdo a criterios establecidos¹³.

RESULTADOS

Psoriasis

Se trataron 228 pacientes, 115 hombres y 113 mujeres. El caso de menor edad tenía 12 años y el de mayor edad 82, pero la mayoría promediaba los 40. Fueron divididos de acuerdo con tres formas clínicas principales de presentación: a) en gotas; b) en placas; y c) generalizada. El número promedio de aplicaciones y los resultados obtenidos en cada una de esas variantes clínicas están desarrolladas en la Tabla II.

Vitiligo

Se trataron 44 pacientes, 23 hombres y 21 mujeres, cuyas edades oscilaban entre 12 y 65 años de edad. La cantidad de energía administrada hasta evidenciar clínicamente el comienzo de la repigmentación fue extremadamente variable, oscilando entre 9 y 545 joule/cm², correspondiendo a 5 y 43 aplicaciones respectivamente.

Otras dermatosis

En la Tabla III se esquematizan los resultados obtenidos en pitiriasis rosada, atopia, líquen plano y parapsoriasis en placas en viraje a micosis fungoide.

COMENTARIOS

Los resultados de la presente serie de casos permiten destacar algunos hechos no referidos en anteriores comunicaciones. Con respecto a la psoriasis, hemos observado claras diferencias en la respuesta de los distintos tipos clínicos de la enfermedad en relación al número de aplicaciones necesarias para obtener mejoría (Tabla II). Es así que la psoriasis en gotas ha requerido menor energía irradiada que las formas en placas y las generalizadas. Creemos, por lo tanto, que es necesario discriminar los resultados terapéuticos en base a las formas clínicas de esta enfermedad, para obtener estadísticas significativas. Con respecto a las lesiones de miembros inferiores, nuestros resultados señalan una mayor resistencia de ellas. En cuanto a la psoriasis ubicada en cuero cabelludo, palmoplantar y lesiones ungueales, el PUVA ha evidenciado su eficacia sólo en algunos casos, sin poder determinar el porqué de la resistencia en otros.

En cuanto a la artropatía, no se lograron modificaciones apreciables. Al respecto, en la literatura tampoco existen referencias que permitan extraer datos concluyentes; tal vez se necesitarían nuevas experiencias para ello.

Las dosis de mantenimiento han sido semanales, quincenales o mensuales, lo que

revela las variantes individuales de los pacientes psoriásicos.

Nuestra casuística no registró variedad significativa en relación a los tipos de piel de los pacientes; es decir, no ha habido variables por esta circunstancia, por lo que las dosis totales administradas debieran ser uniformemente consideradas. El número promedio de tratamientos requeridos para la clarificación de las lesiones es llamativamente similar a un estudio europeo multicéntrico randomizado, llevado a cabo en 3.175 pacientes⁴.

En el vitiligo se obtuvieron respuestas similares a las publicadas en anteriores trabajos¹⁻⁸⁻⁶⁻⁷; es decir, se observó repigmentación completa en cara, cuello y tronco, siendo evidente la necesidad de un prolongado tratamiento para obtener repigmentación en zonas donde la epidermis presenta mayor grosor, como ser dorso de manos y pies.

En los casos de pitiriasis rosada, el tratamiento se realizó sin el uso de psoralenos y los resultados obtenidos permiten considerarlo como método alternativo para erupciones generalizadas y pruriginosas.

La utilización en el eccema atópico no exudativo, preconizada por Morison¹⁴, nos permitió el abandono o la disminución de los corticoides, aun en casos rebeldes y extendidos.

En cuanto al líquen plano, Ortonne y col.¹⁰, señalan que el PUVA actuaría sobre los infiltrados linfocitarios dérmicos y detendría las alteraciones epidérmicas consecuentes. Nuestros resultados son coincidentes con los publicados, consiguiendo involución de las lesiones y cesación del prurito.

Un mecanismo similar podría ser el responsable de la mejoría de estados premi-

cóticos y linfomas de linfocitos T⁹⁻¹¹⁻¹². Con relación a esto, se ha demostrado inhibición de la síntesis de DNA en linfocitos de sangre periférica, luego de la PUVA terapia¹⁵⁻¹⁶.

En este tipo de procesos reviste máxima importancia no sólo la mejoría clínica que se obtiene, sino las recidivas o los empeoramientos ocurridos con posterioridad al tratamiento. En nuestros pacientes, con seguimiento de dos años, pudo apreciarse solamente un caso de recidiva a los 20 meses. A este respecto coincidimos con Rostein y col.¹², quienes señalan que el control del paciente debe realizarse siguiendo criterios clínicos, suspendiendo las aplicaciones de acuerdo al cuadro dermatológico, dado que suelen persistir infiltrados dérmicos profundos resistentes a terapia prolongada. Habrá que reiniciar la misma, en caso de reaparición de lesiones, ya que no existe resistencia a la reexposición al PUVA.

Como una constante, se ha ido señalando en la literatura sobre los efectos secundarios inmediatos del PUVA; lo más frecuente es el prurito y la sequedad de la piel¹³⁻¹⁷, los que han sido, en nuestros casos, de escasa intensidad y fácilmente controlados con una crema emoliente; con respecto al eritema y fenómenos de insolación al que también se hace referencia¹³⁻¹⁵, consideramos que la mayoría se producen por errores de técnica (sobreexposición). El mejor conocimiento del manejo del tratamiento nos ha permitido reducir esta contingencia casi totalmente. También ha sido señalada la aparición de náuseas, vómitos y claustrofobia²⁻¹³, las que no se observaron en nuestro estudio.

Numerosos autores han advertido sobre las modificaciones que el PUVA puede

condicionar a pacientes sometidos a largos tratamientos, en especial sobre el aparato de la visión, función hepática y otros órganos. El protocolo de control que utilizamos nos ha permitido obviar los posibles efectos secundarios tardíos.

Merece especial atención señalar la posibilidad de que el PUVA induzca fenómenos de autosensibilidad. Se sabe, desde los trabajos de Tan y Stoughton¹⁶, y Levine y col.¹⁸, que los rayos ultravioletas desnaturalizan al ADN y que los autoanticuerpos formados podrían reaccionar en forma cruzada con el ADN nativo¹⁴⁻¹⁹⁻²⁰. Sin embargo, estudios de Gschnait y col.²¹ sobre 1.023 casos indican que no habría,

estadísticamente, aumento de AC antinucleares en pacientes de PUVA terapia.

En nuestro estudio no hemos observado alteraciones en la determinación de células LE y nivel de complemento, pero comprobamos, en dos casos, aparición de anticuerpos antinucleares, y en otros dos, modificación de los títulos de AC anti-DNA, con determinaciones de 1:2 y 1:32, respectivamente. Estos hallazgos no fueron corroborados en posteriores determinaciones, por lo que sumados a la falta de correlación con las otras determinaciones, no nos permiten aportar argumentos consistentes al interrogante planteado.

En conclusión, la PUVA terapia sistémi-



**SU FUNCION ES
IMPEDIR LA
ATEROGENESIS**

◆ **TIADENOL
DISPROVENT**

Disprovent
ESPECIALIDADES MEDICINALES



“S”
Suavidad
“S”
Seguridad

DEXON “S”

100% Sutura de ácido poliglicólico



DG
DAVIS+GECK SUTURAS

CYANAMID DE ARG. S.A.
Charcas 5051 - 1475 Bs. As. - Tel.: 772-4031



ca aparece como sólido argumento terapéutico dermatológico, en donde la mayor experiencia acumulada permite, actualmente, su uso sin complicaciones inmediatas.

En cuanto a los efectos secundarios a largo plazo podrían minimizarse empleando un estricto control protocolar y un enfoque individual en la elección de las dosis que permita mejorar rápidamente a los pacientes. La valoración criteriosa de la terapia de mantenimiento coadyuvaría también a ahorrar radiación innecesaria y prevenir efectos indeseables.

DIAGNOSTICO	N° CASOS
Psoriasis	228
Vitiligo	44
Pitiriasis rosada	11
Eccema atópico	8
Micosis fungoide	6
Acné y foliculitis	5
Parapsoriasis en placas	4
Leucodermias idiopáticas	4
Pitiriasis versicolor acromiante	2
Total	312

Diagnóstico	N° casos	Promedio aplicac.	Blanqueo
Gotas	15	13	100%
En placas	143	15	85%
Generalizada	70	15	72%

	N° casos	N° Aplicac. (++++)	Resultados (+) (++) (+++)
P. rosada	11	6	11
Atopía	8	15($\frac{40}{9}$)	6 1 1
Micosis fungoide	6	13($\frac{20}{6}$)	6
Acné	5	13($\frac{20}{6}$)	4 1
Leucod. idiopat.	4	30($\frac{45}{19}$)	4
Parap. placas	4	13($\frac{20}{6}$)	4
P. versicolor acr.	2	13($\frac{40}{10}$)	2

(+) : limpiamiento de 90-100% de las lesiones.
 (++) : no responde al tratamiento.
 (+++) : no completó el tratamiento.
 (++++): los valores entre paréntesis indican número mínimo y máximo de aplicaciones, siendo el otro valor el promedio.

BIBLIOGRAFIA*

1. Lerner, A. B.; Denten, C. R.; Fitzpatrick, T. B.: Clinical and experimental studies with 8-methoxypsoralen in

vitiligo. J. Invest. Dermatol. 20: 299, 1953.

2. Parrish, J. A.; Fitzpatrick, T. B.; Tanenbaum, L.; Pathak, M. A.: Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxsalen and longwave ultraviolet

* Bibliografía normalizada

- light. *New Eng. J. Med.* 291: 1207, 1974.
3. Photochemotherapy for psoriasis. A clinical cooperative study of PUVA-48 and PUVA-64. *Arch. Dermatol.* 115: 576, 1979.
 4. Henseler, T.; Wolff, K.; Honigsmann, H.; Christophers, E.: Fotoquimioterapia de la psoriasis con metoxalen por vía oral. *Prescrip. Med.* 35: 137, 1982.
 5. Melski, J. W.; Tanenbaum, L.; Parrish, J. A.; Fitzpatrick, T. B.; Bleicg, H. L.: Oral methoxalen photochemotherapy for the treatment of psoriasis: a cooperative clinical trial. *J. Invest. Dermatol.* 68: 328, 1977.
 6. Fitzpatrick, T. B.; Arndt, K. A.; El Mofty, A. M.; Pathak, M. A.: Hydroquinone and psoralens in the therapy of hypermelanosis and vitiligo. *Arch. Dermatol.* 93: 589, 1966.
 7. Nordlund, J. J.; Lerner, A. B.; Vitiligo. It is important. *Arch. Dermatol.* 118: 5, 1982.
 8. Parrish, J. A.; Fitzpatrick, T. B.; Shea, C.; Pathak, M. A.: Photochemotherapy of vitiligo. Use of orally administered psoralens and a high-intensity long-wave ultraviolet light system. *Arch. Dermatol.* 112: 1531, 1976.
 9. Lowe, N. J.; Cripps, D. J.; Dufton, P. A.; Vickers, C. F. H.: Photochemotherapy for mycosis fungoides. A clinical and histological study. *Arch. Dermatol.* 115: 50, 1979.
 10. Ortonne, J. P.; Thivolet, J.; Sannwald, C.: Oral photochemotherapy in the treatment of lichen planus. *Br. J. Dermat.* 99: 77-88, 1978.
 11. Roenigk, H. H. (Jr): Photochemotherapy for mycosis fungoides. *Arch. Dermatol.* 113: 1047, 1977.
 12. Rotstein, H.; Butler, J. M.; Czarnecki, D. B.; O'Brien, Y.; George, M. T.: The treatment of mycosis fungoides with PUVA. *Aust. J. Dermatol.* 21: 100, 1980.
 13. Parrish, J. A.; White, H. A. D.; Pathak, M. A.: Fotomedicina. En: *Dermatología en medicina general; texto y atlas*. 2. ed. Buenos Aires, Panamericana, 1980. V. 1, p. 982.
 14. Morison, W. L.; Parrish, J. A.; Epstein, J. H.: Photoinmunology. *Arch. Dermatol.* 115: 350, 1979.
 15. Bergfeld, W. F.: Histopathologic changes in skin after photochemotherapy. *Cutis* 20: 504, 1977.
 16. Tan, E. M.; Stoughton, R. B.: Ultraviolet light alteration of cellular deoxyribonucleic acid in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 62: 708, 1969.
 17. Bergfeld, H. H. (Jr.), Martin, J. S.: Photochemotherapy for psoriasis. *Arch. Dermatol.* 113: 1667, 1977.
 18. Levine, J.; Seaman, E.; Hammerschlang, E.; Van Vunakis, H.: Antibodies to photoproducts of deoxyribonucleic acids irradiated with ultraviolet light. *Science* 153: 1666, 1966.
 19. Eyanson, S.; Greist, M. C.; Brandt, K. D.; Skinner, B.: Systemic lupus erythematosus. Association with psoralen-ultraviolet-A treatment of psoriasis. *Arch. Dermatol.* 115: 54, 1979.
 20. Stern, R. S.; Morison, W. L.; Thibodeau, L. A.; Kleinerman, R. A.; Parrish, J. A.; Geer, D. E.; Fitzpatrick, T. B.: Antinuclear antibodies and oral methoxsalen photochemotherapy (PUVA) for psoriasis. *Arch. Dermatol.* 115: 1320, 1979.
 21. Gschnait, F.; Wolff, K.; Honigsmann, H.; Stingl, G.; Brenner, W.; Jäschke,

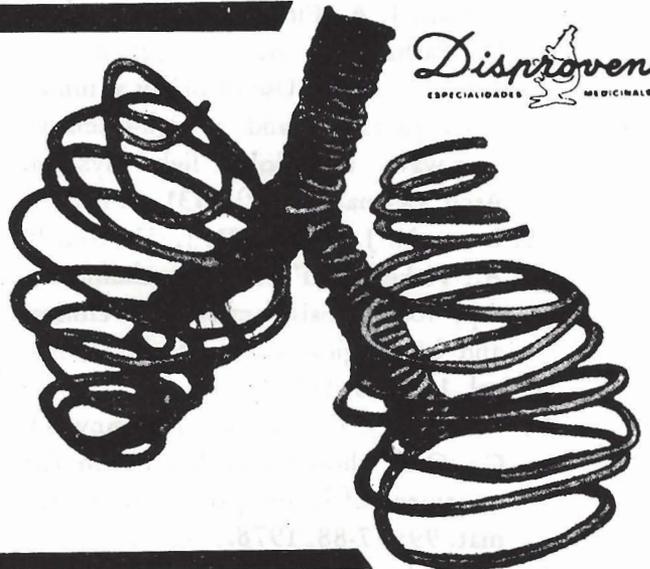
E.; Konrad, K.: Long-term photochemotherapy: histopathological and immunofluorescence observations in 243

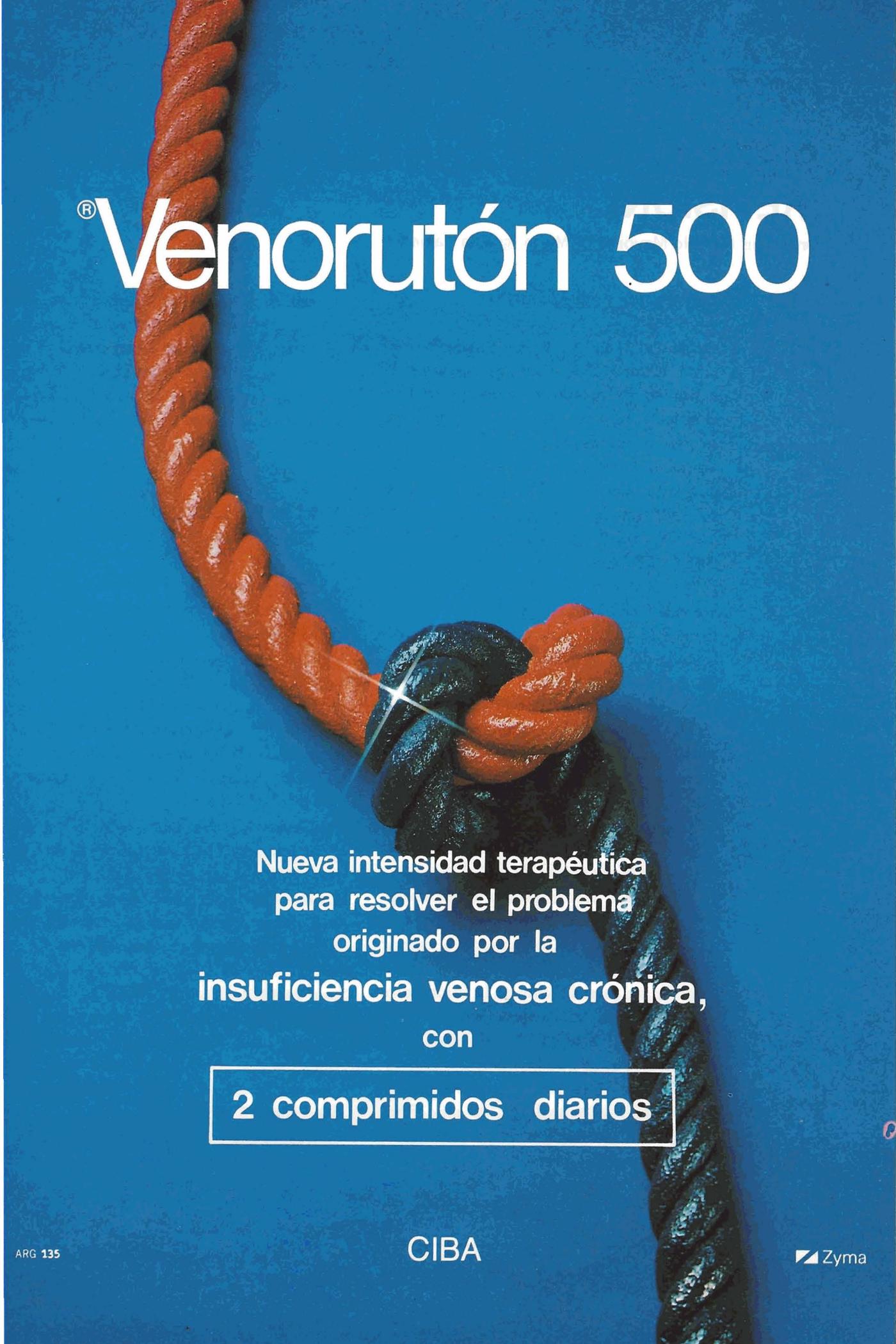
patients. Br. J. Dermatol. 103: 11, 1980.

