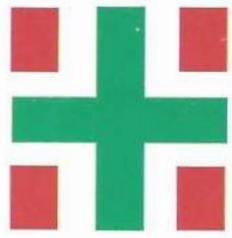


PARA USO DE BIBLIOTECA

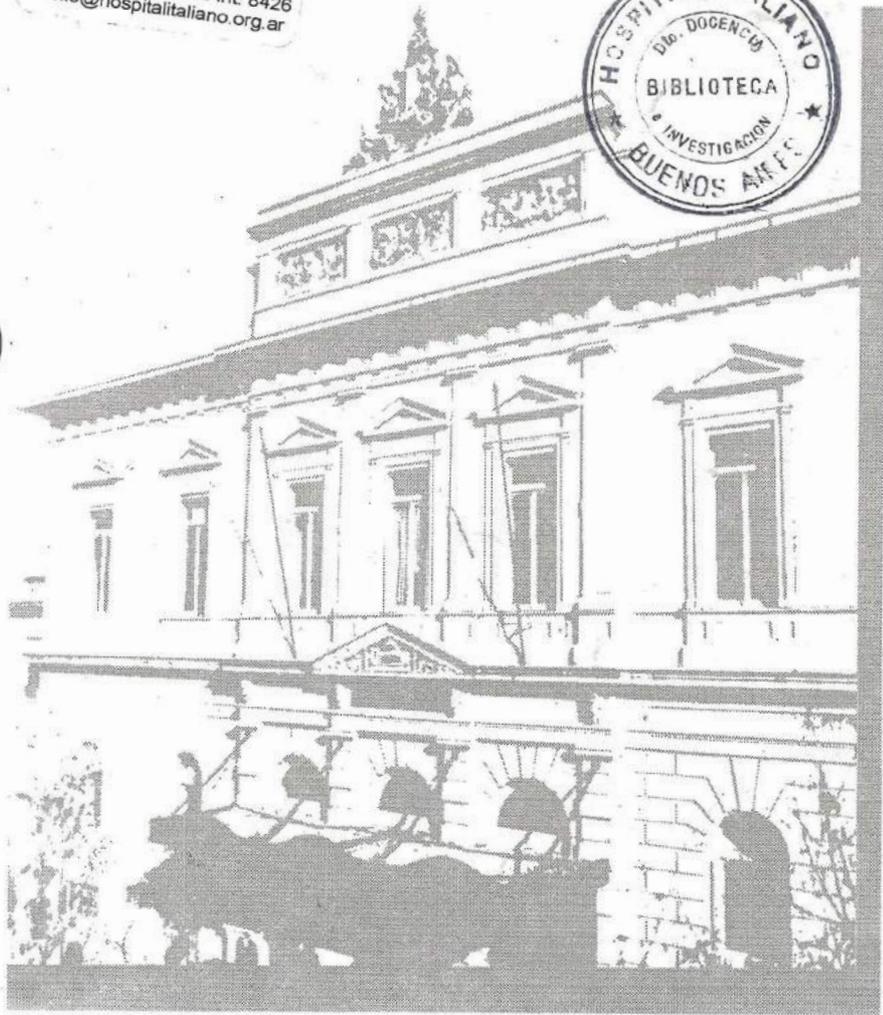
 **Biblioteca Central**
Departamento de Docencia e Investigación
tel. 54-11-4959-0200 int. 8426
biblio@hospitalitaliano.org.ar

ISSN 0328-5383



NEXO

**Revista del
HOSPITAL
ITALIANO
de
Buenos Aires.**



Volumen XVI

Número 4

Diciembre 1996

INDICE

Editorial	114
Correlación entre la Estadificación Clínica y los Hallazgos Anatomopatológicos Postquirúrgicos en el Cáncer de Próstata	115
Di Gregorio M, Munarriz M, Fefer S, et al.	
La Etica de la Investigación Clínica. ¿Son Eticos los Comites de Bioética?	122
Doval HC.	
Programa de Prevención y Tratamiento del Cáncer Hereditario: Una Tarea de Todos	131
Vaccaro CA, Bonadeo F, Benati M, et al.	
Ateneo Anatomoclínico	135
Instrucciones para Autores	138

CUANDO EL PROBLEMA ES LA TENSION

VALIUM®

Diazepam

RELAJANTE MUSCULAR

LLEVA CALMA
AL MUSCULO

- Cefaleas tensionales^(1,2)
- Dorsalgias^(1,2)
- Lumbalgias^(1,2)
- Cervicalgias^(1,2)

Una presentación para cada cuadro y paciente:

VALIUM comprimidos 5 mg, envase con 20.

VALIUM comprimidos 10 mg, envases con 20 y 50.

VALIUM ampollas, envase con 6.

Indicaciones: Tratamiento sintomático de la ansiedad, excitación y tensión emocional debida a estados psiconeuróticos o a desórdenes situacionales transitorios. Coadyuvante en el tratamiento de desórdenes psíquicos y orgánicos pronunciados. **Ampollas:** Sedación de base antes de medidas terapéuticas muy estresantes o intervenciones tales como cardiosternión, cateterización cardíaca, endoscopia, procedimientos radiológicos, intervenciones quirúrgicas menores, reducción de dislocaciones o fracturas, biopsias, quemaduras, etc. Medicación preoperatoria de pacientes ansiosos o tensos. Estado de mal epiléptico y excitación asociados con ansiedad aguda y pánico, tales como agitación motora y delirium tremens. Estado de mal epiléptico y otros estados convulsivos (tétanos, eclampsia). **Otras indicaciones:** Tratamiento de espasmos musculares reflejos, espasmo por lesiones de interneuronas espinales y supraespinales, espasmos de origen cerebral y paraplejias, atetosis y síndrome de rigidez muscular. **Dosificación:** Adultos: 5-20 mg por día, según la severidad de los síntomas. **Recomendaciones especiales para pacientes ancianos, niños y para su empleo en anestesiología y en otras indicaciones,** se hallarán en la literatura especializada. **Contraindicaciones:** Historia conocida de hipersensibilidad a las benzodiazepinas o dependencia a otras sustancias, incluyendo el alcohol. **Excepción:** reacciones agudas de privación. **Precauciones:** Hipercapnia crónica severa. **Miastenia grave.** El alcohol puede potenciar los efectos indeseables de ambos agentes. **Insuficiencia cardiopulmonar conocida.** Después de tratamientos prolongados y altas dosis pueden aparecer síntomas de privación y ocurrencia de dependencia. **Otros efectos:** Más frecuentes: fatiga, somnolencia, debilidad muscular (según la dosis). Muy raros: elevación de las transaminasas séricas, tosifitias alcalina e ictericia. También se han observado reacciones paradojas. **Bibliografía:** 1) Greenblatt, D.J. et al. New England J. Med. 291: 1011-1015, 1239-1243, 1974. 2) Data on file. Hoffmann - La Roche 1995.

Roche

Productos Roche S. A. Q. e I.
Fray J. Sarmiento 2350 - 1636 - Olivos (Prov. de Buenos Aires)

Se halla a disposición de los señores profesionales amplia información sobre composición, posología, indicaciones, contraindicaciones, efectos colaterales y secundarios, precauciones y advertencias del producto Valium. Para informaciones específicas contactar, vía Internet, al Asesor Médico Dr. Daniel Ciriano (Dirección Internet: daniel.ciriano@roche.com) o vía fax al N° (00541) 762-8011. Valium®=marca registrada. Impreso en la República Argentina. Sin valor comercial.



SIDUS y BIOSIDUS

Infraestructura y Tecnología para la Calidad.

El rol protagónico de SIDUS en el proceso de creación está contribuyendo decisivamente en la actualización terapéutica del país.

SIDUS lidera para ésto el mayor potencial y prestigio en eficiencia tecnológica e industrial en la Argentina con procedimientos productivos únicos en constante optimización y programas de investigación y desarrollo que ofrecen nuevas alternativas para un futuro de crecimiento en la cual se ha comprometido integralmente.

La amplia gama de especialidades de SIDUS abarca todas las líneas terapéuticas con productos de prestigio y alcance internacional.

BIO SIDUS S.A. crece rápidamente convirtiéndose en una empresa individual. Con personalidad joven y vigorosa.

Una infraestructura sometida a las normas más exigentes sobre seguridad biológica convierte a BIO SIDUS en un orgullo argentino en calidad y desarrollo con una proyección ilimitada.

Surgen así productos de avanzada:

BIOFERON

-Interferón alfa 2 recombinante-

HEMAX

-Eritropoyetina humana recombinante-

NEUTROMAX

-Filgrastim-

Verdaderos avances en sus respectivas áreas terapéuticas con aval y aprobación no solo en la Argentina sino en numerosos países del mundo.



NEXO
Revista del HOSPITAL ITALIANO
de Buenos Aires

Director:

Dr. Carlos Fustiñana

Comité Editorial:

Dr. Pablo Argibay; Lic. Norma Caffaro de Hernández; Dra. Laura Otero, Bibliotecaria María del Rosario Revello, Dr. Herman Schargrodsky, Dr. Enrique R. Soriano.

Consejo Editorial:

Dres.: Fernando Althabe, Enrique M. Beveraggi, Arturo Cagide, Mario Cámara, Luis J. Catoggio, José M. Ceriani Cernadas, Juan A. De Paula, Francisco Eleta, Gunther Fromm, Roberto Kaplan, Ricardo Mastai, Marcelo Mayorga, Domingo Múscolo, Titania Pasqualini, Mario Perman, Juan C. Puigdevall, José Ramirez, Jorge Sívori, José Tessler.

**DEPARTAMENTO DE DOCENCIA E
INVESTIGACION**

Jefe:

Dr. Enrique S. Caruso.

Sub - Jefe:

Lic. Norma Caffaro de Hernández.

Editor Responsable:

Publicación del Departamento de Docencia e Investigación del Hospital Italiano de Buenos Aires, Gascón 450 (1181) Capital Federal.

Esta publicación no puede ser reproducida o transmitida, total o parcialmente, sin el permiso del editor y de los autores.

Diagramación: Claudia I. Fattor.

Producción y realización gráfica:

Hospital Italiano de Buenos Aires.

HOSPITAL ITALIANO
DE
BUENOS AIRES

Director:

Dr. Jorge Sívori

Vicedirector:

Dr. Héctor Marchitelli

Vicedirector Administrativo:

Dr. Pablo Pedro Zavaglia

Directores Honorarios:

Dr. Francisco Loyúdice, Dr. Enrique M. Beveraggi

CONSEJO DIRECTIVO
EJERCICIO 1996/1997

Presidente:

Sr. Antonio Macri

Vicepresidente Primero:

Ing. Juan Mosca

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, 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.

EDITORIAL

Durante este segundo año NEXO Revista del Hospital Italiano ha adquirido un perfil propio, que ha crecido a lo largo de sus últimas ediciones. Como Comité Editorial nos sentimos sorprendidos del producto de nuestros colaboradores. Sería muy inadecuado presuponer que esto es producto de la labor exclusiva de la publicación, nos parece que el contenido refleja una profunda preocupación por problemas que hacen a la gestión de la Institución en su conjunto.

Los apartados de metodología de la investigación, informática médica, bioética, los trabajos originales y la continuidad del ateneo anatómico-clínico son pruebas de que el espacio que quisimos brindar ha abierto una tribuna de discusión a todos los médicos dentro del marco del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Debemos señalar que dos de nuestros colaboradores se han separado del Comité Editorial, tanto el Dr. Fernando Althabe como el Dr. Rodolfo Rubinstein cumplieron con esta tarea con gran dedicación, responsabilidad y estamos seguros que también alegría, hoy otras ocupaciones les impiden continuar con nosotros. Han sido reemplazados por el Dr. Herman Schargrofsky y la Dra. Paula Otero, que ya han comenzado a colaborar en el Comité Editorial.

Es nuestra idea la creación de un nuevo espacio de encuentro. El mismo tiene por objetivo la creación de un registro de publicaciones de la Institución. Para esto se ha creado una base de datos a la que tendrán acceso todos los profesionales del Hospital Italiano. Inicialmente se incluirán todos los trabajos publicados o presentados en Congresos y/o Simposios durante el año 1996. Para ello, aquellos que quieran participar tendrán que llenar una ficha por cada trabajo en cuestión. En la página 137 se brinda un modelo de la misma.

En este nuevo año Editorial que se inicia esperamos contar con el apoyo de todos ustedes para continuar con esta grata tarea.

Dr. Carlos Fustiñana

ARTÍCULOS ORIGINALES

CORRELACION ENTRE LA ESTADIFICACION CLINICA Y LOS HALLAZGOS ANATOMOPATOLOGICOS POSTQUIRURGICOS EN EL CANCER DE PROSTATA

Marcelo Di Gregorio*, Martín Munarriz*, Sergio Fefer*, Martín Casas*, Pablo Martinez**, Erwin Amaya*, José María Ocampo*, Alberto Jurado*.

RESUMEN

Entre octubre de 1989 y junio de 1995 se realizaron en nuestro servicio 56 prostatectomías radicales en pacientes cuya edad osciló entre 49 y 72 años (media: 64,4) con una estadificación clínica de enfermedad confinada a la glándula prostática (estadíos A y B). Para el diagnóstico se usó en todos los casos antígeno prostático específico (PSA), punción biopsia de próstata (PBP), tomografía axial computada (TAC) de abdomen y pelvis y centellografía ósea. Luego del análisis de estos datos se determinó la correlación existente entre cada uno de estos parámetros en forma individual y combinada con los hallazgos anatómopatológicos determinando el valor predictivo de los mismos. Según el análisis de nuestros datos se determinó que, la TAC y el Gleason preoperatorio en forma individual, no fueron buenos predictores de enfermedad localizada. Sin embargo, el PSA se comportó como un predictor aceptable y el análisis conjunto de éstas dos últimas variables aumentó significativamente el valor predictivo positivo de cáncer de próstata en estadio clínicamente localizado.

