



SUMARIO

Editorial..... 9

Dra. Guadalupe Pallota. Secciones de Oncología y Hematología Clínica. Servicio de Clínica Médica del Hospital Italiano de Buenos Aires.

La controversia en el rastreo (screening) del cáncer de próstata..... 11

Dr. Esteban Rubinstein. Unidad de Medicina Familiar y Preventiva del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Comité Hospitalario de Bioética..... 14

Dr. Norberto O. Cragno. Lic. Agustín Esteves. Comité de Bioética del Hospital Italiano de Buenos Aires.

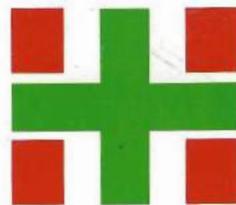
Mecanismos endocrinos implicados en la obesidad abdominovisceral..... 16

Dr. León Litwak. Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Cirugía de las metástasis pulmonares..... 25

Dres. Enrique S. Caruso, Bartolomé Vassallo, Dras. Guadalupe Pallota, Dorotea Fantl, Dres. Enrique Beveraggi y José Lastiri. Sección Cirugía Torácica. Servicio de Cirugía, Secciones de Oncología y Hematología Clínica. Servicio de Clínica Médica del Hospital Italiano de Buenos Aires.

revista del
**HOSPITAL
ITALIANO**
de Bs. As.



CLARITYNE*

Loratadina

El antihistamínico no-sedante
más rápido y efectivo
de última generación.

- No-sedante.
- Rápido inicio de acción.
- Una sola toma diaria.

Indicaciones:

Todo tipo de alergias.

Presentaciones:

Comprimidos:
Envases de 10 y 30.
Jarabe:
Frasco de 60 ml.



APOYE
LA INVESTIGACION
UTILICE
MEDICAMENTOS
ORIGINALES

LABORATORIOS
ESSEX
DIVISION DE SCHERING-PLOUGH S.A.
AV. SAN MARTIN 1750 - (1602) FLORIDA PCIA. BS. AS.

DIRECTOR:

Dr. Adolfo Rubinstein

DIRECTOR CONSULTOR:

Dr. Mario Perman

COMITÉ EJECUTIVO:

Dr. Fernando Althabe; Dr. Pablo Argibay; Lic. Norma Caffaro de Hernández;
Dr. Carlos Fustiñana; Dr. Marcelo Mayorga, Dr. Enrique Soriano.

COMITÉ EDITORIAL:

Dres. Omar Althabe, Enrique Beveraggi, Osvaldo Blanco, Fernando Bonadeo,
Mario Cámara, Luis Cattogio, José M. Ceriani Cernadas, Eduardo Dos Ramos Farías,
Hernán Doval, Carlos Giannantonio, Raúl Gutman, Juan C. Lamattina, Domingo Múscolo,
Juan C. Puigdevall, Jorge Sivori, José Tessler, Emilio Varela, Osvaldo Velán.

CONSULTORES:

Dres. Amanda Ascione, Oreste Ceraso, Francisco Eleta, Bruno Famá,
Gunther Fromm, Ricardo Galimberti, Hernán Herrero, Roberto Kaplan,
Luis Margaride, José Navia, Raúl Oliveri, José Petrolito, Agustín Piras,
Manuel Sarrabayrouse, Alberto Slepoy, Jorge Schiappapietra,
Margarita Telenta, Roberto Testa, Guillermo Vásquez Ferro.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**BIBLIOTECARIA:**

María del Rosario Revello.

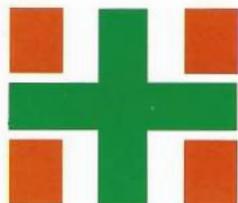
**PUBLICACIÓN DEL DEPARTAMENTO
DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN****JEFE:**

Dr. Enrique S. Caruso.

SUB-JEFE:

Lic. Norma Caffaro de Hernández.

revista del
**HOSPITAL
ITALIANO**
de Bs. As.



Publicación de actualización
clínica y educación médica.

La **Revista de Actualización Clínica** es una publicación del Departamento de Docencia e Investigación del Hospital Italiano de Buenos Aires, Gascón 450 (1181) Capital.

Producción y realización gráfica: Base de Datos S.A.

Es editada y distribuida en Argentina por: Base de Datos S.A., Cerrito 1136 - 5º Piso
Tel: 813-6891 - Capital Federal.

Editor responsable: Departamento de Docencia e Investigación del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Esta publicación no puede ser reproducida o transmitida, total o parcialmente, sin el permiso escrito del editor y de los autores. Hecho el depósito legal en la República Argentina. Registro Nacional de la Propiedad Intelectual Nº 22874. ISSN 0326-3401. Impreso en Artes Gráficas Aconcagua S.A.C.I.F. e I.

Motivo de Tapa

Grabado de George Cruikshank (1825) en el que se representa un hombre atormentado por los "demonios" de la indigestión.

HOSPITAL ITALIANO DE BUENOS AIRES

DIRECTOR:

Dr. Jorge Sívori

VICEDIRECTOR:

Dr. Héctor Marchitelli

VICEDIRECTOR ADMINISTRATIVO

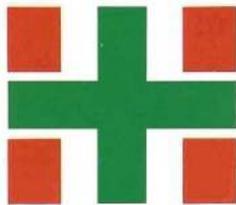
Dr. Pablo Pedro Zabaglia

DIRECTORES HONORARIOS:

Dr. Francisco Loyúdice

Dr. Enrique Beveraggi

**SOCIEDAD
ITALIANA de
BENEFICENCIA
en Bs. As.**



CONSEJO DIRECTIVO EJERCICIO 1994/1995

•PRESIDENTE:

Ing. Juan Mosca

•VICEPRESIDENTE PRIMERO:

Sr. Antonio Macri

•VICEPRESIDENTE SEGUNDO:

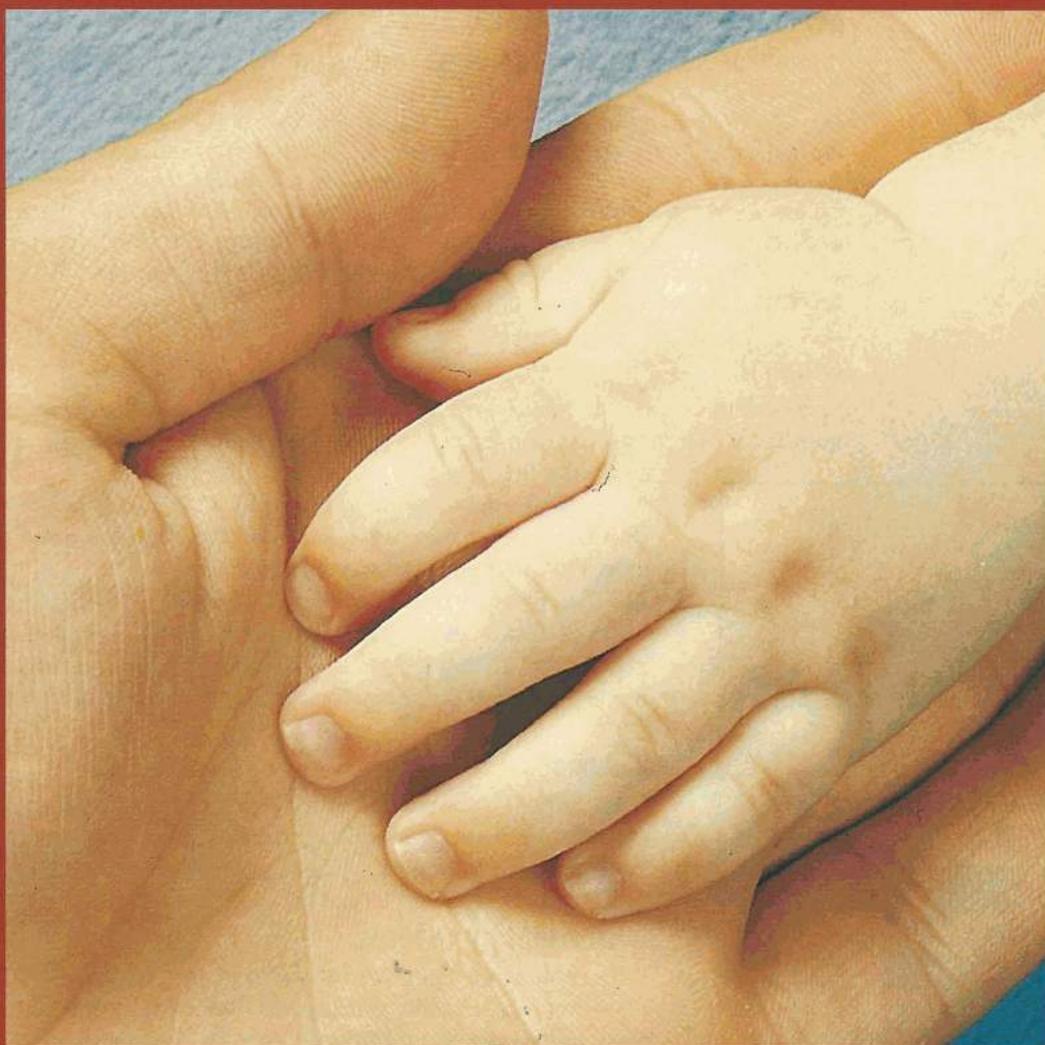
Ing. Franco A. Livini

CONSEJEROS:

Sr. Roberto Baccanelli, Dr. Enrique M. Beveraggi, Sr. Alfredo Biasutto, Sr. Domingo Cutuli, Ing. Roberto Chioccarelli, Ing. Bartolo Denaro, Dr. Raúl Droznes, Dr. Arturo Lisdero, Dr. Eduardo A. Lioi, Sra. Beatriz B. de Rocca y Sr. Eduardo D. Tarditi

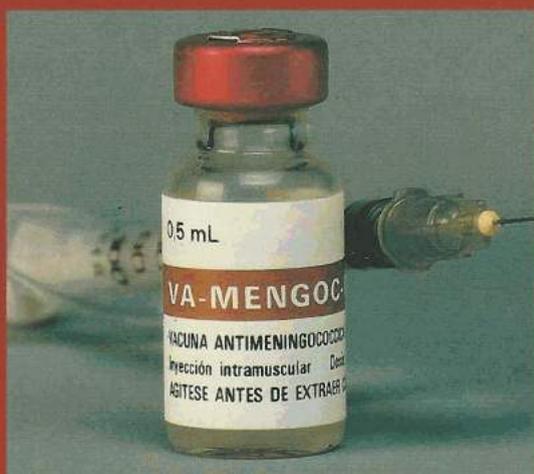
REVISORES DE CUENTAS:

Titulares: Dr. Eduardo Cariglino, Dr. Alberto R. Levy, Sr. Santos O. Sarnari
Suplentes: Sr. Franco E. Caffarone, Dr. Ricardo J. Demattei



VA-MENGOC-BC[®]

Vacuna Antimeningocócica -BC-



Laboratorio
Elea

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 su absoluta responsabilidad, tanto en los aspectos científicos como legales. Los trabajos —antes de ser aceptados en forma definitiva— podrán ser devueltos para que sus autores efectúen algún cambio sugerido. Los trabajos deberán ser remitidos al Departamento de Docencia e Investigación confeccionados de la siguiente manera:

Original:

Compuesto en hoja de tamaño oficio de un solo lado, a doble espacio, con márgenes amplios y con la numeración colocada en el ángulo superior derecho. Debe presentarse original y una copia.

Al comienzo debe figurar el título del trabajo, nombre completo de sus autores, cargo, servicio donde fue realizado, nombre de la institución a la que pertenece y dirección completa.

El orden a seguir para los trabajos originales es 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 debe incluir un resumen de hasta 250 palabras que debe expresar en forma concreta y no descriptiva los motivos del trabajo, los resultados principales y las conclusiones más importantes.

Ilustraciones y cuadros:

Deben presentarse en forma de fotografía, anotando al dorso el nombre del trabajo, número de figura, cuadro o gráfico y su orientación, indicando con una flecha cuál es la parte superior.

Las fotografías de los cuadros, gráficos o dibujos deben estar en blanco y negro, en papel brillante y con un tamaño mínimo que permita leer

las leyendas con claridad. Deben 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 sola y en forma independiente del texto original.

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

Bibliografía:

Las citas bibliográficas se presentarán de la siguiente forma:

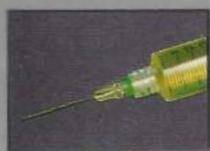
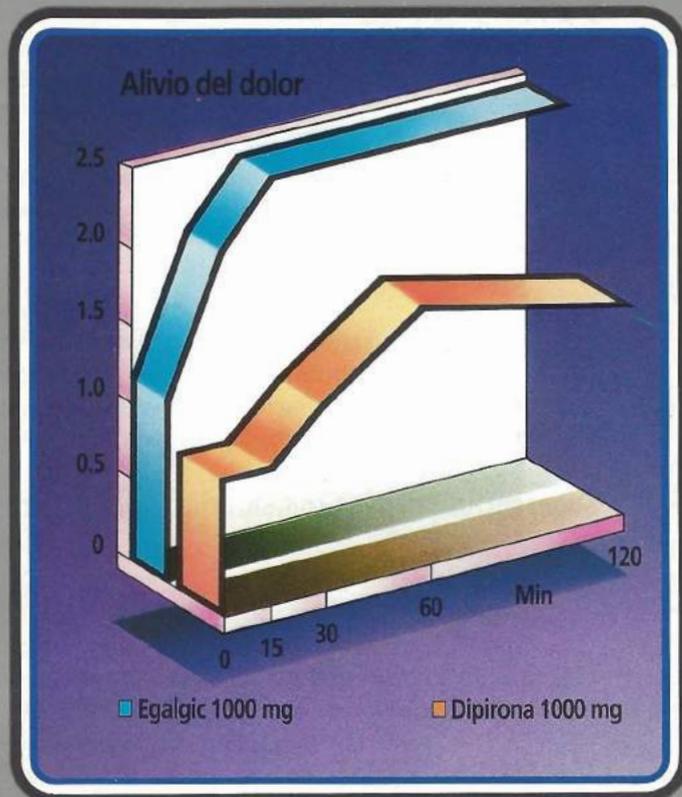
Ejemplos:

Artículos de revista:

Ducuf Ch, Duchamps C, Pouyet M. Postoperative electromyographic profile in human jejunum. Ann. surg. 1992, 215; 237-243.