★ ★ ★

BIOTAER
CON DEXAMETASONA

de elección obligada
en aerosolterapia





® Venorutón 500

Nueva intensidad terapéutica
para resolver el problema
originado por la
insuficiencia venosa crónica,
con

2 comprimidos diarios

SISTEMA ENCEFALINAS-ENDORFINAS (REVISION)

Dres. Luis Marcelo Mayorga* y Mario Ignacio Cámara*

I. INTRODUCCION

Desde 1973, en que Pert y Snyder¹ y Simon, Hiller y Edelman² demostraron la existencia de receptores para-opiáceos en el sistema nervioso central (SNC) de ratas, se inició intensamente la investigación acerca de la existencia de sustancias opioideas endógenas. En 1975, Hughes y col.³ y en 1976 Simantov y col.⁴ aislan en cerebro de camello la metionina - encefalina (MET. ENCEF.) y la leucina-encefalina (LEU. ENCEF.), dos pentapéptidos con actividad similar a la morfina. Posteriormente, Li y col.⁵ aislan un nuevo péptido opioide de 31 aminoácidos que fue llamado β endorfina (β END). Tanto la β -END como la MET-ENCEF se encuentran incluidas dentro de la estructura de la β lipotropina (β LT), un polipéptido descubierto en 1964 por Li⁶, que es segregado por la hipófisis junto con la ACTH. Ling y col.⁷ aislan la α -endorfina (α END) y γ endorfina (γ END) también incluidas dentro de la estructura de la β LT.

A partir de la identificación de los receptores para-opiáceos y de los péptidos que se fijarían en ellos, se comenzó a evaluar el rol fisiológico de este sistema, como así también su participación en la fisiopatología de diversos trastornos. Esto ha sido fuente de gran cantidad de información en los últimos años que incumbe a varias especialidades de la medicina, como la neurofisiología, la neurología, la endocrinología, la anestesiología, la psiquiatría, la gastroenterología, etcétera.

El fin de esta revisión es informar sobre algunos conceptos básicos de este sistema

y resumir los estudios realizados en diferentes campos sobre este tema. A efectos de evitar confusión se aclara que el término de "endorfinas" se utilizará a lo largo de esta revisión para referirse a los péptidos que componen este sistema en general.

II. RECEPTORES OPIOIDES. TIPOS Y LOCALIZACION

Los receptores opioideos se encuentran en la membrana plasmática de las terminales sinápticas en los vertebrados¹². En el sistema nervioso central (SNC) se localizan en la sustancia gris periacueductal, hipotálamo, ganglios basales, tálamo medial, amígdala, hipocampo, núcleo solitario, sustancia gelatinosa, lámina I y II del asta dorsal de la médula y área postrema⁸⁻⁹⁻¹⁰⁻¹¹.

Hay evidencias bioquímicas y farmacológicas que sugieren la existencia de diferentes tipos de receptores opioideos¹³⁻¹⁴⁻¹⁵. La morfina actúa sobre los receptores μ (μ), como así también la oximorfina, la dihydromorfina y el fentanyl, siendo el naloxone el bloqueante casi específico de este receptor. La MET-ENCEF y la LEU-ENCEF actuarían sobre los receptores δ (δ). Estos receptores pueden ser bloqueados por altas dosis de naloxone. Un tercer tipo de receptores lo constituirían los kappa (κ) sobre los que actuarían como agonistas compuestos como la ethylketazocina, siendo estos receptores bloqueados también por altas dosis de naloxone.

En el Cuadro 1 se presentan los distintos tipos de receptores con sus diversos agonistas y antagonistas.

* Serv. Clínica Médica
Jefe: Dr. Germán Welz

CUADRO 1			
Agonistas y antagonistas de los receptores para-opiáceos			
	μ	δ	κ
Agonistas	Morfina Oximorfina Dihidromorfina Fentanilo Etorfina Penazocine β -endorfina	Metionina encefalina Leucina encefalina D-ala 2-D-Leu encefalina Ciclazocina Nalorfina Pentazocina Etarfina Penazocine β -endorfina	Ethylketazocine Ciclazocina Nalorfina Pentazocina
Antagonistas	Naloxone (baja dosis)	Naloxone (alta dosis)	Naloxone (alta dosis)

III. PEPTIDOS OPIOIDES.

ESTRUCTURA. LOCALIZACION. METABOLISMO

Varios de los péptidos opioides se encuentran incluidos, como ya mencionamos, en la estructura de la β LT, que es un polipéptido de 91 aminoácidos (Figura 1). La β LT deriva a su vez de una proteína denominada proopiocorticotrofina, de la cual deriva también la ACTH y quizás otros péptidos¹⁶⁻¹⁷.

Los péptidos opioides aislados hasta ahora son los siguientes:

α endorfina: β LT₆₁₋₇₆.

β endorfina: β LT₆₁₋₉₁

γ endorfina: β LT₆₁₋₇₇

Destirosina γ endorfina (DT γ END): es la γ endorfina sin un aminoácido tirosina.

MET-ENCEF: β LT₆₁₋₆₅

LEU-ENCEF: es un pentapéptido igual

que la MET-ENCEF con la única diferencia que cambia el aminoácido en posición 5 (metionina por leucina). Sus precursores pueden ser dos péptidos de 13 aminoácidos, la dinorfina y la α neoendorfina

A partir de estos péptidos se han sintetizado otros que han sido utilizados para investigación, como el DAMME, FK33824 y D.ala 2-D leu⁵ encefalina (todos análogos de las encefalinas).

La distribución de la MET-ENCEF y de la LEU-ENCEF en el SNC se corresponde con la distribución de los receptores. Han sido localizadas en lámina I y II del asta dorsal de la médula, en la sustancia gelatinosa del núcleo central del V par, núcleo solitario, áreas periacueductales y periventriculares de médula y cerebro medio, región talámica dorsomedial, núcleos hipotalámicos y ganglios basales¹⁸⁻¹⁹. En general, en el SNC hay mayor contenido de

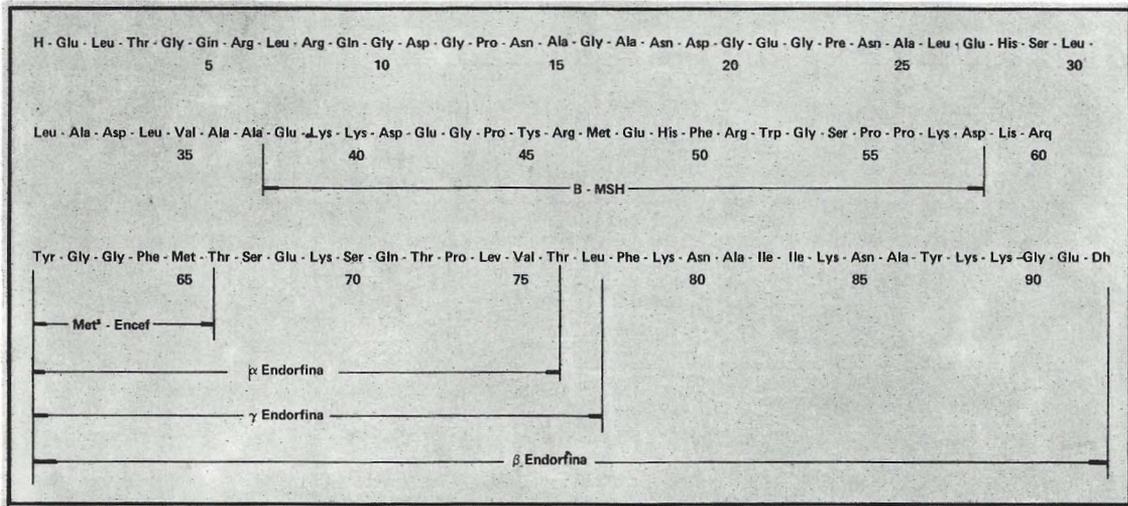


Figura 1: Estructura química de la β -lipotropina

MET-ENCEF que de LEU-ENCEF, predominando esta última en globo pálido, núcleo espinal del trigémino, hipocampo y corteza²⁰⁻²¹.

La β END en SNC se encuentra predominantemente en hipófisis e hipotálamo²²⁻²³. En hipófisis se ha localizado en lóbulo anterior e intermedio y en las células productoras de ACTH²²⁻²⁴. En hipotálamo, se ha encontrado en el núcleo preóptico medial y fuera del eje hipotálamo hipofisario en núcleo medial del tálamo y sustancia gris periacueductal en baja concentración¹⁹.

Esta diferente distribución de las encefalinas y la β END en el SNC sugieren diferentes funciones, siendo las primeras las que están involucradas en la neurotransmisión y neuromodulación, mientras que la segunda actuaría como hormona local y sistémica.

Fuera del SNC, las encefalinas se han detectado en plasma²⁵⁻²⁶ y prácticamente en todo el aparato digestivo, especialmente antro gástrico (células G y neuronas de los plexos), duodeno, páncreas y plexos

mientéricos de vesícula, cístico y colédoco²⁷. También se han encontrado en el nervio vago²⁸ y en el sistema simpatoadrenal²⁹⁻³⁰, habiéndose aislado en la médula adrenal de bovinos un precursor de la MET-ENCEF y de la LEU-ENCEF³¹. En pacientes con feocromocitomas y carcinoides se han aislado encefalinas y β -endofinas²⁹⁻³²⁻³³.

Fuera del SNC la β END se ha aislado en humanos en LCR³⁴⁻³⁵⁻³⁶, en plasma³⁴⁻³⁷⁻³⁸⁻³⁹⁻⁴⁰, en páncreas en los islotes de Langerhans⁴¹ y en semen⁴². La β END parece tener un ritmo circadiano que se correlaciona con el del cortisol con bajos niveles en plasma entre las 22 horas y las 3 horas y niveles en ascenso entre las 4 y 10 horas, sin tener esto relación con el sueño⁴³. La β END y la β LT aumentan en plasma con el ejercicio, siendo este aumento aun mayor con el entrenamiento⁴⁴⁻⁴⁵.

La metabolización de estos opioides estaría a cargo de peptidasas como las que se han encontrado en cerebro de rata⁴⁶. La β END parece ser más resistente a la metabolización que las encefalinas. Se han

encontrado diferentes tipos de peptidasas que actuarían sobre las encefalinas, entre ellas aminopeptidasas que actuarían entre los aminoácidos en posición 1 y 2, encefalinasa B entre aminoácidos en posición 2 y 3, encefalinasa A y la enzima de conversión de angio I entre aminoácidos en posición 3 y 4 y carboxipeptidasas entre aminoácidos 4 y 5⁴⁷. El aumento en plasma de β -END/ β LT encontrado en hemodializados crónicos hace pensar que el riñón puede ser importante en la metabolización y/o eliminación de algunos de estos péptidos⁴⁸.

IV. INTERACCION RECEPTOR-PEPTIDO OPIOIDE

Las encefalinas se localizan en vesículas en las terminales sinápticas¹², siendo probable que su liberación al espacio intersináptico, al igual que otros neurotransmisores, dependa del Ca^{++} . La unión del opioide endógeno con el receptor es una unión estereoespecífica. Debido a esta interacción (péptido-receptor), en la mayoría de las neuronas se disminuye la transmisión del impulso nervioso⁴⁹⁻⁵⁰ a través del bloqueo del ingreso de Na^{51} y probablemente de Ca^{++52} . En las células de Renshaw de la médula espinal de los gatos, la morfina y la MET-ENCEF tienen un efecto facilitador para la acción de la acetilcolina⁵³.

Como resultado de la estimulación en agudo de los receptores opiáceos, hay una disminución en la actividad de la adenilciclase y una disminución de la concentración celular de AMP cíclico; es decir, que la actividad de los receptores opioides sería importante en la modulación de la actividad de la adenilciclase junto con los receptores

α -adrenérgicos y colinérgicos que también son inhibidores de la actividad de esta enzima⁵⁴⁻⁵⁵⁻⁵⁶.

V. METODOLOGIA EMPLEADA PARA EL ESTUDIO DEL SISTEMA

Si bien existen abundantes estudios sobre endorfinas realizados en humanos, la mayoría de la información proviene de estudios experimentales en diferentes tipos de animales (ratas, gatos, monos, etc.). Esto implica que es necesario tener precaución en el traspaso de estos conocimientos obtenidos en experimentos animales a lo que puede suceder en el hombre, ya que esto puede ser fuente de errores de interpretación.

Los métodos utilizados para el estudio de este sistema son básicamente el uso de antagonistas, la administración de endorfinas y la medición de estos péptidos en condiciones basales y luego de estímulos en los diferentes humores y tejidos. Cada una de estas líneas de estudio tienen sus beneficiosos e inconvenientes que trataremos de resumir.

a) Uso de antagonistas

Los antagonistas de los opioides mantienen la misma estructura que estos con pequeños cambios en su fórmula (Figura 2).

El naloxone es el antagonista más usado en los trabajos experimentales en humanos y animales. A baja dosis bloquea sólo los receptores μ y a altas dosis también los δ y K , siendo probable que tenga otras acciones no vinculadas al bloqueo de los receptores opioides⁵⁷.