INTRODUCCION

Actualmente existe un consenso generalizado en la importancia del diagnóstico precoz del cáncer de próstata, lo cuál permitiría ofrecer al paciente una adecuada alternativa terapéutica de acuerdo al estadio en que se encuentre al momento del diagnóstico.

Es por ello que la estadificación preoperatoria juega un rol importante en el diagnóstico. En los últimos años se han incorporado nuevos elementos para el mismo que involucran distintas disciplinas, como por ejemplo la inmunohistoquímica (que permite dosar una glucoproteína relacionada con el tejido prostático), el antígeno prostático específico (PSA), la punción biopsia de próstata (PBP) (que se puede realizar con trócar de punción perineal digitalmente dirigido al tactarse el nódulo, pero actualmente, con la ayuda de la imagenología, se la realiza por vía transrectal bajo guía ecográfica sobre áreas hipocogénicas o zonas sospechosas en forma sistemática). Otros elementos incluyen TAC de abdomen y pelvis y el aporte de la

medicina nuclear con la centellografía ósea total. Todo este arsenal se agrega al ya existente, tacto rectal y el dosaje de fosfatasas ácidas prostática y total. Las alternativas terapéuticas varían en los distintos centros. Sin embargo, al momento de determinar una conducta existen valoraciones fundamentales a tener en cuenta, como ser, la expectativa de vida del paciente, la presencia de enfermedades intercurrentes, ausencia de metástasis y de enfermedad localmente avanzada, grado de diferenciación tumoral obtenido del análisis histopatológico de la PBP, así como la valoración del PSA⁽¹⁾ (Tabla 1).

Tabla 1: Decisión terapéutica

Criterios del paciente	Criterios de la enfermedad
Expectativa de vida >10 años	Enfermedad localizada de la próstata
Enfermedades intercurrentes	TAC de abdomen y pelvis (-) Centellografía ósea total (-)

*Médicos residentes del Servicio de Urología. **Jefe de Residentes. Hospital Italiano de Buenos Aires. Gascón 450. Cap. Fed. (1181) Bs. As. Argentina.

Teniendo en cuenta ésto, vemos que en algunos casos la conducta expectante fue la modalidad adoptada; en otros casos se optó por la radioterapia externa, un tratamiento combinado como la braquiterapia o por el bloqueo hormonal y, en muchos casos, la prostatectomía radical fue la terapéutica de elección ⁽²⁻⁷⁾ (Tabla 2).

Tabla 2: Alternativas terapéuticas

1. Tratamiento expectante
2. Radioterapia externa
3. Braquiterapia
4. Hormonoterapia
5. Prostatectomía radical

Nuestra conducta frente al cáncer de próstata localizado fue esta última alternativa. La finalidad de este trabajo es analizar la relación existente entre el PSA, el Gleason de la PBP y la TAC de abdomen y pelvis con los hallazgos histopatológicos de la pieza quirúrgica como variables aisladas y en forma combinada y, además, determinar su grado de confiabilidad como predictores de enfermedad localizada de la próstata (Tabla 3).

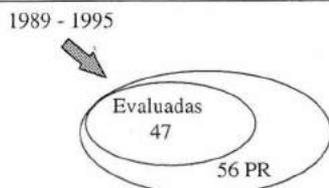
Tabla 3:

PSA			
Gleason de la PBP			
TAC	Vs.		Histopatología postoperatoria
Estadío Clínico			

MATERIALES Y METODOS

De las 56 prostatectomías realizadas entre 1989 y 1995 sólo 47 pudieron ser evaluadas con tacto rectal PSA, diferenciación celular de la PBP, TAC de abdomen y pelvis y centellografía ósea corporal total. Todos los pacientes tuvieron diagnóstico clínico preoperatorio de enfermedad localizada (Figura 1).

Figura 1: Prostatectomías 1985 - 1995



El PSA se determinó con técnica de ELISA (izoinmunoensayo, técnica sandwich) con un valor de PSA normal hasta 4,5 ng/ml hasta enero de 1994 y luego con la técnica de inmunoensayo por micropartículas con igual valor de PSA considerado como normal, pero con un rango de detección de <0,1 a 100 ng/ml.

La PBP se realizó por vía perineal digitalmente dirigida hasta 1991; luego de esta fecha se efectuó con guía ecográfica. Se realizaron punciones de los nódulos cuando se los pudo constatar ecográficamente; en los casos en que no se los observó se realizaron punciones sistemáticas de las zonas más frecuentemente implicadas estadísticamente (en número de 4) hasta diciembre de 1993 en que se decidió agregar dos punciones más (6 en total) 2 de la base y vesículas seminales, 2 de la zona transicional y dos del pico prostático.

La TAC fue de abdomen y pelvis con y sin contraste oral y endovenoso; se analizó la presencia de adenopatías y de invasión tumoral de estructuras vecinas a la próstata. El centellograma óseo total se solicitó a todos los pacientes independientemente del valor del PSA; se efectuó con cámara gama de campo amplio con colimador de alta resolución utilizándose como radiofármaco metilen difosfonato-Tc99m en dosis de 875 megabequerelios (25 microcuries). El trazado centellográfico se realizó dos horas después de la administración del radiofármaco. Se investigó la presencia de imágenes hipercaptantes del radiofármaco sospechosas de metástasis.

El examen de la pieza quirúrgica se realizó con cortes de 5mm. seleccionándose los más patológicos a la macroscopía que se incluyeron en parafina; la tinción se realizó con técnica de hematóxilina/eosina, la observación fue con aumento 400x. Para la determinación del grado de diferenciación tumoral se utilizó el sistema descrito por Gleason y col.²; además se determinó el grado de extensión tumoral en la pieza quirúrgica y compromiso de ganglios regionales obtenidos por linfadenectomía iliofemoral.

RESULTADOS

En la tabla 4 se evalúan los resultados obtenidos luego del análisis histopatológico de las piezas quirúrgicas.

De los 47 casos analizados encontramos que 25 pacientes (53,2%) presentaron enfermedad localizada de la próstata, mientras que los restantes 22 (46,8%)

Tabla 4: Estadificación anatomopatológica .**47 Pacientes:**

Estadios A-B → 25= 53,2%

Estadios C-D → 22= 46,8%

Ganglios (+): 6= 12,7%

revelaron patología extraprostática luego del examen histopatológico de la pieza quirúrgica. Dentro de este último grupo tuvimos 6 (12,7%) con ganglios positivos (D1), lo que demuestra una alta subestadificación del estadio clínico preoperatorio.

Teniendo en cuenta estos valores previos analizamos el rol de cada una de las variables de estadificación preoperatoria.

El valores del Gleason preoperatorio se muestran en la tabla 5

Del total de pacientes, 25 correspondieron a un Gleason de bajo grado (≤ 6); de éstos, sólo 16 fueron estadio clínico localizado (AB), mientras que 9 presentaron enfermedad extraprostática. En este grupo el valor predictivo positivo para enfermedad localizada fue del 64%.

En el grupo de Gleason de alto grado (≥ 7) hubo 22 casos, 9 con enfermedad localizada y 13 con enfermedad extraprostática. En este caso el valor predictivo negativo fue del 59%^(8,9).

Al analizar el PSA obtuvimos los siguientes resultados (tabla 6):

Cuando el valor del antígeno prostático específico fue < 4 ng/ml el valor predictivo positivo fue de 71,4% mientras que cuando los valores estuvieron en el rango de 4-10 ng/ml el VPP fue de

Tabla 5: Resultados del Gleason preoperatorio.

GLEASON	Estadíos		Total	VPP (%)	VPN (%)
	AB	CD			
2 3 4	10	4	14		
5	3	1	4		
6	3	4	7		
7	6	3	9		
8 9 10	3	10	13		
≤ 6	16	9	25	64	
≥ 7	9	13	22		59

83,3%. Por lo tanto, como se puede constatar cuando el valor del PSA resultó ser < 10 ng/ml, existió una alta probabilidad de encontrar enfermedad localizada de la próstata en el examen histopatológico de la pieza quirúrgica.

Si ahora analizamos lo que ocurrió cuando el PSA fue > 10 ng/ml vemos que el valor predictivo negativo para enfermedad localizada fue de 64,2%. Es decir que cuando el valor del PSA estuvo por encima de 10ng/ml aumentó la posibilidad de hallar enfermedad extraprostática (Tabla 6).

Como conclusión podemos decir que el antígeno prostático específico es un predictor aceptable de enfermedad localizada de la próstata.

Si ahora analizamos ambas variables: Gleason preoperatorio y PSA en forma combinada obtenemos los siguientes resultados (Tabla 7).

Tabla 6: Resultados y valor predictivo positivo y negativo del antígeno prostático específico

PSA	Estadio AB	Estadio C	Estadio D	Estadio CD=C+D	TOTAL	VPP (%)	VPN (%)
≤ 4	5	2	0	2	7	71,40	
$> 4-10$	10	1	1	2	12	83,30	
$> 10-20$	5	5	2	7	12		58,30
> 20	5	8	3	11	16		68,70

Tabla 7: Valores predictivos positivos y negativos del Gleason preoperatorio y el antígeno prostático específico combinados

	Estadío		CD	TOTAL	VPP (%)	VPN (%)
	PSA	AB				
GLEASON ≤ 6	≤ 4	3	1	4	75	
	>4-10	7	1	8	87,50	
	>10-20	4	3	7		42,80
	>20	2	4	6		66
	Estadío		CD	TOTAL	VPP (%)	VPN (%)
	PSA	AB				
GLEASON ≥ 7	≤ 4	2	1	3	66,60	
	>4-10	3	0	3	100	
	>10-20	2	5	7		71,40
	>20	2	6	8		75

Dividimos los resultados en cuatro grupos. Un primer grupo corresponde a un Gleason de bajo grado (<6) con PSA <10ng/ml; aquí hallamos un VPP de 83,3% para estadío localizado de la próstata. El segundo grupo relacionó Gleason de bajo grado con PSA >10ng/ml donde tuvimos un VPN de 53,8% para enfermedad localizada de la próstata. El tercer grupo comparó Gleason de alto grado (>7) con PSA >10ng/ml; en este grupo sólo un caso tuvo enfermedad extraprostática mientras que el resto presentó tumor confinado de la próstata con un VPP de 83,3%. El último grupo relacionó un Gleason de alto grado con PSA >10 ng/ml en este caso el VPN para enfermedad localizada fue de 73,3 %. Como conclusión se obtuvieron los siguientes patrones.

• *Gleason ≤ 6 + PSA ≤ 10 ng/ml.* Existiría una alta probabilidad de hallar enfermedad localizada de la próstata en el examen histopatológico de la pieza quirúrgica.

• *Gleason ≤ 6 + PSA >10ng/ml.* Los hallazgos serían inciertos. Por lo tanto no nos servirían como predictores de los hallazgos postquirúrgicos.

• *Gleason ≥ 7 + PSA ≥ 10 ng/ml.* Aquí también existiría una alta probabilidad de hallar enfermedad localizada de la próstata en la pieza quirúrgica, pero el verdadero predictor sería el PSA como lo constatamos en su análisis individual, pues el Gleason de alto grado como lo notamos anteriormente (tabla 5) sería mas bien un predictor de enfermedad extraprostática.

• *Gleason ≥ 7 + PSA >10 ng/ml.* Sería frecuente hallar enfermedad extraprostática en el examen de la

pieza quirúrgica.

Por lo tanto el análisis combinado (Gleason preoperatorio y PSA) fue muy útil en alto y bajo grado de ambas variables, pero no nos aportó más datos positivos en las combinaciones intermedias⁽¹⁰⁾.

Por último consideramos los resultados surgidos de la relación del Gleason pre con el postoperatorio:

Tabla 8: Relación del Gleason pre y postoperatorio

GLE PRE	N° casos	GLE POST	% correlac.	
2	4	2267	50	
3	6	337888	33	
4	4	4678	25	
5	4	5677	25	
6	8	6677788	28,50	
7	8	77777888	66,60	
8	9	7888899910	44,40	
9	4	99910	75	
GLE PRE	N° casos	GLE POST	VPP (%)	
			iguales diferentes	
≤6	25	8	17	32
≥7	22	13	9	59,1

Analizando la tabla 5 se puede observar que de los 25 casos con Gleason preoperatorio de bajo grado sólo 8 (32%) se correspondieron con el Gleason postoperatorio; los 17 restantes fueron todos de mayor

grado. En 5 casos la diferencia fue de 2 puntos, en 4 casos de 1 punto, en otros 4 fue de 5 puntos y en 1 caso de 1 punto.

Con Gleason preoperatorio de alto grado hubo 22 casos, de los cuáles, 13 (59,1%) se correspondieron. De los 9 restantes, que no se correspondieron, 1 fue un punto menor que el Gleason preoperatorio, 7 un punto mayor y 1 dos puntos más.

De esta manera, observamos que en el Gleason preoperatorio de bajo grado existió una subgraduación importante con un VPP de 32% respecto del Gleason postoperatorio con una dispersión considerable. Los Gleason más afectados fueron, en orden de frecuencia, 2, 3 y 4.

Sin embargo, en el Gleason de alto grado la subestadificación no fue tan importante con un VPP de 59,1% y la dispersión fue mínima⁽¹¹⁾.

DISCUSION

El cáncer de próstata es una enfermedad relativamente frecuente en hombres que superan los 50 años de edad con una incidencia de 69 por cada 100.000 hombres por año. Es considerada la segunda causa de muerte luego del cáncer de pulmón con una tasa de mortalidad de 18.8 por 100000 hombres por año.