Elimina el dolor en el
paciente internado



Egalgic[®] 1000

inyectable



Hasta 12 horas de
potente analgesia

Seperic - Francia




ARMSTRONG

Libro

Feigenbaum H. Ecocardiografía. 3 ed. Buenos Aires, Panamericana, 1985.

Capítulo de un libro

Thompson JF, Chapman JR. Dialysis and transplantation. En: Morris P J; Kidney transplantation; principles and practice. 2ed. London, Grune and Straton, 1984. Cap. 3 p. 33.

Autorizaciones:

Corresponde a los autores obtener los permisos de editoriales para reproducir gráficos, cuadros 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, lo que ocurrirá entre las dos y cuatro semanas de ser presentado el mencionado trabajo. Toda situación no prevista en los párrafos precedentes será resuelta por el Comité Editorial o el Departamento de Docencia e Investigación.

Sugerencias para los comentarios bibliográficos

1 - Aspectos generales

- 1.1. Extensión de 700 a 1500 palabras.
- 1.2. Serán firmados por el revisor salvo que exprese formalmente lo contrario.
- 1.3. El lenguaje en los juicios debe ser moderado, sean éstos favorables o desfavorables; se debe evitar atacar directamente a autores o editores.
- 1.4. Los comentarios pueden ser descriptivos o de opinión.
 - 1.4.1. Descriptivos: hacen saber de la existencia de un libro y de sus características generales.
 - 1.4.2. De opinión: una buena revisión indica el contenido del libro, transmite su profundidad y la extensión de lo que cubre y lo evalúa críticamente. (Son los realmente útiles.)

2 - Aspectos a considerar en el comentario

- 2.1. Describir el contenido en forma general.
- 2.2. Indicar los objetivos y los destinatarios.
- 2.3. Valorar el libro por lo que es, por el cumplimiento de sus objetivos y por la forma en que éstos se llevan a cabo o no. Preguntas útiles a contestar son:
 - a) ¿El material está bien organizado y seleccionado?
 - b) ¿Los conceptos son claros y lógicamente correctos? ¿Cuál es el nivel científico?
 - c) Cantidad y calidad de gráficos y figuras y utilidad de éstos. ¿Cuál es el nivel científico?
 - d) ¿Las conclusiones son originales y convenientes? ¿Cuánto hay de personal y cuánto de literatura?
 - e) ¿El diseño del libro es correcto?
 - f) Cantidad, certeza y antigüedad de las citas bibliográficas.
 - g) Utilidad de índices.
 - h) Extensión del libro.
- 2.4. Comentar cualidades extrínsecas del libro como ser: apariencia, encuadernación, legibilidad, tipografía, errores, calidad del papel y de las ilustraciones, etc.

Nota: Estas sugerencias fueron elaboradas sobre la base de un editorial de **Medicine** 42: 105, 1982.

Cáncer de próstata



Dra. Guadalupe Pallota
Sección de Oncología y Hematología Clínica
Servicio de Clínica Médica
Hospital Italiano de Buenos Aires

El cáncer de próstata es una entidad muy particular, ya que su prevalencia en autopsias lo hace el cáncer más frecuente. En hombres de 50 años 30% tiene focos carcinomatosos. Se eleva así la incidencia a 60-70% en las tres décadas siguientes, pero con la característica de que, cuando su presentación se hace clínica, los médicos no tenemos una unidad de criterio en tratamiento; por lo tanto su diagnóstico en formas más tempranas de evolución conlleva más dificultades en la decisión terapéutica.⁽¹⁾

Es asimismo uno de los cánceres más diagnosticados y aunque su comportamiento biológico, debido a un lento tiempo de duplicación, haga aparecer su evolución como benigna, no hay que olvidar que dos tercios de los pacientes desarrollan metástasis y que 50% de ellos morirá de la enfermedad. Representa entonces la segunda causa de muerte por cáncer en la actualidad en el hombre o, dicho en otros términos, su incidencia en autopsias a los 50 años es de un 30%, el diagnóstico clínico en esa población, 1% por año y la mortalidad en la misma década, 0,3% por año.⁽¹⁻²⁾

Es por ello que hay que encarar su estudio y tratamiento en función de:

a) El cáncer de próstata diagnosticado clínicamente.

En este grupo 75% de los enfermos se presenta con enfermedad localizada, sólo 30% sobrevivirá a los 5 años (cuando la expectativa para ese grupo poblacional es 65% a los 5 años).

Hay varias series de trabajos cuyas cifras oscilan mucho, pero siempre de poblaciones pequeñas para la prevalencia de la enfermedad. Aun así hay un consenso general de que en tumores de pequeño volumen seguidos en el tiempo se muestra una inexorable progresión local y con ello el riesgo de la diseminación.⁽³⁾

b) El cáncer de próstata diagnosticado por rastreo.

Esta es una segunda población que aparece los últimos dos lustros ante la incorporación de dos técnicas de detección junto con el tradicional tacto rectal (TR) que son la determinación del antígeno prostático específico (APS) y la ecografía transrectal (ET). Esto ha permitido aumentar el diagnóstico de cáncer de próstata con biopsias positivas y sin clínica.

Lamentablemente esta expansión del conocimiento de la enfermedad llega en un momento en que no hay un acuerdo general sobre la mejor forma de tratamiento en los estadios tempranos.

Las terapéuticas implementadas hasta ahora son:

1- Esperar y observar.

Esta posición está sustentada por algunas escuelas como la escandinava y grupos americanos. De sus trabajos se desprende que muchos pacientes ingresan a esta modalidad terapéutica en función de grados histológicos bien diferenciados de cáncer de próstata y en grupos etarios de más de 70 años.⁽⁴⁻⁵⁾

2- Radioterapia.

Se ha llevado a cabo en poblaciones escogidas que a los diez años no muestran diferencia de supervivencia con la cirugía. La mayoría de los trabajos se hicieron con radioterapia externa y no con otras modalidades de irradiación.⁽¹⁻²⁾

3- Cirugía.

Debido al diagnóstico de enfermedad temprana, encarar una cirugía conlleva la decisión de curar al paciente; aparentemente la prostatectomía radical es la que brinda la mayor probabilidad

de cura en el tumor confinado a la glándula. Pero entonces queda esto restringido a tumores (a lo sumo T2) que no tengan grados histológicos de indiferenciación (escala de Gleason de 7 y 8 o más) y APS de más de 15 mg/ml, lo cual ya significa diseminación.

Además debemos tener en cuenta que el 7,5% de los pacientes tiene complicaciones como el tromboembolismo o el infarto en la etapa quirúrgica, o secuelas, con 10 a 15% de incontinencia y 30 a 100% de impotencia.⁽⁶⁾

En la actualidad se han reflatado algunas técnicas quirúrgicas como la criocirugía al poderse guiar con ET pero aparentemente con igual nivel de complicaciones y sin conocerse a largo plazo la evolución de los pacientes. Es interesante que todos los estudios al presente no hayan validado una conducta en los pacientes con cánceres localizados.

Los problemas más importantes en los estudios clínicos fueron no poder seleccionar al azar a los pacientes, el bajo número de pacientes ingresados (aun en grupos muy importantes en Estados Unidos), que se hayan mezclado grupos de edades diferentes con gradaciones histológicas diferentes y, lo que es más importante, que no se hayan conocido las secuelas a largo plazo del tratamiento.

Además, actualmente debe ser tomado en cuenta el costo de cada una de las intervenciones médicas, lo cual no es claro hasta el momento.

¿Qué hacer entonces? De acuerdo con lo que el Dr. Rubinstein dice en su trabajo, no nos parece coherente hacer rastreos en la población sana. Pero esta actitud no debe detener el conocimiento de que nuevos datos puedan aportarse acerca de la enfermedad. Las conductas deben ser institucionales y evaluadas periódicamente. Además hay que realizar el control a poblaciones en riesgo a partir de los 50 años, por ejemplo pacientes con parientes con cáncer de próstata en primer grado, o aquellos que expresamente pidan ser estudiados.⁽⁷⁾

De esta población que se someta a estudio, nuevos parámetros como la biología molecular, la citometría de flujo, etc. deberán decirnos cuáles serán aquellos pacientes con biopsias positivas, sin clínica, que tendrán una evolución diferente de la esperada.

Referencias

1. Hanks G, Meyers Ch, Scandino P. Cancer of the prostate. *Cancer. Principles and Practice of Oncology*. Vol. 1, 4th edition, Lippincott. pag. 1073-1113. De Vita V, Hellman S, Rosenberg S, 1993.
2. Trump D, Robertson C. Neoplasms of the prostate. *Cancer Medicine*. Holland, J, Frei E, Bat R, Kufe D, Morton D, Weischelbaum. 3rd. edition. Lea and Febiger 1993; Vol. 2. Pag. 1563-1586.
3. Andriole G, Washington University. The treatment of early stage prostate cancer. Chairman at 30th annual meeting of Asco, May, Dallas, Texas, 1994.
4. Johanssen JE, Adornu VO, Andersen SO. Natural history of localized prostate cancer. *Lancet* 1989; 1: 799-804.
5. Larson A, Norlen BJ. Five year follow up of patients with localized prostatic carcinoma initially referred for expectant treatment. *Scand J Urol Nephrol* 1985; 83 (Suppl) 19-30.
6. Talcott James, Dana Farber. Cancer Institute. Complications and Cost of Treatment for Early prostate Cancer. Chairman at 30th annual meeting of Asco. May, Dallas, Texas, 1994.
7. Kramer BS, Browns ML, Prorok PC, Potorky A, Gohogan JK. Prostate cancer screening what we know and what we need to know. *Ann Int Med* 1993; 119: 914-923.

La controversia en el rastreo (*screening*) del cáncer de próstata

 Dr. Esteban Rubinstein
Unidad de Medicina Familiar y Preventiva.
Hospital Italiano de Buenos Aires.

El cáncer de próstata (CP) es en la actualidad el más frecuente y la segunda causa de muerte por cáncer en el hombre en Estados Unidos.^[1] La prevalencia del cáncer histopatológico es mucho mayor que la de la enfermedad clínica.^[2] En autopsias se ha encontrado CP insospechado en 5 a 10% de los hombres a los 50 años y en 60 a 70% a los 80 años. Inclusive, sin tratamiento, menos de 10% de los pacientes con CP localizado mueren por la enfermedad.^[3]

¿Hay que hacer rastreo en la población general?

Uno de los debates más polémicos hoy en día es si se debe hacer rastreo de CP o no. Los médicos debemos ser muy prudentes al recomendarlo, ya que el objetivo de éste debe ser disminuir la morbimortalidad y no simplemente aumentar la detección.^[2] Pese a que intuitivamente uno tiende a pensar que la morbimortalidad por CP se debe a que el tumor ya se ha extendido en el momento del diagnóstico y que la detección temprana implicaría mejores resultados en el tratamiento, esto no ha sido aún demostrado científicamente.^[2] La detección temprana probó ser efectiva en el cáncer de mama (crecimiento lento) y no en el cáncer de pulmón (crecimiento rápido). En este sentido se esperaría que el CP se comporte en forma similar al cáncer de mama.^[4] Sin embargo, en el caso de la próstata hay una alta prevalencia de CP latente (histopatológicamente maligno pero clínicamente benigno) por lo que se puede suponer que la mayoría de los pacientes tendrá un curso benigno.

Si los ensayos clínicos de rastreo no están bien diseñados, se puede crear la falsa impresión de que la detección temprana aumenta la sobrevida incurriendo en dos tipos de sesgo; a) sesgo de anticipación diagnóstica (*lead time bias*): el aumento de la sobrevida a partir del diagnóstico temprano (por rastreo) pese a que la mortalidad no disminuye; b) sesgo de longitud preclínica (*length time bias*): la probabilidad más alta de detectar tumores preclínicos de lento crecimiento mediante el rastreo.^[4]

Técnicas sofisticadas de diagnóstico aumentan la posibilidad de detección de cáncer latente y fuerzan al médico y a los pacientes a decisiones difíciles en cuanto al manejo posterior.^[2] En este sentido el desarrollo que ha tenido en los últimos años el antígeno prostático específico (PSA), una glucoproteína producida por el epitelio prostático normal, hiperplásico y canceroso^[6] y la ecografía transrectal, han hecho que la mayor parte de la literatura sobre CP se dedique a mostrarnos resultados en los que la sensibilidad y la especificidad de estos son cada vez más altos para el diagnóstico del CP, cuando lo que en realidad habría que preguntarse es qué ganamos diagnosticándolo precozmente. Creemos que este es el punto más importante que hay que debatir antes de ofrecerles a los pacientes sanos un programa de detección temprana.

¿Cuáles son los criterios que debe cumplir una condición para poder generar un rastreo en la población?

Criterios de Frame para un rastreo efectivo.^[7]

1) La enfermedad debe ser suficientemente prevalente y generar importante morbimortalidad como para justificar los costos del *screening* y del seguimiento.

La Sociedad Americana de Cáncer (ACS) y la Sociedad Americana de Urología recomiendan el rastreo. ^[5]

Las recomendaciones son las siguientes:

*Mayores de 40 años: TR (Tacto rectal)

*Mayores de 50 años: TR + PSA. (Antígeno pr. esp.)

TR positivo: biopsia o ecografía transrectal (TRUS).

TR negativo y PSA <4 ng/ml: reevaluación al año.

TR negativo y PSA de 4 a 10ng/ml: controvertido (se recomienda seguir al paciente con PSA y si aumenta hacer biopsia).

TR negativo y PSA >10ng/ml: TRUS y biopsia (si TRUS normal biopsia a ciegas).

La USPSTF (fuerza de tareas de medidas preventivas de Estados Unidos), la CTF (fuerza de tareas canadiense), el **Consensus sueco y francés.**

No recomiendan el rastreo ^[5]

El CP es suficientemente prevalente y genera suficiente morbilidad.

¿Justifica los costos? (Si se acepta la modalidad de rastreo de la ACS los costos serían en EE.UU. de 25 mil millones de dólares al año.)

2) La enfermedad debe tener un período asintomático.

El CP tiene un período asintomático.

3) Las pruebas de rastreo deben ser simples, precisas y aceptables.

Usados en combinación, el tacto rectal, el PSA y la ecografía transrectal podrían ser simples, precisos y aceptables.

4) Debe haber un tratamiento efectivo.

La prostatectomía en el CP localizado es altamente curativa.