Debido a esta falta de especificidad no se

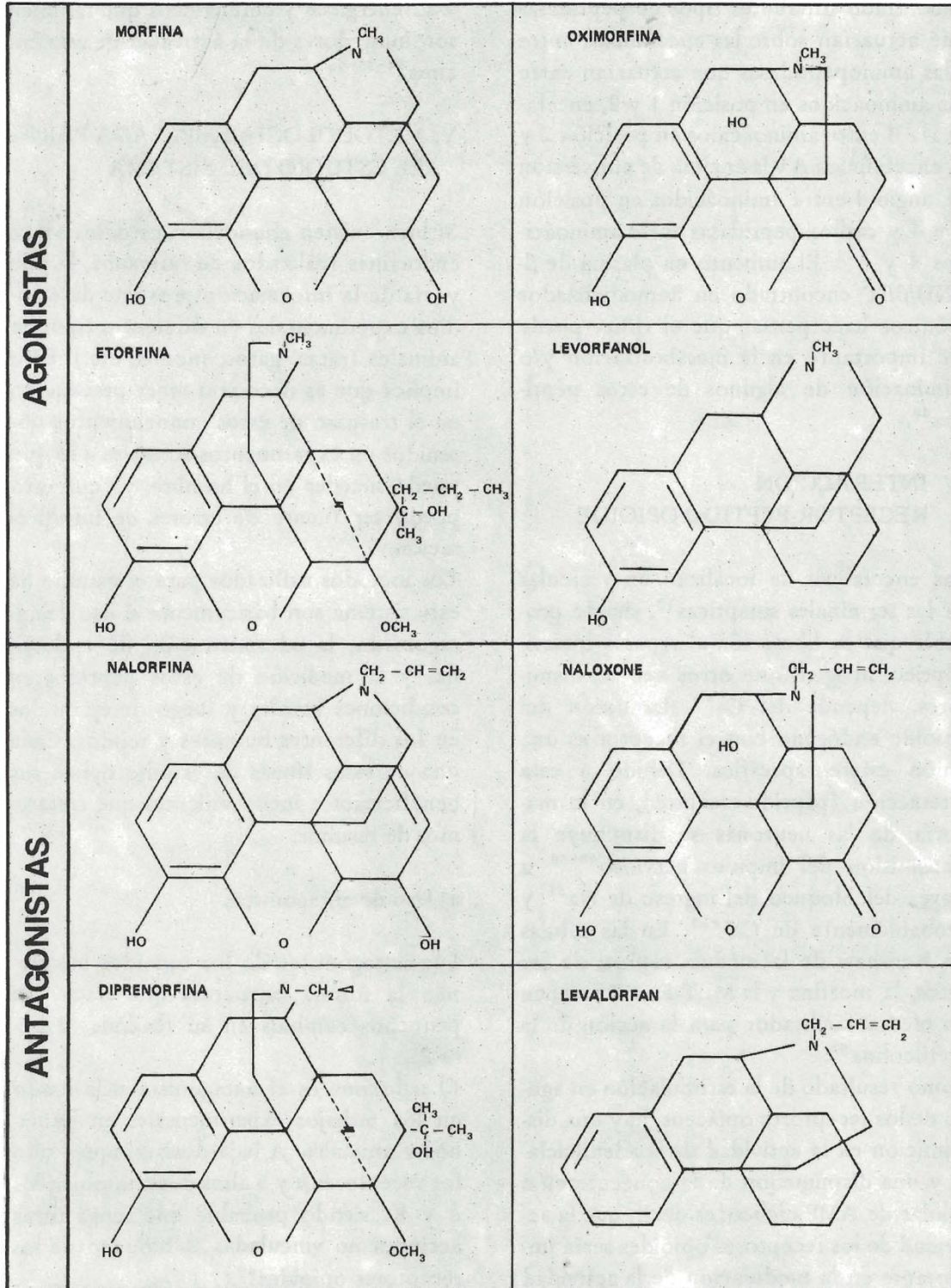


Figura 2: Agonistas y antagonistas.

puede atribuir exclusivamente a las endorfinas las observaciones hechas en trabajos que usan naloxone. El factor liberador de tirotrofina (TRH) antagoniza muchas de las acciones de la β END, no teniendo acción a nivel de las vías nociceptivas y ha sido usado en varios trabajos experimentales como antagonista de las endorfinas⁵⁸⁻⁵⁹⁻⁶⁰.

b) Administración de endorfinas

En la evaluación del rol fisiológico de estos péptidos, este método tiene el inconveniente de que habitualmente se usan dosis farmacológicas y no fisiológicas y que las acciones o resultados observados varían según la vía de administración utilizada (endovenosa, intraventricular, intracisternal, etc.).

c) Medición de endorfinas

Puede hacerse por ensayo por radiorreceptores y radioinmunoensayo. El ensayo por radiorreceptores determina la habilidad de un tejido o fluido corporal de competir con un opioide marcado por la unión con el receptor. Básicamente, los dos métodos determinan la habilidad de los flui-

dos corporales o extractos de tejidos de inhibir la unión de una sustancia radioactiva a un receptor o a un anticuerpo. Numerosas sustancias, incluidos péptidos no relacionados a las endorfinas, productos de degradación proteolítica y drogas no opioides en altas dosis, pueden interferir con estos métodos, lo que sugiere ser muy cautos en la interpretación de estas mediciones. Las concentraciones plasmáticas y en LCR de humanos obtenidos por diferentes autores se muestran en el Cuadro 2.

VI. ANALGESIA

En la actualidad son varios los hechos que relacionan a la modulación de la sensación dolorosa con los péptidos opioides endógenos. Indudablemente la sensación dolorosa es de una integración muy compleja y en ella intervienen muchos factores dentro de los cuales las endorfinas parecen jugar un rol muy importante. Una primera evidencia anatómica de la relación de las endorfinas con el control del dolor, es la distribución de estos péptidos en el SNC, donde están estrechamente relacionados con todas las estructuras que tienen que ver con la transmisión y elaboración de la sensación dolorosa.

CUADRO 2		
	PLASMA	LCR
β END	5.8 \pm 1.1 pg/ml (37) 21 \pm 7.3 pg/ml (38)	17.9 \pm 2.3 pg/ml (35) 22.2 \pm 1.3 fml/ml (36)
MET-ENCEF	14 a 140 pg/ml (25)	
LEU-ENCEF	54 \pm 10 pg/ml (26)	

La inyección de MET-ENCEF intraventricular en ratas ha provocado analgesia profunda⁶¹ y en el hombre la inyección intratecal de β END sintética consiguió mitigar el dolor intratable en 14 pacientes neoplásicos⁶².

La estimulación eléctrica de la sustancia gris periacueductal y periventricular, dos lugares ricos en péptidos opioides, provoca analgesia similar a la de la morfina. Este efecto es parcialmente bloqueado por naloxone y se ha demostrado durante este tipo de estimulación un aumento de material símil encefalina y β END en LCR⁶³⁻⁶⁴⁻⁶⁵.

Resultan interesantes los trabajos que relacionan a los opioides endógenos con la acupuntura. Está demostrado que este método, usado desde hace siglos en China, logra un efectivo aumento del umbral doloroso y que este efecto se bloquea con

el uso de naloxone, sugiriendo esto último que los péptidos opioides endógenos pueden tener un papel importante en su acción⁶⁶. Por otra parte, parece haber un aumento de β END en LCR durante la electroacupuntura⁶⁷⁻⁶⁸ y Clement-Jones y col. han encontrado aumento de la MET-ENCEF en LCR y no en sangre en adictos a la heroína sometidos a este procedimiento⁶⁹.

Por último, existen también algunas evidencias de que la analgesia obtenida por placebos estaría mediada por endorfinas⁷⁰.

VII. HORMONAS HIPOFISARIAS Y ENDORFINAS

El papel de las endorfinas como moduladoras de la liberación y quizás de la acción

nuevo antiasmático

de efecto broncodilatador veloz y sostenido



ISTADIL

Reproterol Clorhidrato

ISTADIL amplía la luz bronquial veloz y sostenidamente, sin modificar el ritmo, frecuencia cardíaca, presión arterial y E.C.G.

ISTADIL no se acumula en el organismo, permitiendo la administración prolongada en los casos crónicos, con fines profilácticos, sin riesgos de sobreactividad.

Comprimidos

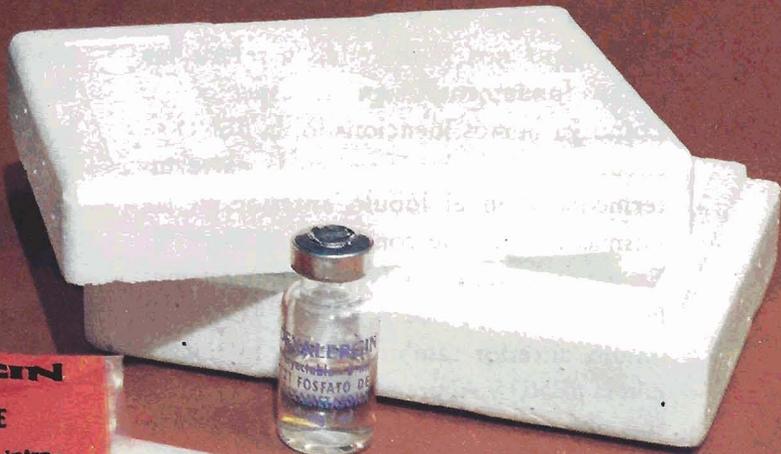
Aerosol

Injectable EV

Disprovent
ESPECIALIDADES MEDICINALES

PROMOCION Y VENTAS: Canalejas 1080 - Tel.: 431-0343 - BUENOS AIRES.

Por la seguridad
de su presentación y
su eficacia
terapéutica



Crisis asmáticas
Reacciones anafilácticas
Shock
Insuficiencia suprarrenal
aguda
Artritis - Artrosis

Presentación:

1 frasco ampolla conteniendo:
21 Fosfato de Dexametasona 8 mg.
Excipiente c.s.p. 2 ml

DEXALERGIN

Inyectable



de las hormonas hipofisarias parece evidente a la luz de la gran cantidad de investigaciones que así lo prueban. Recientemente se ha publicado una excelente revisión de los trabajos realizados sobre este tema tanto en humanos como en ratas⁷¹; aquí nos limitaremos a referir los hechos fundamentales en este aspecto.

Como ya hemos mencionado, la β END se encuentra en la hipófisis, en la parte intermedia y en el lóbulo anterior en las mismas células que contienen ACTH²²⁻²⁴. En general, todos los factores que estimulan o inhiben la liberación de ACTH del lóbulo anterior también hacen lo mismo con la β END y su precursora la β LT, mientras que en la parte intermedia la β END se libera junto con la hormona melanocitoestimulante, respondiendo a estímulos como la dopamina, pero no al factor liberador de corticotrofina⁷². En ratas, la mor-

fina estimula la liberación de β END hipofisaria⁷³. En monos, se han encontrado altos niveles de β END en sangre del sistema portal hipofisario, por lo que es probable que la β END proveniente de hipotálamo pudiera influir sobre la actividad hipofisaria⁷³.

En el Cuadro 3 se exponen los efectos de la morfina, β END, el FK33824 (encefalina sintética) y el naloxone sobre los niveles basales de las hormonas hipofisarias en humanos normales.

a) Hormona de crecimiento (HC)

La administración intraventricular, intracisternal y endovenosa de β END en ratas estimula la liberación de somatotrofina, efecto este que no es bloqueado por el naloxone según la mayoría de las experiencias⁷⁵⁻⁷⁶⁻⁷⁷⁻⁷⁸. Rivier y col. refieren

CUADRO 3

Acción de β -endorfina, morfina, encefalinas sintéticas (DAMME - FK33824) y naloxone sobre los niveles plasmáticos basales de las hormonas hipofisarias en humanos normales

	Morfina	β -endorfina	DAMME FK33824	Naloxone
Somatotrofina		N.V. (100)	↓ (81)(82)(83)	N.V. (84)
Prolactina	↑ (86)		↓ (81)(82)(83)	↓ (87)
ACTH			↓ (81)(82)(90)	↑ (91)
TSH	N.V. (86)	N.V. (80)	↑ (81)	N.V. (85)
LH		↓ (80)	↓ (81)	↑ (85)
FSH		↓ (80)	↓ (81)	↑ (85)
HAD		N.V. (103)		↓ (100)
N.V. No varía				

la anulación de este efecto con el naloxone⁷⁹.

En humanos, la administración de β END no modificó los niveles basales de HC⁸⁰, mientras que la administración de FK-33824 y DAMME (análogas de las encefalinas) aumentó los niveles plasmáticos de esta hormona⁸¹⁻⁸²⁻⁸³.

El naloxone no inhibió el aumento de HC durante el sueño⁸⁴ y tampoco provocó modificaciones en los niveles plasmáticos de esta hormona en acromegálicos, disminuyendo sí la respuesta a la arginina⁸⁵.

b) Prolactina (PRL)

La morfina, el FK33824 y el DAMME aumentaron los niveles plasmáticos de PRL en humanos⁸¹⁻⁸²⁻⁸³⁻⁸⁶, mientras que el naloxone las disminuye⁸⁷.

Este efecto de los opioides sobre la prolactina probablemente se deba a la acción antidopaminérgica de estas⁸⁷⁻⁸⁸⁻⁸⁹.

c) ACTH

La inyección en agudo de morfina en ratas aumenta la ACTH, siendo este aumento inhibido por el naloxone. Este efecto se ejercería a través del hipotálamo, ya que las lesiones de eminencia media bloquean la respuesta de la ACTH a la morfina.

En humanos se invierte este efecto, ya que el FK33824 y el DAMME disminuyen la ACTH⁸¹⁻⁸²⁻⁹⁰ y el naloxone la aumenta⁹¹.

Es probable, en este aspecto, que exista un efecto paradójico, ya que Tolis y col. encontraron disminución de los niveles de ACTH con naloxone en los pacientes con enfermedad de Cushing.

d) Tirotrófina (TSH)

En las ratas, la administración aguda de opiáceos endógenos y exógenos inhiben la secreción hipofisaria de TSH, probablemente a través de la inhibición del factor liberador de TSH (TRH) a nivel hipotalámico⁹².

En el hombre, la administración de morfina⁸⁶ y de β END⁸¹ no modificó los niveles de TSH, mientras que los análogos de las encefalinas (DAMME) parecen aumentarlos⁸¹. El naloxone no alteró la TSH en pacientes hipotiroideos⁸⁵.

e) Gonadotrofinas

En ratas, altas dosis de morfina producen una disminución de LH y FSH, acción esta que es bloqueada por naloxone⁷⁶⁻⁹³, existiendo evidencias de que esta acción se debería a la acción sobre factores liberadores hipotalámicos⁹⁴⁻⁹⁵.

En el hombre la β END⁸⁰ y los análogos de las encefalinas⁸¹ disminuyen los niveles de LH y FSH, mientras que el naloxone los aumenta⁸⁵.

f) Hormona antidiurética (HAD)

La administración endovenosa en conejos de β END tiene actividad antidiurética a través del estímulo de la liberación de HAD⁹⁶. Iversen y col. encuentran que en ratas la morfina, la β END y los análogos de las encefalinas inhiben la liberación de HAD, siendo bloqueada esta acción por el naloxone⁹⁷. Huidobro y col. encuentran que la administración intraventricular en ratas de β END y análogos de las encefalinas producen una disminución del volu-

men urinario, pero con una patente de eliminación urinaria de electrolitos no compatibles con aumento de liberación de HAD⁹⁸.

En el hombre, el oxilorfan, un opioide mixto (agonista-antagonista) ha sido usado con éxito para tratar al síndrome de secreción inadecuada de HAD⁹⁹. El naloxone disminuye los niveles basales de HAD e inhibe el aumento de la misma ante el ortostatismo¹⁰⁰. El oxilorfan inhibe la liberación de HAD durante la ingesta libre de líquidos y ante el estímulo osmótico¹⁰¹.

Otros autores no han encontrado variación de la respuesta de HAD ante estímulo osmótico con el uso de naloxone y DAMME¹⁰² y tampoco la inyección de β END sintética modificó los niveles de HAD¹⁰³.

Debido a que la hipófisis posterior y los núcleos hipotalámicos supraóptico y paraventricular son muy ricos en encefalinas¹⁰⁴, es probable que las encefalinas desempeñen un importante papel en la regulación de la HAD. Por el momento, los datos disponibles son algo contradictorios.

g) Sitio de acción de las endorfinas en el eje hipotálamo-hipofisario

Por todo lo mencionado parece claro que el sitio de acción fundamental de los opioides endógenos como reguladores de la liberación de hormonas hipofisarias parece ser el hipotálamo, hecho este que parece confirmado por los trabajos de Hirocka y col. sobre cultivo de células hipotalámicas. El mecanismo íntimo de esta acción estaría relacionado con la influencia de los opioides sobre las vías dopaminérgicas y serotoninérgicas, ya que estos péptidos parecen actuar como agentes antidopaminérgicos⁸⁸⁻

⁸⁹ y como facilitadores de las vías serotoninérgicas¹⁰⁵.

La presencia de endorfinas a nivel de hipófisis adrenales y otras glándulas hace presumir que también puedan actuar a estos niveles aparte del hipotálamo.