La prevalencia exacta se desconoce, pero si se consideran los carcinomas incidentales hallados en piezas de prostatectomías simples y en autopsias sería el carcinoma de mayor prevalencia en el hombre⁽¹²⁾.

La incidencia se ha incrementado a lo largo de los últimos años; ésto quizás se deba a un perfeccionamiento en las técnicas para su detección. Actualmente existen nuevas alternativas para el diagnóstico precoz de la enfermedad (cuando aún se halla confinada al órgano). Esto permitiría la posibilidad de una terapia curativa o, al menos, una adecuada expectativa de vida evitando la diseminación a distancia y/o la infiltración de órganos vecinos.

La ausencia de trabajos randomizados comparativos y la falta de uniformidad en la estadificación y evaluación del tratamiento justifican actualmente las distintas alternativas terapéuticas.

El cáncer de próstata puede ser sospechado a través de un tacto rectal, ecografía prostática y/o valoración del antígeno prostático específico. Estos elementos también brindan cierta información respecto a su agresividad y extensión que se complementaría con la información obtenida de la punción biopsia

prostática, la TAC de abdomen y pelvis, la centellografía ósea corporal total y la ploidía celular.

A continuación analizaremos el aporte de estos factores.

Estadío clínico

El estadío clínico como variable individual presentó una subestadificación importante respecto al estadío patológico ya que su valor predictivo positivo fue de 53,2%.

Todos los pacientes fueron evaluados con TAC de abdomen y pelvis y en ningún caso se sospechó la presencia de enfermedad extraprostática. Sin embargo, al analizarse la pieza postquirúrgica, se constató que el 46,8% de los pacientes presentó invasión de tejidos vecinos (vesículas seminales, uretra prostática, cuello vesical, etc.). Estos valores fueron similares a los referidos por otros autores⁽¹³⁻¹⁵⁾. Sólo en un caso se encontraron ganglios sospechosos de metástasis, pero al realizarse el examen por congelación se constató que la adenopatía se debió a una adenitis inespecífica que luego fue confirmada por el examen histopatológico diferido. Además, 6 pacientes presentaron ganglios con metástasis en el análisis histopatológico (12,6%). Debido a ésto, pensamos que la tomografía no aportó datos positivos en la evaluación preoperatoria.

La centellografía ósea corporal total fue importante para descartar enfermedad a distancia (metástasis ósea). Sin embargo, mostró cierto grado de subgraduación ya que se detectó metástasis ósea en un paciente 3 meses después de la prostatectomía radical. Tampoco pudimos hallar una correlación entre los niveles de PSA y la centellografía pues tuvimos 16 pacientes con PSA mayor de 20ng/ml cuyas centellografías fueron normales. Otro factor de valoración descripto en la bibliografía es la RMN con bobina transrectal, el cuál no aportó mejores datos en la detección de estadíos tempranos en el cáncer de próstata quizás porque no se logró una técnica que identifique la diseminación microscópica de la enfermedad^(16,17).

Score de Gleason preoperatorio

El sistema de graduación de diferenciación tumoral fue el descripto por Gleason y col. que clasifica a los tumores en un rango que va de 1 a 5 de acuerdo a la diferenciación e histoarquitectura del tejido, pero para obtener una mejor calidad en la determinación

del valor se aplicó la técnica del Gleason combinado obtenida de la suma de los dos patrones más frecuentes de la pieza biopsiada (con un rango de 2 a 10). Debido a lo reducido de la muestra dividimos nuestra población en dos grupos: Gleason de bajo grado (≤ 6) y Gleason de alto grado ($+7$).

Cuando el valor de Gleason fue ≤ 6 tuvo un valor predictivo positivo de 64% para enfermedad localizada de la próstata y para un valor ≥ 7 el valor predictivo negativo fue de 59,1%. Estos datos sugerirían que el score de Gleason solo no es suficientemente confiable para predecir el estadio histopatológico final (nuestros resultados no coincidieron con otras descripciones^(8,9,18,19)).

Antígeno prostático específico

El PSA, a pesar de ser un marcador organoespecífico, tiene un rol muy importante en la detección y el seguimiento de pacientes con cáncer de próstata. La interpretación de sus valores puede presentar dudas esencialmente cuando su valor está dentro del rango de 4 a 10 ng/ml donde la patología tumoral compite en el diagnóstico con otras enfermedades de la próstata (HPB, prostatitis, etc.).

En nuestra población 7 (14,9%) pacientes tuvieron PSA < 4 y 12 (25,5%) con rango de PSA entre 4 y 10⁽²⁰⁾. Estos hallazgos dificultaron de alguna manera la utilización del PSA como factor aislado de diagnóstico del cáncer de próstata por los motivos antes referidos. Sin embargo, su aplicación en el seguimiento fue de máxima utilidad igual que cuando se lo empleó para analizar el estadio clínico. De esta manera, al relacionar su valor respecto al estadio patológico final se constató que cuando el PSA fue ≤ 10 ng/ml se obtuvo un valor predictivo positivo de 78,9% para enfermedad

localizada de la próstata y cuando el PSA fue ≥ 10 ng/ml el valor predictivo negativo fue de 64,2%. Por lo tanto, el PSA como variable aislada resultó un predictor aceptable de enfermedad confinada al órgano⁽²¹⁾.

Análisis multivariable

Cuando se analizó en forma conjunta el PSA y el Gleason el valor predictivo positivo fue 83,3% para PSA ≤ 10 y Gleason ≤ 6 y el valor predictivo negativo de 73,3% para PSA ≥ 10 y Gleason ≥ 7 .

La combinación de dos variables preoperatorias, PSA y Gleason, nos permitió predecir en forma más confiable el estadio patológico final que el análisis de cada una de estas variables en forma aislada. Estos hallazgos se correlacionaron con otros descriptos en la literatura mundial^(10,13).

CONCLUSIONES

1. La estadificación clínica preoperatoria presentó una subgraduación importante respecto al resultado del análisis histopatológico final.
2. La TAC no aportó datos positivos en la evaluación preoperatoria.
3. El Gleason de la punción biopsia no se comportó como un predictor aceptable de enfermedad localizada.
4. El Gleason preoperatorio no se correlacionó fielmente con el postoperatorio.
5. El PSA como variable aislada fue un predictor aceptable para tumor localizado de la próstata.
6. El análisis multivariable (Score de Gleason y PSA) fue el mejor predictor del estadio patológico final.

ABSTRACT

Between October 1989 and June 1995 radical prostatectomy was performed in 56 patients with a mean age of 64 years (range 49-72 years), and with prostatic cancer clinically confined to the prostate (stages A and B). Prostate-specific antigen (PSA), prostate biopsy (PB), pelvic and abdominal CAT scans and osseous scintigraphy were performed for staging in all cases. The correlation between each of these parameters (alone and combined) and the after-surgery histologic features were analysed to define their predictive value for disease confined to the prostate. In our analysis CAT scans and pre-surgery Gleason score were not good predictors for localised disease. PSA alone resulted a better predictor. The combination of PSA and the Gleason score in the pre-surgery histologic sample significantly increased the positive predictive value of each variable alone for the diagnosis of prostatic cancer confined to the prostate.

REFERENCIAS

- 1 B.A. Lowe y M.B. Listrom, Incidental carcinoma of the prostate: an analysis of the predictors of progression, *J. Urol.*, 140, 1340-1344 (1988).
- 2 D.F. Gleason, G.T. Mellinger y The Veterans Administration Cooperative Urological Group, Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging, *J. Urol.*, 111, 58-64 (1974).
- 3 W.F. Whitmore, Conservative approaches to the management of localized prostatic cancer, *Cancer*, 71, 3 (1993).
- 4 A.T. Porter y J.D. Forman, Prostate brachytherapy, *Cancer*, 71, 3 (1992).
- 5 B.A. Lowe y M.B. Listrom, Management of prostate cancer with a high probability of progression, *J. Urol.*, 140, 1345-1347 (1988).
- 6 M.A. Bagshaw, I.D. Kaplan y R.C. Cox., Radiation Therapy of localized disease, *Cancer*, 71, 3 (1993).
- 7 D. F. Paulson, G.H. Lin, W. Hinshaw, S. Stephani y The Urology Research Group, Radical surgery versus radiotherapy for adenocarcinoma of the prostate, *J. Urol.*, 128, 502-504 (1982).
- 8 R. Thomas, R.W. Lewis, D.P. Sarma, G.B. Coker, M.K. Rao y J.A. Roberts, Aid to accurate clinical staging- Histopatologic grading in prostatic cancer, *J. Urol.*, 128, 726-728 (1982).
- 9 S. A. Kramer, Experiencia con Gleason's histopatologic grading in prostatic cancer, *J. Urol.*, 124, 223-225 (1980).
- 10 M. Aihara, R.M. Lebovitz, T.M. Wheeler, B.M. Kinner, M. Ohori y P.T. Scardino, Prostate specific antigen and Gleason grade: an immunohistochemical study of prostate cancer, *J. Urol.*, 151, 1558-1564 (1994).
- 11 S. Fefer, M. Munarriz, P. Faure, M. Casas, M. Di Gregorio, P. Martinez y E. Amaya, Errores en la evaluación del carcinoma de próstata, Servicio de Urología-Hospital Italiano presentado en el IX Congreso de Residentes de Urología en la ciudad de Mar del Plata en agosto de 1994.
- 12 Walsh PC, Retik AB, Stamey TA et al. *Campbell Urología*. 6ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1994. 3v.
- 13 A.W. Partin, J. Yoo, H.B. Carter, J.D. Pearson, D.W. Chan, J.I. Epstein y P.C. Walsh, The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer, *J. Urol.*, 150, 110-114 (1993).
- 14 J.E. Oesterling, C.B. Brendler, J.I. Epstein, A.W. Kimball (h) y P.C. Walsh, Correlation of clinical stage, serum prostatic acid phosphatase and preoperative Gleason grade with final pathological stage in 275 patients with clinically localized adenocarcinoma of the prostate, *J. Urol.*, 138, 92-98 (1987).
- 15 W.J. Catalona y A.J. Stein, Staging errors in clinically localized prostatic cancer, *J. Urol.*, 127, 452-456 (1982).
- 16 M.D. Rifkin, E.A. Zerhouni, C.A. Gatsonis, L.E. Quint, D.M. Paushter, J.I. Epstein, U. Hamper, P.C. Walsh y B.J. McNeil, Comparison of magnetic resonance imaging and nnultrasonography in staging early prostate cancer, *N. Engl. J. Med.*, 323, 10 (1990).
- 17 R.D. Kane y D.F. Paulson, Radioisotope bone scanning characteristics of metastatic skeletal deposits of prostatic adenocarcinoma, *J. Urol.*, 117, 618-621 (1977).
- 18 J.E. Fowler y S.E. Mills, Operable prostatic carcinoma: correlations among clinical stage, pathological stage, Gleason histological score and early disease-free survival, *J. Urol.*, 133, 49-51 (1985).
- 19 A.I. Sagalowsky, H. Milam, L.R. Reveley y F.G. Silva, Prediction of lymphatic metastases by Gleason histologic grading in prostatic cancer, *J. Urol.*, 128, 951-952 (1982).
- 20 J.W. Colberg, Prevalence and pathological extent of prostate cancer in men with PSA levels of 2.9 to 4.0 ng/ml, *J. Urol.*, 149, 507-509 (1993).
- 21 W.J. Catalona, Using PSA to screen for prostate cancer, *Urol. Clin. of North Am.*, 20, 4 (1993).

El Departamento de Docencia e Investigación Informa Cursos 1997

Programa de Educación a Distancia de Medicina Familiar y Ambulatoria

Organiza: DDI - Unidad de Medicina Familiar
Desde 1/6/97 al 30/5/99

Intensivo Auditoría Médica

Organiza: FEIAS
Desde 4/7/97 al 5/7/97

Neuropsicología

Organiza: Servicio de Neurología Infantil
Desde 7/7/97 al 24/11/97

Encuentro de Endocrinólogos 1997

Organiza: Servicio de Endocrinología y Medicina Nuclear
Desde 10/7/97 al 11/7/97

Superior Intensivo Administración

Organiza: FEIAS
Fines de semana: 11-12 /7 y 15-16-7/97

Literatura

Organiza: DDI
Desde 15/7/97 al 26/8/97

ARTÍCULOS ORIGINALES

LA ETICA DE LA INVESTIGACION CLINICA

¿SON ETICOS LOS COMITES DE BIOETICA?

Hernán C. Doval*

Los comites de Bioética, en la investigación clínica, existen para asegurar dos problemas no resueltos antes de su creación: **primero**, que la investigación propuesta no exponga a los participantes (en su mayoría pacientes) a riesgos y procedimientos inaceptables; y **segundo**, que esos potenciales participantes puedan evaluar las posibles consecuencias de su aceptación y puedan decidir por si mismos si desean participar; el ahora remanido "consentimiento informado".

El sólo hecho de lograr imponer esas dos proposiciones ha sido, sin duda, un paso adelante. Sin embargo, hay que reconocer también que han sido rápidamente "asimiladas" por la industria de la investigación, y lo han convertido en un paso solo gestual que ha servido para "legalizar" los ensayos clínicos, cada vez más multicéntricos, y cada vez más multinacionales.

Para que estas dos afirmaciones imprescindibles no terminen siendo meramente declamativas, es necesario desarrollar una "**ética de la investigación clínica**", que se ocupe específicamente de colocar la **ética** dentro mismo del proceso de la **fundamentación, diseño, seguimiento, publicación y organización de los ensayos clínicos**.

