

LA SOCIEDAD VENEZOLANA DE MEDICINA INTERNA Y EL AMERICAN COLLEGE OF PHYSICIANS

El presente y el futuro de la Medicina Interna en Venezuela se presenta lleno de oportunidades. Nuestra especialidad ha logrado una posición de prestigio, gracias al trabajo y al esfuerzo de los internistas venezolanos en los campos asistenciales, docentes y de investigación. A la vanguardia de los países latinoamericanos, la Medicina Interna en nuestro país tiene perfil propio y puede ejercerse con orgullo y ventajas, llegando incluso a ser reconocido por internistas y expertos en el área de nuestra especialidad de otras latitudes.

La Sociedad Venezolana de Medicina Interna (SVMI) se ha trazado la tarea de elevar el nivel de excelencia de nuestra especialidad a través de la Educación Médica Continua, promoviendo la investigación y publicación de los trabajos científicos, especialmente de sus asociados, en la Revista Medicina Interna, la cual se publica periódicamente desde 1985 y desde 1987 está incluida en el Index Médico Latinoamericano (IMLA). La Sociedad lucha también para lograr una sección en los organismos dispensadores de salud, MSAS y el IVSS, de manera que los internistas venezolanos y sobre todo los egresandos de las 17 sedes de Postgrado de la especialidad que existen en el país, puedan encontrar ubicación dentro del sistema de salud actual.

Otro de los propósitos de la SVMI es crear en Venezuela un capítulo del American College of Physicians (ACP), integrado fundamentalmente por miembros de la Sociedad. El ACP es la prestigiosa asociación que agrupa a los más sobresalientes internistas norteamericanos, interesados en la docencia, investigación y con el propósito de obtener los más elevados niveles académicos para la Medicina Interna. Fundada en 1915 el ACP ha incorporado sucesivamente a internistas de otros

países, existiendo numerosos miembros en latinoamérica. En nuestro país, desde hace años distinguidos miembros de la SVMI han recibido la honrosa distinción de pertenecer al ACP. Se creará una Región Afiliada al alcanzar 70 miembros.

Son varias las razones para impulsar la creación de dicho capítulo, entre ellas, mantener e incrementar el intercambio científico para la asistencia a nuestros Congresos de profesores norteamericanos e igualmente de internistas venezolanos hacia los Estados Unidos no sólo a congresos sino a cursos de entrenamiento cortos en áreas específicas de la Medicina Interna, financiados por la ACP; intercambiar publicaciones científicas entre las dos sociedades, recibir los *Annals of Internal Medicine* y otros *Journals* del ACP y así mismo, tener mayor acceso para publicar nuestros trabajos científicos en estas prestigiosas revistas de circulación mundial.

Con esto la SVMI está cumpliendo con los postulados de sus estatutos, que promueven la interrelación con otras sociedades científicas, en este caso con el ACP, pues desde hace años ya estamos afiliados a la International Society of Internal Medicine (ISIM). A esta última le hemos solicitado la sede de uno de sus Congresos Internacionales de Medicina Interna y obtuvimos la inclusión de Venezuela como sede probable para 1998.

La SVMI en su incansable tarea de hacerse más participativa, de mantenerse a la vanguardia del conocimiento científico y estimular el continuo crecimiento académico de sus asociados invita a todos aquellos interesados en formar parte del futuro capítulo venezolano de la ACP a comunicarse con la Junta Directiva Nacional de manera de ver pronto realizado este importante avance en beneficio de la Medicina Interna en Venezuela.

CANCER DE PROSTATA ASPECTOS TERAPEUTICOS

Dr. Raul Vera V.*; Dr. Enrique M. Gutiérrez*
Dr. Andrés Vera G.*; Dr Nelson Urdaneta L.*

INTRODUCCION

El tratamiento del cáncer de la próstata en sus fases localizadas, es motivo de controversia y la misma ha quedado evidenciada en el Curso Internacional de Urología Oncológica, celebrado en Caracas en el mes de Octubre de 1991.

El objetivo terapéutico de la cirugía o de la radioterapia es lograr el mejor control local de la enfermedad, así como una sobrevida adecuada con el mínimo de complicaciones permanentes. En estadios tempranos (A1-A2-B1), ambos métodos pueden lograr excelentes cifras de sobrevida. Las complicaciones fundamentales de la radioterapia son: rectitis e impotencia; las complicaciones de la cirugía son: impotencia e incontinencia, las cuales se establecen prácticamente desde el post-operatorio inmediato, mientras que las de la radioterapia aparecen tardíamente, después de los seis meses de tratamiento.

Previamente a la realización del mencionado curso, efectuamos una encuesta entre prominentes urólogos y radioterapeutas norteamericanos, indagando la frecuencia con la cual se usa el tratamiento quirúrgico así como el porcentaje de complicaciones tanto de la radioterapia como de la

cirugía. Los resultados de esta encuesta aparecen en las Tablas N° I y N° II, y el contenido de la misma en anexo.

La cirugía considerada en esta encuesta, es la llamada "Prostatectomía con Preservación de la Inervación", tal como fue propuesta por Walsh en 1982.¹ Esta operación preserva la potencia hasta en un 70% de los casos estadios A2 y B1, pero en estadios más avanzados esto se reduce a un 50%.¹ La radioterapia puede causar hasta un 40% de impotencia cuando se consideran todos los estadios tratados en forma global. En cuanto a la sobrevida es bueno mencionar que hoy día se tiende a hacer evaluaciones de 10 y 15 años, por lo que no hay cifras de larga data para la operación de Walsh. Cuando se compara la sobrevida de la radioterapia y la cirugía, siempre se mencionan las estadísticas de pacientes tratados con radioterapia en la Universidad de Stanford y pacientes tratados con cirugía en el Jhon Hopkins Hospital y la Mason Clinic, esta cirugía consiste en prostatectomía radical por métodos distintos al de Walsh.² La sobrevida para ambos métodos es similar en estadios A y B a los 10 y 15 años. Analizando las tablas de la encuesta podemos distinguir entre aquellas instituciones donde predomina el criterio del especialista Urólogo y aquellas donde impera el de los Radioterapeutas Oncólogos:

* Instituto Médico La Floresta. Unidad de Radioterapia Oncológica. Caracas, Venezuela.

TABLA N° I									
UROLOGOS									
Nombre	*1	*2	*3	*4	*5	*6	*7	*8	*9
Scardino Baylor C. M.	Si	A B	50%	30-50 Casos	50%	59%	3%	1%	3%
Donahue Indiana	Si	B < 70	-	Varios Años	75%	70%	1%	1%	2%
Paulson Duke	Si	-	10%	1 Año	25%	-	1%	-	-
Wieskowsky	Si	B1 A2 B2	50%	E.C. **	35-40%	-	4%	-	-
Walsh*** Johns Hopkins Baltimore	Si	A1 A2 B1 B2	-	-	- A2,B1: 28% B2: 44%	-	-	-	-
Skinner S.C.U. L.A. Cal.	Si	B1 < 65	25%	50 Casos	50%	50%	2%	-	60%?
* N° de preguntas. ** Entrenamiento completo. *** Información tomada de referencia N° 1.									
Preguntas de la Encuesta									
1.- ¿Indica Ud. cirugía preservadora de la inervación, en el tratamiento del cáncer de próstata? 2.- ¿En cuáles estadios? 3.- ¿Qué porcentaje de pacientes, va a cirugía, en su Institución? 4.- ¿Cuánto tiempo de entrenamiento requiere un urólogo, para hacer la operación de Walsh? 5.- Porcentaje de impotencia quirúrgica. 6.- Porcentaje de impotencia por radiaciones. 7.- Porcentaje de incontinencia quirúrgica. 8.- Porcentaje de incontinencia por radiaciones. 9.- Porcentaje de proctitis por radiaciones.									

1.- En las primeras, la cirugía es realizada por la mayoría de los encuestados en estadios B1, algunos incluyen B2, pero en estos casos encuentran hasta un 50% de invasión de vesículas seminales. También hay otro factor limitante para la cirugía y es la edad. Skinner, limita la cirugía a estadios B1 en pacientes menores o de 65 años de edad; Donahue, la indica en

pacientes entre 50 y 70 años. El porcentaje de casos quirúrgicos en estas instituciones es de un 10 a un 50%, de los pacientes presentados.