VIII. TUMORES ENDOCRINOS

En pacientes con síndrome de Nelson y enfermedad de Cushing se ha encontrado aumento en plasma de β END, β LT, β MSH, α MSH y γ LT³⁹⁻⁴⁸⁻¹⁰⁶⁻¹⁰⁷. Estudiando adenomas pituitarios en pacientes con Cushing se encontró un gran aumento de β END, probablemente debido a un aumento de la conversión de β LT a β END en esta situación¹⁰⁸. También se ha encontrado aumento de β END, β LT y γ LT plasmáticas en pacientes con síndrome de Cushing por ACTH ectópica³⁹⁻⁴⁸. En tejido de pacientes con carcinoide, carcinoma de pulmón de células pequeñas y neoplasia de páncreas que tenían síndrome de Cushing por ACTH ectópica se ha encontrado aumento de β END y MET-ENCEF³³⁻¹⁰⁸.

Ya hemos mencionado anteriormente que en pacientes con feocromocitomas y ganglioneuromas se ha encontrado aumento en el tumor de encefalinas y β END.

Es probable que algunas manifestaciones paraneoplásicas de ciertos tumores puedan deberse a la liberación de endorfinas por parte de estos.

IV. METABOLISMO HIDROCARBONADO

La presencia de β END en los islotes de Langerhans de humanos⁴¹, como así también el aumento plasmático de glucagon, insulina y glucosa que se obtiene con la inyec-



ción de β END¹⁰⁹, hacen pensar que los péptidos opioides pueden desempeñar algún papel en la regulación del metabolismo hidrocarbonado. En este aspecto, la acción de las endorfinas parece ser central (SNC) y periférica (islote de Langerhans).

En cultivo de células de los islotes pancreáticos, Kanten y col. han encontrado que las encefalinas inhiben la liberación de insulina y glucagon, mientras que la morfina las estimula, siendo ambos efectos inhibidos por naloxone¹¹⁰. Ipp y col., en páncreas aislado de perro, encuentran que la β END y la morfina estimulan la liberación de insulina y glucagon e inhiben la de somatostatina, siendo este último efecto quizás el responsable de lo que se observa con la insulina y el glucagon¹¹¹.

Resultan interesantes las observaciones de Pyke y col. sobre la vinculación etiológica de las encefalinas con la diabetes mellitus insulino independiente¹¹².

Si bien parece haber evidencias de que las endorfinas pueden jugar algún papel en la regulación del metabolismo de los hidratos de carbono, serán necesarias mayores investigaciones en este aspecto, ya que la información actual es a veces contradictoria y no aclara el mecanismo íntimo por el cual el sistema actuaría a este nivel.

X. ENDORFINAS Y ESQUIZOFRENIA

Parece clara la influencia de los opioides endógenos sobre ciertos aspectos de la conducta¹¹³ y por otra parte son varios los hechos, desde el punto de vista experimental y clínico, que vinculan a estos péptidos con la esquizofrenia.

Las posibilidades planteadas son que la esquizofrenia esté vinculada a un aumento de la β END, a la disminución de este pép-

tido o a la síntesis de otro opioide no presente en condiciones normales. Según algunas teorías, el descenso de PGE en SNC jugaría un rol patogénico en la esquizofrenia y los opioides actuarían generando una disminución de la síntesis y de la acción de la PGE en SNC¹²².

En animales, la administración de β END y encefalinas puede producir estado catatónico¹¹⁴. Se ha encontrado aumento de β END en LCR de pacientes con esquizofrenia aguda¹¹⁵, siendo este hecho no corroborado por otros investigadores³⁶.

Un derivado de la γ END, la destirosina γ -endorfina, que podría sintetizarse en el SNC a partir de β END, parece tener acción neuroléptica¹¹⁶ y ha sido utilizada en pacientes esquizofrénicos con algunos resultados positivos¹¹⁷⁻¹¹⁸.

También se han reportado algunos resultados beneficiosos con el uso de FK33824¹¹⁹. Otro grupo, usando β END en 6 pacientes esquizofrénicos, encontró mejoría en cuanto a algunos aspectos de conducta pero no respecto a las alucinaciones y delirios¹²⁰. Lehmann y col. encontraron mejoría transitoria en la conducta psicótica de 7 pacientes esquizofrénicos con el uso de naloxone¹²¹.

Por lo expuesto, es evidente que no está claro el rol de las endorfinas en la esquizofrenia y resultan confusos los resultados terapéuticos beneficiosos tanto con agonistas como con antagonistas opioides.

XI. APARATO GASTROINTESTINAL

Ya hemos mencionado la existencia de encefalinas a lo largo del tubo digestivo, páncreas, vesícula, colédoco, plexos mientéricos y nervio vago²⁷⁻²⁸. Estudios recientes también han demostrado la existencia de

β END en el tubo digestivo, siendo el lugar de mayor concentración el intestino delgado y alcanzando los valores más altos durante el ayuno¹²³.

Actualmente hay evidencias de que las endorfinas, actuando por mecanismos centrales y/o periféricos, influirían en la motilidad y capacidad secretoria del aparato gastrointestinal, siendo probable también que puedan estar involucradas en ciertas patologías a este nivel, como por ejemplo el colon irritable y otras patologías con componente psicossomático.

Recientemente, Amhinder y Schuster¹²⁴ y Kontenck¹²⁵ han publicado revisiones sobre endorfinas y aparato gastrointestinal.

a) Acción sobre la motilidad

Las encefalinas inhiben la contracción esofágica inducida eléctricamente en mamíferos, siendo este efecto bloqueado por naloxone¹²⁶. Estudios realizados en el esfínter esofágico inferior de la zarigüeya, demostraron que las endorfinas (β y α) producen inhibición de la contracción y las encefalinas el efecto contrario¹²⁷.

Respecto al estómago, la morfina produce un incremento de la amplitud de ondas peristálticas seguido de un período de distensión y aperistalsis¹²⁸ con la consiguiente demora en el vaciamiento gástrico, probablemente como consecuencia de espasmo duodenal. En gatos, la encefalina intrarterial contrae el píloro y relaja el estómago, siendo este efecto anulado por naloxone¹²⁹.

Con la inyección EV de morfina, se observa en el duodeno una fuerte contracción seguida luego por una distensión importante¹²⁸.

En el yeyuno pasa lo mismo que en el duodeno, mientras que en el íleon hay un ligero aumento del tono inicial seguido por una disminución del tono por debajo de los niveles basales¹²⁸.

En humanos, la inyección de morfina produce en el colon un brusco incremento de la presión intraabdominal. Experiencias en perros parecen demostrar que la morfina actuaría selectivamente aumentando la actividad motora del músculo liso circular y no del longitudinal, hecho que sería responsable de la acción constipante de los opiáceos¹³⁰.

Algunas evidencias permiten vincular a los opioides endógenos con las mecanismos del reflejo gastrocolónico¹³¹.

El aumento de la presión intraluminal producida por los opioides podría estar vinculado al desencadenamiento de megacolon tóxico en los pacientes con colitis ulcerosa según lo sugiere un estudio de la Clínica Mayo¹³².

Quizás algunos trastornos de la motilidad del tubo digestivo observados en ciertas patologías, como la apendicitis aguda y el adenocarcinoma de colon, puedan deberse a la liberación de opioides endógenos, ya que en extracto de tejido se ha encontrado aumento de la MET-ENCEF en estas situaciones¹³³.

En el tracto biliar, los opiáceos también producen espasmo con aumento de la presión intraluminal¹³⁴.

La acción de los opioides sobre el músculo liso del tubo gastrointestinal podría estar mediada en parte por 5 hidroxitriptamina¹³⁵.

b) Efectos sobre la secreción gastrointestinal

En perros, la MET-ENCEF y la morfina

estimulan la secreción gástrica ácida por un mecanismo independiente de gastrina y sensible de ser bloqueado por atropina, bloqueantes H₂ y naloxone¹³⁶. En ratas, la β END inyectada intraventricular inhibe la secreción gástrica basal, no obteniéndose efecto cuando se la usa endovenosamente¹³⁷.

En cuanto a la secreción pancreática, según las experiencias hechas en perros, tanto la morfina como la MET-ENCEF inhiben la secreción de bicarbonato y enzimas luego del estímulo con secretina o colecistoquinina¹³⁸. En ratas, la inyección intraventricular de β END inhibe la secreción pancreática¹³⁷.

Estudios realizados en mucosa ileal de conejo, utilizando DAMME, han demostrado que éste aumenta el transporte iónico a través de la mucosa, quizás actuando sobre la liberación de noreadrenalina preganglionar¹³⁹.

XII. ENDORFINAS Y SISTEMA EXTRAPIRAMIDAL

Aparte del papel ya demostrado que juegan las endorfinas en el SNC respecto a la transmisión y elaboración de la sensación dolorosa y a la regulación neurohormonal, es probable también que tengan una función importante en la regulación del sistema extrapiramidal. Ya hemos mencionado la presencia de receptores opioides y de encefalinas en estructuras del sistema extrapiramidal (caudado, globo pálido, locus niger, etc.), lo cual afirma indudablemente esta posibilidad.

Trabajos experimentales parecen demostrar que las encefalinas tendrían un papel importante en la regulación de la neurotransmisión de las vías dopaminérgicas del

sistema extrapiramidal¹⁴⁰. Podría ser que a nivel presináptico las encefalinas actuaran como facilitadoras del estímulo de los receptores dopaminérgicos y que a nivel postsináptico actuaran como inhibidoras de estos receptores, lo que les permitiría ser las responsables de dar la "sintonía fina" al sistema extrapiramidal¹⁴¹.

Resulta interesante el hecho de que los antipsicóticos que producen síndrome extrapiramidal aumentan la concentración de encefalinas en las estructuras del sistema extrapiramidal y actúan como agentes antidopaminérgicos¹⁴².

XIII. REGULACION DE LA PRESION ARTERIAL

Existen en la actualidad varios hechos experimentales que vinculan a las endorfinas con la regulación de la presión arterial. La administración sistémica en ratas de β END tiene un potente efecto hipotensor que se bloquea con naloxone y agentes antiserotoninérgicos¹⁴³, mientras que la administración intracisternal produce un aumento del flujo simpático hacia adrenales y terminales nerviosas periféricas que genera un aumento de adrenalina, noradrenalina y dopamina circulantes¹⁴⁴.

Experiencias realizadas en gatos y en ratas demuestran que la inyección EV en ventrículo lateral y en cuarto ventrículo de LEU-ENCEF provoca un aumento de la presión arterial, siendo este efecto bloqueado por naloxone en los casos de la vía endovenosa y de cuarto ventrículo, mientras que la acción presora obtenida por inyección en ventrículo lateral no se bloquea con naloxone y sí con betabloqueantes. Esto se explicaría porque en el primer caso se estimulan los receptores μ

Menopausia sin ocaso...



July 1

Domingo	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Sábado
						1
2	3	4	5	6	7	8
9	10	11	12	13	14	15
16	17	18	19	20	21	22
23	24	25	26	27	28	29
30	31					



VERALIPRAL®

(VERALIPRIDA)

corrección no hormonal del síndrome menopáusico

INDICACIONES: Oleadas vasomotrices y trastornos psicofuncionales de la menopausia confirmada.

POSOLOGIA: 1 comprimido diario durante 20 días. Tratamiento que es posible repetir si la reaparición de los síntomas así lo exige.

PRESENTACION: Envases conteniendo 20 comprimidos con 100 mg de Veraliprida.



FINADIET

FINADIET S.A.C.I.F.I. Especialidades Medicinales

(bloqueados por naloxone) y en el segundo caso los receptores δ (no bloqueados por naloxone)¹⁴⁵. Yukiura y col. han encontrado también aumento de la presión arterial y disminución de la sensibilidad del reflejo de baroreceptores con la inyección intraventricular de DAMME en gatos¹⁴⁶. Llamativamente las ratas espontáneamente hipertensas que recibieron LEU-ENCEF en ventrículo lateral aumentaron su presión en rangos aun mayores que las ratas normales y las ratas con déficit de hormona antidiurética no respondieron con aumento de la presión en la misma situación¹⁴⁵. Esto podría hacer pensar que la hormona antidiurética jugaría algún papel en la respuesta presora ante la administración de encefalina, hecho que no pudo ser demostrado en un reciente trabajo de Rockhold y col.¹⁴⁷. En ratas espontáneamente hipertensas se ha observado una disminución de péptidos símil encefalina en tejidos periféricos¹⁴⁸.

Trabajos realizados en perros por Szilagyi y Ferrario parecen demostrar una interacción del sistema opioide y la angio II a nivel del área postrema. Esta área del SNC es importante para la regulación de la TA y tiene una barrera hematoencefálica deficiente que permite que la angio II circulante acceda al SNC. La reacción presora que se obtiene con la inyección intravertebral de angio II en perros es mucho más manifiesta cuando se utiliza morfina como premedicación. Por otra parte, el naloxone disminuye este efecto presor en un 50 por ciento.

Es probable que la morfina bloquee a neuronas noradrenérgicas inhibitoras de la transmisión simpática que existen en esta región, permitiendo así una manifestación mayor de la acción facilitadora sobre la

transmisión simpática que tiene la angio II a este nivel¹⁴⁹.

En humanos, el naloxone ha bloqueado la disminución de la presión arterial sistólica que se observa normalmente durante el sueño¹⁵⁰.

Experiencias en ratas parecen vincular a la β END con el efecto hipotensor de algunas drogas que ejercen su acción a través del estímulo de receptores alfa-centrales (clonidina, alfametildopa). El estímulo alfa-central provocaría liberación de β END, probablemente hipofisaria, aumentando los niveles plasmáticos de este péptido que sería responsable, al menos en parte, de la hipotensión obtenida. Este efecto se anula con naloxone y bloqueantes alfa como la yohimbina, fentolamina y fenoxibenzamina¹⁵¹⁻¹⁵².

A la luz de todos los hechos mencionados parece clara la vinculación del sistema opioide endógeno con la regulación de la presión arterial, siendo probable que como sucede con otros sistemas que tienen que ver con el control de la presión (catecolaminas, prostaglandinas), incluya péptidos con acción hipotensora como parece ser la β END y péptidos con acción presora como las encefalinas (al menos en su acción central). Puede ser también que la respuesta presora o hipotensora varíe según el tipo de receptor opioide estimulado o según su ubicación.

XIV. ROL DE LAS ENDORFINAS EN EL SHOCK. USO DE ANTAGONISTAS

A partir de los trabajos de Holaday y Faden¹⁵³ que demostraron el efecto beneficioso del naloxone en animales de experimentación con shock endotóxico, han

aparecido nuevas evidencias del rol de las endorfinas y la posible utilidad terapéutica de antagonistas en shocks de diferente etiología, tanto en animales como en humanos.

La utilidad del naloxone en el shock estaría dada por una mejoría temporaria de ciertos parámetros hemodinámicos (TA, volumen minuto, gasto cardíaco, contractilidad ventricular, etc.), lo que permitiría ganar tiempo para que tuvieran efectos otras medidas en el tratamiento del shock. Han sido reportados casos aislados de efecto beneficioso del naloxone en humanos con shock séptico¹⁵⁴⁻¹⁵⁵. En 1981, Peters y col.¹⁵⁶ comunican los resultados del empleo de naloxone en trece pacientes con shock séptico, obteniéndose en ocho de ellos un ascenso de un 45% de la presión sistólica; cuatro de los pacientes que no respondieron tenían hipoadrenocorticismo.

Es probable que la β END liberada por la hipófisis o por la glándula suprarrenal sea la responsable de muchos de los cambios hemodinámicos que se ven en el shock. Además de la acción hipotensora de la β END, que ya hemos mencionado, ésta puede tener efectos en la microcirculación produciendo alteraciones como las que se ven en el shock¹⁵⁷.

El efecto beneficioso de los corticoides en algunos de los pacientes con shock séptico pudiera deberse a que estos inhiben la liberación de β END por la hipófisis¹⁵³, pudiendo también inhibir la síntesis hipofisaria de este péptido¹⁵⁸. En este aspecto cabe aclarar que en un trabajo reciente los autores no lograron disminuir los niveles plasmáticos de β END en el humano, ni en el mono, con el uso de dexametasona¹⁵⁹.

Perros con shock hemorrágico aumentaron su presión arterial, volumen minuto, gasto cardíaco y contractilidad miocárdica en correlación directa con dosis progresivas de naloxone¹⁶⁰. Se ha reportado también efecto beneficioso logrado en un paciente con shock cardiogénico con el uso de naloxone¹⁵³.