¿Acaso no es antiético (porque puede producir daño o desinforma a los pacientes) que por ejemplo, en la **fundamentación** introductoria no exista una revisión exhaustiva del tema en investigación y termine realizándose un estudio controlado de un problema ya

resuelto, y al paciente pueda denegársele un tratamiento efectivo porque fué asignado al grupo placebo?. ¿O que en el **diseño** se decida incluir un número de pacientes que no alcanzan para mostrar una diferencia, si esta existiera, debido al bajo poder del estudio, y sometiéramos a los pacientes a los riesgos de un ensayo que a priori nunca podría demostrar nada?. ¿O que en el **seguimiento** existieran muchas deserciones que desvalorizara los resultados del estudio, y el comite de bioética no hiciera el control?. ¿O que se resolviera su no **publicación**, debido a decisión de los autores o aún peor de los que lo subvencionan, porque los resultados son negativos; dejando la posibilidad de nuevos estudios inútiles para los pacientes o introduciendo un grosero sesgo al efectuar un metanálisis de ensayos clínicos similares?. ¿O que el paciente desconozca que el investigador, el coordinador local, o el/los director/res estan recibiendo honorarios, a veces importantes, por realizar el estudio?

Los comites de Bioética se han convertido, en los últimos años, en las únicas instituciones con la posibilidad práctica de mejorar la calidad de la investigación clínica. Debido a que son la puerta regulatoria por la cual pasan la mayoría de las propuestas de investigación clínica, y además, por no estar influenciados todavía por la industria de la investigación, serían neutrales a los resultados.

Pero para que la continuidad de su existencia pueda justificarse, deben hacerse cargo y resolver preguntas como la que se han planteado. Para ello deben mejorar y acrecentar su compromiso y responsabilidad en la investigación clínica comenzando desde los fundamentos del ensayo, hasta su seguimiento y publicación.

Ahora debemos dedicarnos a analizar específicamente los ítems de una investigación clínica, que pueden ser relevantes para los miembros de un comite de Bioética.

FUNDAMENTACION DE LOS ENSAYOS CLINICOS

Es de suma importancia que para realizar un nuevo estudio, la introducción y la revisión bibliográfica de los fundamentos sea exhaustiva. Mejor aún si la síntesis de los resultados se presentan (como se utiliza cada vez más en los últimos años) de manera de un "metanálisis acumulativo" de los resultados de los sucesivos ensayos clínicos⁽¹⁻²⁾ (que se puede efectuar con paquetes estadísticos, como por ejemplo con un

*Médico cardiólogo. Servicio de Cardiología. Instituto del Corazón. Hospital Italiano de Buenos Aires. Gascón 450. Cap. Fed. (1181) Bs. As. Argentina.

sencillo Epi Info).

Esto que parece elemental, es descuidado muchas veces por los investigadores. Por ello, aún en 1994, Rothman y Michels llaman la atención que se sigan realizando ensayos randomizados con placebo para nuevas drogas antidepresivas, nuevos antihipertensivos, nuevos antieméticos, nuevas drogas para la insuficiencia cardíaca, etc., cuando el resultado de investigaciones clínicas previas impedirían (como ellos dicen en el título) "el continuado uso no ético del control con placebo"⁽³⁾.

Debería aclararse que esto puede suceder con trabajos de centros de gran prestigio monitorizados por la F.D.A. (Food and Drug Administration) de EEUU, porque *todavía* esta requiere que los ensayos clínicos controlados de nuevas drogas usen placebo, aún cuando exista un tratamiento efectivo ya probado.

Su justificación científica es, en el mejor de los casos, muy dudosa; pero además se le está negando tratamiento efectivo ya probado a los pacientes, en contravención a la declaración internacional de Helsinki que todos los países aceptan.⁽⁴⁾

Muchos tratamientos contra placebo pueden, y también deben, compararse con el mejor tratamiento activo conocido, de esa manera sabremos si vamos a introducir una droga que beneficiará más a los pacientes y no solamente si es mejor que el placebo.

Si sólo sabemos que es mejor que el placebo, nunca conoceremos si es igual o inferior al mejor tratamiento conocido.⁽⁵⁾

Claro que, probado contra placebo les permite a los laboratorios patentar nuevas drogas que, sin embargo no aumentarían la eficacia de la farmacopea ya existente. Tienen además la ventaja de probarla con un número muchísimo más pequeño de pacientes, que si tuvieran que compararla con un tratamiento reconocido, y esto conlleva un gasto de inversión en investigación clínica significativamente menor, y sin el riesgo de no poder demostrar que tiene mayor efecto.

También hay que proteger a los pacientes de la realización de nuevos estudios, cuando ensayos previos ya habían demostrado que la medida era eficaz. Por ejemplo, todavía en 1992 se invitaba a las mujeres a participar en un ensayo de antibióticos profilácticos controlado con placebo, durante la realización de una intervención cesárea; cuando ya existían dos revisiones sistemáticas de 1989 y 1991, sumando 60 ensayos clínicos, que mostraban una reducción de las infecciones postoperatorias.

El comité de bioética había permitido que el

consentimiento informado escrito, presentado a los pacientes, dijera: "*Algunos estudios preliminares sugieren que dar antibióticos en el momento de una intervención cesárea quizás pueda reducir la posibilidad de una infección*" (la negrita es mía)⁽⁶⁾.

TAREAS PARA MEJORAR LA FUNDAMENTACION

a) Se requiere una revisión sistemática de la bibliografía de las investigaciones existentes, (mejor aún si se presentan como búsqueda electrónica y sintetizada en revisiones previas o en un metanálisis acumulativo (antes de aprobar una nueva investigación).

Esto mostraría que la investigación propuesta es necesaria y relevante, para despejar la incertidumbre acerca del efecto de alguna forma de cuidado médico.

b) El comité de bioética debe evitar que el consentimiento informado escrito sea de carácter general, y debería requerir que un resumen claro de la información de la revisión sistemática relevante, previamente discutida, figure en el consentimiento disponible para los pacientes.

Los participantes reclutados para la investigación tienen el derecho a conocer *porque* esta siendo realizada, su potencial *significado*, los posibles *riesgos*, pero también los posibles *beneficios*. Y esto indefectiblemente requiere, que la información presentada a los pacientes incluya un resumen sistemático de los resultados de las investigaciones existentes.

DISEÑO DE LOS ENSAYOS CLINICOS

a) *¿Cómo se asignan los participantes y se enmascara el tratamiento?*

El ensayo diseñado debe siempre proveer la información esencial de como se asignaron los pacientes.

El método que mejor hace imprevisible la asignación de ese paciente y también el del próximo, es la randomización, o su traducción castellana la aleatorización. Además es esencial para asegurar la distribución homogénea de cualquier variable "confundidora" ya sea conocida como desconocida y permitir la comparación no sesgada entre los grupos de intervención.

Si la asignación al azar (ejemplo, tabla de números aleatorios, generación de números aleatorios por

computadora, o bloques randomizados con o sin estratificación) no se utiliza, el método alternativo (por ejemplo, días pares o impares de la semana u otros) necesita ser descripto y además suficientemente justificado.

Pero no podemos quedarnos aquí, porque donde hay evidencia empírica de que se introducen sesgos, es cuando se "implementa" el esquema de randomización⁽⁷⁾.

Sin un adecuado y estricto sistema de "ocultamiento" de la asignación se puede sesgar la muestra. Evidencia reciente demuestra que en los ensayos clínicos en los cuales la secuencia de asignación no ha sido adecuadamente ocultada dan una mayor estimación del efecto del tratamiento, de hasta un 30% a 40%⁽⁸⁾.

Para ser claros en mostrar la diferencia vamos a utilizar un ejemplo burdo. Si un investigador pincha una hoja de randomización en una cartelera es obvio, que aún cuando exista una correcta aleatorización, básicamente no habría ocultamiento de la asignación. Y eso haría participar a los pacientes en estudios sesgados con resultados que pueden ser falsos.

Quizás los métodos de ocultamiento como las listas tapadas o los sobres, son más susceptibles de manipular, que el uso del tratamiento preparado y numerado o la randomización centralizada en una oficina única y por teléfono.

TAREAS PARA MEJORAR LA ASIGNACION DE LOS PARTICIPANTES

Una randomización apropiada, es nuestra única esperanza de evitar el sesgo de selección de la investigación.

Se debe eliminar la oportunidad de decifrar los códigos, con una adherencia estricta al diseño y conducción del esquema de randomización.

Si se utilizan sobres, los mismos deben ser numerados secuencialmente, opacos, cerrados, colocando el nombre del paciente el día y la hora en la cara externa del sobre antes de abrirlo, para que con un sistema de copiado interno (carbónico o similares), se transmita a la ficha encerrada que indica el grupo asignado, y esta se pegue en la ficha de inclusión del paciente.

La medicación puede estar empacada, numerada o con un código desconocido para los investigadores, o el mejor método que sería una randomización centralizada por teléfono.

b) ¿Cómo se evalúa el análisis estadístico y los resultados?

El objetivo primario, el evento o condición principal que el diseño del estudio quiere evaluar, debe estar claramente predefinido, y en lo posible debería ser único.

Los objetivos secundarios, que pueden ser varios, son aquellos considerados menos importantes.

Si el objetivo primario no está determinado a priori, todos los resultados que se encuentren van a ser tratados iguales, con un riesgo progresivo que por la multiplicidad de análisis pueda obtenerse un resultado falsamente positivo, y ese resultado estadísticamente significativo se haya debido simplemente al azar.

Lo mismo podría suceder en el análisis de objetivos secundarios múltiples. Algunas de las soluciones sería declarar que, se usará un método de corrección y ajuste para las comparaciones múltiples, o usar otra prueba estadística como el análisis de varianza, entre otras.

En el análisis estadístico especificar que se usarán, además de las pruebas de significación, medidas que permitan conocer dentro de que rango es plausible encontrar el verdadero efecto, como los "intervalos de confianza".

En la mayoría de los ensayos clínicos se prefiere realizar el análisis de los resultados, con los participantes en el grupo que habrían sido asignados inicialmente (durante la randomización), hayan o no observado el tratamiento adjudicado, esto se designa como "intención de tratar".

El análisis basado sobre lo que realmente recibieron, más bien que en la intervención que habrían sido inicialmente asignados, se llama "análisis de eficacia", y puede producir resultados inválidos.

La revisión de los ensayos clínicos demuestran, que la mayoría no informan el "número de la muestra" de pacientes que pretenden incluir. Y esto es sumamente importante, porque el tamaño de la muestra da una clara idea de la diferencia potencial en la intervención, que el investigador está interesado en detectar.

El "poder" del estudio (la posibilidad de detectar una determinada diferencia si esta realmente existe) se vuelve muy importante en algunos estudios, donde los laboratorios sólo quieren demostrar que la droga que quieren introducir, que podría tener algunas ventajas como su facilidad de administración, es igual que la mejor conocida.

Por ejemplo, el estudio GUSTO III quiere

demostrar que un nuevo fibrinolítico, que se da en dos bolos endovenosos, es igual de efectivo que la clásica rTPA, que se administra con una infusión variable menos sencilla.

Sin embargo incluyen un número de pacientes ridículamente bajo, si se lo compara con los que incluyeron en el GUSTO I que demostró una diferencia pequeña, pero significativa, cuando se comparó la misma rTPA contra la Estreptoquinasa.

Con este número de pacientes no es factible que se encuentren diferencias, y les permitiría introducir en el mercado un nuevo fibrinolítico de manejo más sencillo. Pero claro, así nunca sabremos si este nuevo fibrinolítico es en realidad algo menos efectivo que la rTPA.

De paso, es interesante conocer que en este mismo estudio la randomización no se hizo 1 a 1, que es lo habitual para incorporar el menor número total de pacientes en la muestra para el mismo efecto. Se randomizó 2 a 1, 2 al nuevo fibrinolítico y 1 a la rTPA, ¿por qué?; sencillamente para gastar menos dinero porque el nuevo fibrinolítico pertenece al laboratorio que es el sponsor del estudio, y la rTPA deben comprarla (comunicación personal de los investigadores).

¿Es ético someter a más pacientes al riesgo de un nuevo fibrinolítico para observar el mismo resultado, sólo porque le resulta más barato al laboratorio que subvenciona el estudio?

TAREAS PARA MEJORAR EL ANALISIS ESTADISTICO Y LOS RESULTADOS

En lo posible, se debe insistir en que se elija un sólo objetivo principal, para así poder hacer el análisis estadístico con técnicas sencillas pero concluyentes.

Los análisis de resultados múltiples se deben dejar para objetivos secundarios, que se pueden analizar con técnicas más complejas pero menos definitivas.

Pedir que se utilice en el análisis de los resultados mediciones de variabilidad como los "intervalos de confianza"; y se especifique si se van a analizar los grupos por "intención de tratar".

Siempre debe figurar propectivamente el "tamaño de la muestra", y los cálculos derivados del error Tipo I (coeficiente alfa), y el Poder (1-Beta) que es la inversa del error Tipo II^(ver 9).

Estar atento a la utilización de diseños no habituales, y pedir explicaciones de su uso⁽¹⁰⁾.

SEGUIMIENTO DE LOS ENSAYOS CLINICOS

Debe existir una clara definición, de recoger la información del flujo de los participantes por grupo de intervención.

Esta información debe suministrar un registro de los participantes elegibles, los finalmente randomizados, y los motivos de los que no se incluyeron, el número necesario tomando en cuenta las perdidas o entrecruzamientos potencialmente posibles. También las definiciones de las reacciones adversas, y los criterios de suspensión del tratamiento.

Aquí se planteará un punto conflictivo, ¿deben los comites de bioética locales jugar un papel mayor y de más largo plazo, en la supervisión de los ensayos clínicos multicéntricos, al que ahora habitualmente hacen?

Y esta pregunta se refiere a dos aspectos, uno de ello es si los comites hospitalarios deberían conocer con más detalles los protocolos de "monitoreo de seguridad". En general se asume que en estos estudios multicéntricos, estos análisis son correctos, y ese comité central de seguridad lo realizará sin fallas.