5) El tratamiento en el período asintomático debe resultar en un mejor pronóstico que luego del desarrollo de los síntomas.

Este criterio no ha sido aún demostrado.

Este es el punto que genera más controversia y es sin duda el que más nos tendría que importar.

No hay ningún trabajo en la literatura médica que demuestre que el tratamiento agresivo del CP localizado (prostatectomía o radioterapia) sea más beneficioso que la conducta expectante.^[8]

Hay tres trabajos publicados en época reciente que muestran evidencias en contra del tratamiento agresivo para el CP localizado.

Uno fue publicado por un grupo sueco en el que se siguieron 223 pacientes (edad media al diagnóstico: 72 años) que tenían estadios localizados de CP (A y B) y se tomó conducta expectante. Luego de 10 años 124 individuos habían muerto pero sólo 19 de ellos (8,5%

de los 223) murieron a causa del CP. La tasa de sobrevida de este grupo fue igual a la informada en pacientes que recibían tratamiento agresivo.^[9]

Otro trabajo favorable a la conducta expectante fue publicado en 1993 por el Prostate Patient Outcome Research Team (PPOORT) en la Oregon Health Sciences University; los investigadores usaron datos de la literatura médica existente para tratar de calcular los riesgos y beneficios del tratamiento en hombres mayores de 60 años. Concluyeron que en los pacientes con tumores bien diferenciados, el tratamiento ofrecía escaso beneficio frente a la conducta expectante, mientras que en los tumores moderada a pobremente diferenciados podría ser beneficioso.^[8]

El tercer trabajo analizó datos publicados de seis trials en los que pacientes con CP localizado (A y B) no recibieron tratamiento. Concluyeron en que el tratamiento agresivo podría significar menos muertes por cáncer a 10 años, pero la diferencia es pequeña y el tratamiento agresivo podría tener importantes efectos adversos sobre la calidad de vida.^[10]

Estos trabajos por supuesto no son contundentes y pueden ser criticados. Sin embargo, si la comunidad médica exigiera los mismos patrones de seguridad y eficacia requeridos para aprobar nuevas drogas a los tratamientos invasivos del CP localizado es muy probable que ni la prostatectomía ni la radioterapia serían autorizados aun para ese uso.^[8] El tema está en continuo debate; nosotros planteamos simplemente que hasta que no se establezca la seguridad y eficacia del rastreo mediante un trabajo prospectivo, el ofrecimiento del mismo a la población sana no es correcto. Por ejemplo, si se siguiera la modalidad de rastreo que propone la ACS, las prostatectomías que se

harían generarían 266.000 impotentes, 61.618 incontinentes urinarios, 10.522 colostomías y 20.500 muertes además del enorme costo y los efectos psicológicos de los falsos positivos; todo esto sin conocer los beneficios en la morbilidad debido a la enfermedad.^[3]

La única manera de determinar si el rastreo masivo del CP vale la pena y si el tratamiento agresivo es más beneficioso que la conducta expectante es realizar ensayos clínicos (trials) por selección al azar en grandes poblaciones.^[11] Nos parece que por ahora la conducta más coherente sea la NO recomendación del rastreo en la población general.^[12]

Podríamos concluir diciendo que cuando un individuo asintomático nos consulta porque quiere saber cómo anda su próstata, antes de hacerle un tacto rectal, deberíamos decirle lo siguiente: "yo ahora voy a evaluar su próstata, si encuentro una zona dura podría tratarse de cáncer. Si hacemos una biopsia y se confirma el diagnóstico es probable que se le ofrezca una prostatectomía que tiene una mortalidad de 0,6%, un riesgo de impotencia de 20 a 40% y de incontinencia de 5 a 15%. Además, aún no está demostrado que si se opera vaya a vivir más tiempo que si decide no operarse". Una vez dicho esto el paciente debiera decidir si quiere hacerse revisar o no.

Referencias

1. Pienta KJ, Esper PS. Risk factors for prostate cancer. *Ann Int Med* 1993; 118: 793.
2. Moon TD. Prostate cancer. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 622.
3. Kemp ED. Prostate cancer: finding and managing it. *Postgrad Med*. 1992; 92:67.
4. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJJ et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991; 324: 1156.
5. Garnick MB. Prostate cancer: screening diagnosis, and management. *Ann Intern Med* 1993; 118: 804.
6. Shetty SD, Cerny JC. The current role of prostatic acid phosphatase and prostate-specific antigen in the management of prostate cancer. *Henry Ford Hosp Med J* 1992; 40:93.
7. Frame PS. A critical review of adult health maintenance. Part 3: Prevention of cancer. *J Fam Pract* 1986; 22: 511.
8. Fleming C, Wasson JH, Albertsen PC, Barry MJ, Wennberg JE. A decision analysis of alternative treatment strategies for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1993; 269:2650.
9. Johansson JE, Adami HO, Andersson SO, Bergström R, Holmberg L, Krusemo UB. High 10-year survival rate in patients with early, untreated prostatic cancer. *JAMA* 1992; 267:2191.
10. Chodak GW, Thisted RA, Gerberg GS, Johansson JE, Adolfsson J, Jones GW, et al. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med* 1994; 330:242.
11. Garnick MB. The dilemmas of prostate cancer. *Scientific American* 1994; April.
12. Harwood RH. Review: should we screen for prostate cancer? *Age Ageing* 1994; 23:164.

Comité Hospitalario de Bioética

Dr. Norberto O. Cragno
Lic. Agustín Esteves
Comité de Bioética del Hospital Italiano

No cabe duda de que la bioética se desarrolla en los Comités Hospitalarios de Ética o Bioética (CHE).

La aparición de esta figura institucional tuvo su origen en la problemática incorporada por el uso de nuevas tecnologías médicas y en una nueva conciencia social orientada hacia las acciones médicas (tratamientos prolongados, decisiones de no tratamiento, cuestiones de confidencialidad, veracidad, etc.)

En sus comienzos los comités se constituyeron en foros de discusión y de consulta para evaluar las distintas opciones terapéuticas aplicables a un determinado paciente. Posteriormente se transformaron en grupos interdisciplinarios que se ocupan de docencia, investigación y consulta de casos en los que han surgido dilemas morales.

Quizás el movimiento tuvo su iniciación en 1976 cuando un juez de New Jersey inspiró la creación de un comité para decidir sobre la continuación o no del tratamiento en el caso de Karen Quinlan, una joven diabética que intentó suicidarse ingiriendo altas dosis de sedantes, y que se hallaba en coma profundo y con asistencia respiratoria mecánica. Este juez se basó en un artículo publicado en una revista médica por una pediatra, que proponía la creación de comités integrados por médicos, trabajadores sociales, abogados y teólogos, para evaluar acciones terapéuticas aplicadas a un determinado paciente.

Años más tarde, en 1982-1983, fueron resonantes los casos de dos bebés que nacieron con malformaciones severas, digestivas y neurológicas, que tuvieron indicaciones médicas de cirugía a las que los padres se rehusaron dado el pronóstico incierto, falleciendo los niños, uno de ellos de inanición. Ante estas decisiones paternas, el Departamento de Salud y Servicios Sociales de Norteamérica ordenó que se investigaran las muertes de los bebés que nacieran discapacitados, creando además una línea telefónica urgente para denunciar casos de negligencia.

Por aquella época también se creó la Comisión Presidencial para el estudio de los problemas éticos en Medicina y en Investigación Biomédica y del Comportamiento, siempre en Norteamérica, que dio un impulso decisivo a estos comités al proponer la formación y utilización de los mismos para la toma de decisiones acerca de pacientes terminales.

A partir de este momento y a un ritmo rápido fueron naciendo estos grupos interdisciplinarios en distintos hospitales de aquel país.

Por supuesto que no hubo que esperar a la creación de los CHE para valorar moralmente las acciones en salud, ya que desde sus orígenes la medicina tuvo hombres que trataron de orientar éticamente dicho accionar. Basta recordar el Juramento Hipocrático, donde durante siglos el profesional encontró las normas para manejarse mejor, y en época reciente, por nombrar un hecho impactante, el desarrollo del Código de Nüremberg sancionado en 1947, tras haberse descubierto los atroces experimentos realizados en seres humanos por los nazis durante la segunda guerra mundial, donde por primera vez aparece la figura del consentimiento informado para aprobar dichos experimentos y que fue base para las posteriores declaraciones sobre investigación como las de Helsinki I, II y otras.

Modelos

John Robertson ha propuesto cuatro modelos diferentes de CHE que son: opcional/opcional, donde no existe la obligación de consultar ni de seguir las recomendaciones; imperativo-imperativo, donde hay obligatoriedad de consulta y cumplimiento; y luego las variables opcional-imperativo y la imperativo-opcional respectivamente.

En nuestro país, los doctores Mainetti y Tealdi separan desde una perspectiva genética e histórica a los comités ético-praxiológicos de los ético-jurídicos y de los deontológico-técnicos. Muchas veces en la práctica de los CHE se superponen estas funciones, lo cual puede llevar a conflictos innecesarios de competencia que conducen a desencuentros que deberían ser evitados.

El comité ético-jurídico y el deontológico-técnico son de expertos y profesionales y remiten a un ordenamiento externo, distinto al de la institución hospitalaria (Estado, Asociaciones profesionales, colegio médico, etc.). El comité ético-praxiológico que no es otro que el comité de ética, pertenece tan íntimamente al hospital que lo cobija, que constituye su corazón. La función ética es lo que en esencia lo caracteriza y lo que complica su estatus jurídico, porque si por un lado es como la conciencia ética de la institución, por el otro forma parte del organigrama de la misma.

Su función moral es la que determina estas peculiaridades.

ridades, ya que se requiere independencia y autonomía para que se puedan adoptar decisiones imparciales, que nunca son obligatorias y que sólo constituyen recomendaciones. La función esencial es pues de asesoramiento, no obstante lo cual, en ocasiones, el ordenamiento jurídico positivo le asigna al comité funciones de contralor, como la ley 11.044 de la provincia de Buenos Aires, a la cual nos referiremos luego.

Es importante destacar que en el funcionamiento de todo comité debe asegurarse una ética pluralista, para lo cual deben ser convocados a constituirlo, no sólo profesionales de la salud, sino también otros, como abogados, filósofos, antropólogos, asistentes sociales, administradores, religiosos, así como representantes de la comunidad.

Un comité es un lugar complejo donde el médico está invitado a exponer aspectos científicos de la cuestión debatida, sus pericias, dificultades y sueños; los otros exponen los alcances, las razones y justificaciones de sus

principios y afirmaciones, y en caso de estar ellas limitadas por remitir a creencias que no todos comparten, estos portavoces están de buena fe obligados a reconocer la relatividad de sus convicciones.

Bien llevada, la discusión deberá conducir a una mayor claridad objetiva y subjetiva y a la delimitación de un mínimo sobre el cual todos los participantes pueden ponerse de acuerdo. Esta situación de concordancia es inexpresable; de pronto y casi sin notarlo se comienza a hablar de moral y se nota que el acuerdo está presente, captándolo por los efectos y por la coherencia de una experiencia personal y a la vez grupal.

Por supuesto que no hay un método para el devenir moral; pero los hombres cuando discuten sobre la legitimidad de lo que les interesa, dan razones y formulan métodos orientadores. Así se evita la violencia destructora de toda comunicación humana. En un CHE se rechaza la seguridad ingenua del dogmatismo y el placer de la disolución del escepticismo moral.

La decisión del Hospital de crear el Comité de Ética, avalada por distintos sectores y precedida en nuestra Institución por el Comité de Ética del Departamento de Pediatría que funciona desde hace ya algunos años, constituye un hito en la historia de la Institución.

Estamos seguros de que este grupo de trabajo, dirigido por especialistas con experiencia, abordará en profundidad temas límites planteados cotidianamente en la medicina de hoy, ayudando quizás a cambiar actitudes individuales e institucionales.

Dr. Enrique Beveraggi

Mecanismos endocrinos implicados en la obesidad abdominovisceral

 Dr. León E. Litwak
Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina
Nuclear del Hospital Italiano de Buenos Aires.

La obesidad (OB), término utilizado para describir el aumento del contenido graso del organismo, es un síndrome que ha dejado de atraer la atención sólo por razones estéticas y socioculturales. Cada vez son más las evidencias que demuestran la mayor morbimortalidad de los pacientes obesos.^[1] Si bien esta asociación se observa en relación con el contenido total de tejido adiposo se vuelve más significativa cuando se la relaciona con su distribución.^[2,3,4]

La OB, que afecta a un porcentaje elevado de personas de ambos sexos,^[5,6,7] es un síndrome heterogéneo con diferentes fenotipos y diferente fisiopatología.

Existirían cuatro fenotipos de OB (de acuerdo con el último workshop del National Institute of Health):^[7]

Tipo I: aumento total del contenido graso del organismo sin ninguna distribución especial (OB generalizada).

Tipo II: aumento de contenido graso en la parte superior del tronco y abdomen (OB androide).

Tipo III: acumulación de tejido adiposo en la región abdominovisceral (OB abdominovisceral).

Tipo IV: acumulación de tejido adiposo en región glúteo-femoral (OB ginoide).

Investigadores como Vague^[2] y más recientemente Björntorp^[3] han demostrado que la OB de tipo II y III, es decir la que presenta distribución regional en tronco (OB-T) y en región abdominovisceral (OB-AV), se acompaña de un mayor riesgo de padecer enfermedad aterosclerótica cardiovascular, insulinoresistencia (IR), intolerancia a los hidratos de carbono, dislipidemia y, en la mujer, asociación con enfermedad neoplásica.

Presenta además, mayor mortalidad que el resto de la población.

Hace pocos años, Reaven con el nombre de Síndrome X^[8], Ruderman con el de "normopesos metabólicamente obesos"^[9] y Kaplan, con el de "cuarteto de la muerte",^[10] describieron una entidad que comparte un perfil metabólico y riesgos cardiovasculares similares a los OB-T y OB-AV y que incluso estaría presente en 25% de los individuos no obesos.