En cuanto a la pregunta en relación a la experiencia requerida por un Cirujano Urólogo para la realización de esta cirugía preservadora de la inervación, estuvieron de acuerdo en que dependía de la época del entrenamiento, pues

TABLA N° II									
RADIOTERAPEUTAS									
Nombre	*1	*2	*3	*4	*5	*6	*7	*8	*9
Bagshaw U. Stanford	-	-	-	-	-	50% 7 años	-	1,4%	-
Hanks Fox Chase C.	Si	-	5%	-	40-50%	40%	2-10%	0%	<1%
Phillips U.C.S.F.	Si	B	50%	2 Años	50%	50%	10%	5%	5%
Glatstein N.C.I.	No	-	0%	-	-	25-30%	-	1%	5%
Million U. Florida	Si	-	30%	?	90%	30%	15%	3%	5%
Pérez U. Washington	Si	A B	35%	1 Año	40%	30%	10%	0%	3%
Cox M.D. Anderson	Si	-	5%	?	30-70%	20-40%	12-15%	2%	1%
* N° de preguntas.									
Preguntas de la Encuesta									
1.- ¿Indica Ud. cirugía preservadora de la inervación, en el tratamiento del cáncer de próstata? 2.- ¿En cuáles estadios? 3.- ¿Qué porcentaje de pacientes, va a cirugía, en su Institución? 4.- ¿Cuánto tiempo de entrenamiento requiere un urólogo, para hacer la operación de Walsh? 5.- Porcentaje de impotencia quirúrgica. 6.- Porcentaje de impotencia por radiaciones. 7.- Porcentaje de incontinencia quirúrgica. 8.- Porcentaje de incontinencia por radiaciones. 9.- Porcentaje de proctitis por radiaciones.									

en la mayoría de los cursos actuales, la misma está incluida durante el programa de especialización, y por lo tanto las nuevas promociones requerirán menos experiencia y los que no tuvieron este entrenamiento deben actuar en 30 o 50 operaciones para estar aptos en la ejecución de la misma.

En relación a la morbilidad de la cirugía indican que la impotencia va desde un 30 a un 70%, para el Dr. Walsh, la preservación de la potencia en estadios A y B1, es de un 80%

pero para estadios B2, baja a 50%.¹ Todos están de acuerdo en que la incontinencia producida por la cirugía es muy baja, pudiendo ir de 1% a 4%. Cuando evalúan las complicaciones de la radioterapia en sus instituciones, están de acuerdo en que la radioterapia produce entre un 50 a un 70% de impotencia, un 0 a 1% de incontinencia y hasta un 5% de proctitis grave.

2.- Las respuestas de los Radioterapeutas Oncólogos, pueden resumirse así: La tercera parte de

los pacientes que acuden a sus hospitales es sometida a cirugía, la misma está reservada para estadios A2, B1 y algunos B2. Consideran que se requiere un entrenamiento adicional de 1 a 2 años para la realización en forma adecuada de esta operación. Indican que en sus instituciones la impotencia por cirugía es de un 40 a 50%, en cambio por radioterapia está por debajo de 40%; el Dr. Bagshaw, señala por primera vez una curva actuarial de impotencia, con una preservación de la potencia de 50% a los 7 años. Creen estos autores que la incontinencia dejada por la radioterapia va desde un 1 a un 5%, siendo mayor, según el Dr. Bagshaw, en aquellos casos precedidos por resección transuretral, donde puede llegar hasta un 8,6%. Estos autores están de acuerdo con los Cirujanos Urólogos en que el porcentaje de proctitis grave, requiriendo algún tratamiento quirúrgico es de un 5%.

ASPECTOS DIAGNOSTICOS

A.- Diagnóstico Precoz: Esta afección es altamente controlable en estadios precoces por lo que se trata de lograr un diagnóstico lo más temprano posible. Sigue siendo el examen digital rectal hecho en personas mayores de 50 años aún estando asintomáticos el método clave para lograr este objetivo. El ultrasonido transrectal puede ser un procedimiento útil, especialmente asociado al examen digital y al antígeno específico de próstata; con él se pueden apreciar zonas hipoecoicas que no tienen ninguna expresión clínica, por supuesto la presencia de un nódulo palpable que resulta hipoecoico al ultrasonido tienen un alto valor y más aún si existe un antígeno específico de próstata elevado. La coincidencia de estos tres factores diagnósticos hace obligatoria la biopsia prostática guiada por ultrasonido. La especificidad del ultrasonido es menor que la del examen digital, 89,4 versus 96,3%, pero su sensibilidad es mayor, 77,2% versus 57,9%.³

El antígeno específico de próstata, es una glicoproteína aislada por Wang en 1979.⁴ Se ha establecido como un marcador biológico en carcinoma de próstata que puede ser de ayuda conjuntamente con el ultrasonido transrectal y con el examen digital para el diagnóstico inicial, sus valores están en relación con la carga tumoral y por tanto pueden orientar

sobre el estadio de la enfermedad; puede estar elevado en casos de hiperplasia o de infecciones, pero elevaciones de 10 nanogramos/ml o más, son sospechosas de tumor. Tiene gran valor para el seguimiento de pacientes tratados tanto por cirugía como por radioterapia.

El uso del tacto rectal, ultrasonido transrectal y antígeno específico de próstata en población a riesgo, no sospechosa de cáncer prostático, produjo una tasa de detección de 2,4%, variable según la edad, siendo de 3,3% para personas mayores de 65 años.³

B.- Diagnóstico de Extensión de la Enfermedad: Precisar el estadio clínico de la enfermedad, es fundamental para una buena elección del método terapéutico.

1.- Gammagrama Oseo: Dada la alta frecuencia de metástasis óseas en el cáncer de próstata diseminado y la alta sensibilidad de la gammagrafía ósea para su detección, este método es esencial para el estudio de pacientes con esta enfermedad. Debe ser indicado en todos los pacientes y como se dijo su sensibilidad es muy alta, con solamente 2% de falsos negativos, pero su especificidad es baja.²

2.- Ultrasonido: Este método demuestra bien la extensión capsular, a cuello vesical y a vesículas seminales. Puede también determinar el volumen tumoral.

3.- Tomografía Axial Computarizada (TAC): Tiene poco poder de resolución en partes blandas, no pudiendo apreciar lesiones intraprostáticas. Para estadificación es útil pues indica la extensión a órganos adyacentes, a ganglios preaórticos y pélvicos, a vesículas seminales y es de gran utilidad en la planificación del tratamiento radiante.²

4.- Resonancia Magnética Nuclear (RMN): Tiene un mejor poder de resolución que la TAC, y la ventaja de poder hacer cortes coronales. Es muy costosa para ser un método de rutina y su utilidad es similar a la de la TAC, para demostrar extensión de la enfermedad a ganglios y a estructuras adyacentes.²

5.- Linfografía Bipedal: Es un método poco usado en Venezuela por múltiples dificultades en su realización. Permite el estudio de

los ganglios preaórticos y con menor amplitud los de la pelvis. Se puede utilizar para hacer biopsias por punción ganglionar con aguja fina. Se le ha dado una exactitud de 74% con 37% de falsos positivos y 18% de falsos negativos.²

6.- Linfadenectomía para Estadificación: Una de las fallas en la estadificación es el poder establecer la presencia o no de enfermedad en los ganglios linfáticos, especialmente cuando estos son pequeños, por lo que se ha propuesto la linfadenectomía diagnóstica para estadificación. La extensión de este procedimiento ha sido motivo de controversia y hoy en día se acepta que debe ser hecha preferiblemente por vía retroperitoneal en aquellos casos que van a recibir radioterapia, puede estar limitada por el margen inferior de la vena ilíaca externa. Se ha usado el método laparoscópico para la realización de este procedimiento.⁵ Los resultados han sido: A1=0%, A2=25%, B=25 a 30%, C=40 a 60%.² Nosotros pensamos que se puede hacer una buena predicción del estadio ganglionar en aquellos pacientes a tratar con radioterapia correlacionando el estadio clínico de la enfermedad con la diferenciación tumoral, tal como ha sido propuesta por Gleason, y los valores de antígeno específico de próstata. Según Gleason, no se encontraron ganglios pélvicos positivos en pacientes con "score" menor de 5, y la positividad estuvo en ascenso hasta ser de 100% en pacientes con "score" de 10.⁶ Se ha dado una fórmula para establecer la posibilidad de metástasis ganglionares:²

% Probable de Metástasis = ("Score" de Gleason - 4) x 15

FACTORES PRONOSTICOS

1.- Diferenciación Tumoral: Los factores pronósticos más importantes en cáncer de la próstata son el estadio clínico y la diferenciación tumoral. Usualmente los tumores se designan como bien, medianamente o pobremente diferenciado de acuerdo al grado de diferenciación citológica de la enfermedad. Este tumor tiene un rango muy variable de malignidad, la cual va de tumores de crecimiento muy lento, descubiertos incidentalmente, con muy poca

capacidad de malignidad clínica, a tumores de crecimiento muy rápido, altamente malignos clínicamente; entre estos dos extremos hay una gran variedad con malignidad intermedia. Esta heterogeneidad en evolución clínica se ha relacionado con la diferenciación del tumor. En estudios prospectivos realizados por el Grupo Cooperativo de Investigaciones Urológicas de la Administración de Veteranos (VACURG), se trató de correlacionar el potencial de malignidad con la diferenciación histológica y se estableció un sistema de apreciación de esta diferenciación, que trataba de eliminar la subjetividad en el establecimiento del grado histológico. Este sistema propuesto por Gleason, ha tenido una gran aceptación en Estados Unidos y Europa; y es de gran ayuda para establecer pronósticos y definir algunas conductas terapéuticas. El sistema solamente toma en cuenta el grado de diferenciación glandular y su relación con el estroma, no toma en cuenta los detalles citológicos, establece de 1 a 5 grados. En el 50% del material revisado hubo necesidad de establecer dos grados, el predominante fue llamado grado primario y el menos abundante grado secundario, ambos se designaron con un dígito por ejemplo: 3-2; en los casos en los cuales se les encontraba un grado puro, se conservó la designación con dos dígitos por ejemplo 3-3. Se encontró una estrecha correlación entre el grado y la rata de mortalidad; cuando se comparó la rata de mortalidad para la combinación de dos diferentes grados, se encontró que era intermedia entre esa encontrada para la forma pura de los dos grados. La suma de los dos grados es el "score" histológico, el cual constituyó una forma de medida de la malignidad biológica del cáncer de la próstata. Cuando se correlacionó con la rata de mortalidad, no hubo muertes por cáncer en pacientes con "score" 2, y ascendía la mortalidad por año en la medida que ascendía el "score", hasta llegar a ser de 25% por año para el "score" 10 (5+5). Hubo correlación entre "score" y porcentaje de metástasis, "score" y elevación de fosfatasa ácida, "score" y dilatación de vías urinarias, etc.⁶