XV. OBESIDAD

Por el momento resultan contradictorias las informaciones sobre el papel de la β END en la regulación de la ingesta. Según algunos, el sistema opioide endógeno sería el encargado de transmitir la sensación de saciedad, desarrollándose en la obesidad una tolerancia a los opioides endógenos, siendo necesaria una mayor ingesta para lograr la sensación de saciedad¹⁶¹. Otros no han podido demostrar ningún rol de la β END circulante en la regulación de la ingesta¹⁶². En ratas, el ayuno se asoció con disminución de la concentración de β END hipotalámica¹⁶³. En pacientes obesas hirsutas se ha encontrado un aumento de β END y β LPT plasmáticas que se correlaciona directamente con el aumento de peso¹⁶⁴.

XVI. INTOXICACION ALCOHOLICA

Algunos autores han reportado efectos beneficiosos con el uso de naloxone en la intoxicación y coma alcohólicos¹⁶⁵⁻¹⁶⁶⁻¹⁶⁷. Otros no han confirmado este resultado¹⁶⁸. El alcohol aumenta la MET-ENCEF plasmática que es un péptido que actúa fundamentalmente sobre los receptores μ . Trabajos experimentales demuestran que en SNC el alcohol y los opioides actúan deplecionando el mismo pool de calcio,

lo que apoyaría teóricamente el uso de antagonistas opioides en el alcoholismo¹⁶⁹.

XVII. ENDORFINAS EN EL RECÍEN NACIDO

La β END aumenta en la sangre materna durante el parto¹⁷⁰⁻¹⁷¹. En la circulación fetal del feto a término se ha encontrado aumento de β END y β LPT, demostrándose que la acidosis y la hipoxia son estímulo para aumentos aún mayores de estos péptidos¹⁷¹⁻¹⁷²⁻¹⁷³. Si esto juega algún papel en la depresión respiratoria del recién nacido, como parece demostrar algún trabajo experimental¹⁷⁴, todavía no está claro.

XVIII. COMENTARIO FINAL

Parece indudable que el rol fundamental del sistema encefalina-endorfina es el de la neurotransmisión, rol a través del cual tiene capacidad de influir en un sinnúmero de funciones homeostáticas en el organismo.

En el SNC las estructuras donde tendría mayor importancia serían el hipotálamo (como regulador neurohormonal), el sistema extrapiramidal, las estructuras relacionadas con la elaboración de la sensación dolorosa y los centros troncales vinculados al control vasomotor y respiratorio.

El efecto modulador sería ejercido también en el sistema nervioso periférico. Por otra parte, existen evidencias de que algunos de los péptidos de este sistema (β END) podrían actuar como hormonas locales y tal vez sistémicas.

Mucho queda aún por aclarar respecto a la fisiología de este sistema y más aún sobre su rol en diferentes patologías y las

probables utilidades terapéuticas que derivan de este conocimiento, siendo muy probable que parte de la información comentada en esta revisión sea modificada por futuras experiencias.

BIBLIOGRAFIA*

1. Pert, C. B.; Snyder, S. H.: Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science* 179: 1011, 1973.
2. Simon, E. J.; Hiller, J. M.; Edelman, I.: Stereospecific binding of the potent narcotic analgesic H3-etorphine to rat brain homogenate. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 70: 1947, 1973.
3. Hughes, J. T.; Smith, W.; Kosterlitz, H. W.; Fothergill, A.; Morgan, B. A.; Morris, H. R.: Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature* 258: 577, 1975.
4. Simantov, R.; Snyder, S. H.: Morphine like peptides in mammalian brain: isolation, structure elucidation and interaction with the opiate receptor. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 73: 2515, 1976.
5. Li, C. H.; Chung, D.: Isolation and structure of an unstriakontapeptide with opiate activity from camel pituitary gland. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 73: 1145, 1976.
6. Li, C. H.: Lipotropin, a new active peptide from pituitary glands. *Nature* 201: 924, 1964.

* Bibliografía normalizada

7. Ling, N.; Burgus, R.; Guillemin, R.: Isolation, primary structure and synthesis of alpha endorphin and γ endorphin two peptides of hypothalamic hypophysial origin with morphinomimetic activity. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 73: 3942, 1976.
8. Atweh, S. F.; Kuhar, M. J.: Autoradiographic localization of opiate receptors in rat brain. I spinal cord and lower medulla. *Brain Res.* 124: 53, 1977.
9. Atweh, S. F.; Kuhar, M. J.: Autoradiographic localization of opiate receptors in rats brain. II the telencephalon. *Brain Res.* 134: 393, 1977.
10. Pasternak, G. W.: Endogenous opioid systems in brain. *Am. J. Med.* 68: 157, 1980.
11. Kuhar, M. J.; Pert, C. B.; Snyder, S. H.: Regional distribution of opiate receptor binding in monkey and human brain. *Nature* 245: 447, 1973.
12. Pert, C. B.; Snowman, A. M.; Snyder, S. H.: Localization of opiate receptor binding in synaptic membranes of rat brain. *Brain Res.* 70: 184, 1974.
13. Martin, W. R.; Eades, C. G.; Thompson, J. A.; Huppler, R. E.; Gilbert, P. E.: The effects of morphine and nalorphine like drugs in the nondependent and morphine dependent chronic spinal dog. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 197: 517, 1976.
14. Lord, J. A. H.; Waterfield, A. A.; Hughes, J.; Kosterlitz, H. W.: Endogenous opioid peptides: multiple agonists and receptor. *Nature* 267: 495, 1977.
15. Snyder, S. H.; Goodman, R. R.: Multiple neurotransmitter receptors. *J. Neurochem.* 35: 5, 1980.
16. Nakanishi, S.; Taii, S.; Hirata, Y.; Matsukura, S.; Imura, H.; Numa, S.: A large product of cell-free translation of messenger RNA coding for corticotropin. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 73: 4319, 1976.
17. Mains, R. E.; Eipper, B. A.; Ling, N.: Common precursor to corticotropins and endorphins. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 74: 3014, 1977.
18. Simantov, R.; Kuhar, M. J.; Uhl, G. R.; Snyder, S. H.: Opioid peptic lukephalin: immunohistochemical mapping in rat central nervous systems. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 74: 2167, 1977.
19. Dupont, A.; Barden, N.; Cusan, L.; Merand, Y.; Labrie, F.; Vaudry, H.: β -endorphin and met-enkephalins: their distribution modulation by estrogens and haloperidol and rol in neuroendocrine control. *Fed. Proc.* 39: 2544, 1980.
20. Hughes, J.; Kosterlitz, H. W.; Smith, T. W.: The distribution of methionine-enkephalin and lencine-enkephalin in the brain and peripheral tissue. *Br. J. Pharmac.* 61: 639, 1977.
21. Cuello, A. C.: Endogenous opioid peptides in neurons of the human brain. *Lancet* 2: 291, 1978.
22. Bloom, F.; Battemberg, E.; Rossier, J.; Ling, N.; Leppalouto, J.; Vargo, T. M.; Guillemin, R.: Endorphins are located in the intermediate and anterior lobes of the pituitary gland, not in the neurohypophysis. *Life Sci.* 20: 43, 1977.
23. Watson, S. J.; Akil, H.; Richard, C. W.; Barchas, J. D.: Evidence for two separate opiate peptide neuronal sys-

GENTAMINA

INYECTABLE GENTAMICINA (como sulfato)

**LA EXPERIENCIA ACUMULADA
RESPALDA LA SEGURIDAD DE SU PRESCRIPCION**

1 actividad bactericida de amplio espectro contra los "patógenos problemas".

2 seguridad comprobada en la clínica.

3 extraordinarios resultados en un extenso campo de indicaciones.

gentamicina con
garantía Schering



NIÑOS

**20 mg
40 mg**

ADULTOS

**60 mg
80 mg**

**INFECCIONES
URINARIAS**

160 mg

**GONORREA
AGUDA**

280 mg



**DOSIS
MÚLTIPLES**

**400 mg
ECONOMIA!**



ESSEX (ARGENTINA) S.A.I.C.
Representantes de
SCHERING CORPORATION U.S.A.
Kenilworth, New Jersey



- tems. *Nature* 275: 226, 1978.
24. Osamura, R. Y.; Watanabe, K.; Nakai, Y.; Imura, H.: Adrenocorticotrophic hormone cells and immunoreactive β -endorphin cells in the human pituitary gland. *Am. J. Pathol.* 99: 105, 1980.
 25. Clement Jones, V.; Lowry, P. J.; Rees, L. H.; Besser, G. M.: Met-enkephalin circulates in human plasma. *Nature* 283: 295, 1980.
 26. Ryder, S. W.; Eng, J.: Radioimmunoassay of leucine-enkephalin like substance in human and canine plasma. *J. Clin. End. Metab.* 52: 367, 1981.
 27. Polak, J.; Sullivan, S. N.; Bloom, S. R.; Facer, P.; Pearse, A. G. E.: Enkephalin-like immunoreactivity in the human gastrointestinal tract. *Lancet* 1: 972, 1977.
 28. Lundberg, J. H.; Hokfelt, T.; Kewenter, J.; Petterson, G.; Ahlman, H.; Edin, A.; Dahlström, A.; Nilsson, G.; Terenius, L.; Uvnas-Wallensten, K.; Said, D.: Substance P VIP and enkephalin-like immunoreactivity in the human vagus nerve. *Gastroenterology* 77: 468, 1979.
 29. Yoshimasat, T.; Nakao, K.; Ohtsuki, H.; Li, S.; Imura, H.: Methionine enkephalin and leucine-enkephalin in human sympathoadrenal system and pheochromocytoma. *J. Clin. Invest.* 69: 643, 1982.
 30. Livett, B. G.; Dean, D. M.; Whelan, L. G.; Underfriend, S.; Rossier, J.: Co-release of enkephalin and catecholamines from cultured adrenal chromaffin cells. *Nature* 289: 317, 1981.
 31. Lewis, R. V.; Stern, A. S.; Kimura, S.; Rossier, J.; Stein, S.; Underfriend, S.: An about 50.000 dalton rotein in adrenal medulla: a common precursor of (met) and (leu) enkephalin. *Science* 208: 1459, 1980.
 32. Sullivan, S. N.; Bloom, S. R.; Polak, J. M.: Enkephalin in peripheral neuroendocrine tumors. *Lancet* 1: 986, 1978.
 33. Pullan, P. T.; Clevent-Jones, V.; Corder, R.; Lowry, P. J.; Rees, G. M.; Rees, L. H.; Besserg, M.; Macedo, M. M.; Galvao-Teles, A.: Ectopic production of methionine enkephalin and beta-endorphin. *Br. Med. J.* 280: 758, 1980.
 34. Jeffcoate, W. J.; Rees, L.; Mc Loughlin, L.; Ratter, S.; Hope, J.; Lowry, P. J.; Besser, G. M.: β -endorphin in human cerebrospinal fluid. *Lancet* 2: 119, 1978.
 35. Nakao, K.; Nakai, Y.; Oki, S.; Matsubara, S.; Konishi, T.; Nishitani, H.; Imura, H.: Immunoreactive β -endorphin in human cerebrospinal fluid. *J. Clin. End. Met.* 50: 230, 1980.
 36. Nakao, K.; Oki, S.; Tanaka, I.; Horii, K.; Nakai, Y.; Forui, T.; Fukushima, M.; Kuwayama, A.; Kageyama, N.: Immunoreactive β -endorphin and adrenocorticotropin in human cerebrospinal fluid. *J. Clin. Invest.* 66: 1383, 1980.
 37. Nakao, K.; Nakai, Y.; Oki, S.; Horii, K.; Imura, H.: Presence of immunoreactive β -endorphin in normal human plasma. *J. Clin. Invest.* 62: 1395, 1978.
 38. Wardlaw, S. L.; Frantz, A. G.: Measurement of β -endorphin in human plasma. *J. Clin. End. Met.* 48: 176, 1979.

39. Wiedemann, E.; Saito, T.; Linfoot, J. A.; Li, Ch.: Specific radioimmunoassay of human β -endorphin in unextracted plasma. *J. Clin. End. Met.* 49: 478, 1979.
40. Yamaguchi, H.; Liotta, A. S.; Krieger, D. T.: Simultaneous determination of human plasma immunoreactive β -lipotropin, γ -lipotropin and β -endorphin using immune affinity chromatography. *J. Clin. End. Met.* 51: 1002, 1980.
41. Bruni, J. F.; Watkins, W. B.; Yen, S. S. C.: β -endorphin in the human pancreas. *J. Clin. End. Met.* 49: 649, 1979.
42. Sharp, B.; Pekary, E.: β -endorphin₆₁₋₉₁ and other β -endorphin immunoreactive peptides in human semen. *J. Clin. End. Met.* 52: 586, 1981.
43. Quigley, M. E.; Sheehan, K. L.; Casper, R. F.; Yen, S. S. C.: Evidence for increased dopaminergic and opioid activity in patients with hypothalamic hypogonadotropic amenorrhea. *J. Clin. End. Metab.* 50: 949, 1980.
44. Bortz, W. M.; Angwin, P.; Meeford, I. N.; Boarder, M. R.; Noyce, N.; Barchas, J. D.: Catecholamines, dopamine and endorphin levels during extreme exercise. *N. Eng. J. Med.* 305: 466, 1981.
45. Carr, D. B.; Bullen, B. A.; Skrinar, G. S.; Arnold, M. A.; Rosenblatt, M.; Beitins, I. Z.; Martin, J. B.; McArthur, J. W.: Physical conditioning facilitates the exercise-induced secretion of beta endorphin and beta-lipotropin in women. *N. Engl. J. Med.* 305: 560, 1981.
46. Malfroy, B.; Swets, J. P.; Guyon, A.; Roques, B. P.; Schwartz, J. C.: High affinity enkephalin degrading peptidase in brain is increased after morphine. *Nature* 276: 523, 1978.
47. Snyder, S. H.: Brain peptides as neurotransmitters. *Science* 209: 976, 1980.
48. Bertagna, X. Y.; Stone, W. J.; Nicholson, W. E.; Mount, C. D.; Orth, D. N.: Simultaneous assay of immunoreactive β -lipotropin, γ -lipotropin and β -endorphin in plasma of normal human subject patients with ACTH/lipotropin hypersecretory syndromes, and patients undergoing chronic hemodialysis. *Clin. Invest.* 67: 124, 1981.
49. Hill, R. G.; Pepper, C. M.; Mitchell, J. F.: Depression of receptive and other neurones in the brain by iontophoretically applied met-enkephalin. *Nature* 262: 604, 1976.
50. North R. A.; Williams, J. T.: Enkephalin inhibits firing of myenteric neurones. *Nature* 264: 460, 1976.
51. Zieglansberger, W.; Bayer, L. H.: The mechanism of inhibition of neuronal activity by opiates in the spinal cord of cat. *Brain Res.* 115: 111, 1976.
52. Guerrero Muñoz, F.; Guerrero M.; Way, L.; Li, C. H.: Effect of β -endorphin on calcium uptake in the brain. *Science* 206: 89, 1979.
53. Davies, J.; Dray, A.: Effects of enkephalin and morphine on renshaw cell in feline spinal cord. *Nature* 262: 603, 1976.
54. Sharma, S. K.; Nirenberg, M.; Klee, W. A.: Morphine receptors as regulators of adenylate cyclase activity.