Desde otra perspectiva, Kahn describió un grupo de mujeres con fenotipos diferentes que presentaban hiperandrogenismo, intolerancia a los hidratos de carbono, acantosis nigricans e hiperinsulinemia.^[11] Desde entonces numerosas comunicaciones han demostrado la existencia de mujeres con diferente grado de hiperandrogenismo de origen ovárico asociado a IR sin llegar a constituir los síndromes (pocos comunes) que describió Kahn. Chang y otros han demostrado que el mecanismo de IR está presente en muchas pacientes con síndrome de ovario poliquístico^[12] y Flier comunicó la presencia de hiperandrogenismo en muchas pacientes obesas.^[13]

En forma concomitante los resultados terapéuticos en pacientes hipertensos en el estudio de Goteborg (Suecia) en 1985, sólo con la intervención terapéutica antihipertensiva, no mostraba una clara disminución del riesgo cardiovascular como se esperaba, sugiriendo, entre otras cosas, la presencia de alteraciones metabólicas que debieran ser tratadas en forma simultánea. Estas eran similares a las que padecían los OB-T, OB-AV, o los "normopesos metabólicamente obesos" o los portadores de síndrome X.^[14]

A esta altura las preguntas obligatorias serían: 1) ¿los cuadros descritos constituyen entidades clínicas diferentes?; 2) ¿se trata de un único síndrome que puede manifestarse de diferente forma desde el punto de vista clínico?; 3) ¿cuáles serían los mecanismos fisiopatológi-

Cuadro clínico y bioquímico

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- Obesidad en tronco o abdominovisceral
- Obesidad generalizada
- Hipertensión arterial esencial
- Hiperandrogenismo en mujeres
- Normotensos familiares de primer grado de hipertensos
- Enfermedad aterosclerótica cardiovascular (en sus diferentes manifestaciones)
- Intolerancia a los hidratos de carbono
- Diabetes no insulino dependiente (DMNID)
- Familiares de primer grado de pacientes dislipidémicos
- Familiares de primer grado de DMNID
- Mujeres embarazadas (3er. trimestre)
- Acromegalia o rasgos acromegaloides
- Hiperkortisolismo (endógeno o exógeno)
- Anticoncepción hormonal crónica
- Pubertad
- Aging (envejecimiento)
- Lipodistrofias
- Acantosis nigricans
- Cáncer de mama
- Cáncer de endometrio

ALTERACIONES METABÓLICAS ASOCIADAS

- Resistencia insulínica selectiva
- Hiperinsulinemia
- Intolerancia a los hidratos de carbono (de diferente grado)
- Aumento de VLDL-triglicéridos
- Aumento de colesterol total
- Aumento del colesterol LDL
- Disminución del colesterol HDL
- Alteración del mecanismo de contratransporte Na^+/H con aumento del Na intracelular
- Alteración de mecanismo del transporte de Ca^{++} con aumento del Ca^{++} intracelular
- Aumento de andrógenos en mujeres
- Disminución de andrógenos en hombres
- Disminución en la concentración de proteínas transportadoras de esteroides sexuales (SHBG)
- Aumento en las concentraciones de IGF-I
- Disminución en la concentración de proteínas transportadoras de IGF-I

cos?; 4) ¿es posible considerar la presencia de alteraciones endocrinas comunes a todos ellos?

La respuesta más adecuada, con el nivel de conocimientos disponible en la actualidad, sería que estamos frente a un síndrome que, al igual que un complejo poliedro, presenta múltiples caras con las cuales puede

manifestarse (formas clínicas), que comparte una serie de mecanismos fisiopatológicos comunes (aunque no siempre todos presentes) y que gran parte de estos mecanismos serían endocrinos.

Es posible, por lo tanto, diagnosticar este síndrome desde diferentes cuadros clínicos y desde distintas alteraciones endocrino-metabólicas.

La OB-AV es sólo la punta del iceberg o una de las múltiples caras con que se presenta este síndrome en la práctica asistencial. (Ver cuadro).

Fisiopatología

El mecanismo básico y común a todos estos cuadros clínicos (en especial presente en OB-T y la OB-AV) es la IR selectiva, responsable de disminuir la captación periférica de glucosa (G) en tejidos insulino dependientes y de aumentar su liberación desde el hígado. El páncreas intentaría revertir este defecto (aunque en forma parcial) mediante el aumento de la liberación de insulina (hiperinsulinemia).

La resistencia periférica lleva a un incremento en el catabolismo de los triglicéridos (TGL) (hipertriglicéridemia).

Se ha demostrado que los adipocitos ubicados en la región visceral tienen una actividad lipolítica incrementada, lo cual contribuiría a aumentar el flujo de ácidos grasos libres (FFA) al hígado a través de la circulación portal. Los FFA reducirían el clearance hepático de insulina contribuyendo a potenciar la hiperinsulinemia sistémica. Los FFA también estimularían a nivel hepático la producción de G e incrementarían la síntesis de TGL (contribuyendo aun más a la hipertriglicéridemia ya existente). La elevada disponibilidad de glicerol contribuiría, como sustrato, para la neoglucogénesis hepática (que sería otro factor que incrementa el ofrecimiento de G a la circulación general). Es decir, que ambos productos originados en la lipólisis aumentada (FFA y G) alterarían el metabolismo hepático en la OB-AV. Los FFA

incrementados producirían "per se" mayor IR perpetuando el círculo vicioso. Sin embargo este exceso de actividad lipolítica (en los adipocitos viscerales) no puede explicar todas las anomalías observadas, ya que hay otras alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono y en la concentración y transporte

de lípidos plasmáticos que son independientes del metabolismo de los FFA.

La concentración de esteroides sexuales está modificada en mujeres con OB-T y OB-AV presentando una disminución en la SHBG (proteína transportadora de esteroides sexuales) y elevación de testosterona libre; esto se acompaña de una disminución de la sensibilidad a la insulina. Por otra parte, por un mecanismo aún no muy bien aclarado, pero que involucra cambios en el comportamiento de ciertas enzimas involucradas en el metabolismo lipoproteico, tal como la disminución de la actividad de la lipoproteínlipasa y el aumento de la actividad de la triglicéridolipasa hepática se produciría una disminución del catabolismo de las lipoproteínas ricas en TGL y un incremento de la degradación del colesterol HDL, llevando a un aumento de la concentración de TGL-LDL-colesterol y una disminución plasmática del colesterol HDL.

La resistencia insulínica no es similar en todos los tejidos por lo cual algunos de ellos estarían sometidos a un excesivo estímulo por parte de esta hormona. Tal es el caso del riñón, que ante el sobreestímulo promovería un incremento en la reabsorción tubular de Na y agua, contribuyendo al desarrollo de hipertensión arterial. En el hígado la hiperinsulinemia produciría una mayor síntesis de TGL. En el tejido muscular liso de las paredes arteriales la insulina a través de sus propios receptores o de los receptores de IGF-I podría estimular la proliferación celular, contribuyendo a la instalación de la aterosclerosis.^{16, 151}

Sin embargo, debemos enfatizar que aunque se hayan descrito asociaciones significativas entre obesidades regionales (OB-T y OB-AV), alteración en la concentración de lípidos plasmáticos, alteración en la homeostasis glucosa-insulina y enfermedad cardiovascular, los mecanismos que producen estas asociaciones no están aún bien entendidos y no serían unos causales de las otras.

Es posible, por lo tanto, que existan factores que afecten simultáneamente la distribución de la grasa en el organismo, el metabolismo de los hidratos de carbono y el de los lípidos.

En este sentido, estudios realizados en gemelos, en grupos de padres-hijos y en miembros de ciertas familias han demostrado, secuenciando el DNA, la mutación del gen que codifica la lipoproteínlipasa, hecho que sustentaría la base genética de este síndrome. Hoy en día se dispone de datos que establecerían la base genética de la hipertensión y la dislipidemia, ambos fenómenos estrechamente asociados con insulinoresistencia. Todavía no puede saberse si esto es una conexión casual o están determinados por un mismo mecanismo genético.

Por lo tanto resulta muy interesante considerar una comunicación reciente de Nishina y col., quienes determinaron el locus asociado con un fenotipo ateroscletrotico (hipertrigliceridemia, aumento de VLDL, disminución del colesterol HDL y aumento del colesterol LDL) al que denominaron locus de susceptibilidad ateroscletrotica. Este locus está "casualmente ubicado" muy cerca del locus que determina el receptor de LDL y el que determina el receptor de insulina, todos ellos ubicados en el brazo corto del cromosoma 19. Esto sugeriría una base genética para la asociación de IR y perfil lipídico ateroscletrotico, ambos asociados a su vez con hipertensión arterial¹⁶¹. Por otra parte estudios realizados en Arabia Saudita y Bogalusa sugieren también la asociación de los cuadros descriptos con hipertensión arterial.^{117, 181}

Actividad biológica del tejido adiposo

El tejido adiposo humano no se comporta en forma homogénea desde el punto de vista funcional, presentando diferencias regionales en su actividad metabólica. Diferentes factores que controlarían el almacenamiento y movilización de los TGL en los adipocitos serían los responsables del incremento de la masa adiposa y su diferente distribución regional.¹¹⁵¹

Estos factores serían:

1) Número y tamaño de los adipocitos:

La cantidad de grasa total y regional depende del número de adipocitos y del tamaño de los mismos. No existe información que demuestre un aumento en la multiplicación celular de los adipocitos en la OB-T y OB-AV a diferencia de lo que ocurre con la obesidad de tipo ginoide, por lo cual se asume que la diferencia de acumulación regional de grasa se produciría por el grado de "llenado" de los adipocitos (hipertrofia). Esto dependería en última instancia del balance entre acumulación y movilización.

2) Actividad de la lipoproteínlipasa en tejido adiposo:

Es la llave reguladora de la acumulación de grasa en varias regiones. La LPL, que básicamente regula el depósito de TGL en el adipocito, puede ser regulada desde su transcripción, traducción, glucosilación, liberación hasta en sus mecanismos postraduccionales. La LPL tiene mayor actividad en la región glútea que en la región abdominal en mujeres jóvenes. Suele aumentar durante el embarazo y disminuir en la lactancia. Durante la menopausia su actividad tiende a reducirse en la región glútea y a aumentar en la región superior del tronco, fenómenos que pueden ser revertidos con sustitución esteroidea. En cambio, en mujeres con

síndrome de ovario poliquístico la actividad LPL es mayor en la región abdominal (aun no siendo obesas).

En los hombres, a la inversa, se observa mayor actividad de LPL en adipocitos de la región abdominal. Es decir, que la LPL tiene una acción regional potencialmente diferente en ambos sexos.

De lo expuesto se deduce que esta diferencia podría deberse a la acción de los esteroides sexuales. En ese sentido se han descrito (en animales) diferencias en la concentración de receptores esteroides en los adipocitos de diferentes regiones. Sin embargo, se piensa que en seres humanos los esteroides sexuales actuarían en forma indirecta, a través de los receptores de glucocorticoides. La diferencia de actividad de la LPL pareciera estar regulada por una serie de factores entre los que se destacarían los esteroides sexuales y los glucocorticoides.^[19]

3) Lipólisis del tejido adiposo:

La lipólisis está regulada básicamente por la acción del sistema nervioso simpático sobre la lipasa hormono-sensible.^[20] Los adipocitos presentan receptores catecolamínicos a través de los cuales se puede estimular (efecto beta) o inhibir (efecto alfa) el complejo lipasa hormono-sensible (CL-HS).^[21] El efecto estimulador o inhibitorio es traducido por las proteínas G que pueden activar o inactivar la adenilciclase, la cual, modulando la producción de AMPc, puede controlar la respuesta lipolítica.^[21, 22]

La actividad lipolítica tiene también intensidad diferente según las distintas regiones.

Considerando lo anteriormente mencionado surge un cúmulo de información suficiente para aceptar un origen endocrino que pueda explicar, al menos, algunos de los mecanismos implicados en las obesidades regionales. Evaluaremos el papel que desempeñarían las hormonas involucradas en este síndrome.

Complejo insulina-receptor

El término insulinoresistencia se refiere básicamente a la alteración de una de las tantas funciones de esta hormona. En efecto, la resistencia insulínica sería metabólicamente selectiva (sobre la vía glucídica), específica de los tejidos (muscular y esquelético) y específica de la vía metabólica (con predominio sobre la síntesis de glucógeno). Para el resto de sus funciones no se observaría dicha resistencia. En realidad, si se acepta el término, estaríamos en presencia de una "disensibilidad insulínica".

No existe un solo mecanismo que provoque IR. Esta podría deberse a una disminución del número de receptores, a una disminución de la señal al interior celular (por alteraciones en la autofosforilación de la tirosinui-

nasa) o por un mecanismo posreceptor. Más aun, los mecanismos pueden variar en los diferentes tejidos.

Independientemente de éstas, existiría otro grupo de mecanismos implicados, tales como la hiperinsulinemia prolongada, que puede "per se", inducir un estado de insulinoresistencia transitoria; la hiperglucemia que, mediante el incremento de la generación de glucosamina (a través del ciclo de la hexosamina) puede desensibilizar el sistema transportador de glucosa. Incluso recientemente se ha descrito en ciertos pacientes con DMNID la presencia de un inhibidor de la tirosinquinasa del receptor de insulina producido por los fibroblastos.^[23] Por último, en pacientes con OB-AV se ha descrito la presencia proporcionalmente alta de fibras tipo IIB en el tejido muscular (que tienen una densidad capilar muy baja) que contribuyen a la IR.^[24]

El receptor específico de insulina está codificado por un solo gen ubicado en el brazo corto del cromosoma 19. Es una glucoproteína que consta de 2 subunidades alfa (extracelulares) y 2 subunidades beta con una porción extracelular, una transmembranosa y una intracelular. La última parte de la porción intracelular de la subunidad beta está provista de actividad de tirosinquinasa. La insulina se une a la porción alfa (cada receptor se une sólo a una molécula de insulina) del receptor internalizándose al espacio intracelular provocando la disminución del tono inhibitorio de la tirosinquinasa. Esto provoca la transducción de la señal hormonal y la insulina es entregada a los lisosomas para su proteólisis. La subunidad beta se autofosforila, induciendo, por aumento de la actividad tirosinquinasa, la fosforilación de otros sustratos celulares.

Se fosforilarían diferentes enzimas, especialmente la glucógeno-sintetasa y la fosforilasa-quinasa, permitiendo la síntesis de glucógeno y la inhibición de la glucogenólisis respectivamente.