Sin embargo, por ejemplo, el estudio cardiológico ultimamente más importante, el ensayo carvedilol-placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca, tenía un período inicial de 2 semanas en que todos los pacientes recibían carvedilol, para conocer si podían tolerar la dosis mínima de ese betabloqueante.

Es importante darse cuenta que sólo los efectos adversos después de la randomización (luego de las 2 semanas), fueron registrados para el análisis de seguridad por el comite de control central. Ya que es obvio que durante ese tiempo previo, a pesar de la droga en estudio que recibían, podían haber padecido complicaciones o aún la muerte por la propia enfermedad.

Pero también debe ser obvio, que iniciar el análisis de seguridad de una droga, con aquellos que toleran 2 semanas de terapia, impide detectar las complicaciones en el período inicial de la administración, que es el momento de mayor riesgo. Supongamos que quisieramos conocer las reacciones anafilácticas de un nuevo antibiótico, ¿pero solo después de 2 semanas de terapia!, seguro que no encontraríamos ninguna.

Por lo tanto, como es posible que algunas de esas muertes precoces fueran debidos al agente que estamos probando, si hubiera que parar el estudio por un mayor número de muertos debido a la droga en estudio, este se pararía más tardíamente, con la implicancia que morirían más pacientes. Este tipo de diseño, con prueba

de tolerancia previa a la randomización de la droga en estudio, no debería aceptarse por este problema de seguridad, y porque además introduce un sesgo de selección en los pacientes, ya que se incluyen los que toleran y el análisis de los resultados, a veces, pueden ser poco claros.

Creo que concordaríamos que los comites de bioética locales deben tener mayor ingerencia en los detalles de los protocolos del monitoreo de seguridad, y de las reglas explícitas bajo las cuales el estudio sería suspendido. Ahora deberíamos discutir, si debería también tener mayor ingerencia, en la vigilancia continuada de la seguridad de los pacientes.

Creo que es tiempo, que los comite de bioética locales sean informados de las reacciones adversas y las muertes, no sólo de los datos locales, sino de la marcha de todo el estudio.

Llegamos a un punto crucial, que no se toma en consideración por los comites de ética, ¿es necesario informar a los pacientes, acerca del éxito o fracaso de ensayos clínicos similares ya terminados, durante el desarrollo del estudio, para que puedan nuevamente decidir si quieren seguir participando?.

Estando del lado de los investigadores clínicos conozco el esfuerzo que implican estos ensayos multicéntricos, y también reconozco que la adquisición del conocimiento científico es casi siempre incremental, y en muchas ocasiones un sólo ensayo no es definitivo, o no contesta a todos los interrogantes planteados.

Sin embargo, no tenemos atenuantes, y también debemos aceptar que el paciente debe conocer la información que aparece, ya que tiene el derecho y la libertad de renovar o no el acuerdo de permanecer en el estudio. Y esto no se puede obviar, comunicando la nueva información solamente a su médico de cabecera; no hay sustitutos para la decisión individual del paciente.

Podemos preguntarnos como A. D. Sniderman: "*¿Cuántos ensayos clínicos tienen reglas escritas de como responderan al avance en el conocimiento durante el curso del estudio?. ¿Y cuántos comité de ética locales de hospital son concientes de estas reglas?. Yo creo que cuando ocurren cambios importantes en el conocimiento, ya sea positivo o negativo, la renovación del consentimiento sería mandatoria y previsiones explícitas deben ser colocadas para asegurar que esto suceda.*"

Y termina con una admonición que compartimos: "*El interes de los investigadores puede comenzar a*

sobreponerse con aquellos de la compañía, y, en consecuencia, pueden no permanecer estrictamente relacionados con los de los pacientes en el estudio. Los pacientes en el estudio pueden transformarse en un medio para un fin, más bien que un individuo de inestimable valor.

La mejor protección para aquellos que dirigen ensayos clínicos y para los participantes seguramente descansa en la inclusión, no en la exclusión, de una revisión crítica. Por consiguiente, creo que debemos trabajar para evitar el aislamiento de los directores de los ensayos clínicos de los puntos de vista que disientan, tengo, por lo tanto, que llegar a la observación que el gobierno de los ensayos clínicos debería ser modificado para permitir un mayor rol en el monitoreo continuado a los comites de ética locales"⁽¹¹⁾

TAREAS PARA MEJORAR EL SEGUIMIENTO DE LOS ENSAYOS CLINICOS

Mantener un registro de los paciente elegibles, y conocer los motivos de su no inclusión.

Establecer claramente a que eventos se llamarán reacciones adversas, y también las reglas de suspensión del estudio.

Analizar en detalles los protocolos del "monitoreo de seguridad", y reevaluar periodicamente las reacciones adversas y los límites de seguridad del estudio.

Reglas explícitas, para informar a los participantes de los resultados de otros ensayos similares, ya terminados.

Mayor participación en el gobierno y desarrollo de los ensayos clínicos, aún cuando sean estudios multicéntricos.

PUBLICIDAD DE LOS ENSAYOS CLINICOS

Es reconocido, porque muchos escritores han acumulado información en los últimos años, que una proporción significativa de los ensayos clínicos controlados nunca se comunicaron y más aún nunca se publicaron.

Los resultados de las investigaciones que resultaron decepcionante, tienden a ser menos comunicadas. A su vez, los estudios con estimaciones de beneficios notorios, son más probables que luego de su comunicación sean admitidos para su publicación⁽¹²⁾, se impriman en revistas que son ampliamente leídas o consultadas, y además se

encuentren más citados en las subsiguientes comunicaciones de ensayos relacionados.

Como es conocido, este sesgo de selección en la publicación de los ensayos clínicos, es el sesgo más importante que puede llevar a conclusiones equivocadas, cuando se realizan revisiones sistemáticas completas o metanálisis de la bibliografía⁽¹³⁾

Este problema, no es responsabilidad primaria de los editores de revistas médicas como podría parecer, sino que es responsabilidad directa de los investigadores, las organizaciones que subvencionan la investigación, tanto pública como privada, y lo que a nosotros nos interesa ahora, de los comités de bioética locales.

Las consecuencias éticas para los potenciales pacientes son múltiples: pueden recibir un tratamiento respaldado por evidencias menos completas de lo que debieran ser, o aceptar la posibilidad de efectos colaterales dañinos si realmente es inefectivo. También pueden contribuir a investigaciones que nunca se van a publicar, si son decepcionantes o inconvenientes para los investigadores o los financiadores, o participar de investigaciones innecesarias, diseñadas en base a información incompleta.

TAREAS PARA MEJORAR LA PUBLICIDAD DE LOS ENSAYOS CLINICOS

Para mejorar francamente este grave cuestión, deberían implementarse simultáneamente varias líneas de trabajo⁽¹⁴⁾

Los comités bioéticos deberían promover un movimiento que requiera un *Registro Prospectivo* único de los ensayos clínicos controlados, desde su inicio, luego de la aprobación.

Permitiría resolver dos problemas, uno sería identificar, y así impedir, irregularidades en la publicación con respecto al diseño original, y el otro, ayudar a prevenir duplicación desconocida de esfuerzos dentro de la comunidad de investigadores.

Este registro, además, permitiría conocer los estudios que no se comunican ni se publican. Permitiría implementar un período de tiempo razonable luego de completada la recolección de los datos, digamos dentro del año, para que un informe adecuado de la investigación sea accesible al público.

Una posibilidad para impedir la no publicación, sería que el comité de bioética considerara la posibilidad de no aprobar futuras investigaciones a los investigadores, hasta que el medio médico disponga

de la investigación que no se ha comunicado.

Si a pesar de todo, los investigadores no hacen un compromiso escrito de publicación en el protocolo, porque, como acostumbra la industria farmacéutica, muchos de sus protocolos dicen que se reservan la posibilidad de publicar los resultados. El comité de bioética podría requerir que exista una declaración explícita y escrita, en el consentimiento informado, de que están siendo invitados a participar en una investigación, cuyos resultados pueden no estar disponibles ni para los médicos, ni para los pacientes.

ORGANIZACION DE LOS ENSAYOS CLINICOS

Como pareciera que en nuestra sociedad postmoderna "todo se compra y todo se vende", o sea que todas nuestras actividades se conceptualizan utilizando términos de los negocios, F. Macbeth y R. Stephens hablan del "marketing" de los ensayos clínicos.

Dicen que: *"Puede argumentarse que la organización de los ensayos es el proveedor del producto y los clínicos los clientes. Cuanto mejor sea el producto y acuerde con los valores de sus clientes, más probablemente los clínicos participen. Las características claves que hacen atractivo un ensayo para los clínicos son: 1) se dirige a una pregunta importante e interesante; 2) el acceso (registro, elegibilidad, randomización, y consentimiento informado) al ensayo es fácil; y 3) la recolección de datos es simple y poco demandante"*⁽¹⁵⁾.

Pero a renglón seguido de esta aséptica presentación, manifiestan que hay ensayos clínicos que parecen ser menos buenos, pero así y todo son exitosos, ¿por qué?. Invierten la fórmula y dicen que en el proceso central de intercambio, los clínicos son los proveedores (se entienden que de hacer el esfuerzo y el gasto de remitir los datos de los pacientes), y los organizadores del ensayo los clientes.

Y siguen *"¿Cuáles son las recompensas que pueden y hacen que los clínicos hagan un intercambio por este esfuerzo y gasto?. Primero, hay una recompensa tangible, ya sea financiera (tanto por paciente entrado a cubrir costos) o en recursos (drogas libres de costo por ejemplo)"* (¿cuántos estudios multicéntricos extranjeros en nuestro país siguieron estas premisas?, y además sirvieron para que fuera la única manera que, en muchos lugares de atención, los pacientes del PAMI recibieran drogas fibrinolíticas

durante un I.A.M.- "Esta es la base comercial de la mayoría de los ensayos clínicos subvencionados por las compañías farmacéuticas y es claramente un intercambio exitoso y, para alguna gente, rentable" (en nuestro país existen claros ejemplos de médicos que, como dice la gente, hicieron dinero y bastante, con el intercambio de que hablan los autores). "La participación en ensayos clínicos de compañías farmacéuticas puede también ser recompensados por viajes a reuniones y otros beneficios indirectos. Segundo, está la recompensa de la estima académica y profesional y acumulado principalmente por aquellos que escriben las publicaciones y presentan los datos".

Y prosigue. "...Tercero, esta la recompensa de ser miembro del grupo: siendo parte de la organización y teniendo, si no el nombre de uno al comienzo de la publicación, por lo menos un reconocimiento al final. El beneficio de esto puede no ser tan obvio y directo pero quizás sea importante"⁽¹⁵⁾.

Y deja como último, quizás el motivo más importante para los investigadores que merezcan ese nombre. "...Finalmente, hay una recompensa mucho más intangible que se puede llamar satisfacer la curiosidad intelectual".

Luego de éste discutible pero interesante planteo, llega a una conclusión empírica decepcionante pero objetiva. "...Hasta hace poco, la curiosidad intelectual puede haber sido uno de los más fuertes motivantes pero las crecientes demandas de tiempo y recursos han cambiado probablemente las cosas. Para la mayoría de los médicos la escala de valores por estas recompensas ahora probablemente circule: dinero > recursos > estima > pertenencia grupal > curiosidad intelectual; aunque publicamente pueden insistir aún que es al revés."

Siguen insistiendo. "...Esto significa que alguna recompensa tangible puede bien ser necesaria para que estos ensayos clínicos tengan éxito.

La recompensa tangible usualmente significa dinero" (en negrita por mí)."

En conclusión, hoy en día no es suficiente tener un ensayo clínico bien diseñado que responda a una pregunta clínica interesante. Necesita considerarse la cuestión de la recompensa para los participantes, especialmente para la nueva generación de los ensayos clínicos randomizados muy grandes."⁽¹⁵⁾

El desarrollo cada vez mayor y yo diría dominante de la industria farmacéutica, en el diseño, desarrollo y conducción de los estudios multicéntricos, muchas veces también multinacionales, nos lleva a la pregunta

si la investigación clínica va a ser dejada únicamente en las manos de empresas cuyo principal objetivo es el logro de la mayor ganancia posible.

Si esto fuera así, podríamos dejar de lado toda la investigación de medidas de cuidado médico de mucho impacto para los pacientes, pero sin interés comercial para las empresas, como drogas con patentes vencidas, nuevas técnicas que no apliquen nueva tecnología, medidas de prevención que no impliquen nuevos fármacos, y toda aquella investigación que no tenga relación con el ingreso al mercado de nuevas drogas protegidas por sus patentes.

Es necesario recrear desde la medicina, con la responsabilidad preponderante de los médicos practicantes, una "nueva ideología de la investigación clínica", donde en la secuencia de recompensas vuelva a estar en primer lugar, real y no declamatorio, la curiosidad intelectual y el deseo de contribuir, desde el lugar médico de cada uno, a acrecentar el acervo científico para ayudar a mejorar la relación terapéutica con nuestros pacientes. Así evitaríamos que la llamada recompensa tangible principal sea el dinero.

Claro que para triunfar en esta lucha desigual, es necesario dar vuelta y poner cabeza abajo toda la organización de los ensayos clínicos. Los clínicos que incluyen y siguen a los pacientes deben pasar a una participación directa mayor, con la posibilidad de un foro de libre discusión de ideas nuevas, recibir adiestramiento en metodología de la investigación, conocer y discutir los nuevos resultados de la literatura médica, y fundamentalmente constituirse en amplias redes nacionales, (fácil de realizar con la nueva tecnología informática) que discuta periódicamente los proyectos que van a llevar a cabo, los terminados o en desarrollo. Pero para esto, deberían existir becas públicas o de fundaciones capaces de sostener los costos operativos de los estudios, que nunca van a financiar la industria farmacéutica.