En los estudios de VACURG, hubo correlación entre el grado histológico y estadio de la enfermedad con los tumores más diferenciados encontrados en los estadios I y II, pero cada

factor se mantenía independiente en su valor pronóstico, por ejemplo los estadios IV de bajo grado tuvieron mejor sobrevida que los estadios III de alto grado. Se combinó el "score" con el estadio, para obtener una "categoría", procediendo de la manera siguiente: al estadio clínico se le sumaba el "score" histológico con una sobreevaluación del estadio IV, al cual se le da un valor de 5. Así resultan categorías que van del 3 al 5 (estadio I + "score" 2 = 3 y estadio IV, valor 5 + "score" 10=15). Hubo una estrecha correlación entre mortalidad por cáncer y categoría, no se registraron muertes por cáncer en categorías 3, 4 y 5 y la rata de mortalidad fue muy baja en categorías 6, 7 y 8, en esta última (estadio III + "score" 5) no más de 2% por año. En categoría 15, la mortalidad por año era de 40%.⁶

2.- Estadio Clínico: El estadio clínico conjuntamente con el grado de diferenciación, son los factores pronósticos más importantes. La sobrevida de 10 años por estadio, en pacientes tratados con radioterapia, en la Universidad de Stanford, es la siguiente: A=78%, B=60% y C=40%.²

3.- Resección Transuretral (RTU): En 1980 McGowan, informó sobre el efecto negativo de la resección transuretral en el pronóstico de pacientes tratados con radioterapia externa, haciendo ver que este procedimiento facilitaba la diseminación a distancia.⁷ Recientemente este mismo autor revisa su material y establece que existe una diferencia pronóstica entre los pacientes con estadios avanzados (B2 y C), cuyo diagnóstico fue hecho con biopsia por aguja o RTU. Al hacer estratificación por grado histológico y "score de Gleason, tomando en cuenta el grado histológico primario, ya que la cantidad de tejido obtenido por RTU, es mayor que la obtenida con aguja, se encuentran valores estadísticamente significativos de sobrevida entre los dos grupos.⁸ En informes del Patterns of Care Study Group, donde se anali-

zan 682 pacientes, igualmente se han encontrado diferencias en el número de pacientes con metástasis a distancia, entre los pacientes que tuvieron RTU previamente y los que no la tuvieron.⁹ En otro estudio, se analizan 494 pacientes con enfermedad estadio C, de los cuales 202 tuvieron RTU en un período de 30 días previo al tratamiento y 292 no tuvieron este procedimiento. La conclusión es que el número de metástasis a distancia aumenta en los pacientes con RTU y "score" de Gleason de 6 a 7, es marginalmente significativo cuando el "score" es de 8 a 10, y se vuelve muy significativo cuando se unen estos dos subgrupos. A los autores de este trabajo les llama la atención que estos subgrupos de tumores indiferenciados y moderadamente diferenciados, incluyen tumores grandes que ameritan desobstrucción y que no puede desligarse el factor tamaño del tumor del riesgo de metástasis a distancia.¹⁰

SELECCION DEL TRATAMIENTO

Pensamos que el mismo debe ser hecho en forma multidisciplinaria, tomando en cuenta:

- 1.- Estadio.
- 2.- Grado de diferenciación.
- 3.- Edad.
- 4.- Vida sexual.
- 5.- Morbilidad del tratamiento.

NORMAS TERAPEUTICAS

Las normas terapéuticas señaladas en la Tabla N° III, son las recomendadas por Patterns of Care Study Group de Estados Unidos de América, en sus recomendaciones de 1991.¹¹ Dado el frecuente uso de la clasificación de Whitmore o sistema americano, lo hemos señalado en la casilla de estadio clínico.

Haremos algunos comentarios sobre el manejo de los distintos estadios, tal como lo señalan en esta referencia.¹¹

TABLA N° III

ESTADIO	NORMAS TERAPEUTICAS
T1a. Bien o mod. diferenciados. A1.	Radioterapia de próstata solamente. Rt. de ganglios proximales* + próstata. Prostatectomía radical, precedida de disección de ganglios. Observación: No tratamiento, excepto RTU, si hay obstrucción.
T1b. Bien o mod. diferenciados. A2.	Rt. de pelvis** o g. proximales* + próstata. Radioterapia de próstata solamente. Prostatectomía radical, precedida de disección de ganglios.
T1b. Gleason: 8,9,10 NO-MO. A2.	Rt. de pelvis** o g. proximales* + próstata. Rt. de pelvis** o g. proximales* + implante.
T2b. (Bilobar) NO-MO. B2.	Rt. de pelvis** o g. proximales* + próstata. Rt. de pelvis** o g. proximales* + implante. Radioterapia de próstata solamente. Se recomienda investigación clínica.
T2a, T2b (< 1 lob.) Gleason: 2-7 NO-MO B1, B2.	Rt. de pelvis** o g. proximales* + próstata. Rt. de pelvis** o g. proximales* + implante. Radioterapia de próstata solamente. Implante solamente. Prostatectomía radical, precedida de disección de ganglios.
T2a, T2b (< 1 lob.) Gleason: 8,9,10 NO-MO. B1, B2.	Rt. de pelvis** o g. proximales* + próstata. Rt. de pelvis** o g. proximales* + implante.
T3. NO-MO. C1.	Rt. de pelvis** o g. proximales* + próstata + o - deprivación androgénica.*** Rt. de pelvis** o g. proximales* + implante + o - deprivación androgénica.*** Se recomienda investigación clínica.
T4. NO-MO. C2.	Deprivación androgénica.*** Rt. de pelvis** o g. proximales* + próstata + o - deprivación androgénica.*** Rt. paliativa + o - deprivación androgénica.*** Se recomienda investigación clínica.
T1-4, N1-3. MO. D1.	Deprivación androgénica.*** Radioterapia de pelvis** + próstata. Rt. paliativa + o - deprivación androgénica.*** Se recomienda investigación clínica. Observación: No tratamiento, excepto RTU, si hay obstrucción.
T1-4, NO-1, M1. Ganglios. Pre-aórticos.	Rt. de ganglios para-aórticos + pélvicos** + próstata + o - deprivación androgénica.*** Rt. paliativa + o - deprivación androgénica*** Observación: No tratamiento, excepto RTU, si hay obstrucción.
* Rt. de ganglios proximales: Irradiación de ganglios obstruidores e ilíacos internos, vesículas seminales y próstata. ** Rt. de pelvis: Irradiación de ganglios obstruidores, ilíacos: externos, internos y comunes; pre-sacros, vesículas seminales y próstata. *** Deprivación androgénica: Orquidectomía o LHRH, o antagonistas de LHRH + antiandrógenos.	

CANCER DE PROSTATA	
ESTADIFICACION	
CLASIFICACION AMERICANA	CLASIFICACION T.N.M.*
Estadio A: Tumor no palpable, hallazgo histológico en material de resección transuretral. A1: Menos del 5% del material resecado y bajo grado histológico. A2: Más de 5% del tumor, o grado moderado o alto. Estadio B: Tumor palpable al tacto pero confinado a la glándula, no extensión a la cápsula, ni a vesículas seminales. B1: Ocupa menos del 50% de un lóbulo. B2: Ocupa más del 50% de un lóbulo, o envuelve ambos lóbulos. Estadio C: El tumor se extiende más allá de los confines de la próstata, envuelve cápsula o vesículas seminales.	T1: Tumor no palpable, hallazgo histológico, en material de RTU. T1a: Tres o menos focos microscópicos de tumor. T1b: Más de tres focos microscópicos de tumor. T2: Tumor palpable, limitado a la glándula. T2a: Tumor de 1,5 cm o menos. T2b: Tumor mayor de 1,5 cm. o en ambos lóbulos. T3: El tumor invade el apex, cápsula, cuello vesical o vesículas seminales; no fijo. T4: Tumor fijo, o invade otras estructuras adyacentes.
* American Joint Committee on Cancer, 1988.	

1.- Estadio A: Las lesiones no palpables de la próstata, comprenden un grupo con tumores pobremente diferenciados, los cuales no son candidatos para prostatectomía radical, observación o implante, dada la alta frecuencia de enfermedad en ganglios pélvicos, vesículas seminales y positividad de los márgenes quirúrgicos. Estos pacientes requieren radioterapia externa dirigida a los ganglios pélvicos o a los ganglios proximales a la próstata, más una dosis adicional a la glándula.