Todo esto constituye la acción proximal de la insulina (por unión al receptor). Existe una acción distal relacionada con el transporte de glucosa que permite el ingreso de glucosa a las células del tejido adiposo y muscular. Los transportadores de glucosa operan como canales de difusión facilitada de glucosa (hay 5 isoformas GLUT 1 al GLUT 5). La insulina estimula básicamente al GLUT 4. Tanto Taylor como Flier han descrito la presencia de mutaciones del gen que codifican al receptor de insulina o del transportador de glucosa GLUT 4 y que podrían estar implicados en los diferentes tipos de IR.^[25, 26]

Cualesquiera fueren las causas de este fenómeno, el mecanismo compensatorio es una hipersecreción de insulina que, unido al efecto anteriormente mencionado (un mayor ofrecimiento de FFA al hígado), produce un estado de hiperinsulinemia. Ésta actúa llevando a cabo las otras acciones insulínicas para las cuales no

hay resistencia, en tejido adiposo, músculo y en el resto de los tejidos insulino-dependientes a través de sus propios receptores, a través de los receptores de IGF-I y a través de receptores híbridos de insulina/IGF-I. Esta hiperinsulinemia compensatoria crónica se asocia con diversos síndromes clínicos y con diferentes alteraciones metabólicas (dislipidemia, hipertensión arterial, enfermedad aterosclerótica cardiovascular, hiperandrogenismo ovárico en la mujer, etc.).

La insulina actúa en hígado, músculo y tejido adiposo estimulando la acción de la LPL, la síntesis de triglicéridos, y disminuyendo la lipólisis (por estímulo de la fosfodiesterasa y disminuyendo los receptores beta a catecolaminas en los adipocitos por un mecanismo de translocación hacia el interior de la célula reduciendo la sensibilidad a la acción de las catecolaminas).^[27, 28] Este efecto antilipolítico es mayor en los adipocitos de la grasa abdominal y visceral dada una mayor afinidad por los receptores que en el resto del organismo.^[29]

Esto provocaría un efecto particularmente anabólico (antilipolítico) en el tejido graso abdominovisceral y portal en hombres (principalmente) y mujeres obesos.

La hiperinsulinemia se acompaña de hiperandrogenismo. Alrededor de 15 a 20% de las mujeres con hiperandrogenismo funcional (exceptuando a las portadoras de hiperplasia suprarrenal) tienen IR.^[30] El mecanismo más aceptado sería un efecto estimulador de la esteroideogénesis ovárica, un efecto similar gonodotrófico.^[31] Estimularía el receptor ovárico de IGF-I actuando en forma sinérgica con la LH (principalmente) y FSH. Si bien actuaría estimulando todas las vías de esteroideogénesis, la más importante sería el efecto similar LH sobre las células de la granulosa y sobre las células tecales intersticiales. En realidad parecería que su efecto sería mediado por un aumento de la sensibilidad a la LH.^[31] El resultado final es el aumento de la síntesis de andrógenos ováricos. Por otra parte, la hiperinsulinemia deprime la síntesis de SHBG en el nivel hepático, resultando en un aumento de testosterona libre.

La hiperinsulinemia actúa sobre el metabolismo lipídico estimulando la síntesis hepática de VLDL-triglicéridos y probablemente haya también una resistencia tisular a la acción de la insulina sobre la lipasa lipoproteica que contribuiría a aumentar el nivel de VLDL-triglicéridos. Como mecanismo en espejo se observa disminución de colesterol HDL, por aumento en el clearance de apoproteína A1. Al mismo tiempo se observa un aumento en los niveles de colesterol LDL.^[32]

La hiperinsulinemia estaría implicada en la génesis de la hipertensión arterial. Los mecanismos propuestos serían:

-Efecto antinatriurético en el nivel renal por retención de Na en la parte proximal y distal del túbulo.

-Estímulo de la liberación de norepinefrina por parte

del sistema nervioso simpático^[33] que, además de los efectos vasopresores y de incremento del débito cardíaco, exacerba la hiperinsulinemia (por inhibir en el nivel muscular la captación de glucosa y en el nivel hepático el efecto supresivo sobre la producción de glucosa).

-Aumento en la concentración intracelular de Na⁺ (al alterar el mecanismo de contratransporte Na⁺/H en individuos que genéticamente presentan un contratransporte Na⁺/Li⁺ elevado).

-Aumento en la concentración de Ca²⁺ y disminución de la concentración de Mg²⁺ intracelular. Todos estos fenómenos producen una mayor sensibilidad de la musculatura vascular a los efectos presores de la norepinefrina y de la angiotensina.^[10]

-Creación de un medio alcalino con la incorporación de Na⁺ y privación de protones que produce un estímulo de la síntesis proteica en las células de la pared vascular con la consiguiente hipertrofia arterial.

-Estímulo por parte de la insulina, de los receptores de IGF-I que produciría el crecimiento de las células de la pared vascular determinando hipertrofia y estrechamiento de los vasos (con aumento de resistencia periférica).^[10]

Catecolaminas

Son liberadas por estímulo insulínico y se encuentran incrementadas en este síndrome. Son las principales reguladoras de la lipólisis. Llevan a cabo su función por intermedio de las proteínas G. Actúan a través de receptores alfa (estimulantes del complejo lipasa hormonosensible) y beta (inhibidores). El mayor o menor efecto lipolítico dependerá del balance entre receptores alfa/beta en la superficie de los adipocitos.^[34] Existe diferencia de respuesta según las diferentes regiones. En ambos sexos, e independientemente del grado de adiposidad, los adipocitos de la región femoral y glútea tienen menor respuesta lipolítica a las catecolaminas, mientras que los adipocitos de la región abdominal y visceral presentan una mayor sensibilidad y concentración de receptores beta y un menor número de receptores alfa^[35]. Esto se acompaña de un aumento en la expresión de los genes que codifican los receptores beta en adipocitos de la región abdominal comparados con adipocitos de región femoral. Un aspecto importante del mecanismo lipolítico sería el balance receptores alfa/beta en los diferentes territorios.

Hormonas esteroideas/proteínas transportadoras

Los niveles plasmáticos de esteroideos sexuales han

sido correlacionados con la distribución del tejido adiposo. Esto es más evidente en mujeres; en hombres, los resultados de las observaciones son aún controvertidos.

En la mujer, la acumulación de tejido adiposo en la región glúteo-femoral comienza durante la pubertad, coincidiendo con el aumento de la producción de estrógenos (obesidad ginoide). En mujeres menopáusicas, por el contrario, se observa una acumulación del tejido adiposo en la región superior del tronco y abdomen, coincidiendo con niveles más elevados de testosterona libre. Esto se explicaría, en parte, por una producción aumentada de andrógenos y en parte, por una disminución de las proteínas transportadoras de andrógenos (SHBG). A tal punto que algunos autores consideran a la disminución de concentración de SHBG como un indicador de insulinoresistencia en mujeres,^[15] considerándose a los niveles de testosterona libre plasmática como principal responsable de esta situación.

Aunque se han descrito mecanismos mediante los cuales el hiperandrogenismo en la mujer podría producir IR e hiperinsulinismo,^[31] se considera mucho más probable que el mecanismo de asociación de estos dos cuadros comience por la IR y que el hiperinsulinismo resultante produzca hiperandrogenismo.

En efecto, tanto las enfermedades típicamente insulinoresistentes como los tipos A, B y C descritos por Reaven, los trastornos genéticos como el leprechunismo, la enfermedad de Robson-Mendenhall, como la obesidad, cursarían con hiperinsulinemia.

Ésta, actuando a través de los receptores propios, los de IGF-I o los receptores híbridos (descritos previamente) produciría un efecto sinérgico con la acción de la LH (LH+insulina) produciendo la luteinización de las células del estroma ovárico y de las células tecales. Esto produce un estado de hiperandrogenismo moderado, pero suficiente para producir atresia folicular. Dado que los estrógenos y progesterona son sintetizados en las células de la granulosa y que se atrofian, el resultado final es una disminución importante en la síntesis de estrógenos y progesterona pero no de andrógenos. El estímulo sinérgico constante de LH+insulina perpetúa el ciclo de hiperandrogenismo y atresia más severa del folículo. Por otra parte, potenciando más esta situación, la insulina disminuye la síntesis de SHBG en el hígado llevando a una mayor concentración de testosterona libre.^[31, 39]

En los hombres parecería observarse un fenómeno inverso. Existiría una correlación inversa entre los niveles de testosterona total, SHBG y de hidrottestosterona con el contenido de grasa total, OB-AV e IR.

Esta correlación es positiva si se considera la concentración de estrona y estradiol.

Es decir que, con oposición a lo observado en mujeres, el hipoandrogenismo es el responsable de la acumulación de grasa en región abdominovisceral y de la IR. Se han descrito concentraciones bajas de testosterona en presencia de hiperinsulinemia^[36] como también pacientes con DMNID.^[37]

Ratas hembras han mejorado su sensibilidad a la insulina al ser tratadas con testosterona y ratas macho castradas han disminuido su sensibilidad a la misma, situación que revierte con la sustitución con bajas dosis de testosterona. Sin embargo, a dosis más altas se observa una disminución de la sensibilidad a la insulina. Podría por lo tanto existir una variación en el efecto de la testosterona en relación con su concentración plasmática.

Hombres tratados con testosterona evidenciaron un aumento en la sensibilidad a la insulina y disminución del contenido de grasa abdominovisceral.^[38]

Un estudio muy reciente de Haffner y col. ha demostrado que en varones la IR y la O-AV van incrementándose a medida que disminuyen las concentraciones de testosterona total y sulfato de dehidroepiandrosterona.^[39]

El mecanismo de acción de la testosterona, en varones, sería una elevada acción lipolítica y una disminución en el estímulo de la LPL en las células adiposas de la región abdominovisceral, hecho que no ocurre en mujeres.

También podría jugar un papel la conversión periférica (en especial en tejido adiposo) de esteroides de poca potencia en estrógenos. De esta manera, en varones, la acumulación de estrógenos podría influir en los mecanismos de distribución de tejido adiposo.

Somatotrofina/IGF-I/proteínas transportadoras BP1

Aunque se acepte el concepto de que el número de adipocitos estaría determinado en las etapas tempranas de la vida, existen algunas evidencias que avalarían la posibilidad de un incremento en el número de los mismos durante ciertas etapas de crecimiento y en la vida adulta. La deficiencia de somatotrofina (HGH) se acompaña de una disminución significativa en el número de adipocitos, pero los mismos presentan un aumento de tamaño.^[40]

Por el contrario, el tratamiento crónico con HGH produce una disminución del tamaño de los adipocitos pero promueve un incremento en el número de los mismos, probablemente estimulando la conversión de preadipocitos en adipocitos.^[41] Esto se llevaría a cabo por mecanismos paracrinos.

Los factores de crecimiento insulínicos (IGF) podrían ser responsables de estos efectos de la HGH en el tejido adiposo. Los mediadores serían las prostaglandinas PGE₂, PGI₂ y PGF₂ alfa.^[15]

La hiperinsulinemia disminuye la síntesis hepática de las proteínas transportadoras de IGF-I (BP1). Esto se asociaría con una mayor actividad de IGF-I.

Futuras investigaciones deberán dilucidar el papel de la IGF-I y sus proteínas portadoras como integrantes de los mecanismos patogénicos de este síndrome.

Glucocorticoides

Si bien desde hace mucho tiempo autores como Vague sugerían que en la O-AV y O-T podría haber alteraciones en la secreción de cortisol, recién en los últimos años se le prestó atención.

Los primeros trabajos en este sentido comunicaron la existencia de un aumento en los obesos del clearance metabólico del cortisol, lo cual se reflejaría con aumento del cortisol libre urinario (CLU) y un incremento en la síntesis del cortisol (F) para compensarlo, aunque los niveles basales de F son normales, al igual que la supresión con dexametasona.

Por otra parte, hoy en día ha quedado demostrado que la hipercortisolemia (endógena o exógena) se acompaña de OB-AV y OB-T. En estos pacientes se observó en los adipocitos de la región abdominováscular un aumento de la actividad LPL y una disminución de la actividad lipolítica mediada por norepinefrina debida, probablemente, a la mayor presencia de receptores a glucocorticoides en dichos adipocitos (demostrado por técnicas de Northern y Western blots). Últimamente se ha demostrado la existencia de una hiperactividad del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal de origen central, producido por la hipersecreción de factor liberador de adrenocorticotrofina (CRF) o directamente de adrenocorticotrofina (ACTH).^[14]

La hipercortisolemia se acompaña fundamentalmente de una hipertrofia de los adipocitos ubicados en la región abdominováscular. Sin embargo, aún no está claramente descartado que pueda tener un efecto hiperplásico sobre células precursoras (preadipocitos).

La acción hipertrofiante se produciría por un incremento en la actividad de la LPL. Por otra parte, el aumento de concentración de esteroides C-19 que podrían ser convertidos en andrógenos activos potenciarían el perfil androide de este tipo de obesidad.

El efecto hiperplásico se produciría cuando una vez alcanzado el máximo tamaño, los adipocitos liberarían señales que por mecanismos paracrinos estimularían el pasaje de células precursoras (preadipocitos) en adipocitos.

Hipótesis de desregulación neuroendocrina

Es importante incluir en esta actualización una hipótesis que resulta sumamente atractiva, desarrollada por Björntrop, que se basó en conceptos de Vague y a la cual podemos agregar recientes comunicaciones del grupo de Pasquali.

Esta hipótesis plantea que ante situaciones de displacer personal, conflictos sociales, problemas laborales, tabaquismo, alcoholismo, consumo de drogas, se estimularían mecanismos neuroendocrinos para enfrentarlos. Uno de los mecanismos involucrados es el relacionado con la "preparación para la lucha" (sistema nervioso simpático) y el otro mecanismo sería el relacionado con "intentar reconocer la noxa" (asociado a un aumento de la actividad CRF-ACTH-cortisol y una disminución en los niveles de esteroides sexuales).

Esta hipótesis sugiere que el estímulo crónico de las situaciones de estrés mencionadas producirían una desregulación neuroendocrina con un permanente estado de excitación del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal que se traduciría, entre otras cosas, en:

- incremento en la actividad simpática beta-mediada;
- incremento en la actividad glucocorticoidea;
- disminución de los esteroides sexuales en el hombre;
- insensibilidad a la insulina;
- hiperinsulinemia con hiperandrogenismo en la mujer.

Como consecuencia de estos mecanismos se establece el síndrome metabólico y se expresa fenotípicamente en la acumulación de tejido adiposo en la región abdominováscular y región superior del tronco.

Si bien no existen trabajos que avalen todos los eslabones de este pensamiento, resultan muy interesantes algunas observaciones comunicadas, tales como:

- una mayor incidencia de OB-AV y OB-T en mujeres fumadoras, alcohólicas y drogadictas.
- una mayor incidencia de este síndrome en hombres con niveles socioeconómicos y de educación más bajos.