¿Pueden hacer algo los comités de bioética para invertir la secuencia de las recompensas por las cuales los clínicos participan en los ensayos clínicos?

Viene a mi mente una declaración impactante de un conocido hemodinamista en el última reunión de la AHA (American Heart Association), cuando comentó en una conferencia, que los pacientes tenían el derecho de conocer en el consentimiento informado, cuantos miles de dolares se beneficiaba el director del estudio (un mundialmente conocido investigador clínico) por su inclusión.

Esto que fué comentario de pasillo de ese día de

congreso, pensándolo más friamente no me parece alocado.

Este tema del dinero, debería ser una preocupación de los comites de bioética, ya que a veces sirve para el enriquecimiento personal de pocas personas que manejan un ensayo clínico, aún a costas de los que hacen el trabajo directo, y pueden constituirse en ingresos mucho mayores que los de su trabajo médico habitual; y en última instancia los que ponen sus cuerpos sufrientes son los pacientes, que desconocen estos beneficios.

TAREAS PARA MEJORAR LA ORGANIZACION DE LOS ENSAYOS CLINICOS

Todos los comite de bioética deberían tener en su agenda, la discusión de la principal recompensa tangible reconocida, que es la política del dinero en los ensayos clínicos.

Deberían conocer como se distribuye el dinero dentro de los ensayos de investigación, para que se usa y que se paga, y finalmente si esta retribuyendo trabajo real no pagado por el sistema de atención médica.

Si luego de su análisis, llega a la conclusión que se esta pagando más allá del trabajo involucrado, debería discutir si en el consentimiento escrito el paciente debe conocer que, al participar del ensayo, esta beneficiando económicamente a ciertas personas. ¿Es ético escamotear esa información al paciente, en el momento que este debe decidir si desea entrar en la investigación?

Llegado a este punto, debemos responder a nuestra autopregunta paradójica del subtítulo, sobre si los comites de bioética son éticos.

Para eso nada mejor que seguir a un filósofo como Ludwig Wittgenstein, cuando dice que para hablar de ética: "...adoptaré la explicación que de este término ha dado el profesor Moore en su libro *Principia Ethica*: La ética es la investigación general sobre lo bueno.

...De hecho, la palabra "bueno" en sentido relativo significa simplemente que satisface un cierto estándar predeterminado. Así, cuando afirmamos que este hombre es un buen pianista queremos decir que puede tocar piezas de un cierto grado de dificultad con un cierto grado de habilidad.

Lo que ahora deseo sostener es que, a pesar de que se pueda mostrar que todos los juicios de valor

relativos son meros enunciados de hechos, ningún enunciado de hecho puede nunca ser ni implicar un juicio de valor absoluto.

...La ética, en la medida en que surge del deseo de decir algo sobre el sentido último de la vida, sobre lo absolutamente bueno, lo absolutamente valioso, no puede ser una ciencia. Lo que dice la ética no añade nada, en ningún sentido, a nuestro conocimiento. Pero es un testimonio de una tendencia del espíritu humano que yo personalmente no puedo sino respetar profundamente y que por nada del mundo ridiculizaría."⁽¹⁶⁾

Aún cuando hallamos perdido la idea inocente de que la ética tiene la sentencia de un juicio de valor absoluto, sabemos que los hechos empíricos enunciados en esta presentación, sobre los juicios relativos de valor ético que ocurren actualmente durante el desarrollo de un ensayo clínico, deben aumentar el compromiso y la responsabilidad de los comites de bioética en la investigación médica.

Sin duda, a menos que los comite de bioética hospitalarios acepten estos nuevos requerimientos y desafíos, será muy difícil pensar que siguen siendo éticos, y además comprender como pueden seguir justificando su existencia, al menos en la función de ser representantes de los pacientes para evitar su daño y desinformación, cuando son incluidos en ensayos clínicos.

REFERENCIAS

- 1) Mulrow CD. Rationale for systematic reviews. *Brit. Med. J* 1994;309:597-99.
- 2) Lau J, Antman EM, Imenez-Silva J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. Cumulativemeta-analysis of therapeutic trials for myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;327:248-54.
- 3) Rothman KJ, Michels KB. The continuing unethical use of placebo controls. *N Engl J Med* 1994;331:384-398.
- 4) Denny WF. Use of placebo controls. *N Engl J Med* 1995;332:61-2.
- 5) Henry D, Hill S. Comparing treatments: comparison should be against active treatments rather than placebos. *Brit Med J* 1995;310:1279.
- 6) Savulescu J, Chalmers I, Blun J. Are research ethics committees behaving unethically? Some suggestions for improving performance and accountability. *Brit Med J* 1996;313:1390-3.
- 7) Schulz K. Subverting randomization in controlled trials *JAMA* 1995;274:1456-58.
- 8) Schulz K, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 1995;273:408-12.
- 9) Moher D, Dulberg CS, Wells GA. Statistical power, sample size, and their reporting in randomized controlled trials. *JAMA*

1994;272:122-24.

10) The Standards of Reporting Trials Group. A proposal for structured reporting of randomized controlled trials. *JAMA* 1994;272:1926-31.

11) Sniderman AD. The governance of clinical trials. *Lancet* 1996;347:1387-88.

12) Scherer RW, Dickersin K, Langenberg P. Full publication of results initially presented in abstracts. *JAMA* 1994;272:158-62.

13) Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR. Publication bias in clinical research. *Lancet* 1991;337:867-72.

14) Begg C, Cho M, Eastwood S et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA* 1996;276:637-39.

15) Macbeth F, Stephens R. Marketing clinical trials. *Lancet* 1996;348:111-12.

16) Wittgenstein L. Conferencia sobre ética. Paidós/I.C.E. - U.A.B. 1990.

El Departamento de Docencia e Investigación Informa Cursos 1997

Principios de Internet para Médicos

Organiza: DDI

Desde 4/8/97 al 5/8/97

Focus de "Piel Sensible"

Organiza: Servicio de Dermatología

Desde 7/8/97 al 7/8/97

XIX Curso Atención Inicial en el Trauma Pediátrico

Organiza: Servicio de Cirugía Pediátrica

Desde 8/8/97 al 9/8/97

Desafíos en Fertilidad

Organiza: Servicio de Ginecología

Desde 14/8/97 al 16/8/97

Focus en "Transplantados y Piel"

Organiza: Servicio de Dermatología

Desde 28/8/97 al 28/8/97

Básico Intensivo de Arancelamiento y Facturación

Organiza: FEIAS

Desde 25/8/97 al 30/8/97 - 20/10/97 al 25/10/97 -
17/11/97 al 22/11/97

Seminario Multidisciplinario sobre Implantes Mamarios de Gel de Siliconas ¿Solución o Problema?

Organiza: Servicio de Cirugía Estética

Desde 28/8/97 al 29/8/97

Bioética

Organiza: DDI

Desde 2/9/97 al 7/10/97

Auditoría Médica

Organiza: FEIAS

Desde 3/9/97 al 3/12/97

Jornadas de Podología "El Pie a fin de Siglo"

Organiza: Servicio de Dermatología

Desde 6/9/97 al 7/9/97

Superior de Auditoría Médica

Organiza: FEIAS

Desde 8/9/97 al 2/12/97

Nutrición Deporte y Salud

Organiza: Servicio de Nutrición

Desde 8/9/97 al 24/11/97

Informes: Secretaría del Departamento de Docencia e Investigación

Gascón 450 Cap. Fed. (1181) T.E.: 959-0200 (interno 8477) 959-0348 Fax: 959-0349

Lunes a Viernes de 8:30 a 13:00 y 14:00 a 16:00 hs.

e-mail: webmaster@hitalba.edu.ar <http://www.hitalba.edu.ar>

ARTÍCULOS ORIGINALES

PROGRAMA DE PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER HEREDITARIO: UNA TAREA DE TODOS.

Carlos A. Vaccaro*, Fernando Bonadeo*,
Mario Benati*, Guillermo Ojea Quintana*

INTRODUCCION

La gran mayoría de cánceres se desarrollan en pacientes que no tienen antecedentes oncológicos en su familia y por ello se los denomina "esporádicos". Sin embargo, existe un grupo que tiene, en mayor o menor grado, familiares afectados. Por ejemplo, en el caso del cáncer colorrectal se calcula que entre el 15% y el 20% de los pacientes que lo sufren tienen 1 ó 2 familiares afectados. Adicionalmente, entre el 5% y 8% se expresan en forma hereditaria autosómica dominante⁽¹⁾. Se estima que esta última característica, ya bien documentada en los cánceres colorrectales y mamarios, está presente en casi todas las neoplasias (especialmente en las ováricas, endometriales, renales y ureterales)⁽²⁾.

Si bien los tumores hereditarios son una minoría, constituyen un grupo de especial interés ya que requieren pautas de prevención y tratamiento diferentes que deben ser implementadas a través de una atención especializada.

En los principales Centros y Universidades de EE.UU. y Europa se han desarrollado programas que bajo la denominación de "Clínicas o Unidades de Cáncer Familiar" se ocupan en forma integral de los cánceres familiares. Además existen registros que concentran los datos en los diferentes países.

El Servicio de Cirugía General propone la creación de un Programa de Prevención y Tratamiento

*Médicos del Sector de Cirugía Colorrectal - Servicio de Cirugía General. Hospital Italiano de Buenos Aires. Gascón 450 Cap. Fed. (1181) Bs. As. Argentina.

del Cáncer Familiar (PROCANHE), fundamentado en la alta incidencia de la patología oncológica en nuestro país y la falta de una estrategia consensuada para su correcto manejo. A partir de 1996, el Sector de Coloproctología forma parte del *International Collaborative Group on Hereditary Colorectal Cancer* y se encuentra tramitando su incorporación al *Leeds Castle Polyposis Group*.

Esta presentación tiene por objetivo comenzar a difundir las bases de este proyecto.

CONCEPTOS GENERALES

Una vez identificado un paciente o familia de alto riesgo para cáncer, la ayuda médica no debe limitarse a brindar recomendaciones (no siempre uniformadas) y dejar libradas a estas personas a su propio destino. El cuidado de tales familias es un compromiso que crece a medida que las conexiones familiares son dilucidadas y las nuevas generaciones expanden el número de los potenciales pacientes. Responder las preguntas de la familia, ayudarlas a recordar y coordinar las visitas médicas no son funciones que puedan limitarse a un solo médico ni especialidad, sino más bien la función de una organización formada para tal fin. Una tarea no menos importante es la de procurar la educación comunitaria y de los profesionales no especializados a través de medios serios y fácilmente difundibles.

La institución que concrete un programa dinámico que logre cubrir las necesidades previamente mencionadas ganará, sin duda, prestigio a nivel científico y asistencial. Adicionalmente, teniendo en cuenta que se estima que por en cada familia identificada existen en promedio 7 miembros vivos que requieren control, podría esperarse que el programa sea una fuente para la afluencia de pacientes.

FUNCIONES DEL PROCANHE

Fundamentalmente son tres: **1)** Coordinar el cuidado del paciente, **2)** Proveer la educación continua al paciente y al médico, **3)** Facilitar la investigación.

1) Cuidado del Paciente:

I.a.- Creación de una Base de Datos: La misma permite mantener seguros y accesibles los datos de las familias. Esos datos son usados para la vigilancia y tratamiento e incluyen los resultados de estudios y

tratamientos así como de la evolución de los pacientes. Los detalles de las pruebas genéticas son mantenidos en archivos confidenciales dentro del Programa.

1.b.- Optimización de la Aceptación y Vigilancia: una de las funciones más importantes del programa es facilitar la vigilancia. Los pacientes no cumplen con los protocolos por una variedad de razones: no poder afrontar los gastos, estar temerosos de los resultados, imposibilidad de llegar al hospital, o simplemente olvidarse. Tales fallas de optimización pueden ser nefastas en pacientes con herencia dominante. El programa debe estimular la vigilancia identificando aquellos que no la cumplen y dando la asistencia práctica necesaria.

1.c.- Pruebas Presintomáticas y Consejo Postdiagnóstico: los únicos elegibles para el análisis genético son aquellos con familia con síndromes de herencia dominante (Poliposis Adenomatosa Familiar, Síndrome de Lynch, etc.). Estas pruebas serán accesibles en un futuro cercano, y la forma correcta de aplicación es a través de un Registro asociado a un Programa de Investigación de Riesgo Genético. Las implicancias psicológicas, éticas y legales ya son de preocupación en los centros extranjeros y requieren de profesionales idóneos en estas materias. El "consejero genético" debe explicar las diferentes opciones, las posibles interpretaciones de los resultados y las implicancias de un resultado positivo o negativo en las vidas de los pacientes y sus hijos.

1.d.- Coordinación del Tratamiento: los pacientes con alto riesgo suelen requerir una variedad de tratamientos. Esto habitualmente involucra diferentes médicos y a su vez más de un familiar puede estar bajo control o tratamiento. El programa debe ayudar a la atención coordinada para disminuir los trastornos laborales y familiares.

2.- Educación:

2.a.- De los Pacientes y sus Familias: la completa comprensión de los riesgos y alcances de la propia enfermedad es la base para que el paciente y su familia cumplan con los consejos médicos. Sin embargo, esta no es tarea fácil, sobretodo en una sociedad donde no siempre el paciente sabe que se lo está tratando por cáncer. El Programa es una fuente para facilitar esta tarea difundiendo ese conocimiento a través de una entrevista personal, folletos o conferencias públicas.