Los pacientes con enfermedad no palpable y tumores con grado intermedio de diferenciación o bien diferenciados, son divididos por el método de diagnóstico, ultrasonido transrectal y biopsia, y resección transuretral (RTUP). En aquellos pacientes diagnosticados con ultrasonido y biopsia, se debe considerar el tamaño de la lesión, si la lesión es menor de 1 cm. y la biopsia fue positiva solamente en esa área, la

alternativa de observación puede ser tomada en cuenta. Si la biopsia demuestra enfermedad en ambos lóbulos de la próstata, se debe administrar tratamiento tal como fue señalado para los estadios B2. Los pacientes diagnosticados por RTUP se dividen en dos subgrupos, A1 y A2, y los mismos son tratados siguiendo las indicaciones de la Tabla N° III. El implante no se recomienda después de RTUP e igualmente sucede, en algunos pacientes, con la prostatectomía radical.

2.- Estadio B: Estos estadios, son divididos según el volumen de la enfermedad, en un grupo con tumores iguales o menores que un lóbulo de la glándula pero con enfermedad pobremente diferenciada (Gleason^{8,9,10}), donde no hay indicación para prostatectomía radical y deberán tratarse con radioterapia externa o radioterapia externa más implante. Los que tengan enfermedad con grado intermedio de diferen-

ciación o bien diferenciada, tienen además de la opción de la radioterapia la de la prostatectomía radical.

Los pacientes con enfermedad bilobar, son tratados tal como se indica en la Tabla N° III, no se les dá la opción de prostatectomía radical, porque a menudo presentan hallazgos patológicos adversos.

3.- Estadio C: Son divididos en tumores con extensión a órganos adyacentes (T4) y fijos, los cuales tienen una pobre sobrevida y son de muy difícil control local, por lo que se les da la opción de tratamiento radiante y deprivación androgénica. Los tumores T3, no fijos, tienen las opciones señaladas en la Tabla N° III, radioterapia con o sin deprivación androgénica. La cirugía no se indica en este estadio de la enfermedad.

4.- Estadio D1: No hay evidencias de que el tratamiento radiante, podría mejorar la sobrevida a largo término de los pacientes en este estadio.² Los estudios han sido controversiales, pues los métodos radiológicos para establecer la positividad ganglionar son inexactos.¹¹ En los pacientes con ganglios patológicamente positivos, el Grupo de Radioterapia Oncológica, ha señalado una sobrevida libre de enfermedad de 32% a los 5 años;¹¹ Bagshaw da una sobrevida de 25% a los 10 años, en pacientes con ganglios pélvicos patológicamente positivos y de 15% en pacientes con ganglios preórticos positivos.¹² Un estudio prospectivo del Grupo de Urología Oncológica da un 40% de sobrevida libre de progresión en pacientes con ganglios positivos tratados con radioterapia de áreas ganglionares.¹³

COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO

1.- Complicaciones de la Cirugía: Las principales complicaciones de la cirugía son la incontinencia urinaria y la impotencia. Inmediatamente después de la cirugía la mayoría de los pacientes están incontinentes, pero el control retorna gradualmente y la incontinencia permanente es de alrededor de 1 a un 2% como ya ha sido mencionado. Antes de la operación de Walsh, la impotencia ocurría en más del 90% de los pacientes pero con la preservación de la innervación de los cuerpos cavernosos, como ya dijimos puede haber hasta un 70% de preser-

vación de la erección.¹ Otras complicaciones de la cirugía de menor importancia son linfocèle, tromboembolismo e infección de herida, no sobrepasando el 5% de los casos. La mortalidad operatoria es menor del 2%.²

2.- Complicaciones de la Radioterapia: Durante el entrenamiento, suelen presentarse reacciones tisulares transitorias, a las cuales no nos referiremos. Las complicaciones tardías y prolongadas en el tiempo han disminuido con el perfeccionamiento de la técnica. Las complicaciones fundamentales de la radioterapia son impotencia, que como se ha mencionado previamente es de alrededor de un 30 a 40%; la incontinencia por radioterapia es muy baja como se dijo anteriormente es de un 1% de los casos, siendo mayor cuando es precedida por resección transuretral. La rectitis permanente no es mayor del 5%. Edema de miembros inferiores o de genitales puede ser de 1 a 2%.

La impotencia por radioterapia parece ser debida fundamentalmente a trastornos vasculares, endarteritis, con disminución de flujo en ramas de la pudendas internas, y en las arterias del pene.¹⁴ En la experiencia de Stanford, se hace especial hincapié a este problema, y se menciona que de 434 pacientes que dijeron tener potencia erectil preirradiación, alrededor del 50% de los pacientes tratados, 86% permanecían potentes a los 15 meses post-tratamiento, el 50% era potente a los 7 años y 30% permanecía potente por el resto de su vida. Dan una curva mostrando la relación entre potencia y tiempo transcurrido post-tratamiento, la cual aunque no está corregida por edad podría correlacionar con la lenta progresión del daño vascular inducido por la radiación.¹⁵

Las complicaciones intestinales, así como la incontinencia están en relación con maniobras quirúrgicas previas, y así en la serie de Stanford hubo un 3% de complicaciones intestinales en pacientes no estadificados quirúrgicamente, contra 11% en los estadificados; estas complicaciones fueron altamente frecuentes, en los explorados por vía transperitoneal, pero también ocurrió aún en pacientes abordados retroperitonealmente. La resección transuretral, ocasionalmente necesaria, incrementa el porcentaje de incontinencia persistente de un 1% a 8,6%.¹⁵

Se han designado diversos sistemas para clasificar la severidad de las complicaciones por irradiación, siendo uno de los más usados el del Grupo de Radioterapia Oncológica, el cual establece cinco grados del 1 al 5, siendo los grados 1 y 2 complicaciones menores que no alteran la vida del paciente y no requieren tratamiento; la grado 3 altera el modo de vida del paciente y requiere hospitalización para su diagnóstico e intervenciones menores para su tratamiento; la grado 4 es una complicación mayor requiriendo intervenciones quirúrgicas como laparotomía, colostomía, cistectomía u hospitalizaciones muy prolongadas; la grado 5 es una complicación fatal.¹⁵ En una revisión de dos estudios, de este Grupo de Radioterapia Oncológica, que comprende 969 pacientes, se da un 3,5% de complicaciones intestinales grados 3, 4 y 5, y un 1,4% de complicaciones intestinales grados 4 y 5. Las complicaciones genitourinarias grados 3, 4 y 5, fueron 7,8% y si nos referimos a las grados 4 y 5 solamente fueron 0,5%.¹⁶ En la Tabla N° IV reproducimos las complicaciones en 526 pacientes tratados

por este Grupo de Radioterapia Oncológica, entre 1976 y 1983;¹⁷ es importante que este estudio incluyó pacientes que además de la radioterapia pélvica y prostática, tuvieron irradiación de ganglios periaórticos.

NUESTRA EXPERIENCIA

En 1987, con motivo de las Jornadas de la Unidad de Radioterapia Oncológica y Medicina Nuclear, del Instituto Médico La Floresta, revisamos los pacientes tratados entre 1972 y 1986. Actualmente estamos analizando nuestra experiencia entre 1980 y 1990, la cual será motivo de comunicación futura.

Las técnicas de tratamiento han estado en permanente evolución, tratando en lo posible de disminuir la morbilidad. El advenimiento de la tomografía axial computarizada, ultrasonido transrectal y resonancia magnética nuclear, han permitido una mejor estadificación de los pacientes y una mejor selección del volumen a irradiar, e igualmente más precisión en la dosimetría. Estos mismos estudios, conjuntamente con el antígeno

TABLA N° IV

MORBILIDAD DEL TRATAMIENTO (Análisis de 526 pacientes)

	GRADO					Total	(%)
	1	2	3	4	5		
Diarrea*	26	40	1	0	0	67	(12,7%)
Proctitis**	19	27	5	1	0	52	(9,9%)
Cistitis	36	16	6	2	0	60	(11,4%)
Hematuria	11	6	12	1	0	30	(5,7%)
Sangramiento Rectal	30	11	3	1	1	46	(8,7%)
Estrechez Ano-Rectal	17	5	1	0	0	23	(4,4%)
Estrechez Ureteral	1	2	11	1	0	15	(2,9%)
Úlcera Rectal	0	4	1	1	0	6	(1,1%)
Obstrucción Intestinal	0	0	0	2	1	3	(0,6%)

Tomado de la referencia N° 17

- * Diarrea es definida como un síndrome caracterizado por evacuaciones frecuentes blandas, sin irradiación rectal (Tenesmo).
- ** Proctitis es definida como un síndrome caracterizado por irritación rectal o urgencia (Tenesmo), presencia de moco o sangre en las heces, y en algunos pacientes evacuaciones blandas.

específico de próstata, nos permiten una confiable evaluación de la respuesta al tratamiento y un mejor seguimiento de los pacientes.