-una mayor incidencia en individuos deprimidos.

Seguramente esta susceptibilidad a desenfrenar tanto el eje simpático como el adrenocorticotrófico ocurriría sólo en personas con susceptibilidad genética.

Por todo lo expuesto resulta evidente que serán necesarios muchos más estudios para poder dilucidar los mecanismos, tanto genéticos como extragenéticos, involucrados en este complejo síndrome.

Conclusiones

Si bien existen numerosos trabajos que intentan

explicar los diferentes mecanismos endocrinos involucrados en este síndrome, aún quedan muchos aspectos en el conocimiento.

Parecieran ser más coherentes los mecanismos implicados en las mujeres que en los hombres. Falta establecer de manera fehaciente qué mecanismos son causas y cuáles son consecuencias. Esta incertidumbre es aun mayor cuando se trata de encontrar una respuesta genética a este síndrome, ya que estaríamos en presencia de complejas combinaciones genéticas con diversos fenotipos difícilmente atribuibles a un simple gen.^[15]

Referencias

1. Bray GA. Obesity: basic aspects and clinical implications. *Med Clin North Am* 1989; 73:1.
2. Vague J. La différenciation sexuelle, facteur déterminant des formes de l'obésité. *Presse Méd* 1947; 30:339.
3. Björntrop P. Obesity and the risk of cardiovascular disease. *Ann Clin Res* 1985; 17:3.
4. Donahue RP et al. Central obesity and coronary disease in men. *Lancet* 1987; 1:821.
5. Gagliardino JJ. Proyecciones clínicas de la epidemiología de la obesidad. *Obesidad* 1990; 3:2.
6. Caro JF. Clinical review 26: insulin resistance in obese and non-obese man. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 73:691.
7. Bouchard C. Basic and clinical aspects of regional fat distribution. *Am J Clin Nutr* 1990; 52:946.
8. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1495.
9. Ruderman NB. The "metabolically-obese" normal weight individual. *Am J Clin Nutr* 1981; 34:1617.
10. Pool PE. The case for metabolic hypertension: is it time to restructure the hypertension paradigm? *Progress in Cardiovascular Dis* 1993; 36:1.
11. Kahn CR. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. *Insulin-receptor disorders in man. N Engl J Med* 1976; 294:739.
12. Chan RJ. Insulin resistance in non-obese patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57:356.
13. Flier JS. Acanthosis nigricans in obese women with hyperandrogenism. *Diabetes* 1985; 34:101.
14. Samuelsson O. Predictors of cardiovascular morbidity in treated hypertension: Results from the primary preventive trial on Goteborg Sweden. *J Hypertens* 1985; 3:167.
15. Bouchard C. Genetic and non-genetic determinants of regional fat distribution. *Endocr Rev* 1993; 14:72.
16. Nishina PM. Linkage of atherogenic lipoprotein phenotype to the low density lipoprotein receptor locus on the short arm of chromosome 19. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89:708.
17. Johansen K et al. Coronary artery disease, HDL cholesterol and insulin-gene flanking sequences. *Diabetic Med* 1989; 6:429.
18. Amos CI et al. Polymorphism in the 5'-flanking region of the insulin gene and its potential relation to cardiovascular disease risk: observations in a biracial community. *The Bogalusa Heart Study. Atherosclerosis* 1989; 79:51.
19. Leibel RL et al. Physiologic basis for the control of body fat distribution in humans. *Annu Rev Nutr* 1989; 9:417.
20. Fain JN et al. Adrenergic regulation of adipocyte metabolism. *J Lipid Res* 1983; 24:945.
21. Amer P. Metabolism of fatty acids: an overview. *Obesity* 1990; 159:172.
22. Lafontan M et al. Recent developments in human fat cell adrenergic receptor characterization: interests and limits of animal and cellular models for regulation studies. *Obesity* 1990; 159:188.
23. Sbraccia P et al. Production of inhibitor of insulin-receptor tyrosine kinase in fibroblasts from patient with insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 1991; 40:295.
24. Holm G et al. Potential importance of the muscles for the development of insulin resistance in obesity. *Acta Med Scand* 1988; 223 (suppl):95.
25. Taylor S. Lilly Lecture: Molecular mechanisms of insulin resistance. *Diabetes* 1992; 41:1473.
26. Flier J. Lilly lecture: Syndromes of insulin resistance. *Diabetes* 1992; 41:1207.
27. Lonnqvist F et al. Antilipolytic effects of insulin and adenylate cyclase inhibitors on isolated human fat cells. *Int J Obes* 1989; 13:137.
28. Engfeldt P et al. Effects of insulin on adrenoreceptor binding and the rate of catecholamines-induced lipolysis in isolated human fat cells. *J Biol Chem* 1988; 263:15553.
29. Bolinder J et al. Differences at the receptor and postreceptor levels between human omental and subcutaneous adipose tissue in the action of insulin on lipolysis. *Diabetes* 1983; 32:117.
30. Burghen G. et al. Correlation of hyperandrogenism and hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50:113.
31. Poretsky L. On the paradox of insulin-induced hyperandrogenism in insulin-resistant states. *Endocr Rev* 1991; 12:3.

-
32. Contreras P et al. Insulinorresistencia, un fenómeno frecuente en clínica. *Rev Med Chile* 1993; 121:184.
 33. Rowe JW et al. Effect of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous system activity in normal man. *Diabetes* 1981; 30:219.
 34. Berlan M et al. Evidence that epinephrine acts preferentially as an antilipolytic agent in abdominal human fat cells: assessment by analysis of beta and alpha 2-adrenoreceptors properties. *Eur Clin Invest* 1985; 15:341.
 35. Scanlon MJ et al. Serum androstenediol glucuronide concentrations in normal and hirsute women and patients with thyroid dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988; 29:529.
 36. Phillips GB. Relationship between serum sex hormones and glucose, insulin and lipids abnormalities in men with myocardial infarction. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977; 74:1729.
 37. Small M et al. Estradiol levels in diabetic men with and without a previous myocardial infarction. *Q J Med* 1987; 64:617.
 38. Holmang A et al. The effects of testosterone on insulin sensitivity, in male rats. *Acta Physiol Scand* 1992; 146:505.
 39. Haffner SM et al. Insulin resistance, body fat distribution and sex hormones in men. *Diabetes* 1994; 43:212.
 40. Nestler JE et al. Insulin directly supresses serum sex-hormone binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome Program of the 72nd Anual Meeting of the Endocrine Society, Atlanta (abstract 713), 1990.
 41. Goodman HM et al. Actions of growth hormone on adipose tissue: possible involvement of autocrine or paracrine factors. *Acta Paediatr Scan* 1990; 367 (suppl):132.
 42. Pasquali R et al. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in obese women with different patterns of body fat distribution. *J Clin Endocrinol* 1993; 77:341.

Cirugía de las metástasis pulmonares

Drs. Enrique S. Caruso, Bartolomé Vassallo, Dras. Guadalupe Pallota, Dorotea Fantl, Dres. Enrique Beveraggi y José Lastiri.
Sección Cirugía Torácica. Servicio de Cirugía.
Secciones de Oncología y Hematología Clínica.
Servicio de Clínica Médica.

Resumen

Cirugía de las metástasis pulmonares: se presentan 52 pacientes operados por metástasis pulmonares. Correspondieron a 40 carcinomas y 12 sarcomas, siendo los orígenes más frecuentes el cáncer de colon con 9 casos, y de mama y osteosarcoma con 8 casos cada uno. La edad promedio fue de 54 años para los carcinomas y de 27 para los sarcomas. El 83% de los pacientes fueron asintomáticos (38 casos), 34, diagnosticados por control radiológico simple periódico y 4, por

TAC periódica. La TAC de tórax se constituyó en el estudio más útil para la evaluación de las lesiones torácicas. Todos los pacientes fueron evaluados cuidadosamente por el equipo de oncología. En los 52 pacientes se realizaron 59 resecciones, 1 caso se operó 3 veces y 5 casos, 2 veces. La resección se utilizó en 43 casos (73%) con segmentectomía atípica (Wedge) y en 10 con lobectomía (17%), otras 3 fueron por nucleaciones, 2 por bilobectomías y 1 por neumonectomía. La resección de las metástasis pulmonares con criterio oncológico es viable en un grupo seleccionado de pacientes, siendo las resecciones pulmonares menores que los procedimientos de preferencia. Las metástasis múltiples, las bilaterales o ambas no son una contraindicación quirúrgica. El índice de supervivencia actuarial a 5 años fue mayor en los sarcomas (74%) que en los carcinomas (31%). El índice global fue de 37%. Diez de los 12 sarcomas recibieron quimioterapia adyuvante.

Introducción

La aparición de metástasis pulmonares en pacientes operados de tumores malignos es relativamente frecuente. En autopsias efectuadas a pacientes fallecidos por cáncer, se hallaron metástasis pulmonares en 30 a 40% de los casos; en la mitad de éstos la localización pulmonar era única.^(2,5,21,25 27)

Hasta los años 50 se consideraba que los pacientes que presentaban metástasis pulmonares posoperatorias cursaban una etapa final de su enfermedad, por ello se contraindicaba su resección.^(6,18)

A partir de la década del 60 se sucedieron numerosos artículos en EE.UU. y Europa que demostraron que, en casos seleccionados, la resección de las metástasis únicas podía acompañarse de buena supervivencia alejada.^(21,26)

Thomford en 1965 comunicó una serie de 205 pacientes resecados con una supervivencia global a 5 años de 30%, estableció entonces criterios de operabilidad que aún hoy están vigentes.⁽²⁴⁾

El mejor conocimiento de la biología de los tumores, así como la mayor efectividad de los tratamientos adyuvantes, ha modificado en los últimos 20 años el enfoque terapéutico de las metástasis pulmonares.⁽¹⁴⁾ Como consecuencia de ello muchos centros han adoptado conductas más agresivas.^(1,20,27) Cada día se utiliza con más frecuencia la resección de metástasis pulmonares múltiples, bilaterales y recurrentes.⁽²⁵⁾

El objetivo de este trabajo es presentar nuestra experiencia con la resección quirúrgica de metástasis en pulmón, analizando aspectos del diagnóstico, las indicaciones, la cirugía y la evolución alejada.

Material y método

Desde el 1/1/75 al 30/12/92 en 63 pacientes portadores de metástasis pulmonares se evaluó la factibilidad de su resección quirúrgica. Ocho no fueron operados por presentar adenopatías mediastinales metastásicas com-

probadas por mediastinoscopia. Se operaron 55 pacientes, en 3 de ellos no fue posible realizar una resección oncológica debido a la presencia de lesiones extendidas. Los 52 pacientes restantes fueron resecados, constituyendo el grupo que se analiza. Estaba compuesto por 34 hombres y 18 mujeres, 40 con metástasis de carcinomas y 12 de sarcomas. La edad media fue de 47 años con un rango de 15 a 77 años. La edad media para los carcinomas fue de 54 años (rango de 27 a 77 años) y para los sarcomas de 27 años (rango 17 a 40 años).

Por presentar metástasis recurrente un paciente fue reoperado en dos ocasiones (osteosarcoma) y 5 pacientes en una oportunidad (2 osteosarcomas, 2 carcinomas de riñón y 1 osteoclastoma). En total se efectuaron 59 resecciones.

Clínicamente, 49 metástasis fueron asintomáticas (83%), ellas se descubrieron por control periódico, mediante radiografía simple o tomografía, en pacientes operados de un tumor maligno. En los 10 casos restantes los síntomas más frecuentes fueron: tos en 6 casos, esputo hemoptoico en 3 y dolor torácico en 3. Dos pacientes presentaron síntomas paraneoplásicos: artralgia y poliglobulia.

En las 59 resecciones efectuadas, las metástasis se ubicaron 29 veces en el pulmón derecho, 22 en el izquierdo y 8 fueron bilaterales simultáneas.

El criterio de operabilidad adoptado es el aceptado por la mayoría de los autores:^(1,12,15,21,24,25) a) adecuado control del tumor primario; b) ausencia de metástasis extratorácicas; c) buen estado general y d) posibilidad de resección completa de las metástasis. No se tomó en cuenta el tiempo de duplicación tumoral ni el intervalo libre entre tumor primario y metástasis.

Desde 1975 hasta 1980, por no contar con la ayuda de la tomografía axial computarizada para una mejor evaluación del mediastino, a todos los pacientes (18 en total) se les efectuó una mediastinoscopia pretoracotomía. A 7 de ellos se los descartó de la operación por presentar adenopatías metastásicas.

Las vías de abordaje utilizadas fueron: 38 toracotomías posterolaterales, 15 toracotomías axilares verticales y 6 esternotomías medianas. En los últimos años se tomó como conducta preferencial la toracotomía axilar en las metástasis unilaterales y la esternotomía media en las bilaterales.

A partir del año 1980 un grupo de pacientes jóvenes portadores de osteosarcoma de miembros inferiores se incluyó en un protocolo de quimioterapia adyuvante preoperatoria y posoperatoria. La resección primaria efectuada fue amputación o resección con homoinjerto óseo. Cuando se presentaron metástasis pulmonares, luego de la resección de éstas se reite-

ró el esquema quimioterápico, salvo que la metástasis fuera única y tardía (intervalo libre mayor que 2 años).

En 43 pacientes, 31 carcinomas y 12 sarcomas, se calculó la supervivencia actuarial (método actuarial: estadística médica Bradford Hill, El Ateneo, Buenos Aires, 1980). En 8 de ellos, durante el control alejado, se documentó la aparición de metástasis avanzadas no resecables, y se perdió su evolución posterior.

Se estudió la influencia que pudo tener sobre la evolución alejada el intervalo libre, entre el tratamiento del tumor primario y la aparición de la metástasis pulmonar. Se consideraron dos subgrupos: hasta 36 meses y con más de 36 meses de intervalo libre.