- Proc. Natl. Acad. Sci. USA 72: 590, 1975.
55. Klee, W. A.; Nirenberg, M.: Mode of action of endogenous opiate peptides. *Nature* 263: 609, 1976.
 56. Sharma, S. K.; Klee, W. A.; Nirenberg, M.: Opiate-dependent modulation of adenylate cyclase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 74: 3365, 1977.
 57. Sawynok, J.; Pinsky, C.; Labella, F. S.: Minireview on the specificity of naloxone as an opiate antagonist. *Life Sci.* 25: 1621, 1979.
 58. Holaday, J. W.; Tseng, L. F.; Loh, H. M.; Li, Ch.: Thyrotropin-releasing hormone antagonized β -endorphin hypothermic and catalepsy. *Life Sci.* 22: 1537, 1978.
 59. Faden, A. I.; Jacobs, T. P.; Holaday, J. W.: Thyrotropin-releasing hormone improves neurologic recovery after spinal trauma in cats. *N. Engl. J. Med.* 305: 1063, 1981.
 60. Holaday, J. W.; D'Amato, R. J.; Faden, A. I.: Thyrotropin-releasing hormone improves cardiovascular function in experimental endotoxic and hemorrhagic shock. *Science* 213: 216, 1981.
 61. Belluzzi, J. D.; Grant, N.; Garsky, V.; Sarantakis, D.; Wise, C. D.; Stein, L.: Analgesia induced in vivo by central administration of enkephalin in rat. *Nature* 260: 625, 1976.
 62. Oyama, T.; Jin, T.; Yamaya, R.; Ling, N.; Guillemin, R.: Profound analgesic effects of β -endorphin in man. *Lancet* 1: 122, 1980.
 63. Akil, H.; Richardson, D. E.; Barchas, J. D.; Li, C. H.: Appearance of beta-endorphin like immunoreactivity in human ventricular cerebrospinal fluid upon analgesic electrical stimulation. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 75: 5170, 1978.
 64. Akil, H.; Richardson, D. E.; Hughes, J.; Barchas, J. D.: Enkephalin-like material elevated in ventricular cerebrospinal fluid of pain patients after analgesic focal stimulation. *Science* 201: 463, 1978.
 65. Hosobuchi, Y.; Rossier, J.; Bloom, F. E.; Guillemin, R.: Stimulation of human periaqueductal gray for pain relief increases immunoreactive β -endorphin in ventricular fluid. *Science* 203: 279, 1979.
 66. Pomeranz, B.; Chiu, D.: Naloxone blockade of acupuncture analgesia: endorphin implicated. *Life Sci.* 19: 1757, 1976.
 67. Sjolund, B.; Terenius, L.; Eriksson, M.: Increased cerebrospinal fluid levels of endorphins after electroacupuncture. *Acta Physiol. Scand.* 100: 382, 1977.
 68. Clement-Jones, V.; Tomlin, S.; Rees, L. H.; McLoughlin, L.; Besser, G. M.; Wen, H. L.: Increased β -endorphin but not met-enkephalin levels in human cerebrospinal fluid after acupuncture for recurrent pain. *Lancet* 2: 946, 1980.
 69. Clement-Jones, V.; McLoughlin, L.; Lowry, P. J.; Besser, G. M.; Rees, L. H.; Wen, H. L.: Acupuncture in heroine addicts: changes in met-enkephalin and β -endorphin in blood and cerebrospinal fluid. *Lancet* 2: 380, 1979.
 70. Levine, J. D.; Gordon, N. C.; Fields, H. L.: The mechanism of placebo analgesia. *Lancet* 2: 654, 1978.
 71. Morley, J. E.: The endocrinology

- of the opiates and opioid peptides. *Metabolism* 30: 195, 1981.
72. Vale, W.; Rivier, C.; Yang, L.; Minnick, S.; Guillemin, R.: Effects of purified hypothalamic corticotrophin-releasing factor and other substances on the secretion of adrenocorticotrophin and β -endorphin-like immunoreactivities in vitro. *Endocrinology* 103: 1910, 1978.
73. Levin, E. R.; Sharp, B.; Meyer, N. N. V.; Carlson, H. E.: Morphine and naloxone: effects on β -endorphin immunoreactivity in canine plasma and secretions from rat pituitaries. *Endocrinology* 109: 146, 1981.
74. Wardlaw, S. L.; Wehrenberg, W. B.; Ferin, M.; Carmel, P. W.; Frantz, A. G.: High levels of β -endorphin in hypophyseal portal blood. *Endocrinology* 106: 1323, 1980.
75. Dupont, A.; Cusan, L.; Garon, M.; Labrie, F.; Li, C. H.: β -endorphin: stimulation of growth hormone release in vivo. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 74: 358, 1977.
76. Bruni, J. F.; VanGuqt, D.; Marshall, S.; Meites, J.: Effects of naloxone, morphine and methionine enkephalin on serum prolactin, luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, thyroid stimulating hormone and growth hormone. *Life Sci.* 21: 461, 1977.
77. Chiara, K.; Arimura, A.; Coy, D. H.; Schally, A. V.: Studies on the interaction of endorphins, substance P, and endogenous somatostatin in growth hormone and prolactin release in rats. *Endocrinology* 102: 281, 1978.
78. VanGugt, D. A.; Sylvester, P. W.; Aylsworth, C. F.; Meites, J.: Comparison of acute effects of dynorphin and β -endorphin in prolactin release in the rat. *Endocrinology* 108: 2017, 1981.
79. Rivier, C.; Vale, W.; Ling, N.; Brown, M.; Guillemin, R.: Stimulation in vivo of the secretion of prolactin and growth hormone by β -endorphin. *Endocrinology* 100: 238, 1977.
80. Reid, R. L.; Hoff, J. D.; Yen, S. S. C.; Li, C. H.: Effects of exogenous β -endorphin on pituitary hormone secretion and its disappearance rate in normal human subjects. *J. Clin. End. Met.* 52: 1179, 1980.
81. Stubbs, W. A.; Jones, A.; Edwards, C. R. W.; Delitala, G.; Jeffcoate, W. J.; Ratter, S. J.; Besser, G. M.; Bloom, S. R.; Albert, K. G. M. M.: Hormonal and metabolic responses to an enkephalin analogue in normal man. *Lancet* 2: 1225, 1978.
82. Demura, R.; Suda, T.; Wakabayashi, I.; Yoshimura, N.; Jibiki, K.; Odagiri, E.; Demura, H.; Shizume, K.: Plasma pituitary hormone responses to the synthetic enkephalin analog (FK-33824) in normal subjects and patients with pituitary diseases. *J. Clin. End. Met.* 52: 263, 1981.
83. Von Graffenried, B.; Del Pozo, E.; Roubicek, J.; Krebs, E.; Burmeister, P.; Kerp, L.: Effects of the synthetic enkephalin analogue FK33824 in man. *Nature* 272: 729, 1978.
84. Martin, J. B.; Tolis, G.; Woods, I.; Guyda, H.: Failure of naloxone to influence physiological growth hormone and prolactin secretion. *Brain Res.* 168: 210, 1979.
85. Morley, J. E.; Baranetsky, N. G.; Wingert, T. D.; Carlson, H. E.; Hers-

- Lightman, J. M.; Melmed, S.; Levin, S. R.; Jamison, K. R.; Weitzman, R.; Chang, R. J.; Varner, A. A.: Endocrine effects of naloxone. Induced opiate receptor blockade. *J. Clin. End. Metab.* 50: 251, 1980.
86. Tolis, G.; Hickey, J.; Guyda, H.: Effects of morphine on serum growth hormone, cortisol, prolactin and thyroid stimulating hormone in man. *J. Clin. End. Metab.* 41: 797, 1975.
87. Gold, M. S.; Redmond, D. E.; Donabedian, R. K.: Prolactin secretion, a measurable central effect of opiate-receptor antagonists. *Lancet* 1: 323, 1978.
88. Deyo, S. N.; Swift, R. M.; Miller, R. J.: Morphine and endorphins modulate dopamine turnover in rat median eminence. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 76: 3006, 1979.
89. Van Loon, G. R.; Ho, D.; Kim, C. L.: β -endorphin induce decrease in hypothalamic dopamine turnover. *Endocrinology* 106: 1469, 1980.
90. Del Pozo, E.; Martin-Pérez, J.; Stadelmann, A.; Girard, J.; Bronnel, J.: Inhibitory action of a met-enkephalin on ACTH release in man. *J. Clin. Invest.* 65: 1531, 1980.
91. Volavka, J.; Cho, D.; Mallya, A.; Bauman, J.: Naloxone increases ACTH and cortisol levels in man. *N. Engl. J. Med.* 300: 1056, 1979.
92. Krulich, L.; Giachetti, A.; Marchlenskako, A.; Hefco, E.; Jameson, H. E.: On the role of the central noradrenergic and dopaminergic systems in the regulation of TSH secretion in the rat. *Endocrinology* 100: 496, 1977.
93. Cicero, T. J.; Schainker, B. A.; Meyer, E. R.: Endogenous opioids participate in the regulation of the hypothalamic-pituitary-luteinizing hormone axis and testosterone's negative feed back control of luteinizing hormone. *Endocrinology* 104: 1286, 1979.
94. Cicero, T. J.: Effects of exogenous and endogenous opiates on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in the male. *Fed. Proc.* 39: 2551, 1980.
95. Ropert, J. F.; Quigley, M. E.; Yen, S. S. C.: Endogenous opiates modulate pulsatile luteinizing hormone release in humans. *J. Clin. End. Metab.* 52: 583, 1981.
96. Weitzman, R. E.; Fisher, D. A.; Minnick, S.; Ling, N.; Guillemin, R.: β -endorphin stimulates secretion of arginine vasopressin in vivo. *Endocrinology* 101: 1643, 1977.
97. Iversen, L. L.; Iversen, S. D.; Bloom, F. E.: Opiate receptors influence vasopressin release from nerve terminals in rat neurohypophysis. *Nature* 284: 350, 1980.
98. Huidobro-Toro, J. P.; Huidobro, F.; Croxatto, R.: Effects of β -endorphin and D-alanine² enkephalinamide on urine production and urinary electrolytes in the rat. *Life Sci.* 24: 697, 1979.
99. Moses, A. M.; Miller, M.; Streeton, D. H. P.: Pathophysiologic and pharmacologic alterations in the release and action of ADH. *Metabolism* 25: 697, 1976.
100. Lightman, S. L.; Forsling, M. L.: Evidence for endogenous opioid control of vasopressin release in man. *J. Clin. End. Metab.* 50: 569, 1980.

101. Miller, M.: Role of endogenous opioids in neurohypophysial function of man. *J. Clin. End. Metab.* 50: 1016, 1980.
102. Lightman, S. L.; Langdon, N.; Forsling, M. L.: Effects of the opiate antagonist naloxone and the enkephalin analog DAMME on the vasopressin response to a hypertonic stimulus in man. *J. Clin. End. Metab.* 51: 1447, 1980.
103. Reid, R. L.; Yen, S. S. C.; Artman, H.; Fisher, D. A.: Effects of synthetic β -endorphin on release of neurohypophysial hormones. *Lancet* 2: 1169, 1981.
104. Rossier, J.; Battenberg, E.; Pittman, Q.; Bayon, A.; Koda, L.; Miller, R.; Guillemin, R.; Bloom, F.: Hypothalamic enkephalin neurones may regulate the neurohypophysis. *Nature* 277: 653, 1979.
105. Van Loon, G. R.; De Souza, E. B.: Effects of β -endorphin on brain serotonin metabolism. *Life Sci.* 23: 971, 1978.
106. Bertagna, X.; Luton, J. P.; Binoux, M.; Bricaire, H.; Girard, F.: Characterization of lipotropin-, corticotropin-, and β -endorphin-immunoreactive materials secreted in vitro by a human pituitary adenoma responsible for a case of Nelson's syndrome. *J. Clin. End. Metab.* 49: 527, 1979.
107. Shibasaki, T.; Masui, H.; Sato, G.; Ling, N.; Guillemin, R.: Secretion pattern of pro-opiomelanocortin-derived peptides by a pituitary adenoma from a patient with Cushing's disease. *J. Clin. End. Metab.* 52: 350, 1981.
108. Suda, T.; Abe, Y.; Demura, H.; Demura, R.; Shizume, K.; Tamahashi, N.; Sasano, N.: ACTH, β -LPH and β -endorphin in pituitary adenomas of the patients with Cushing's disease: activation of β -LPH conversion to β -endorphin. *J. Clin. End. Metab.* 49: 475, 1979.
109. Reid, R. L.; Yen, S. S. C.: β -endorphin stimulates the secretion of insulin and glucagon in humans. *J. Clin. End. Metab.* 52: 592, 1981.
110. Kanter, R. A.; Ensinnck, J. W.; Fujimoto, W. Y.: Disparate effects of enkephalin and morphine upon insulin and glucagon secretion by islet cell cultures. *Diabetes* 29: 84, 1980.
111. Ipp, E.; Dobbs, R.; Unger, R. H.: Morphine and β -endorphin influence the secretion of the endocrine pancreas. *Nature* 276: 190, 1978.
112. Leslie, R. D. G.; Pyke, D. A.; Stubbs, W. A.: Sensitivity to enkephalin as a cause of non-insulin dependent diabetes. *Lancet* 1: 341, 1979.
113. Koob, G. F.; Bloom, F. E.: Behavioral effects of neuropeptides: endorphins and vasopressin. *Ann. Rev. Physiol.* 44: 571, 1982.
114. Bloom, F.; Segal, D.; Ling, N.; Guillemin, R.: Endorphins: profound behavioral effects in rats suggest new etiological factors in mental illness. *Science* 194: 630, 1976.
115. Domschke, W.; Dickschas, A.; Mitznegg, P.: C. S. F. β -endorphin in schizophrenia. *Lancet* 1: 1024, 1979.
116. Wied, D.; Bohus, B.; Van Ree, J. M.; Kovaks, G. L.; Greven, H. M.: Neuroleptic-like activity of (des-Tyr¹)- γ -endorphin in rats. *Lancet* 1: 1046, 1978.

117. Verhoeven, W. M. A.; Van Praag, H. M.; Botter, P. A.; Sunier, A.; Van Ree, J. M.; de Wied, D.: (Des-Tyr¹)- γ -endorphin in schizophrenia. *Lancet* 1: 1046, 1978.
118. Van Ree, J. M.; Wied, D. de, Verhoeven, W. M. A.; Van Praag, H. M.: Antipsychotic effect of γ -type endorphins in schizophrenia. *Lancet* 2: 1363, 1980.
119. Jorgensen, A.; Fog, S.; Veilis, B.: Synthetic enkephalin analogue in treatment of schizophrenia. *Lancet* 1: 935, 1979.
120. Kimball, C. D.; Houck, J. C.: Plasma ethanol, endorphin, and glucose experiment. *Lancet* 1: 212, 1981.
121. Lehmann, H.; Vasavan, N.; Kline, N. S.: β -endorphin and naloxone in psychiatric patients: clinical and biological effects. *Am. J. Psychiatry* 136: 762, 1979.
122. Horrobin, D. F.: Schizophrenia: reconciliation of the dopamine, prostaglandin, and opioid concepts and the role of the pineal. *Lancet* 1: 529, 1979.
123. Orwoll, E. S.; Kendall, J. W.: β -endorphin and adrenocorticotropin in extrapituitary sites: gastrointestinal tract. *Endocrinology* 107: 438, 1980.
124. Ambinder, R. F.; Schuster, M. M.: Endorphins: new gut peptides with a familiar face. *Gastroenterology* 77: 1132, 1979.
125. Konturek, S. J.: Opiates and the gastrointestinal tract. *Am. J. Gastroenterol.* 74: 285, 1980.
126. Uddman, R.; Alumets, J.; Hakanson, R.; Sundler, F.; Wallis, B.: peptidergic (enkephalin) innervation of the mammalian esophagus. *Gastroenterology* 78: 732, 1980.
127. Rattan, S.; Goyal, R. K.: Effect of morphine and endogenous opiates on the opossum lower esophageal sphincter. *Gastroenterology* 78: 1241, 1980.
128. Silbiger, M. L.; Donner, M. W.: Morphine in the evaluation of gastrointestinal disease. *Radiology* 90: 1086, 1968.
129. Edin, R.; Lundberg, J.; Terenius, L.; Dahlstrom, A.; Hokfelt, T.; Kewenter, J.; Ahlman, H.: Evidence for vagal enkephalinergic neural control of the feline pylorus and stomach. *Gastroenterology* 78: 492, 1980.
130. Rinaldo, J. A.; Orinion, E. A.; Simpelo, R. V.; Check, F. E.; Beaugeraro, W.: Differential response of longitudinal and circular muscles of intact canine colon to morphine and bethanechol. *Gastroenterology* 60: 438, 1971.
131. Sun, E. A.; Snape, W. J.; Cohen, S.; Renny, A.: The role of opiate receptors and cholinergic neurons in the gastrocolonic response. *Gastroenterology* 82: 689, 1982.
132. Garret, J. M.; Savr, W. G.; Moertel, C. G.: Colonic motility in ulcerative colitis after opiate administration. *Gastroenterology* 53: 93, 1967.
133. Davis, W. G.; Tormey, W. P.; Delaney, P. V.: Enkephalins in large malignancy and in acute appendicitis. *Gut* 20: 865, 1979.
134. Economou, G.; Ward-McQuaid, J. W.: A cross-over comparison of the effect of morphine, pethidine, pentazocine, and phenazocine on biliary pressure. *Gut* 12: 218, 1971.
135. Burks, T. F.: Mediation by 5 hydro-

Deprenon®

en la depresión de cualquier origen

rápido y energético
sin efectos colaterales
sin dietas especiales
sin incompatibilidades
de fácil manejo
posología sencilla



Administración y dosis:

4 cápsulas por día
distribuidas en dos tomas.
Una vez conseguida la
eutimia, 1-2 cápsulas diarias
como dosis de sostén.