En el período antes mencionando 1972 - 1986, fueron referidos a nuestro consultorio, 210 pacientes con cáncer de la próstata. De estos, 133 pacientes fueron clasificados como estadios D2, es decir un 63%. Solamente un 36,6%, estaban localizados a la próstata, siendo 10% estadios A, 13% estadios B y 13,8% estadios C. La sobrevida global a los 5 años fue: A=89,5%, B=89,7% y C=75%.

FIGURA N° 1
CURVA DE SOBREVIDA GLOBAL

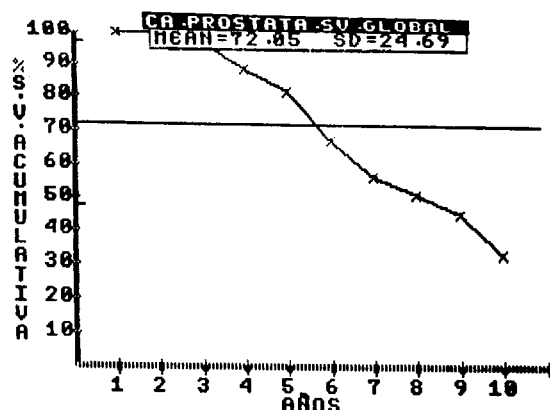


FIGURA N° 2
CURVAS DE SOBREVIDA GLOBAL, DE ACUERDO A ESTADIO CLINICO

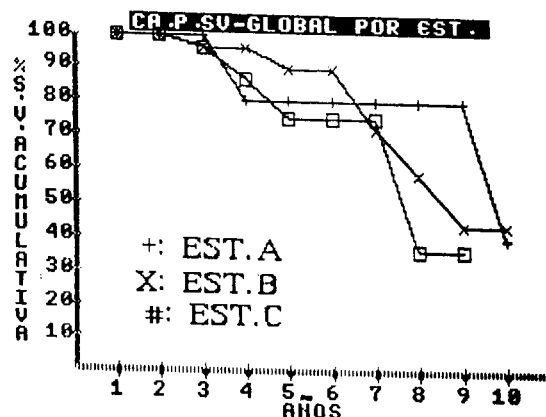


FIGURA N° 3
CURVAS DE SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD, DE ACUERDO AL ESTUDIO

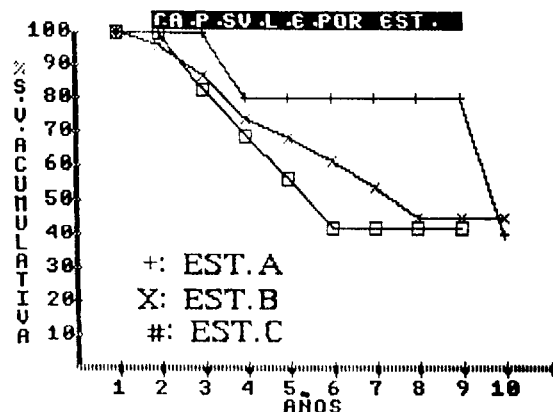
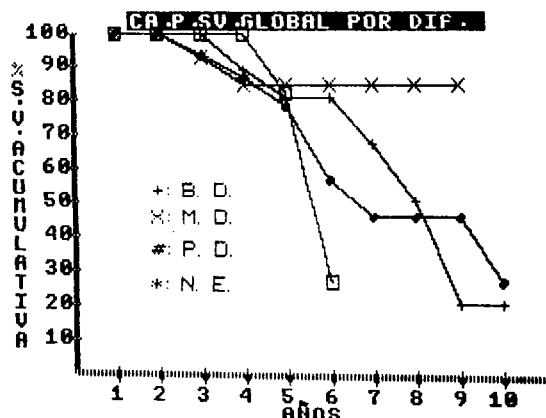
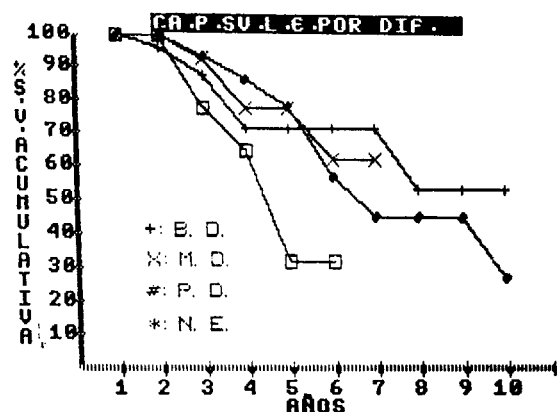


FIGURA N° 4
CURVAS DE SOBREVIDA GLOBAL, DE ACUERDO AL GRADO DE DIFERENCIACION TUMORAL



En la Figura N° 1, se muestra la curva de sobrevida global de todos los pacientes tratados; y en las Figuras N° 2 y 3, la sobrevida global y libre de enfermedad por estadio clínico; en las Figuras N° 4 y 5, la sobrevida global y libre de enfermedad por grado de diferenciación tumoral. En la Figura N° 6, se muestra la curva de sobrevida para pacientes con o sin resección transuretral, como puede verse no parece haber diferencia entre ambos grupos.

FIGURA N° 5
CURVAS DE SOBREVIVENCIA LIBRE DE
ENFERMEDAD, DE ACUERDO AL GRADO
DE DIFERENCIACION TUMORAL

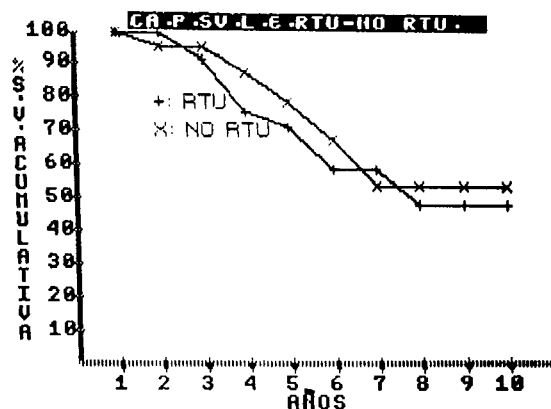


El porcentaje de rectitis, en nuestra casuística fue de 9%, tuvimos 2 pacientes con cistitis hemorrágica, para un 2,6%; un caso de fibrosis de cuello vesical, dos pacientes con incontinencia para un 2,6%. La impotencia por radioterapia, no es evaluable en nuestro material, solamente 5 pacientes referían esta complicación post-tratamiento.

CONCLUSIONES

- 1.- En la década de los 80, han habido importantes avances en relación al diagnóstico y tratamiento del cáncer de la próstata.
- 2.- El advenimiento del ultrasonido transrectal, del antígeno específico de próstata, unidos al examen digital permitirán un diagnóstico de la enfermedad en estados más tempranos, localizados a la próstata. Los métodos de diagnóstico por imágenes, ayudan a una mejor estadificación.
- 3.- Una histopatología mejor sistematizada, y posiblemente con la ayuda de la citometría de flujo, ayudarán a una mejor selección terapéutica.
- 4.- La moderna cirugía radical con preservación de la inervación de los cuerpos cavernosos, conserva la potencia erectil en una buena proporción de pacientes, y puede estar indicada en pacientes jóvenes con enfermedad histológicamente bien diferenciada y localizada en

FIGURA N° 6
CURVAS DE SOBREVIVENCIA DE ACUERDO
A RTU O NO RTU



un volumen menor al de un lóbulo, estadios A1, A2 y B1.

- 5.- La radioterapia, sigue estando indicada en los estadios A, B y C. Su indicación es discutible en estadio D1. La morbilidad por este tratamiento es aceptable y disminuye progresivamente con la mejoría de las técnicas. La tomografía axial, la resonancia magnética, la ultrasonografía transrectal, permiten una mejor definición del volumen a tratar. Los sistemas computarizados para planes de tratamiento y los modernos simuladores, aseguran un tratamiento más adecuado y exacto. El antígeno específico de próstata evalúa la respuesta al tratamiento, y sirve para un mejor seguimiento.
- 6.- La selección del método terapéutico, debe ser establecida multidisciplinariamente.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Walsh PC: Nerve sparing radical prostatectomy for early stage prostate cancer. Seminars in oncology. 1988, 15(4): 351-358.
- 2.- Freiha FS, Bagshaw MA, Torti FM: Carcinoma of the prostate: pathology, staging, and treatment. Current problems in cancer. 1988, 12(6).
- 3.- Mettlin C, Lee F, Drago J, et al: The american cancer society national prostate cancer detection project. Cancer 1991, 67: 2949-2958.
- 4.- Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al: Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. N Engl J Med 1987, 317(15): 909-916.