Resultados

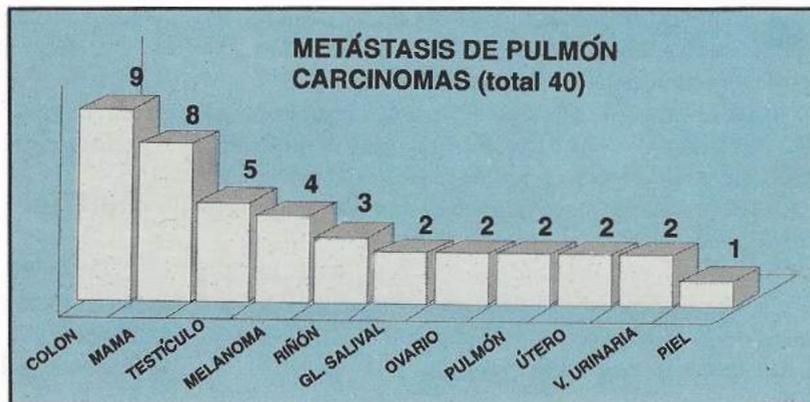
Como técnica de resección tumoral se utilizó en 43 oportunidades la segmentectomía atípica en cuña o *wedge* (73%), preferentemente en nódulos periféricos menores de 3 cm, 40 de ellas, como única operación y 3, asociadas a enucleación de otras metástasis presentes. En las resecciones en cuña se buscó obtener un margen suficiente de tejido pulmonar normal, maniobra facilitada en numerosas oportunidades por el uso de suturas mecánicas.

En 10 casos se recurrió a la lobectomía pulmonar (17%), sobre todo en los primeros años de la experiencia, 9 como resección simple y 1 asociada a resección de pared costal. En 3 casos se efectuó enucleación como única operación, en 2, bi-lobectomía pulmonar y en 1, neumonectomía derecha.

Estas tres últimas fueron indicaciones de necesidad.

En 38 oportunidades se resecó a una sola metástasis (64%). En las 21 restantes entre 2 y 21 nódulos a saber: 2 nódulos en seis casos, 3 nódulos en tres casos, 4 nódulos en cinco casos y de 5 a 21 nódulos, en siete casos. El mayor número de nódulos resecados correspondió a un paciente de 24 años, con metástasis bilaterales de un osteoclastoma, a quien se le resecaron 21 nódulos derechos y 9 izquierdos en toracotomías sucesi-

Gráfico 1





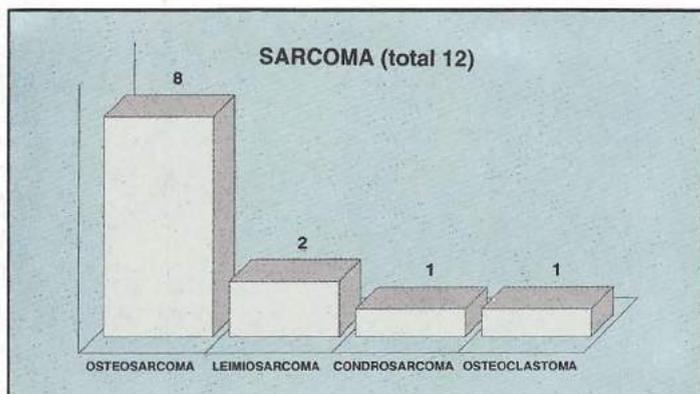
VA-MENGOC-BC®

Vacuna Antimeningocócica -BC-



Laboratorio
 Elea

Gráfico 2



vas; a los 36 meses vive con recidiva metastásica. En otro paciente de 72 años, con un carcinoma renal, se resecaron 6 metástasis de cada pulmón, en operaciones separadas 20 meses entre sí, también presenta supervivencia de 36 meses pero con metástasis en el riñón remanente.

Cuarenta metástasis correspondieron a carcinomas, siendo las más frecuentes: colon con 9, mama con 8, testículo con 5 y melanoma con 4 (gráfico 1). Los 12 sarcomas incluyeron: 8 osteosarcomas, 2 leiomiomas de útero, 1 condrosarcoma y 1 osteoclastoma (gráfico 2). En el posoperatorio inmediato de las 59 operaciones hubo 4 complicaciones (6,8%). Un paciente tuvo una fibrilación auricular que cedió con cardioversión. Otro tuvo una broncoaspiración posanestésica e insuficiencia respiratoria posterior con buena evolución final. Una paciente falleció como consecuencia de un accidente cerebrovascular sufrido a las 24 horas de operada. Un cuarto paciente desarrolló insuficiencia respiratoria posoperatoria, y falleció a causa de ella. La mortalidad operatoria de la serie fue de 3,4%.

La supervivencia de todo el grupo (43 casos) a 5 años fue de 37% (gráfico 3); correspondió 31% a los carcinomas y 74% a los sarcomas. Esta diferencia resultó estadísticamente significativa ($p < 0,005$ método: comparando prueba de Z para proporciones. (Primer of bioestadistics. Mc Graw Hill, N York, 1981. Software para bioestadística).

Analizando el intervalo libre de tumor en los 43 pacientes se ha observado que de aquéllos cuyas metástasis aparecieron antes de los 36 meses (28 casos) 47% tuvo una supervivencia de 4 años y aquéllos cuyas metástasis aparecieron luego de 36 meses (15 casos) la supervivencia a los 4 años fue de 41%, cifras que no se muestran estadísticamente significativas (gráfico 3). El mismo análisis realizado sobre 31 carcinomas halló una diferencia similar, con menos de 36 meses (19 casos) una supervivencia de 40% a los 4 años y con más de 36 meses (12 casos) la supervivencia fue de 23%.

Discusión

La mejor comprensión de la biología de ciertos tumores combinada con una quimioterapia cada vez más efectiva ha ampliado las indicaciones de la resección de las metástasis pulmonares. Se demostró que en un selecto grupo de pacientes con metástasis localizadas en el pulmón es factible mejorar el control de su enfermedad y, en consecuencia, su supervivencia.^(12,18)

Basándose en una conducta quirúrgica resecionista, en la actualidad, no sólo se resecan las metástasis únicas sino también las múltiples, las bilaterales y aun las recurrentes, en todos los casos con buena supervivencia a 5 años.^(6,7,14,16,18,20,21,25,27)

En todo paciente operado de un tumor maligno debe efectuarse un control posoperatorio periódico buscando posibles metástasis pulmonares, más aun si ese tumor tiene un alto índice de metástasis en pulmón. Manteniendo esta conducta se pueden lograr diagnósticos tempranos en pacientes asintomáticos, aumentando la resecabilidad de las metástasis y el pronóstico alejado.⁽¹⁶⁾

La radiografía simple de tórax continúa siendo el estudio individual más útil para dicho seguimiento.^(1,5,6)

Últimamente se ha demostrado que ante tumores que presentan con mayor frecuencia metástasis pulmonares, como los osteosarcomas, la radiografía simple debe asociarse con la TAC.⁽⁵⁾

Nuestro grupo de trabajo, respondiendo a esta postura, efectúa una TAC de tórax cada seis meses a los pacientes operados de un osteosarcoma, aunque tengan radiografías de tórax normales. Así, de las 12 resecciones efectuadas, en 6 oportunidades se descubrieron por TAC pequeños nódulos no detectados en radiografía simple, que fueron documentados quirúrgicamente como metástasis.

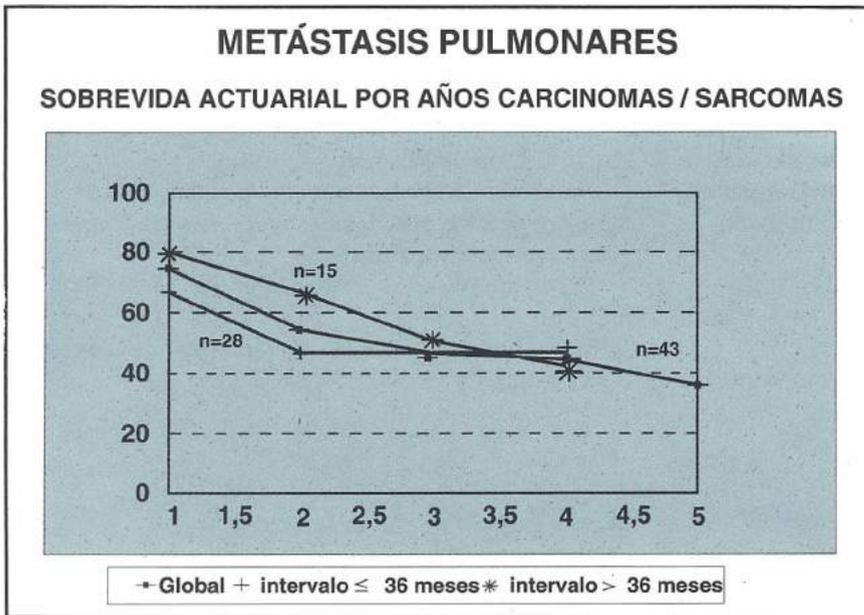
Para la evaluación precisa del compromiso torácico la TAC ha demostrado ser superior a otros estudios.⁽¹⁶⁾ Tiene mayor resolución y sensibilidad para detectar nódulos, así como una mejor visualización de la periferia pulmonar, de los ápices y los ángulos costofrénicos.^(2,5,17)

De la misma forma la TAC se constituye en el método de elección para evaluar las adenopatías mediastinales, aspecto claramente demostrado en el cáncer de pulmón.⁽⁴⁾

La resección completa de las metástasis debe ser el objetivo primordial, sobre todo si las lesiones son múltiples, bilaterales o ambas.⁽⁹⁾ Los resultados alejados de los pacientes con resecciones incompletas, dejando tumor residual, son uniformemente malos, aun con la asociación de quimioterapia adyuvante.

Muchos autores demostraron que la evolución alejada en los casos de metástasis únicas o múltiples, unilaterales o bilaterales no difiere significativamente, siem-

Gráfico 3



pre que el cirujano haya podido reseca todas las lesiones presentes.^(6,7,9,12,14,16,18,25,27)

Cumplidos los criterios de operabilidad, la resección es recomendada sin estar condicionada al número de nódulos ni a su distribución.

En nuestra experiencia con 7 pacientes se reseca entre dos y veinte nódulos con una supervivencia hasta la fecha entre 36 y 51 meses. Compartimos el concepto de que las metástasis múltiples o bilaterales no constituyen una causa de contraindicación quirúrgica *per se*.

Cuando se presentan metástasis recurrentes deben ser evaluadas siguiendo los mismos criterios observados para la primera metástasis y de ser favorables deben ser reseca. ^(9,11,13,19,20) Hemos tenido 6 pacientes en dichas condiciones que pudieron ser reseca satisfactoriamente en operaciones sucesivas. Uno de ellos, con un osteosarcoma, tuvo dos recurrencias, bilateral y contralateral respectivamente; vive libre de tumor a 75 meses de la resección primaria y a 61 de la primera resección de metástasis pulmonar.

La vía de abordaje depende de las lesiones. Las unilaterales son operadas en forma habitual por toracotomía posterolateral. Nosotros la utilizamos rutinariamente hasta 1980, actualmente las empleamos ante lesiones que, por su tamaño o ubicación, sugieren resecciones pulmonares mayores.

Ante nódulos periféricos de fácil acceso utilizamos con preferencia la toracotomía axilar vertical.

Takita, en 1977, fue el primero en recomendar la esternotomía mediana como vía de abordaje de las metástasis bilaterales simultáneas. En la actualidad es utilizada por la mayoría de los autores, a quienes nos adherimos,^(18,25,27) salvo en los casos de metástasis

basales de segmentos posteriores, ubicación de difícil acceso por la vía esternal.

La mayoría de las metástasis pulmonares son periféricas, incluso muchas subpleurales,⁽¹⁵⁾ hecho que facilita la resección ya que se requiere sólo un escaso sector de tejido pulmonar sano. Por ello se pueden utilizar, de manera satisfactoria, resecciones menores como la resección en cuña.^(1,13,16,18,21,22,27) En nuestra serie fue utilizada en 73% de los casos. Con el uso de las suturas mecánicas, estas reacciones se pueden realizar con facilidad, rapidez y seguridad.^(2,3,14) Conservar parénquima pulmonar facilita futuras resecciones por metástasis recurrentes.

La frecuencia de lesiones centrales y endobronquiales, que requieren resecciones más amplias es baja, no supera un 5 a 10%.⁽⁵⁾ En esos casos debe recurrirse a la lobectomía y en forma excepcional, a la neumonectomía⁽⁹⁾ como en uno de nuestros casos. De existir un número elevado de nódulos se puede recurrir a su enucleación, procurando extirpar siempre unos milímetros de tejido sano.

El índice de complicaciones de 6,8% es similar a otras series.^(19,20,27) Por el contrario, la mortalidad posoperatoria inmediata de 3,4% resultó algo superior a otras experiencias.^(12,14,20)

La supervivencia global a los 5 años fue de 37% y 74% para los sarcomas, esto es coincidente con otras publicaciones.^(13,15,25,26) La mayoría de las series publicadas muestran mejores índices de supervivencia en los pacientes reseca por metástasis de sarcomas respecto de los carcinomas.^(14,15,16) Las metástasis de los melanomas tienen uniformemente una mala evolución.^(10,16,21)

En nuestra experiencia también la supervivencia de los sarcomas (74%) fue mejor que en los carcinomas (31%), sin tener sobrevida más allá de los 14 meses en los cuatro casos de melanoma.

Creemos que la incorporación de efectivos esquemas quimioterápicos en el tratamiento de los osteosarcomas se ha visto demostrado por la buena supervivencia observada.^(1,12,16,23,26)

La importancia del intervalo libre de tumor en los índices de supervivencia es objeto de mucha controversia. Algunos autores afirman que ese factor no afecta la evolución alejada,^(9,12,15) mientras que otros, por el contrario, le adjudican un valor decisivo. Éstos hallan una mejor supervivencia en las metástasis aparecidas luego de los 12 meses de operado el tumor primario.^(7,8,14)

En nuestros casos no tuvimos un supervivencia

mayor en los pacientes con un intervalo libre mayor que 36 meses respecto de los pacientes con un intervalo libre menor que 36 meses.

Ello aconteció tanto para todo el grupo como para el subgrupo de los carcinomas, con cifras similares a otras series publicadas. De acuerdo con la información disponible no corresponde descartar de la consideración quirúrgica a los pacientes que presentan metástasis pulmonares con corto intervalo libre.^(12,15,16)

Conclusiones

1) La resección de las metástasis pulmonares con

criterio oncológico es viable en un grupo seleccionado de pacientes.

2) Las resecciones pulmonares menores, segmentectomía o en cuña, son los procedimientos de preferencia.

3) Las metástasis múltiples, bilaterales o ambas, no son una contraindicación quirúrgica.

4) Las metástasis recurrentes pueden resecarse si cumplen con los criterios de operabilidad observados para la primera metástasis.