Fórmula:

Cada cápsula contiene:
d-fenilalanina, 50 mg.

Presentación:

Cápsulas: Envases con 40 cápsulas.
Inyectable: Envases con 5 ampollas.

No requiere receta archivada



Laboatocios Promeco S.A.

Av. del Libertador 7208 - Tel. 70-4191 - Buenos Aires



- xytryptamine of morphine stimulant actions in dog intestine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 185: 530, 1973.
136. Konturek, S. J.; Tasler, J.; Cieszkowski, M.; Mikos, E.; Coy, D. H.; Schally, A. V.: Comparison of methionine-enkephalin and morphine in the stimulation of gastric acid secretion in the dog. *Gastroenterology* 78: 294, 1980.
 137. Rozé, C.; Dubrasquet, M.; Chariot, J.; Vaille, C.: Central inhibition of basal pancreatic and gastric secretions by β -endorphin in rats. *Gastroenterology* 79: 659, 1980.
 138. Konturek, S. J.; Tasler, J.; Cieszkowski, M.; Jaworek, J.; Coy, D. H.; Schally, A. V.: Inhibition of pancreatic secretion by enkephalin and morphine in dogs. *Gastroenterology* 74: 851, 1978.
 139. Dobbins, J.; Racusen, L.; Binder, H. J.; Leo, L.: Effect of D-alanine methionine enkephalin amide on ion transport in rabbit ileum. *J. Clin. End. Metab.* 66: 19, 1980.
 140. Loh, H. H.; Brase, D. A.; Sampath-Khanna, S.; Mar, J. B.; Way, E. L.; Li, C. H.: β -endorphin in vitro inhibition of striatal dopamine release. *Nature* 264: 567, 1976.
 141. Diamond, B. I.; Borison, R. L.: Enkephalins and nigrostriatal function. *Neurology* 28: 1085, 1978.
 142. Conference at the Clinical Center, Bethesda, 1978. Basic and clinical studies of endorphins. *Ann. Int. Med.* 91: 238, 1979.
 143. Lemaire, I.; Tseng, R.; Lemaire, S.: Systemic administration of β -endorphin: potent hypotensive effect involving a serotonergic pathway. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 75: 6240, 1978.
 144. Van Loon, G. R.; Appel, N. M.; Ho, D.: β -endorphin induced stimulation of central sympathetic outflow: β -endorphin increases plasma concentrations of epinephrine norepinephrine and dopamine in rats. *Endocrinology* 109: 46, 1981.
 145. Schaz, K.; Stock, G.; Simon, W.; Schlor, K. H.; Unger, T. H.; Rockhold, R.; Ganten, D.: Enkephalin effects and blood pressure, heart rate and baroreceptor reflex. *Hypertension* 2: 395, 1980.
 146. Yukimura, T.; Stock, G.; Stumpf, H.; Unger, T.; Ganten, D.: Effects of (D-ALA²). Methionine-enkephalin on blood pressure, heart rate, and baroreceptor reflex sensitivity in conscious cats. *Hypertension* 3: 528, 1981.
 147. Rockhold, R. W.; Crofton, J. T.; Share, L.: Vasopressin release does not contribute to pressor action of enkephalin in SHR. *Hypertension* 3: 143.
 143. Di Giulio, A. M.; Yang, H. Y. T.; Fratta, W.; Costa E.: Decreased content of immunoreactive enkephaline-like peptide in peripheral tissues of spontaneously hypertensive rats. *Nature* 278: 646, 1979.
 149. Szylagyi, J. E.; Ferrario, C. M.: Central opiate system modulation of the area postrema pressor pathway. *Hypertension* 3: 313, 1981.
 150. Rubin, P.; Blaschke, T. F.; Guilleminault, C.: Effect of naloxone, a specific opioid inhibitor, on blood pressure fall during sleep. *Circulation* 63: 117, 1981.
 151. Kunos, G.; Farsang, C.; Ramirez-

- González, M. D.: β -endorphin possible involvement in the antihypertensive effect of central receptor activation. *Science* 211: 82, 1981.
152. Pettibone, D. J.; Mueller, G. P. α -adrenergic stimulation by clonidine increases endorphin in rats. *Endocrinology* 109: 798, 1981.
 153. Holaday, J. W.; Faden, A. I.: Naloxone reversal of endotoxin hypotension suggests role of endorphins in shock. *Nature* 275: 450, 1978.
 154. Tiengo, M.: Naloxone in irreversible shock. *Lancet* 2: 690, 1980.
 155. Wright, D. J. M.; Phillips, M.; Weller, M. P. I.: Naloxone in shock. *Lancet* 2: 1361, 1980.
 156. Peters, W. P.; Friedman, P. A.; Johnson, M. W.; Mitch, W. E.: Pressor effect of naloxone in septic shock. *Lancet* 1: 529, 1981.
 157. Dirksen, R.; Wood, G. J.; Nijhuis, G. M. M.: Mechanism of naloxone therapy in the treatment of shock: a hypothesis. *Lancet* 1: 607, 1981.
 158. Simantov, R.: Glucocorticoids inhibit endorphin synthesis by pituitary cells. *Nature* 280: 684, 1979.
 159. Kalin, H. N.; Risch, S. C.; Cohen, R. M.; Insel, T.; Murphy, D. L.: Dexamethasone fails to suppress β -endorphin plasma concentrations in human and Rhesus monkeys. *Science* 209: 827, 1980.
 160. Gurll, N. J.; Vargish, T.; Reynolds, D. G.; Lechner, R. B.: Opiate receptors and endorphins in the pathophysiology of hemorrhagic shock. *Surgery* 89: 364, 1981.
 161. Mc Cloy, J.; Mc Cloy, R. F.: Enkephalins, hunger and obesity. *Lancet* 2: 156, 1979.
 162. Wallace, M.; Fraser, C. D.; Clements, J. A.; Funder, J. W.: Naloxone, adrenalectomy and steroid replacement: in food intake. *Endocrinology* 108: 189, 1981.
 163. Gambert, S. R.; Garthwaite, T. L.; Pontzer, L. H.; Hagen, T. C.: Fast-ing associated with decrease in hypothalamic β -endorphin. *Science* 210: 1271, 1980.
 164. Givens, J. R.; Wiedemann, E.; Andersen, R. N.; Kitabchi, A. E.: β -endorphin and β -lipotropin plasma levels in hirsute women: correlation with body weight. *J. Clin. End. Metab.* 50: 975, 1980.
 165. Jeffcoate, W. J.; Herbert, M.; Cullen, M. H.; Hastings, A. G.; Walder, C. P.: Prevention of effects of alcohol intoxication by naloxone. *Lancet* 2: 1157, 1979.
 166. Jefferys, D. B.; Flanagan, R. J.; Volans, G. N.: Reversal of ethanol induced coma with naloxone. *Lancet* 1: 308, 1980.
 167. Kimball, C. D.; Huang, S. M.; Torget, C. E.; Houck, J. C.: Plasma ethanol, endorphin, and glucose experiment. *Lancet* 2: 418, 1980.
 168. Catley, D. M.; Lehane, J. R.; Jones, J. G.: Failure of naloxone to reverse alcohol intoxication. *Lancet* 1: 1263, 1981.
 169. Ross, D. H.: Selective action of alcohols on cerebral calcium levels. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 273: 280, 1976.
 170. Fletcher, J. E.; Thomas, T. A.; Hill, R. G.: β -endorphin and parturition. *Lancet* 1: 310, 1980.
 171. Goland, R. S.; Wardlaw, S. L.; Stark, R. I.; Frantz, A. G.: Human plasma



- β -endorphin during pregnancy, labor, and delivery. *J. Clin. End. Metab.* 52: 74, 1981.
172. Wardlaw, S. L.; Stark, R. I.; Baxi, L.; Frantz, A. G.: Plasma β -endorphin and β -lipotropin in the human fetus at delivery: correlation with arterial pH and pO₂. *J. Clin. End. Metab.* 79: 888, 1979.
173. Wardlaw, S. L.; Stark, R. I.; Daniel, S.; Frantz, A. G.: Effects of hypoxia on β -endorphin and β -lipotropin release in fetal, newborn, and maternal sheep. *Endocrinology* 108: 1710, 1981.
174. Chernick, V.; Madansky, D.; Lawson, E.: Naloxone decreases the duration of primary apnea with neonatal asphyxia. *Ped. Res.* 14: 357, 1980.

Asasantin[®]

El antiagregante
plaquetario antitrombótico...



...con la formulación galénica exacta
que asegura el éxito
terapéutico (Estudio P.A.R.I.S.).



UTILIDAD DE LA RESPUESTA DE TIROTROFINA HIPOFISARIA AL FACTOR LIBERADOR DE TIROTROFINA EN EL SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON CANCER TIROIDEO DIFERENCIADO

Dres. León Litwak*, Victoria Goldberg*, Raúl Gutman*, Héctor Marchitelli**

RESUMEN

El criterio oncológico del tratamiento médico en la Ca.T hormonodependiente mediante administración de hormona tiroidea, se basa en lograr la inhibición de la secreción de la TSH.

Quince pacientes tiroidectomizados por Ca.T diferenciados (3 mixtos, 4 papilíferos, 8 foliculares) tratados con $1,37 \pm 0,37 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ de T3 (r: 90-120) durante $20 \pm 15,1$ meses (r: 3-60) fueron sometidos a un test de TRH (200 μgr I/V). El 28% de los Ca.T tenían TSH basales $\leq 1,25 \mu\text{U}/\text{ml}$ (no registrable para nuestro método) y el 78% valores de TSH (VM) por debajo del límite inferior de los CN, pero solamente el 19% presentó una inhibición satisfactoria.

Nuestros hallazgos indican que el tratamiento sustitutivo basado en criterios de dosis absoluta, dosis/kg/día o concentración de T3 circulante, no aseguran la inhibición de los niveles basales de TSH. Sugieren asimismo, que la inhibición central de secreción de TSH es altamente variable en distintos pacientes, siendo necesario emplear el estímulo con TRH para evaluar el grado de supresión de TSH obtenido.

La administración de hormona tiroidea (HT) luego de la tiroidectomía total por cáncer diferenciado tiroideo (Ca.T) cumple, además de la función sustitutiva hormonal, el objetivo de suprimir la secreción de tirotrófina hipofisaria (TSH), hecho que cobra importancia si se admite su influencia sobre el crecimiento tumoral.¹

Para la elección de la dosis de hormona tiroidea a administrarse se han utilizado diversos criterios. Ellos van desde establecer una dosis arbitraria fija², hasta relacionar la misma al peso corporal (dosis/kg/día)³, o bien tomar como criterio para la dosificación la obtención de una concentración plasmática determinada. En todos los casos el objetivo es alcanzar una dosis que logre la inhibición total de TSH sérica sin provocar efectos indeseables⁴⁻⁵.

En el presente trabajo se investigó el grado de inhibición de TSH en un grupo de pacientes con Ca.T durante la administración de HT. Nuestros resultados demuestran que:

- No es posible preestablecer una sistemática uniforme de sustitución hormonal basada en los criterios de dosificación anteriormente mencionados.
- La dosis de HT que asegure una adecuada supresión de TSH endógena es variable y deberá buscársela individualmente en cada paciente, utilizando a tal fin el test de estímulo para la liberación de TSH con factor liberador de tirotrófina (TRH) en forma rutinaria.

MATERIALES Y METODOS

Se estudiaron 15 pacientes entre 16 y 6 años de edad (4 de sexo masculino) co

* Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear.

** Servicio de Cirugía General.

tiroidectomía total por Ca.T diferenciado (3 carcinomas mixtos, 4 papilíferos y 8 foliculares) sometidos posteriormente a terapéutica sustitutiva con HT durante un lapso de 20 ± 15.1 meses (r: 3-60 meses). Se utilizó levotiroxina en 3 pacientes (r: 200-400 $\mu\text{g}/\text{día}$) y triiodotironina en 12 (T3: $\bar{X} \pm \text{DS}$: $1.37 \pm 0.37 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ - r: 90-120 $\mu\text{g}/\text{día}$). Se determinaron los valores de TSH basal (TSH B) y el valor máximo posestímulo (TSH VM) con 200 μg de TRH endovenosa en bolo de 2 minutos, midiéndose TSH por radioinmunoensayo (RIE)⁶ a los 20, 30 y 45 minutos. Como grupo control normal (CN) se utilizó a 12 individuos jóvenes sanos, miembros del cuerpo médico del hospital.

Con los valores registrados se establecieron las siguientes correlaciones:

- a) TSH B del grupo control vs. TSH B del grupo con cáncer tiroideo.
- b) TSH VM del grupo control vs. TSH VM del grupo de cáncer tiroideo.
- c) TSH B vs. tiempo de sustitución con hormona tiroidea (meses).
- d) TSH VM vs. tiempo de sustitución con hormona tiroidea ($\mu\text{g}/\text{día}$).
- e) TSH B vs. dosis absoluta de sustitución con hormona tiroidea ($\mu\text{g}/\text{día}$).
- f) TSH VM dosis absoluta de sustitución con hormona tiroidea ($\mu\text{g}/\text{día}$).
- g) TSH B vs. dosis relativa de sustitución con hormona tiroidea ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$).
- h) TSH VM vs. dosis relativa de sustitución con hormona tiroidea ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$).
- i) TSH B vs. concentración sérica de hormona tiroidea ($\mu\text{g}\%$ ó ng/ml).
- j) TSH VM vs. concentración sérica de hormona tiroidea ($\mu\text{g}\%$ ó ng/ml).

Las concentraciones séricas de T3 (VN: 0.7 - 2.0 ng/ml) y T4 (VN: 4-12 $\mu\text{g}\%$) se establecieron por RIE⁷⁻⁸.

RESULTADOS

Nuestra población de 15 Ca.T tiroidectomizados y sustituidos con HT (T3: 1.12-3.3 ng/ml) de acuerdo a los criterios tradicionales (disis fija preestablecida, dosis/ $\text{kg}/\text{día}$, concentración plasmática) (Gráfico 1) presentó valores de TSH basal superponibles a los CN ($\bar{X} \pm \text{DS}$ Ca.T: $2.80 \pm 1.60 \mu\text{U}/\text{ml}$ vs. CN: 3.37 ± 1.66) observándose valores por debajo del límite de detección de nuestro método ($\leq 1.25 \mu\text{U}/\text{ml}$) sólo en el 28% de los pacientes. La respuesta de TSH al TRH, en cambio, estaba significativamente disminuida (TSH VM $\bar{X} \pm \text{DS}$ Ca.T: $6.60 \pm 6.94 \mu\text{U}/\text{ml}$ vs. CN: $13.77 \pm 6.38 \mu\text{U}/\text{ml}$) presentando el 78% de los pacientes valores por debajo del límite inferior registrado en los CN. Sin embargo, es de destacar que sólo el 19% de los Ca.T presentaban una respuesta abolida, con niveles de TSH que permanecían indetectables durante el estímulo. El Gráfico 2 pone en evidencia la variabilidad individual existente en cuanto a la biodisponibilidad de la HT administrada. Obsérvase cómo no es posible predecir los niveles circulantes de hormona que se obtendrán a partir de una dosis dada. Tampoco se observó correlación alguna al comparar la dosis/ $\text{kg}/\text{día}$ con la concentración de la hormona circulante respectiva.

Los Gráficos 3 y 4 muestran la falta de correlación entre los niveles circulantes de T3 presentes en cada paciente y los respectivos niveles séricos de TSH (Gráfico 3), ya sean basales o los obtenidos posestímulo con TRH (Gráfico 4). Pequeñas variaciones en las dosis logran una mejor inhibición de TSH (Gráfico 5).

Cabe destacar que con las dosis de HT empleadas no se observaron efectos indesea-

bles (taquicardia, diaforesis, precordialgias, etc.).

DISCUSION

Tomando en cuenta la hormonodependencia del Ca.T diferenciado, tanto el primitivo como sus metástasis¹⁻⁹, se adoptó hace tiempo el criterio de administrar HT a dichos pacientes (poscirugía y posradioiodo), complementando el tratamiento quirúrgico o radioisotópico, con el fin de inhibir en la forma más completa posible la secreción de TSH hipofisaria⁴⁻⁵⁻¹⁰.