-
- 5.- Querlev D, et al: Pelvic lymphadelectomy can be performed laparoscopically. A J of Obst and Gynecol 1991, 164: 569-581. Mencionado en Clinical Oncology Alert 1991, 6: 5.
 - 6.- Gleason DF: The pathologist's contribution to the clinical management of adenocarcinoma of the prostate. En Urological Cancer. Edited by: Donald G. Skinner, Grune & Stratton; 1983.
 - 7.- McGowan DG: The adverse influence of prior transurethral resection on prognosis of the carcinoma of the prostate treated by radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1980, 6: 1121-1126.
 - 8.- McGowan DG, et al: The effect of transurethral resection on prognosis in carcinoma of the prostate: real o imaginary?. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988, 15: 1057-1064.
 - 9.- Hanks GE: Optimizing the radiation treatment and outcome of prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1985, 11: 1235-1245.
 - 10.- Pilepich MV, Krall JM, Hanks GE, et al: Correlation of pre-treatment transurethral resection and prognosis in patients with stage C carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy - RTOG Experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1987, 13: 195-199.
 - 11.- Patterns of Care Study Newsletter: Carcinoma of the prostate. Gerald E. Hanks, M.D., Guest Editor. 1990-91, N° 4.
 - 12.- Bagshaw MA, Cox RS, Ray GR: Status of radiation treatment of prostate cancer at Stanford University. NCI Monogr 1988, 7: 47-60.
 - 13.- Paulson DF, Cline WA Jr, Koefoot RB Jr, et al: Extended field radiation therapy versus delayed hormonal therapy in node positive prostatic carcinoma. J Urol 1982, 935-937.
 - 14.- Goldstein I, Feldman MI, Deckers PJ, et al: Radiation-associated impotence. JAMA 1984, 251(7): 903-910.
 - 15.- Bagshaw MA, Gordon RR, Cox RA: Complications associated with radiotherapy of prostate cancer. En Complications of Urologic Surgery. Edited by Robert B. Smith & Richard M. Ehrlich. W.B. Saunders Co. Second Edition, 1990.
 - 16.- Lawton CA, Won M, Pilepich MV, et al: Evaluation of significant late morbidity form external beam irradiation for adenocarcinoma of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990, 19(Suppl. 1): 199-200.
 - 17.- Pilepich MV, Krall JM, Sause WT, et al: Correlation of radiotherapeutic parameters and treatment related morbidity in carcinoma of the prostate. Analysis of RTOG study 75-06. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1987; 13(3): 351-357.

EL CURRICULO COMO ESTRATEGIA EN LA FORMACION DE LOS INTERNISTAS

Dr. Carlos A. Moros Gherzi*

El Postgrado de Especialización es una actividad orientada a "cursar asignaturas y otras modalidades curriculares organizadas en un área específica del conocimiento, destinadas a impartir la formación requerida para utilizar, evaluar y desarrollar conocimientos, métodos y técnicas en un determinado campo profesional."¹

En el área médica (clínica), el procedimiento empleado para formar especialistas a nivel de los cursos de postgrado es la residencia docente, la cual fue aplicada por primera vez en el país por las universidades en 1969, posterior a la decisión de la Federación Médica Venezolana en su XXVIII Asamblea, que las estableció como entrenamiento obligatorio para la enseñanza del graduado.²

Esa determinación puso en marcha dicha práctica, que había sido propuesta inicialmente en las Primeras Jornadas de Medicina Interna³ y luego en el Tercer Seminario de Educación Médica y Primera Conferencia Venezolana de Facultades y Escuelas de Medicina.⁴

Por otra parte esa tesis derivó también de las conclusiones de un importante evento, la Tercera Conferencia de Facultades Latinoamericanas de Medicina celebrada en Santiago de Chile en 1962.⁵

en la cual se asentó, que la residencia es "el mejor procedimiento para formar especialistas, siempre que reúna los siguientes requerimientos: Hospital y servicio respectivo calificados, es decir que reúnan las condiciones materiales y humanas mínimas aceptables; supervisión eficiente, que implica personal especialmente calificado; programa de adiestramiento adecuado, tanto en su extensión como en su distribución y trabajo a jornada completa y turnos en días festivos y horas nocturnas con la participación de los servicios de consulta externa y de urgencia".

Estas condiciones de las residencias docentes continúan vigentes como elementos esenciales para poder obtener los resultados que se esperan de un curso de especialización médica.

En el entorno de estos conceptos, es fundamental agregar un tercero que complementa a los anteriores para la conformación del marco conceptual en el cual desarrollaré el tema, objeto de esta exposición. Es el concerniente a la meta que deben tener las residencias de postgrado de Medicina Interna, la cual no puede ser otra que la de formar Especialistas, que correspondan de manera adecuada a la definición que la Sociedad Venezolana de Medicina Interna -que es el organismo científico autorizado para ello- ha dado y mantiene sobre la especialidad. En otras palabras que los egresados puedan ejercer una práctica

* Médico Internista. Profesor Titular Cátedra de Clínica Médica "A". Escuela Vargas. Facultad de Medicina UCV. Editor de la Revista Medicina Interna. Ex-Presidente de la SVMl. Ex-Rector de la UCV.

profesional caracterizada por ser: "una especialidad general, cuyo campo de acción es el hombre desde su adolescencia hasta la senectud y cuyo objetivo es el mantenimiento de su salud, mejorándola, previniendo, curando o aliviándole de las enfermedades que la interfieren y rehabilitándole de las secuelas de ésta".⁶

En Venezuela existen diecisiete Cursos de Postgrado de Medicina Interna, de carácter universitario y varias Residencias no universitarias, algunas de ellas muy calificadas como la correspondiente a la Maternidad Concepción Palacios en Caracas. Los 17 Postgrados universitarios se encuentran distribuidos así: seis en la Universidad Central de Venezuela; dos en la Universidad de Los Andes; tres en la Universidad del Zulia; tres en la Universidad de Carabobo; uno en la Universidad Centro-Occidental Lisandro Alvarado y dos en la Universidad de Oriente.

El análisis de esta ponencia se concreta a los Cursos de Postgrado universitarios y está orientado a evaluar los diseños curriculares y a formular las conclusiones y recomendaciones que surjan de ese estudio.

En la evaluación se persigue indagar sobre lo siguiente:

- A.- Si las residencias como procedimientos docentes, con las características propias de tal tipo de entrenamiento están funcionando de manera cabal para formar un Internista cuya práctica profesional sea compatible con la definición que sobre ella ha dado la Sociedad Venezolana de Medicina Interna.
- B.- Si los diseños curriculares de los Postgrados universitarios de Medicina Interna conforman además la actitud necesaria en el egresado para su mantenimiento en el ejercicio diario de una práctica profesional así concebida, ya que tanto en el contenido de la definición como en las resoluciones explícitas de la Sociedad en diversos Congresos, se ha asentado debidamente tal hecho. Específicamente, en el III Congreso Venezolano de Medicina Interna se aprobó: "Se parte del concepto de que los Cursos de Postgrado tienen como meta prioritaria la formación de Internistas Generalistas..." y la recomendación N° 2 de ese mismo Congreso, también aprobada por la Asamblea, señaló lo siguiente -respecto a la tesis a sostener por la Sociedad-"... la Medicina Interna es

una especialidad que no tiene carácter transitorio, por cuanto su nacimiento y consolidación es una consecuencia del progreso científico que conduce a la clara concepción de la integralidad de los mecanismos biológicos, de sus alteraciones y de la influencia de los factores sociales y psicológicos. Esta tendencia exige y no bloquea la necesidad de una especialidad de atención integral".⁷

- C.- Si los recursos han experimentado los procesos de renovación requeridos para adaptar la formación de los Internistas a las nuevas funciones que se les exige en los sistemas de salud así como para introducir en ellos los cambios pertinentes derivados de las implicaciones que el avance científico, tecnológico y social de la medicina ha ejercido en su práctica.

Hay conciencia, de la prevalencia de factores extrauniversitarios que influyen en la distorsión de algunos de los puntos que hemos anotado. En efecto, en el ya mencionado III Congreso celebrado en Cumaná se puntualizó la existencia de cuatro factores que influyen en la tendencia a la subespecialización de elevados porcentajes de los egresados, con la visualización de una marcada propensión en ellos, "a mantenerse tanto en su actitud como en su evolutivo proceso de aprendizaje en forma casi predominante dentro de esa nueva área". Esos factores son: la inclinación a la especialización en áreas cada vez más restringidas del ejercicio médico como fenómeno perceptible en varios países; la falta de continuidad en Venezuela de la política de los organismos de salud respecto a la utilización del Internista (quizás el de mayor incidencia); el efecto de la práctica médica dominante y los elementos causales relacionados con los diseños curriculares de los Cursos de Postgrado.

Sobre los tres primeros se ha dado una amplia discusión en congresos anteriores, y hay una densa publicación al respecto emanada de seminarios, eventos especiales y de trabajos editados en nuestra revista Medicina Interna.^{8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18}

Nos corresponde en este VII Congreso, estudiar el cuarto, que se refiere a los diseños curriculares de los Postgrados, de extrema importancia para los Internistas Generalistas, porque coloca en nuestras manos la responsabilidad de

efectuar las transformaciones requeridas para el mejoramiento de los entrenamientos y por ende para el perfeccionamiento en la formación de los futuros Internistas.