5) La supervivencia actuarial global es de 37% a 5 años.

6) La supervivencia es mayor para los sarcomas (74%) que para los carcinomas (31%).

Referencias

1. Brandt B III, Ehrenhaft J. Surgical management of pulmonary metastasis. *Current Problems Cancer* 1980; 4: 1.
2. Caruso E. Tumores metastásicos del pulmón. En: Boretti J. Lovesio C. *Cirugía 1ª ed.* Buenos Aires: El Ateneo 1989; 1668-1675.
3. Caruso E, Vassallo B, Mattera F. Nuestra experiencia con suturas mecánicas en cirugía pulmonar. *Rev Arg Cirug* 1984; 46:130.
4. Caruso E. Exploración quirúrgica del mediastino. Tesis de Doctorado, Facultad de Medicina de Buenos Aires, Biblioteca, 22111 tomo II, 1988; 216-236.
5. Coppage L, Shaw C, Curtis A. Metastatic disease to the chest in patients with extratoracic malignancy. *J Thorac Imag* 1987; 2: 24.
6. Dernevik I, Berggreen H, Larsson S, Roberts D. Surgical removal of pulmonary metastases from renal cell carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 1985; 19: 133.
7. Jett J, Hollinger Ch, Zinsmeister A, Pairolero P. Pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *Chest* 1993; 84: 442.
8. Lanza L, Natarajan G, Roth J, Putman J (jr). Long-term survival after resection of pulmonary metastases from carcinoma of the breast. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 244.
9. Martini N. Surgery for pulmonary metastases. In: Martini N., Vogt-Moykopf I. *Thoracic Surgery: frontiers and uncommon neoplasms.* St. Louis, Mosby 1989; 5: 294-296.
10. Mathisen D, Wayne Flye M, Peabody J. The role of thoracotomy in the management of pulmonary metastases from malignant melanoma. *Ann Thorac Surg* 1979; 27: 295.
11. Mc Afee M, Allen M, Trastek V, Ilstrup D, Deschamps C, Pairolero P. Colorectal lung metastases: results of surgical excision. *Ann Thorac Surg* 1992; 53: 780.
12. Mc Cormack P, Martini N. The changing role of surgery for pulmonary metastases. *Ann Thorac Surg* 1979; 28: 139.
13. Mori M, Tomoda H, Ishida T, Kido A, Shimono R, Matsushima T, et al. Surgical resection special reference to repeated pulmonary resections. *Arch Surg* 1991; 126: 1297.
14. Morrow Ch, Vassilopoulos P, Grage T. Surgical resection for metastatic neoplasms of the lung. *Cancer* 1980; 45: 2981.
15. Mountain C, Mc Murtrey M, Hermes K. Surgery for pulmonary metastasis: a 20 year experience. *Ann Thorac Surg* 1984; 38: 323.
16. Mountain C. Surgery for pulmonary metastasis: experience at the MD Anderson Hospital and Tumor Institute. In: Martini N. Vogt-Moykopf I, *Thoracic Surgery: frontiers and uncommon neoplasms.* St. Louis: Mosby 1989; 5: 285.
17. Muhm J, Brown L, Crowe J, Sheedy P, Hattery R, Stephens D. Comparison of whole lung tomography and computed tomography for detecting pulmonary nodules. *Am J Roentgenol* 1978; 131: 981.
18. Patterson G, Todd T, Ilves R, Pearson G, Cooper J. Surgical management of pulmonary metastases. *Canadian J Surg* 1982; 25: 102.
19. Pogrebniak H, Roth J, Steimberg S, Rosemberg S, Pass H. Reoperative pulmonary resection in patients with metastatic soft tissue sarcoma. *Ann Thorac Surg* 1991; 52: 197.
20. Rizzoni W, Pass H, Wesley M, Rosemberg S, Roth J. Resection of recurrent pulmonary metastases in patients with soft-tissue sarcomas. *Arch Surg* 1986; 121: 1248.
21. Roth J. Resection of pulmonary metastases. En: Roth J, Ruckdeschel JC, Weisenburger Th. *Thoracic Oncology*, Philadelphia, Saunders Co 1989; 42: 619-629.
22. Seki M, Nakagawa K, Tsuchiya S, Matsubara T, Kinoshita I, Weng SY et al. Surgical treatment of pulmonary metastases from uterine cervical cancer: operation method by lung tumor size. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 876.
23. Takita H. Management of pulmonary metastases from osteogenic sarcoma. *Ann Thorac Surg* 1983; 36:516.
24. Thomford N, Wollner L, Clagett T. The surgical treatment of metastatic tumors in the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1965; 49: 357.
25. Vogt-Moykopf I, Meyer G. Median sternotomy in resection of pulmonary metastases. En: Martini N and Vogt-Moykopf I *Thoracic Surgery: frontiers and uncommon neoplasms.* St. Louis: Mosby 1989; 5: 124-148.
26. Wayne Fly M, Woltering G, Rosenberg S. Aggressive pulmonary resection for metastatic osteogenic and soft tissue sarcomas. *Ann Thorac Surg* 1984; 37: 123.
27. Yellin A, Lieberman Y. Surgery for pulmonary metastases: review of literature and experience at the Sheba Medical Center. En: Martini N, Vogt-Moykopf I. *Thoracic Surgery: frontiers and uncommon neoplasms.* St. Louis: Mosby 1989; 5: 275-284.

CLARITYNE*

Loratadina

El antihistamínico no-sedante
más rápido y efectivo
de última generación.

- No-sedante.
- Rápido inicio de acción.
- Una sola toma diaria.

Indicaciones:

Todo tipo de alergias.

Presentaciones:

Comprimidos:
Envases de 10 y 30.
Jarabe:
Frasco de 60 ml.



LABORATORIOS
ESSEX
DIVISION DE SCHERING- PLOUGH S.A.
AV. SAN MARTIN 1750 - (1602) FLORIDA PCIA. BS. AS.

Anuncio del llamado a concurso para el premio

Revista del Hospital Italiano de Buenos Aires

Reglamento

I Inscripción y presentación de trabajos

Art. 1) Podrán inscribirse para optar al premio trabajos inéditos de investigación clínica, realizados en el ámbito del Hospital Italiano, por profesionales de la salud pertenecientes a la misma institución.

Art. 2) Los trabajos podrán tener hasta seis (6) autores.

Art. 3) Quedan excluidos como aspirantes al premio el jefe y subjefe del DDI, el director de la revista y los profesionales que integran el Comité Ejecutivo.

Art. 4) El trabajo presentado no podrá ser inscripto simultáneamente para otros premios.

Art. 5) La inscripción se realizará del 1 de junio de 1994 al 1 de julio de 1995 en la Biblioteca Central, de lunes a viernes de 11 a 15 horas, observando los siguientes requisitos:

a) En el momento de la inscripción los autores entregarán en sobre cerrado seis (6) copias del trabajo: cinco (5) anónimas destinadas a los miembros del jurado y una (1) con los nombres de los autores y servicio al que pertenecen. Esta última copia permanecerá en reserva bajo la responsabilidad del Departamento de Docencia e Investigación (DDI).

b) Los trabajos deberán incluir resúmenes en español y en inglés, con doscientas cincuenta (250) palabras como máximo cada uno.

c) Los trabajos se presentarán en papel tamaño carta, con un margen izquierdo de 3 cm (tres), a doble espacio, y con las páginas numeradas correlativamente.

d) Las ilustraciones, material fotográfico, dibujos, tablas, gráficos, etc., deberán incluirse en forma original en un (1) ejemplar. Cada ilustración, con su correspondiente leyenda, deberá colocarse en una hoja independiente. Para los otros tres (3) ejemplares puede utilizarse un método de reproducción, siempre que produzca copias legibles.

e) La bibliografía deberá colocarse al final del trabajo de la siguiente forma (ejemplos):

Artículos de revista:

Ducuf CH, Duchamps C, Pouyet M. Postoperative electromyographic profile in human jejunum. *Ann Surg* 1992. 215: 237-243.

Libro:

Feigenbaum H. *Ecocardiografía*. 3ª ed. Buenos Aires, Panamericana, 1985.

Capítulo de un libro:

Thompson JF, Chapman JR. Dialysis and transplantation. En: Morris PJ; *Kidney transplantation; principles and practice*. 2ª. ed. London, Grune and Stratton, 1984. cap. 3 p. 33.

II Jurado

Art. 6) El jurado que dictaminará el premio estará formado por tres (3) miembros titulares y tres (3) suplentes, todos ellos profesionales ajenos al Hospital, de reconocido prestigio en el área de la investigación clínica, designados por el jefe del Departamento de Docencia y el Comité Ejecutivo de la revista.

Art. 7) El jurado deberá expedirse dentro de los 120 días de cerrada la inscripción.

III Premio

Art. 8) La revista del Hospital Italiano otorgará, de acuerdo con lo dictaminado por el jurado, un primer premio de \$ 3.000 y un segundo premio de \$ 2.000, para los mejores trabajos realizados en el área de adultos y de pediatría. Estos serán auspiciados por IMSA y Roberto Roca, respectivamente.

Art. 9) El premio no podrá ser dividido por lo cual se premiarán sólo dos de los trabajos presentados: el primero y el segundo premio.

Art. 10) Cualquiera de los premios podrá ser declarado desierto por los miembros del jurado.

Art. 11) Los trabajos premiados serán publicados en la revista del Hospital Italiano, la que se reserva el derecho de publicación de los no premiados.

Art. 12) Los premios serán entregados el día 8 de diciembre de 1995, en el acto de inicio del año académico.

Art. 13) Las copias de los trabajos presentados se podrán retirar dentro de los noventa (90) días posteriores al dictamen.

En el proceso de
investigación nuestros
científicos



emplean lógica
e intuición

—y una cuota
de inspiración—

para crear
nuevos medios
para aliviar
el sufrimiento
de la
humanidad.



La lógica de la Ciencia
La inspiración del Arte
El espíritu de la Humanidad



Lederle

LABORATORIOS LEDERLE
División de Cyanamid Argentina S. A.



Cursos Anuales

Curso de medicina ambulatoria y atención médica primaria

Servicio: Medicina familiar

Desde: 04-05-94. Hasta: 07-12-94

Profesional a cargo: Dr. Adolfo Rubinstein

Administración hospitalaria

Servicio: FEIAS

Desde: 21-04-94. Hasta: 20-10-94.

Cursos Actuales

Básico de arancelamiento y facturación de prestaciones asistenciales

Servicio: FEIAS

Desde: 14-11-94. Hasta: 19-11-94.

II Jornadas de enfermería cardiológica

Servicio: Unidad coronaria

Desde: 17-11-94. Hasta: 18-11-94

Profesional a cargo: Lic. Silvia López

Epidemiología clínica

Servicio: Docencia

Desde: 18-11-94. Hasta: 16-12-94

Profesional a cargo: Dr. Adolfo Rubinstein



A.I.T.P. (Atención inicial en trauma pediátrico)

Servicio: Cirugía pediátrica

Desde: 25-11-94. Hasta: 26-11-94

Profesional a cargo: Dr. Alberto Iñon

Capacitación en el servicio de psiquiatría- módulo II

Servicio: Psiquiatría

Desde: 15-09-94. Hasta: 15-12-94

Profesional a cargo: Dr. Adolfo Canovi

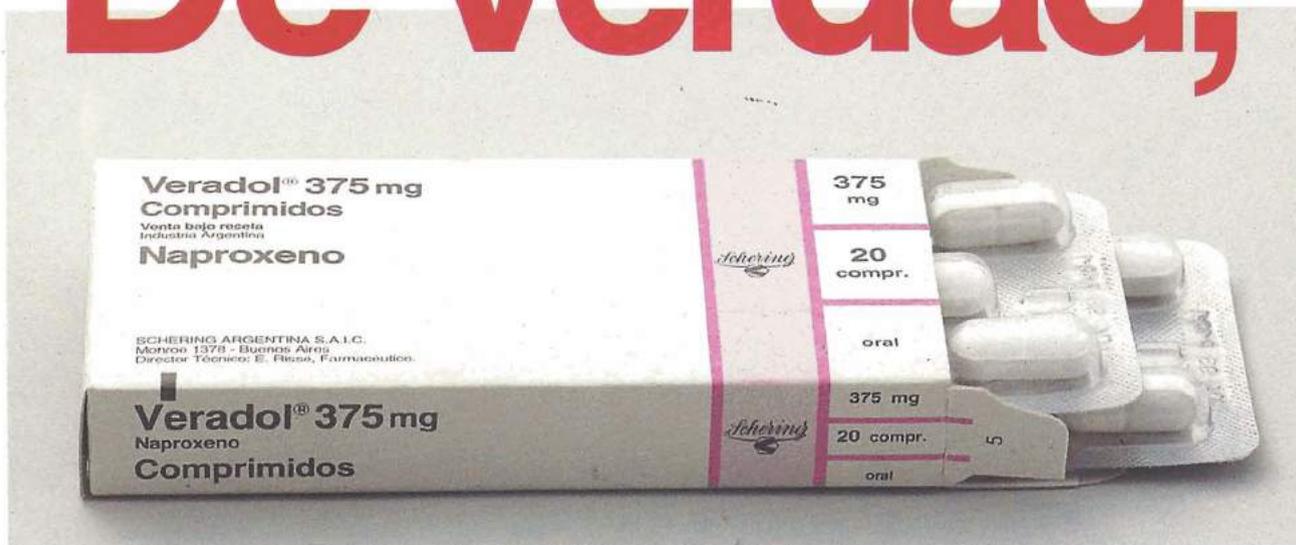
Calidad en instituciones de salud

Servicio: Diagnóstico por imágenes

Desde: 09-11-94. Hasta: 11-11-94

Profesional a cargo: Dr. Francisco Eleta

Para el dolor. De verdad,



Veradol.

Veradol es Naproxeno.

La droga eficaz en procesos dolorosos de origen inflamatorio.

Cuando duele de verdad, Veradol.

El antiinflamatorio, analgésico y antipirético formulado para obtener rápido alivio con dosis mínima.

Veradol.
Para el dolor. Efectivo de verdad.

Para lo peor de la gripe,



Apracur.

Lo peor de la gripe son los síntomas:
dolor de cabeza, fiebre, decaimiento y congestión.
Apracur es para eso. Para aliviar las molestias
que se suman al proceso gripal.

Apracur.
Cura lo peor de la gripe.