En este sentido el objetivo ideal desde el punto de vista oncológico sería mantener suprimida la secreción de TSH durante las 24 horas del día. Para constatar este hecho se debería efectuar la medición horaria de TSH que, obviamente, constituye un procedimiento poco aplicable en la rutina clínica. Oppenheimer y col. observaron que pacientes sustituidos con HT en dosis que conducían a valores no dosables de TSH durante las 24 horas del día presentaban concomitantemente una falta de respuesta de TSH al estímulo con TRH¹⁵. Por lo tanto, es razonable asumir que una respuesta abolida de TSH al TRH indicaría que se ha arribado al objetivo oncológico antes mencionado.

Busnardo y col. comunicaron que con una dosis de 0,75-1,12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ de T3 lograban inhibir la secreción de TSH. Otros autores¹¹⁻³ sugieren que con dosis absolutas promedio de aproximadamente 170 $\mu\text{g}/\text{día}$ de T4 lograban similar objetivo.

Nuestros resultados indican que, a juzgar por el test de TRH/TSH, los criterios de sustitución con HT arriba señalados (dosis absoluta, dosis $\text{kg}/\text{día}$) sólo logran bloquear satisfactoriamente la secreción de

TSH en un bajo porcentaje de pacientes (19%). Por otra parte, Silva y col.¹² sugieren que la inhibición de TSH endógeno sería función de la concentración tisular de T3 a nivel hipotalámico.

Nuestros resultados sugieren que no existe una correlación (individual) entre dosis de HT ingerida y la concentración plasmática resultante (*Gráfico 2*). Tampoco parecería existir una correlación entre niveles circulantes de HT y su biodisponibilidad a nivel hipotalámico (expresado esto por el grado de inhibición de TSH obtenido (*Gráfico 1*), lo que confirma observaciones previamente realizadas por Bianchi y col.¹³.

Es interesante destacar que el margen que mediaría entre una dosis insuficiente y una supresora de HT podría llegar a ser pequeño (*Gráfico 5*), tal como lo sugieren previamente Snyder y Utiger¹⁴ por un lado, y Hoffman y col.¹⁵, por otro.

Por todo lo expuesto, concluimos que los criterios tradicionales de elección de la dosis de HT no resultan satisfactorios y que la dosis de HT exógena necesaria para obtener la inhibición de la secreción de TSH endógena es altamente variable, debiéndose buscar individualmente en cada paciente. Para ello la forma más adecuada en el presente sería comenzar con un plan terapéutico que contemple incrementos progresivos en la dosis de HT evaluando efectividad inhibitoria de TSH mediante test de TRH/TSH seriados hasta arribar a la menor dosis, que sin provocar efectos indeseables, garantice los objetivos oncológicos inicialmente planteados.

“S”
Suavidad

“S”
Seguridad

DEXON “S”

100 % Sutura de ácido poliglicólico



DG
DAVIS+GECK SUTURAS

CYANAMID DE ARG. S.A.
Charcas 5051 - 1475 Bs. As. - Tel.: 772-4031

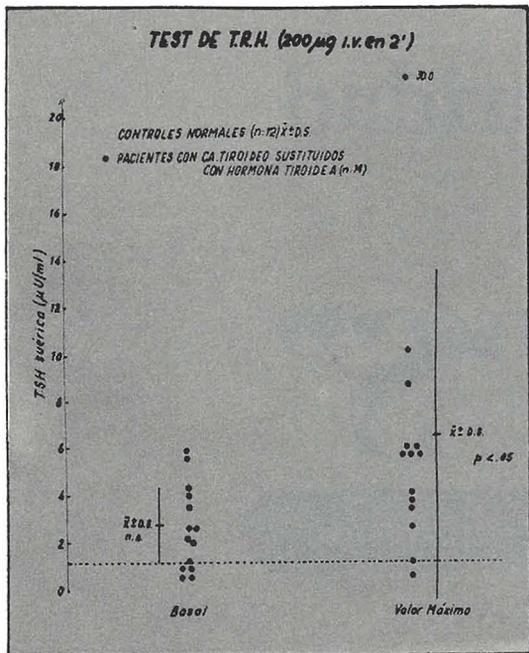


FIGURA 1

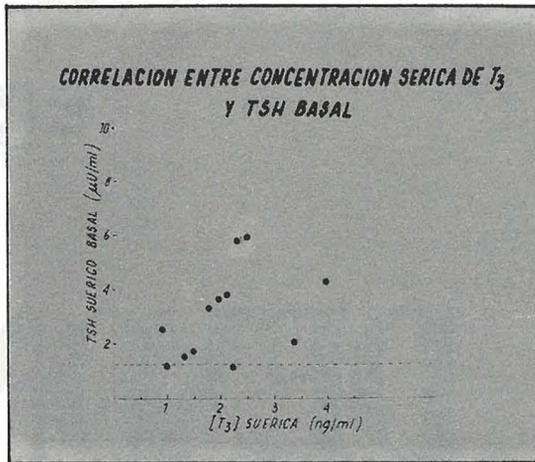


FIGURA 3

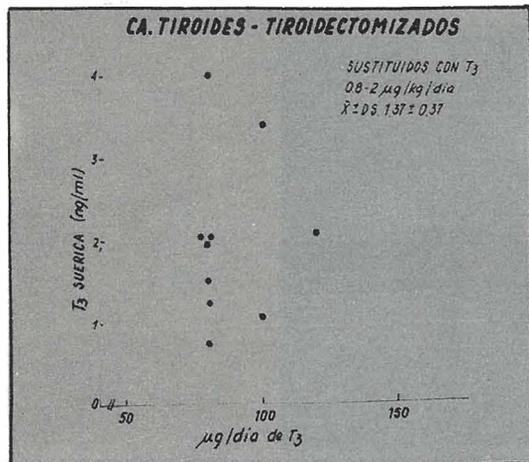


FIGURA 2

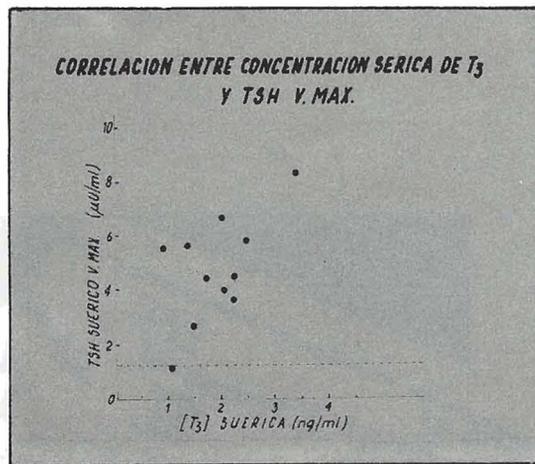


FIGURA 4

BIBLIOGRAFIA*

1. Crile, G.: Endocrine dependency of papillary carcinoma of the thyroid. JAMA 195: 101, 1966.

2. Hall, A.; Anderson, J.; Smart, C. A.; Besse, M.: Fundamentals of clinical endocrinology. London, Pitman Medical, p. 136, 1974.
 3. Busnardo, B.; Vangelista, R.; Girelli, M. E.; Bui, F.; Lazzi, C.: TSH levels and TSH response to TRH as a guide to the replacement treatment of patients with thyroid carcinoma. J. Clin. End. Metab. 42: 901, 1976.

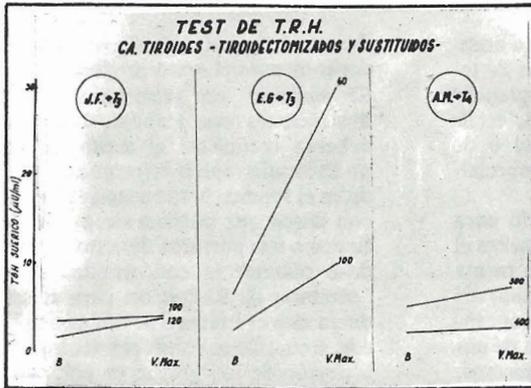


FIGURA 5

4. Pochin, E. E.: Radioionine therap al thyroid cancer. *Semin. Nucl. Med.* 1: 503, 1971.
5. Bland, W. H.; Nordyke, R. A.; Bauer, F. K.: Radioactive iodine (I 131) in the posoperative treatment of the thyroid cancer. *Cancer* 13: 745, 1960.
6. Hall, R.; Amos, J.; Ormston, B. J.: Radioimmunoassay of human serum thyrotropin. *Br. Med. J.* 1: 582, 1971.
7. Hufner, M.: Radioimmunoassay for triiodothyronine in human serum. *Acta Endocrinol.* 72: 464, 1973.
8. Chopra, I. J.; Solomon, D. H.; Ho, R. S.: A radioimmunoassay of thyroxine. *J. Clin. End. Metab.* 33: 865, 1971.
9. Hershman, J. M.; Edwards, C. L.: Serum thyrotropin (TSH) levels after thyroid ablation compared with TSH levels after exogenous bovine TSH: implications for 131 I treatment of thyroid carcinoma. *J. Clin. End. Metab.* 34: 814, 1972.

10. Williams, R.: *Endocrinología.* 5 ed. Barcelona, Salvat, p. 222, 1974.
11. Stock, J. M.; Surks, M. I.; Oppenheimer, J. H.: Replacement dosage L-thyroxine in hypothyroidism. A re-evaluation. *N. Eng. J. Med.* 290: 529, 1974.
12. Silva, J. E.; Larsen, P. R.: Contributions of plasma triiodothyronine and local thyroxine monodeiodination to triiodothyronine to nuclear triiodothyronine receptor saturation in pituitary, liver, and kidney of hypothyroid rats. Further evidence relating saturation of pituitary nuclear triiodothyronine receptors and the acute inhibition of thyroid-stimulating hormone release. *J. Clin. Invest.* 61: 1247, 1978.
13. Bianchi, R.; Zucchelli, D.: Triiodothyronine turnover studies in euthyroid patients with autonomus thyroid nodules. *Metabolism* 28: 163, 1979.
14. Snyder, P. J.; Utiger, R. D.: Inhibition of thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone by small quantities of thyroid hormones. *J. Clin. Invest.* 51: 2077, 1972.
15. Hoffman, D. P.; Surks, M. I.; Oppenheimer, J. H.; Weitzman, E. D.: Response to thyrotropin releasing hormone: an objective criterio for the adequacy of thyrotropin suppression therapy. *J. Clin. End. Metab.* 44: 892, 1977.

*Bibliografía normalizada.

REGLAMENTO DE PUBLICACION

La *Revista del Hospital Italiano* acepta para su publicación trabajos de temas generales, tanto de contenido asistencial como experimental, escritos por miembros del hospital o de otras instituciones invitados especialmente.

Cuando un artículo es aceptado para su publicación, la *Revista* se reserva el derecho de realizar cambios de forma o de estilo que no alteren el sentido del texto, no obstante lo cual, los conceptos vertidos por los autores son de absoluta responsabilidad de los mismos, tanto en los aspectos científicos como legales. Los trabajos —antes de ser aceptados en forma definitiva— podrán ser devueltos a sus autores para que efectúen algún cambio sugerido.

Los trabajos han de ser remitidos al Departamento de Docencia e Investigación de la siguiente manera:

Manuscrito: tipeado en hoja tamaño oficio, de un solo lado, a doble espacio, con márgenes amplios y la numeración colocada en el ángulo superior derecho. En la portada figurará el título del trabajo, nombres completos de sus autores, cargo y servicio donde fue realizado. El orden utilizado para los trabajos originales será el siguiente: Introducción, Material y métodos, Resultados, Discusión, Resúmenes y Bibliografía. Para los trabajos de actualización: Introducción, Descripción de resultados o ejemplos clínicos, Discusión, Resumen y Bibliografía.

Resumen: Cada trabajo tendrá un resumen de hasta 250 palabras, el cual debe expresar en forma concreta, y no descriptiva, los motivos del trabajo, los resultados principales y las conclusiones más importantes.

Ilustraciones y tablas: Serán presentadas en forma de fotografía, anotando al dorso el nombre del trabajo, número de figura, tabla o gráfico y la orientación del mismo, indicando con una flecha cuál es la parte superior.

Las fotografías de las tablas, gráficos o dibujos serán en blanco y negro, en papel brillante, de un tamaño mínimo que permita leer las leyendas con claridad. Deberán provenir de originales realizados por profesionales o de calidad equivalente, con tinta china o letras superponibles sobre fondo blanco. Los títulos y textos se deben adjuntar mecanografiados en hoja aparte y numerados de manera que permitan una adecuada comprensión de la

ilustración por sí misma y en forma independiente del texto original.

Se aceptará un máximo de cinco ilustraciones por trabajo, las cuales deberán completar el texto original, no debiendo repetir información vertida en el mismo. No se aceptarán tablas con datos que puedan ser explicados en dos o tres párrafos de texto, debiéndose obtener la conformidad de la Secretaría de Redacción para el caso de un mayor número de tablas o gráficos, o cuando se considere necesario la inclusión de fotografías en color.

Bibliografía: Las citas bibliográficas serán presentadas de acuerdo con el orden de aparición en el texto.

- Para revistas: autor, título del trabajo en el idioma original, nombre de la publicación (utilizando las abreviaturas del Index Medicus), volumen, página y año. Ejemplo: Rusky E. A., Rostand S. G.: Mycobacterias in patients with chronic renal failure. Arch. Inter. Med., 14:57, 1980.
- Para libros: autor, título del trabajo en el idioma original, lugar, editor y fecha. Ejemplo: Madden J. L.: Atlas de técnicas de cirugía. Vol. 2. Ed. México, Interamericana, 1967.
- Para capítulos de libros: autor, título del capítulo, editor, nombre del libro, edición, lugar, fecha, capítulo y página. Ejemplo: Bertolasi C. A. Técnicas de cirugía cardíaca, Buenos Aires, Inter-Médica, 1980, cap. 6, pág. 151.

Toda la bibliografía debe encontrarse disponible en la biblioteca del Hospital; caso contrario, el autor principal debe comprometerse a suministrar el artículo para fotocopiarlo por si alguien lo solicitase.

Autorizaciones: Corresponde a los autores obtener los permisos editoriales para reproducir gráficos, tablas o textos y presentarlos por escrito a la Secretaría de Redacción; caso contrario, el material no será publicado.

Evaluación: Todo trabajo será evaluado por dos revisores y posteriormente se dará la respuesta a los autores, la cual se producirá entre las dos y cuatro semanas de ser presentado el mencionado trabajo. Toda situación no prevista en los párrafos precedentes será resuelta por la Secretaría de Redacción o el Departamento de Docencia e Investigación.

La eficacia de **Tagamet**
con un régimen de
administración más simple.



Tagamet 400 mg
1 comprimido dos veces al día.

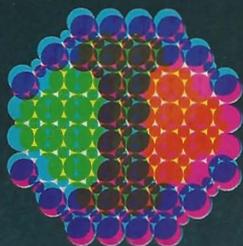
Smith Kline & French I.A.C.
Sucursal Argentina
Bolívar 391 - 1066 Buenos Aires
Tel. 33-6554/59

Precio al público vigente al 28/4/82
Envase de 30 comp. de 400 mg.: \$ 245.461.-
Envase de 30 comp. de 200 mg.: \$ 134.243.-

1981
Bayer
presenta

Baycipén[®]

Mezlocilina



El paso a la nueva era antibiótica

Mayor intensidad de efecto y
más amplio espectro de acción.

Mayor efectividad in vivo e in
vitro que otros antibióticos β -
lactámicos (penicilinas y
cefalosporinas)

Efecto sinérgico al combinarse
con aminoglucósidos (por ej.
Baymicina.)[®]

Presentaciones:

Para uso intramuscular

Baycipén 0,5 g

Envase conteniendo: 1 frasco ampolla con 0,5 g de Mezlocilina.
1 ampolla de 2 ml de agua bidestilada estéril.

Baycipén 1 g

Envase conteniendo: 1 frasco ampolla con 1 g de Mezlocilina.
1 ampolla de 4 ml de agua bidestilada estéril.

Para uso endovenoso

Baycipén 2 g

Envase conteniendo: 1 frasco ampolla con 2 g de Mezlocilina.
1 ampolla de 20 ml de agua bidestilada estéril.

Composición:

Baycipén[®] contiene como sustancia activa Mezlocilina en forma de
monohidrato sodico.

Indicaciones

Infecciones leves, medianas y severas causadas por germen
gram-positivos y negativos.



Bayer Argentina S.A.
División Farma
Empedrado 2435
Bs As Argentina