2.b.- De los Médicos: ya ha sido mencionado que aunque los tumores implicados son los más frecuentes

(colorrectal, mamario, ovárico, endometrial, prostático) sólo un mínimo porcentaje (que en promedio no supera el 5%) corresponden a los grupos de alto riesgo. Esto hace que sean relativamente raros en la práctica de cualquier médico individual. Sin embargo, las consecuencias de una correcta identificación son fundamentales. Actualmente este riesgo puede ser bien establecido exclusivamente por el interrogatorio específico, lo cual no requiere de más recursos que una adecuada *Educación Médica Continúa*. Si bien las fuentes de información son cada vez más accesibles y frondosas, la falta de tiempo para su correcto análisis y entendimiento requiere que esta deba llegar al médico no especializado en forma concreta y práctica. Por esas razones el registro tiene la responsabilidad de educar a los médicos. Esto puede conseguirse a través de la comunicación regular con los médicos de referencia, mediante la realización de ateneos multidisciplinarios, la facilitación de actualización bibliográfica, así como la publicación en revistas científicas y la presentación en Congresos o Sociedades Científicas de la actividad desarrollada por el programa. Su personal debe estar capacitado para aconsejar sobre situaciones clínicas dificultosas.

3.- Investigación:

Debido a que estos síndromes son relativamente raros, los centros que acumulan un gran número de pacientes y familias son ideales para conducir la investigación clínica y de laboratorio. Tales estudios pueden ser hechos por un solo registro o por varios que trabajen en colaboración. Los centros más notables que han sido formados son el Leeds Castle Polyposis Group, el International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer, y el North American Collaborative Group on Inherited Colorectal Cancer.

CONCEPTOS BASICOS A TENER PRESENTES

Existen varios factores para que las formas hereditarias sean subdiagnosticadas (tabla 1). Afortunadamente, su gran mayoría son solucionables a través de un programa diseñado para tal fin.

Muchos de los tumores hereditarios ya tienen identificados los genes responsables y es probable que en un futuro cercano sea el estudio genético la forma habitual de confirmar la sospecha clínica. Mientras

Tabla 1: Factores predisponentes al subdiagnóstico de Cáncer Hereditario

-
- Baja incidencia relativa (5-8%).
 - Falta de conocimiento o predisposición del médico
 - Falta de tiempo durante la consulta
 - Falta de unificación para la recolección y archivo de los datos
 - Falta de conocimiento familiar por parte del paciente
 - Escaso número de familiares para reunir criterios.
-

tanto, una exhaustiva historia familiar que documente la presencia o ausencia de otros familiares con tumores similares o relacionados es la base para el reconocimiento de la susceptibilidad heredada. En la tabla 2 se detallan las principales características que deben hacer sospechar una predisposición hereditaria³.

Es importante notar la diferencia entre los llamados cánceres familiares y los hereditarios. Entre los primeros se encuadran los casos con afectación de 2 familiares que habitualmente se presentan a edades similares o algo menor que las formas esporádicas. Por ejemplo, en el cáncer colorrectal, este grupo representa entre el 15 y el 20%. Las posibles causas que explicarían esta agregación familiar son la acción de genes atenuados, la exposición a factores ambientales comunes o el mero azar⁽⁴⁾.

Las formas hereditarias presentan habitualmente afectación de 3 ó más familiares. Adicionalmente el familigrama muestra una expresión autosómica dominante. Se estima que este grupo representa entre el 5 y el 10% de los tumores colorrectales (5-10%

Tabla 2: Hallazgos sugestivos de susceptibilidad heredada para el cáncer.

-
- Varios familiares cercanos (de primer y segundo grado) con un cáncer común.
 - Varios familiares cercanos con cánceres relacionados (colon-endometrio, o mama-ovario)
 - Familia con 2 miembros con el mismo cáncer poco frecuente
 - Edad de aparición inusualmente temprana.
 - Tumores bilaterales en órganos pares
 - Tumores sincrónicos o metacrónicos
 - Tumores en 2 diferentes órganos en un mismo individuo.

Síndrome de Lynch y 1-2% Poliposis Adenomatosa Familiar). Porcentajes similares han sido encontrados en otras localizaciones (mama, ovario, melanoma, etc.)⁽²⁾.

En la tabla 3 se detallan los criterios diagnósticos del Síndrome de Lynch y en la 4 los criterios de inclusión en el programa propuesto para el cáncer colorrectal. (PROCANHE).

Tabla 3: Criterios Diagnósticos para Cáncer Colorrectal Hereditario No Asociado a Poliposis (Síndrome de Lynch)**"Criterios Mínimos de Amsterdam"⁽⁵⁾**

- 1) Tres o más familiares consanguíneos deberían tener un cáncer colorrectal histológicamente verificado, siendo uno de ellos familiar de primer grado de los otros dos.
- 2) Afectación de por lo menos 2 generaciones.
- 3) Uno o más de los casos debería ser diagnosticado antes de los 50 años.

Criterios Clínicos para la Sociedad de Investigación Japonesa⁽⁶⁾

- A) Paciente con 3 o más familiares de primer grado con cánceres colorrectales.
- B) Paciente con 2 familiares de primer grado con cánceres colorrectales y cualquiera de los siguientes criterios:
 - a) Edad menor a 50 años.
 - b) Localización de colon derecho.
 - c) Cáncer colorrectal sincrónico o metacrónico.
 - d) Asociación con cáncer extracolónico.

COMENTARIO FINAL

Si bien la idea original se limitaba a la mera recolección de datos de pacientes con Síndrome de Lynch, creemos que este proyecto es mucho más ambicioso y ajustado a lo que nuestro Hospital puede desarrollar.

El funcionamiento del Programa implica una tarea en la que deberían estar comprometidos todos aquellos que tratamos diariamente con pacientes oncológicos o con sus familiares. Se invita a todos los médicos del hospital a participar activamente en

el desarrollo de este proyecto y a estar atentos a la identificación de estos pacientes. El sector de coloproctología (interno 8480-8836) se encuentra a disposición para recibir inquietudes y consultas al respecto. Otras formas de contacto son:

e-mail: cvaccaro@hitalba.edu.ar y

www.procanhe.hitalba.edu.ar.

El correcto funcionamiento del programa redundará en un mejor manejo de esta atrayente patología.

Tabla 4: Criterios de Inclusión al PROCANHE

- 1) Paciente con cáncer colorrectal (CCR) y al menos 1 familiar de primer grado con CCR menor de 50 años.
- 2) Paciente con cáncer endometrial u ovárico o mamario (uno de primer grado) con CCR.

REFERENCIAS

- 1 D'Emilia JC, Rodriguez Bigas MA, Petrelli NJ. The clinical and genetic manifestation of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma. *Am J Surg* 1995, 169:368-372.
- 2 Lynch HT, and Fitzgibbons Jr. Hereditary Aspects of Common Cancers. *Surgical Oncology Clinic of North America*. July 1994.
- 3 Mueller RE, Young ID. Emery's Element of medical genetic, 1995. 9ª ed. New York: Churchill Livingston. 1995. p.163-180.
- 4 Allen JI. Molecular biology of colorectal cancer: A Clinician's view. *Perspec Colon Rectum Surg* 1995; Vol 8:181-202.
- 5 Vasen HFA, Mecklin J-P, Meera Khan P, Lynch HT. The international collaborative group on hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1991, 34:424-426.
- 6 Kunitomo K, Terashima Y, Sasaki K et al. HNPCC in Japan. *Anticancer Res* 1992;12:1856-7.

El Departamento de Docencia e Investigación Informa Cursos 1997

XX Curso Atención Inicial en el Trauma Pediátrico

Organiza: Servicio de Cirugía Pediátrica
Desde 19/9/97 al 20/9/97

Focus en "Melanomas Hoy"

Organiza: Servicio de Dermatología
Desde 25/9/97 al 25/9/97

Taller de "Terapéutica en Medicina Pediátrica"

Organiza: Servicio de Dermatología
Desde 23/10/97 al 23/10/97

XXI Curso Atención Inicial en el Trauma Pediátrico

Organiza: Servicio de Cirugía Pediátrica
Desde 31/10/97 al 1/11/97

Jornada Práctica de Densitometría Osea

Organiza: Servicio de Endocrinología
Desde 28/11/97 al 28/11/97

Informes: Secretaría del Departamento de Docencia e Investigación

Gascón 450 Cap. Fed. (1181) T.E.: 959-0200 (interno 8477) 959-0348 Fax: 959-0349

Lunes a Viernes de 8:30 a 13:00 y 14:00 a 16:00 hs.

e-mail: webmaster@hitalba.edu.ar <http://www.hitalba.edu.ar>

ATENEO ANATOMOCLINICO

Dra. Margarita Telenta* y
Dr. José María Ceriani Cernadas**

PRESENTACION DEL CASO

Se presenta un niño de 22 meses de edad, previamente sano, que ingresa a este Hospital el 28/12/95, por presentar síndrome febril de 2 semanas de evolución, con temperaturas superiores a 38,5 grados en dos o tres picos diarios, rash evanescente que aparecía con la fiebre y artritis de cadera derecha con presencia de derrame articular en la ecografía, por lo que había sido medicado con cefalotina y cloranfenicol sin realizar punción previa. Al momento del ingreso cumplía 5 días de medicación antibiótica con persistencia de la fiebre y dolor en la articulación afectada. Con un pico de fiebre había presentado una convulsión febril típica y se había efectuado una Tomografía Computada Cerebral que fue normal.

Al ingreso se suspendió la medicación antibiótica y se tomaron cultivos de sangre (2) y orina. Se realizaron ecografías abdominal y de cadera que fueron normales. La Rx de tórax mostraba cardiomegalia leve sin patología en los campos pulmonares. El ecocardiograma demostró derrame pericárdico leve.

De laboratorio se obtuvo *Hemograma*: Hb: 8,7g/dl, Hto: 28%, Glóbulos Blancos: 9500/mm³, Plaquetas: 350.000/mm³. La serie roja mostraba hipocromía y microcitosis. La eritrosedimentación era de 12mm y la PCR negativa. El dosaje de C3 y C4 fue normal y el Factor Reumatoideo y los Anticuerpos Antinúcleo fueron negativos. El sedimento de orina era normal y el Spray de catecolaminas en orina, negativo. Los cultivos de sangre y orina y la serología para virus de Epstein Barr (EBV) fueron negativos.

Con diagnóstico presuntivo de **Artritis Reumatoidea Juvenil** de presentación sistémica, se medicó con ibuprofeno 10 mg/kg/dosis cada 6 hs., observándose una rápida resolución de los síntomas.

A las 48 horas del comienzo de la medicación se encontraba afebril, sin artralgia, sin rash y la auscultación era normal. Tres días más tarde presenta nuevamente fiebre elevada y continua, y nuevamente dolor en la cadera derecha. Se repitió ecografía de cadera que no mostró cambios y se realizó nueva Rx de tórax y ecocardiograma que mostraron leve aumento del derrame pericárdico. El hemograma presentaba descenso de la hemoglobina (7,4g/dl), leucocitosis (12.500/mm³ con 50% de monocitos), eritrosedimentación de 8mm, PCR negativa. Recuento de plaquetas de 540.000/mm³. Se agrega ácido acetil salicílico a dosis antiagregante.

El paciente desarrolló en forma aguda distensión abdominal, dificultad respiratoria y excitación psicomotriz. Posteriormente presentó bradicardia extrema, se lo trasladó a la Unidad de Cuidados Intensivos donde pese a las maniobras de apoyo circulatorio y respiratorio falleció.

Dr. Julián Llera (Departamento de Pediatría):

Se trató de un varón de 22 meses con fiebre de origen desconocido (FOD), con artralgia de cadera derecha y rash evanescente. Dentro de las posibilidades etiológicas de FOD a esta edad, la más frecuente es la infecciosa (40%). En este niño los hemocultivos y urocultivo fueron negativos. La Rx de tórax descartó foco pulmonar y la ecografía abdominal no demostró abscesos ni colecciones. La ecocardiografía no mostró lesiones endocavitarias o valvulares. No había signos neurológicos y tenía un TC cerebral normal. La serología para EBV (VCA IgM) fue negativa. La evaluación de la cadera derecha mostraba limitación a la motilidad activa y pasiva, sin signos de flogosis y con ecografías realizadas al ingreso y durante la internación que fueron normales. En el laboratorio no había positividad de reactantes de fase aguda, y el niño recibió 5 días de antibióticos de amplio espectro, sin cambios en el cuadro clínico.

La tercer causa de FOD es la oncológica (10%) y a esta edad las patologías a descartar serían leucemia y neuroblastoma. Con respecto a la primera, el frotis de sangre periférica evaluado por hematología, refería linfomonocitosis con linfocitos activados, anemia moderada, plaquetas normales y ausencia de blastos. El niño no presentaba adenomegalias ni hepatoesplenomegalia. La ausencia de masas tumorales en la ecografía y en la Rx de tórax y el spray de catecolaminas negativos eran contrarios al diagnóstico

* Jefe del Servicio de A. Patológica; ** Jefe del Departamento de Pediatría; Hospital Italiano de Buenos Aires. Gascón 450 Cap. Fed. (1181) Bs. As. Argentina.

de neuroblastoma.

Dejo para el final la segunda causa de FOD que son las enfermedades inmunológicas (15%) y a esta edad plantearía dos posibilidades. Por un lado enfermedad de Kawasaki, a favor la fiebre, pero ausencia de las otras manifestaciones clínicas que son criterios diagnósticos (adenopatía cervical, compromiso ocular, compromiso de la mucosa oral, edema palmoplantar con posterior descamación y si bien el rash puede adoptar diferentes modalidades no es usual que sea evanescente).

Por último, la presencia de fiebre, rash evanescente, artritis, serositis, anemia microcítica e hipocrómica eran compatibles con Artritis Reumatoidea Juvenil (ARJ) de presentación sistémica, que representa un 10 al 20% de los casos de ARJ en la infancia y es la forma más frecuente a la edad de este paciente.