La primera pregunta que surge es, si los currículos son por sí mismos capaces de producir efectos determinantes en los egresados aún en la presencia de los factores extrauniversitarios que hemos citado. La respuesta es afirmativa siempre y cuando se tenga claridad sobre lo que representan los diseños curriculares en la educación, en la medida en que se le conceptúen como estrategias en la consecución de los objetivos, es decir, comprendidos como la correcta aplicación de los medios y de los fines de la educación. Así concebido, el currículo de las residencias de postgrado de Medicina Interna, debe generar no solamente la formación del Internista en el entorno de la definición de la SVMl, sino también al orgullo de serlo y a la conformación de actitudes que lo lleven a convertirse en agente de cambio, de transformación para que nuestra práctica profesional tenga la prioridad que merece en el sistema de salud.

Si los cursos dan conocimientos y destrezas pero no forman actitudes no se logra esa meta. Si los cursos conforman actitudes, pero no imparten los conocimientos y destrezas tampoco se obtiene su consecución.

Como esta es la base fundamental para la elaboración de los siguientes puntos de la ponencia, paso a profundizar el tema sobre definición y conceptos básicos de los diseños curriculares en el entrenamiento de los Internistas.

Cuando se decide instaurar un curso de especialización en Medicina Interna, un error que puede tener implicaciones muy negativas es proceder a elaborar una lista de materias que abarquen las distintas áreas científicas y tecnológicas que un Internista debe manejar en el ejercicio de su práctica profesional. En realidad si bien eso es necesario, el conjunto de materias y su distribución en los tres años configuran los programas del curso pero no el diseño curricular del mismo. Los programas, igualmente denominados "contenidos curriculares", constituyen un medio para el logro del objetivo del curso, pero en ningún caso tienen finalidades propias, aisladas de esa meta.

Si no se conciben de esa manera puede hipertrofiarse en algunos campos, alterando gravemente la ruta para obtener el objetivo. Si en la elaboración de los programas no se tomara en cuenta esa premisa, la situación sería comparable a los hechos que podrían producirse si deseando construir vías para llegar a una determinada ciudad, se comenzara a construir carreteras en forma desordenada sin que se buscara aquellas que conduzcan con certeza a esa ciudad.

De allí la importancia de reevaluar el significado del currículo. La voz latina "Curriculum", significa etimológicamente: "carrera o lugar donde se corre".¹⁹ Saylor y Alexander lo definen como "Todas las oportunidades de aprendizaje previstas por la escuela".²⁰

Doll²¹ como la "Suma de experiencias vividas por el educando bajo los auspicios y dirección de la escuela". H. Johnson,²² de manera similar, como "la suma de las experiencias que los alumnos realizan mientras trabajan bajo la supervisión de la escuela". Andrade, Muñoz Lagos y Arellano²³ como "el conjunto de las actividades formales de aprendizaje que la escuela impone y/o pone a la disposición de sus alumnos en función de determinados objetivos; las influencias que la estructura de tales actividades y de la institución en general ejercen sobre el alumno y que contribuyen a modelar su comportamiento futuro y los medios formales e informales que la escuela utiliza para medir el efecto que los factores precedentes ejercen sobre el alumno".

De la simplificación de estas acepciones se puede concluir, que en definitiva currículo es "el conjunto de experiencias que se ofrecen a un alumno para obtener un objetivo", tal como lo expresamos en anterior publicación.²⁴

Dado que tenemos que basarnos en la Residencia docente para la formación del Internista y tomando en consideración los conceptos anotados anteriormente, podemos concluir en primera instancia que el conjunto de experiencias que se ofrecen al graduado en las residencias docentes deben estar destinadas a la formación de un Internista en el contexto de la definición de la SVMl, que es la meta central instituida.

El currículo de las residencias universitarias de postgrado de Medicina Interna, comprende como todo currículo:

-
- 1.- Formulación de objetivos
 - 2.- Elaboración del contenido curricular (programas)
 - 3.- Elaboración de las experiencias educativas
 - 4.- Metodología de la enseñanza
 - 5.- Evaluación

Partiendo de esta base, las residencias deben tener tres tipos de objetivos que garanticen la adquisición plena de la meta de formar Internistas. En primer lugar, los cognoscitivos, es decir los conocimientos, las informaciones sistematizadas que un graduado debe adquirir al terminar la residencia. Segundo, las habilidades que se consideran fundamentales en su ejercicio profesional (automatismos, hábitos, destrezas específicas, mentales y verbales) y tercero, las actitudes (objetivos de carácter afectivo), ideales y preferenciales de carácter seleccionado que deben desarrollar.²⁵

Estos objetivos constituyen la clave de la sistemática y de la metodología y deben estar presentes en el resto de los elementos del currículo. Por otra parte es necesario que aparezcan escritos para guía de los directivos de los cursos. Aplicando los criterios de Mager²⁶ deben describir lo que el Internista ha de hacer al demostrar que ha alcanzado el objetivo correspondiente; debe enumerarse las condiciones bajo las cuales lo hará y deben describir el nivel mínimo de desempeño.

Si estos objetivos están expresamente definidos, un segundo punto a evaluar en un currículo son los CONTENIDOS CURRICULARES, es decir los programas, que son medios para alcanzar la realización de los objetivos. En el diseño curricular de los postgrados de Medicina Interna es preciso que esos programas estén vinculados con los objetivos porque de lo contrario se estaría produciendo un aislamiento entre lo que se busca y lo que se enseña. Por consiguiente se espera que los contenidos curriculares estén dirigidos a dar los conocimientos que se han dispuesto como indispensables; las habilidades y destrezas que han sido conceptuadas como esenciales y la actitud que caracteriza a un Internista Generalista (que pasa por conformar la conciencia de que la realización intelectual, científica y académica del cursante se logra dentro de la Medicina Interna Generalista).

Si en la circunstancia de nuestra especialidad ocurre por ejemplo, que los programas están sobresaturados de una determinada área de conocimientos, ello constituye un defecto del contenido curricular porque no expresa el conjunto equilibrado y armonioso de conocimientos que son necesarios para el Internista Generalista y puede llevar a una hipertrofia de ese determinado campo induciendo a la subespecialización.

De igual manera si son deficitarios y no conducen a adquirir una habilidad específica de la especialidad (realizar una buena historia clínica, leer un electrocardiograma, una radiografía de tórax, practicar una punción lumbar etc.) son igualmente defectuosos y si no existen programaciones, contenidos que lleven conocimiento de los aspectos doctrinarios de la Medicina Interna, del papel del Internista en el sistema de salud, a la apreciación del valor de nuestra especialidad en el ambulatorio, en las salas, consultas externas, en la investigación clínica, etc. obviamente esas programaciones no dan respuesta a la formación de actitudes explícitamente formuladas en los objetivos y que es lo que diferencia la educación de la simple información.

Tampoco lo harían, si no hay contenidos sobre la metodología de la investigación clínica, tocantes al método experimental, al aprendizaje de las claves para la información bibliográfica.

Una vez estudiada esta situación, se requiere evaluar las EXPERIENCIAS EDUCATIVAS que tiene la residencia de postgrado. Las experiencias educativas, en sentido general están destinadas a procurar las mejores condiciones para que se produzca la adquisición del conocimiento. Sperb²⁶ señala que "seleccionar las experiencias de aprendizaje significa planificar el encuentro del alumno con el contenido del currículo". Ellas le van a permitir la adquisición de ese contenido y en esas experiencias deben estar presentes con igual énfasis los objetivos de los cursos. La residencia de hecho (y por eso fue escogida como procedimiento docente) tiene experiencias esenciales: consulta externa, trabajo en salas, labor en emergencia, guardias hospitalarias, etc. Pero además se programan otras que tienen una cualidad académica (conferencias, seminarios, cursos, discusiones anatomoclínicas, discusiones de casos clínicos, utilización de tecnologías específicas, manejo instrumental de técnicas, etc.).

Las experiencias educativas en las residencias de Medicina Interna, adquieren una singular importancia y pueden distorsionar los objetivos si no se adecúan a ellos. Por ejemplo, si la meta final es formar Internistas Generalistas que puedan llevar a cabo una labor en el ambulatorio y el cursante invierte el 80% de su tiempo en labores de salas, será muy difícil alcanzar ese objetivo porque sus conocimientos, destrezas y actitudes se han fomentado más en hospitalización y se hace difícil modificar eso aún cuando se insista en la parte teórica sobre ese punto. Si se le agrega la experiencia de Kerr White²⁷ quién puntualiza que el paciente hospitalizado en un centro universitario representa el 1% de los enfermos que el médico debe atender, es obvio que es una experiencia curricular que está incompleta para satisfacer varios de los objetivos planteados.

Lo mismo puede ocurrir si el cursante para una elevada cuantía de su tiempo en un servicio de subespecialidad o en terapia intensiva, o en un servicio de diálisis, o en una clínica de tiroides, porque esa no es la función que ejercerá un Internista Generalista.

La relación de la inversión del tiempo en labores asistenciales y docentes es otro punto básico y sin duda debe cuantificarse.

Otro aspecto atañe a la acción del Internista Generalista respecto a su labor en cuidados primarios. Cuando la patología que atiende es básicamente intrahospitalaria, es factible que no se relacione debidamente con aquella que constituye las principales causas de morbilidad del adulto, del adolescente y del anciano en los ambulatorios y no maneje con soltura problemas inherentes a esa actividad propia de su labor profesional.