Se interconsultó con reumatología y se decidió comenzar tratamiento con Ibuprofen 10 mg/kg/dosis cada 6 horas, con lo que se observó una rápida resolución de los síntomas. El niño estaba asintomático a las 48hs. La reinstalación de la fiebre y artralgia fue asumido como datos que reafirmaban el diagnóstico ya que es usual la persistencia de los síntomas y de hecho para la confirmación del mismo son necesarios seis semanas de evolución del compromiso articular.

Con respecto a la descompensación final, está descrito en pacientes con ARJ sistémica, que es la forma con mayor mortalidad, la posibilidad de evolución rápida con compromiso severo, asociado a miocarditis, pericarditis o neumonitis intersticial. En este paciente la Rx de tórax y el ecocardiograma realizados pocas horas antes del fallecimiento son contrarias a estas posibilidades.

Dra. Carmen De Cunto (Sección Reumatología):

El diagnóstico de mayor sospecha en este paciente era ARJ sistémica, aunque faltó tiempo de evolución para confirmarlo.

Otra posible complicación en la ARJ es el Síndrome de Activación Macrofágica (SAM), que se produce en forma aguda, cambian bruscamente algunos parámetros de inflamación por ejemplo desciende la eritrosedimentación, se producen citopenias (anemia, leucopenia y trombocitopenia), aumentan las transaminasas, aumentan los lípidos en sangre y hay alteraciones de la coagulación. Una vez reconocido se debe comenzar rápidamente con Metilprednisolona en

pulsos y asociar otros inmunosupresores.

En este paciente en particular: **1)** no hay confirmación de la enfermedad de base, **2)** la evolución tan rápida de su cuadro clínico no dió tiempo para evaluar estos datos de laboratorio que hubieran sido orientativos, **3)** otro dato importante en los casos de SAM en niños con ARJ, es que generalmente se produce luego de varios años de tratamiento de la enfermedad reumática. Haría excepcional a este paciente la presentación de este síndrome desde el inicio de la enfermedad.

ANATOMIA PATOLOGICA

Dr. Guillermo Gallo (Servicio de Anatomía Patológica):

En la autopsia, que fue completa, se encontraron adenomegalias mesentéricas y peripancreáticas; los pulmones tenían congestión difusa con focos hemorrágicos; había hepatomegalia (+80%) y esplenomegalia (+120%) congestivas; el cerebro tenía edema sin enclavamiento.

La microscopía mostró en el corazón varios focos de necrosis miocárdica reciente post-isquemia. En los pulmones había daño alveolar difuso en etapa exudativo-proliferativo y foco de hemorragia alveolar, sin inflamación. Se halló también una necrosis tubular aguda renal.

El hallazgo más llamativo lo constituyó la presencia de abundantes histiocitos con eritrofagocitosis acompañados por algunos linfocitos en ganglios linfáticos abdominales (en los senos linfáticos), estómago e intestino delgado (en la lámina propia de la mucosa), hígado (en espacios porta y sinusoides sin daño hepatocítico), cerebro (en leptomeninges y espacios de Virchow-Robin) y médula ósea (donde fagocitaban también precursores nucleados de la serie roja).

No se hallaron en ningún órgano signos de infección; en particular no se vieron los linfocitos activados propios del virus de Epstein-Bar, ni las inclusiones del citomegalovirus.

DIAGNOSTICO FINAL

Síndrome de Hemofagocítico o de Activación Macrofágica. Por la ausencia de infecciones y otros factores predisponentes, y el cuadro clínico, se lo considera muy probablemente secundario a una Artritis Reumatoidea Juvenil.

TRABAJOS PRESENTADOS

Servicio: _____

Título: _____

Autor: _____

Tipo de presentación: _____

-Publicación científica: si no Nacional Internacional

Título de la revista: _____

Año _____ Volumen _____ Páginas _____

Palabras claves (3 a 10): _____

Resumen disponible: si no

(en caso de existir resumen agradecemos nos envíen fotocopia del mismo)

- Congreso, Simposio o Jornadas: si no Nacional Internacional

Nombre del Congreso: _____

Lugar de realización: _____

Año: _____ N° de página del libro de abstracts: _____

Palabras claves (3 a 10): _____

Resumen disponible: si no

(en caso de existir resumen agradecemos nos envíen fotocopia del mismo)

-Publicación electrónica: si no

Título del libro: _____

U.R.L.: _____

Palabras claves (3 a 10): _____

Resumen disponible: si no

(en caso de existir resumen agradecemos nos envíen fotocopia del mismo)

- Libro: si no

Título del libro: _____ Título del Capítulo: _____

Capítulo: _____ Páginas: _____

Palabras claves (3 a 10): _____

Resumen disponible: si no

(en caso de existir resumen agradecemos nos envíen fotocopia del mismo)



INSTRUCCIONES PARA AUTORES

Nexo Revista del HOSPITAL ITALIANO de Buenos Aires, publica trabajos relevantes a la medicina y áreas estrechamente relacionadas. Los artículos de investigación clínica, revisiones y actualizaciones podrán ser de autores pertenecientes y no pertenecientes al Hospital Italiano de Bs. As.

Estas indicaciones concuerdan con el: "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (El documento completo fue publicado en *N Engl J Med* 1991; 324: 424-28).

Todos los trabajos se presentarán mecanografiados, en hojas de tamaño carta y en un diskette con el texto del trabajo generado por un procesador de textos. Los mismos deberán ser enviados con una carta de presentación adjunta dirigida a: Editor Director Dr.: Carlos Fustiñana, Biblioteca Central, Gascón 450 (1181) Cap. Fed.. Esta deberá indicar en qué sección de la revista desean que sea publicado el artículo, el nombre, la dirección postal, número de teléfono y fax del autor responsable. Dicha carta deberá estar firmada por todos los autores.

Los trabajos serán sometidos, antes de su publicación, a revisión editorial y/o revisión por pares (peer review).

Se considerarán para su publicación las siguientes categorías:

A) TRABAJOS ORIGINALES: Son comunicaciones de trabajos originales. Estos, en principio, no deben haber sido publicados (excepto como resúmenes de presentación en congreso) ni estar considerados para publicación en otra revista. En caso de que parte o todo el trabajo haya sido previamente publicado, junto con la copia presentada, deberá enviarse una copia de la publicación.

Los trabajos originales deberán mantener la siguiente estructura:

1. Página Inicial: incluirá el título del trabajo; y en caso de que el título posea más de cuatro (4) palabras un título abreviado de no más de cuatro (4) palabras para las cabeceras de las páginas; apellido e iniciales nombre (es) del autor (es), cargo académico, servicio e institución a la que pertenecen, institución en la que se realizó el trabajo; nombre y dirección del autor a quien se debe enviar la correspondencia y solicitud de separatas.

2. Resúmenes: en español e inglés. Acompañarán al trabajo por separado y no deberán exceder las 250 palabras. Deberán mantener el siguiente ordenamiento: Introducción/Objetivo, Material y Métodos, Resultados, Conclusiones. Al pie de cada resumen deberán figurar 3 a 10 palabras claves que son términos esenciales dentro del artículo que se destinan a emplearse como coordenadas de búsqueda bibliográfica y para la elaboración de los índices de las propias revistas.

3. Texto: será redactado de acuerdo con la siguiente secuencia: Introducción, Material y Métodos, Resultados y Discusión. Se deberán utilizar las unidades de medidas convencionales. Para las drogas se deberán utilizar los nombres genéricos. Las abreviaturas deben definirse la primera vez que se mencionan.

4. Agradecimientos: cuando se lo considere necesario y en relación a personas y/o instituciones.

5. Referencias: deberá contener únicamente las citas del texto e irán numeradas correlativamente de acuerdo con su

orden de aparición en aquél. Las referencias a comunicaciones personales y otros datos no publicados deben colocarse entre paréntesis () en el texto (no en las referencias). Figurarán los apellidos y las iniciales de los nombres de todos los autores (si son hasta seis), sin puntos, separados unos de otros por comas. Si son más de seis indicar los seis primeros y agregar "et al"; la lista de autores finalizará con punto (.). A continuación se escribirá el título completo del trabajo, separado por un punto (.) del nombre abreviado según el Index Medicus de la Revista en el que se encuentra publicado el trabajo y año de aparición en aquella, seguido por punto y coma (;). Volumen en números arábigos seguido por dos puntos (:) y números de la página inicial y final, separados por un guión (-). Tratándose de libros la secuencia será: Apellido e inicial(es) de los nombres de los autores (no utilizar puntos en las abreviaturas y separar uno del otro por coma), dos puntos (:). Título del libro, punto (.) Número de la edición si no es la primera y ciudad en la que fue publicado (si se menciona más de una colocar la primera) dos puntos (:). Nombre de la editorial, coma (,). Año de la publicación, dos puntos (:). Número del Volumen (si hay más de uno) precedido de la abreviatura "vol.", punto y coma (;). Número de las páginas inicial y final separadas por un guión, si la cita se refiere en forma particular a una sección o capítulo del libro.

6. Material Gráfico: los gráficos, tablas, fotos y figuras irán numerados correlativamente por orden de aparición en el texto y se realizarán en hojas por separado de tamaño carta e impresión de calidad láser o similar. Estos deberán llevar un título y leyenda; (las abreviaturas utilizadas deberán aclararse en la leyenda) en hoja separada. Las fotos de observaciones microscópicas llevarán el número de ampliación efectuada y una flecha que indique la orientación (ej.: arriba); para aquellas fotos que hayan sido modificadas de alguna manera con respecto a el original deberá incluirse la foto original y una breve explicación de la modificación realizada.

7. Tablas: las tablas deberán estar numeradas según el orden en que son citadas en el texto. Cada tabla deberá presentarse en una hoja separada, constará de un título y si se utilizan abreviaturas deberán definirse en una nota al pie de la tabla.

B) TRABAJOS DE ACTUALIZACION Y REVISION: son revisiones detalladas y críticas de temas relevantes.

C) CARTAS A EL EDITOR: estarán referidas a los artículos publicados, comunicaciones breves de casos clínicos o cualquier otro tópico de interés general médico, incluyendo sugerencias y críticas.

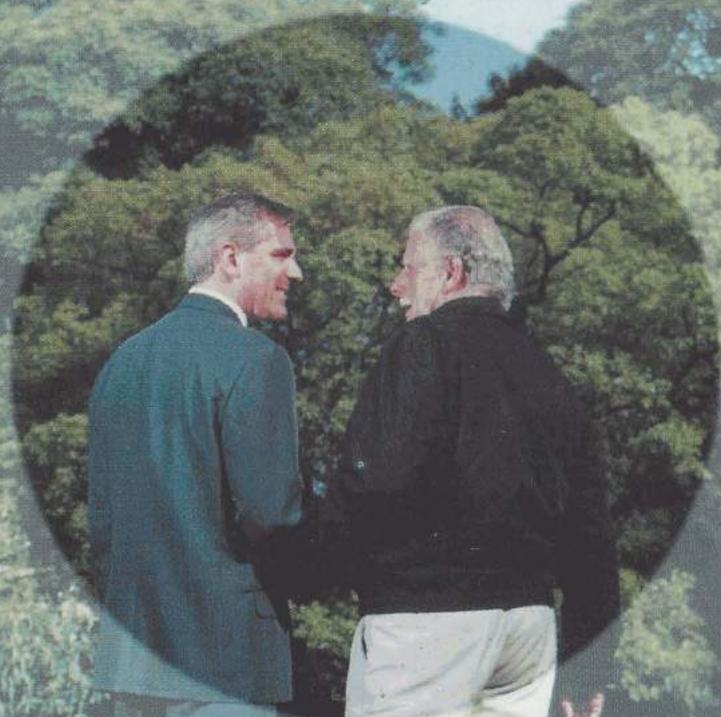
Deben prepararse de la misma forma que los trabajos, procurando que la extensión no exceda las 500 palabras, podrán adjuntarse una tabla y una figura. Deberán incluirse las referencias que no excederán de diez.

D) EDITORIALES: aunque generalmente serán solicitadas, se invita a los autores a discutir posibles tópicos con el editor. La responsabilidad por el contenido, afirmaciones y autoría de los trabajos corresponde exclusivamente a los autores. No se devuelven los originales una vez publicados.

Cuando la clave es reducir el riesgo...

LO IMPORTANTE ES

EL EQUILIBRIO LIPIDICO



**PAMI
50%**

CON
Lopid

EL GEMFIBROZIL ORIGINAL

...el mejor resultado

**Lopid
600**

El Gemfibrozil Original

Gemfibrozil 600 mg
1 comprimido con el desayuno
y 1 comprimido con la cena.
Envases con 30 y 60 comprimidos.

Lopid UD
GEMFIBROZIL (UNICA DOSIS)

Gemfibrozil 900 mg
1 comprimido por día, media hora
antes de la cena.
Envases con 15 y 30
comprimidos recubiertos.



PARKE-DAVIS

TODA LA VIDA

80 Años de Vida



Un nuevo concepto en la terapia
reductora del colesterol...

LA PREVENCION PRIMARIA



PRAVACOL®
PRAVASTATIN

Consulte la totalidad de la información acerca de la eficacia, contraindicaciones y efectos colaterales, al Representante o al Departamento Médico de



Bristol-Myers Squibb

Carlos Pellegrini 1365 • RB. • Capital Federal
Tel. 394-5500/5509/5526/5534.

Indicaciones: Hipercolesterolemia.

Dosis sugerida: 10 mg por día, antes de acostarse.
En casos severos esta dosis puede aumentarse hasta un máximo de 40 mg/día.

Presentación: Envase con 30 comprimidos de 10 mg.