Igualmente habría que estimar si las experiencias comprenden labores de investigación clínica, trabajo en bibliotecas para la adquisición de destrezas en la búsqueda de la información y la realización de la Tesis de Grado.

Por último, como se puede percibir con claridad, el alumno debe tener acceso al aprendizaje de las técnicas fundamentales descritas como habilidades y destrezas.

El siguiente aspecto del currículo, una vez analizados los objetivos, contenidos curriculares y las experiencias educativas es la METODOLOGÍA que se utiliza.

De acuerdo a numerosos críticos, la influencia flexneriana en la medicina llevó a la separación de las ciencias básicas de la clínica.²⁸ En contra de esta organización curricular ha impactado la idea del aprendizaje integrado que se considera más funcional, de mejor correlación con la adquisición del conocimiento.²⁹

Si hay alguna especialidad médica que tiene características de interdisciplinariedad es la Medicina Interna. Citando a Piaget,³⁰ la interdisciplinariedad ocurre cuando "la cooperación entre varias disciplinas o sectores heterogéneos de una misma ciencia llevan a interacciones reales, es decir hacia cierta reciprocidad de intercambio que dan como resultado un enriquecimiento mutuo".

Si para enseñar la Medicina Interna nosotros desmembramos lo que es una actividad interdisciplinaria en las disciplinas que la componen se cometería el error de creer que la integración pueda adquirirse después. Si un postgrado de medicina interna se compone de cursos de las subespecialidades, como hemos resaltado antes, el enfoque holístico se pierde. Si a ello se le añadiera el hecho de que la mayoría de los profesores no fueran Internistas Generalistas, el alumno no va a percibir ni que la Medicina Interna es una especialidad Interdisciplinaria ni mucho menos la acción integradora de su labor.

Por último, es imprescindible recordar que un currículo se considera bueno "cuando se alcanzan los objetivos del programa de enseñanza" como anota Sperb.³¹ De allí la necesidad de la EVALUACIÓN. Las partes del currículo que pierden actualidad debe ceder su lugar a lo nuevo. El autor agrega que la revisión de un currículo "es una obra tan larga como el tiempo y tan dinámica como el ambiente. Las revisiones son inevitables".

Citando recomendaciones de la UNESCO añade: "Una revisión del currículo nunca está completa; es, de hecho, una actividad continua, que marcha al compás de todos los otros cambios..."

Usualmente cuando se analizan y escrutan los currículos, es esencial no reducir ese proceso a una simple adaptación de los programas o a cambios en las experiencias educativas dentro del criterio de lograr una mejor adquisición de los objetivos cognoscitivos o de los referentes a habilidades y destrezas, sino que se requiere enfocar el proceso en la globalidad del concepto de currí-

culo. En esa vía podremos detectar si se está efectuando de manera debida el cumplimiento de todos los objetivos. Por ejemplo, el trabajo de Rivero y Pardo,³² que analizamos en nuestra revista,³³ demuestra que sólo una escasa proporción de los cursantes del tercer año de seis cursos universitarios de Medicina Interna (17,14%) pudieron definir de manera adecuada al Internista. Es posible que en esos casos, los objetivos cognoscitivos y de habilidades y destrezas se hubiesen realizado en una forma cónsona con lo deseable pero es obvio suponer que existen fallas en la consecución de los objetivos afectivos (actitudes, ideales, preferencias de carácter seleccionado), lo cual puede deberse a defectos en la elaboración de los objetivos, de los contenidos curriculares, de las experiencias educativas, de la metodología o de la propia concepción del diseño curricular.

En todo caso, ese hecho amerita una revisión curricular exhaustiva y tener como premisa tal como lo señala Puchi,³⁴ que se acepta universalmente en educación profesional y técnica que "el producto del proceso educativo debe tener determinadas capacitaciones y características que sean compatibles con la profesión u oficio que va a ejercer en determinadas condiciones y para satisfacer necesidades conocidas de la sociedad. Teniendo la educación superior las capacitaciones deseables debe actuar sobre aspectos dinámicos de la personalidad para crear patrones de conducta a través del proceso de enseñanza-aprendizaje".

Igualmente como el mismo autor puntualiza, que al expresar su significado como una totalidad de procesos de aprendizaje, se intenta explicar el currículo "como una asimilación individual de cambios experimentados en la personalidad, tales como formas de pensamientos, ideas en evolución, posiciones y disposiciones hacia ideas y conceptos, aceptación de creencias y valores, dominio de habilidades y destrezas, hábitos adquiridos, etc., que conforman un estado evolutivo nuevo del carácter susceptible de seguir evolucionando o de ser modificado. Es toda una situación de cambio que se realiza progresivamente como efecto de la aplicación de una serie de procedimientos y acciones, de acuerdo a ciertas normas y en determinada secuencia".

La totalidad de lo expuesto constituye la base sobre la cual los autores de esta ponencia han procedido a analizar los diseños curriculares de

los 17 cursos universitarios de Medicina Interna en Venezuela y a formular las ideas que consideran pertinentes para los procesos de renovación.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Prospecto de estudios de Postgrado de la Universidad Central de Venezuela. Coordinación Central de Estudios de Postgrado. Talleres Ediciones S.G. Caracas 1990, 26.
- 2.- Conclusiones. Asamblea N° XXIII. Federación Médica Venezolana. San Fernando de Apure, 1968.
- 3.- Gómez OL, Mata de Gregorio J, Wuani H: La formación del Internista. Archivos del Hospital Vargas 1967, 9: 21.
- 4.- Tercer Seminario de Educación Médica y Primera Conferencia de la Asociación Venezolana de Facultades (Escuelas de Medicina). Publicación 2, 1967, 169.
- 5.- Tercera Conferencia de Facultades Latinoamericanas de Medicina. Información Básica sobre el temario de la Conferencia: Enseñanza del Graduado. Documento 4. Santiago de Chile 1962, 38.
- 6.- Circular A. Sociedad Venezolana de Medicina Interna, 1973.
- 7.- Moros Gherzi CA, Montes de Oca I, Moros Guédez J, Castillo FE, Wuani H: Medicina Interna, Salud Pública y Universidad. Ediciones del Rectorado, UCV 1984.
- 8.- Wuani H: A propósito de los 25 años de los cursos de Postgrado de Med. Intern (Caracas) 1986, 2: 87.
- 9.- Medicina Interna y Subespecialidades. Editorial. Med Intern (Caracas) 1986, 2: 9.
- 10.- La Medicina Interna, una especialidad prioritaria en los retos que tienen planteados los sistemas de salud. Editorial. Med Intern (Caracas) 1986, 2: 203.
- 11.- Las prelações de las subespecialidades y los postgrados de Medicina Interna. Editorial. Med Intern (Caracas) 1987, 3: 93.
- 12.- Seminario nacional sobre la enseñanza de postgrado de Medicina Interna en Venezuela. Fundamentos y organización. Editorial. Med Intern (Caracas) 1988, 4: 97.
- 13.- Conclusiones del Primer Seminario Nacional sobre la enseñanza de Postgrado de Medicina Interna en Venezuela. Medicina Interna, Educación Médica y Comunidad. Med Intern (Caracas) 1988, 4: 127.
- 14.- Carta enviada por la Junta Directiva de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna al Comité Ejecutivo de la Federación Médica Venezolana. Noticias de la Sociedad. Med Intern (Caracas) 1987, 3: 184.
- 15.- Montes Oca I, Moros Gherzi CA, Castillo FE, García Arenas O, León A, Moser R: El papel de la Medicina Interna en la medicina nacional. Ponencia Central. Memorias del II Congreso Venezolano de Medicina Interna. Memorias del Congreso. Maracaibo 1979.
- 16.- Moros Gherzi CA, Wuani H, Beker S, Zapata C, López Grillo L, Montes de Oca I, López Gómez L: Medicina Interna y subespecialidades. Ponencia Central IV Congreso Venezolano de Medicina Interna. Valencia. Memorias del Congreso.

-
- 17.- Leamus A: Reflexiones de un Internista sobre el ambulatorio a través de la experiencias adquirida en la consulta privada. *Med Intern (Caracas)* 1988 4: 33.
 - 18.- Sekler Eva E de: El médico Internista y la atención al anciano. *Med Intern (Caracas)* 1986, 2: 226.
 - 19.- Galli A: Argentina: Transformación curricular. *Educ Med Salud* 1989, 23: 344.
 - 20.- Saylor J, Alexander W: Planeamiento del currículo en la escuela moderna. Ediciones Troquel. Buenos Aires 1980.
 - 21.- Doll R: El mejoramiento del curriculum. Ediciones El Ateneo. Buenos Aires 1970.
 - 22.- Johnson HT: Curriculum y educación. Editorial Paidós. Buenos Aires 1979, 11.
 - 23.- Andrade J, Arellano V, Muñoz Lagos S: La planificación de la educación superior o universitaria y los conceptos de política, estrategia y plan. *Educ Med Salud* 1976, 10: 1.
 - 24.- Moros Gherzi CA: Planificación de un curso de postgrado de Medicina Interna. Memorias Primer Congreso Venezolano de Medicina Interna. 1974
 - 25.- Moros Gherzi CA: La educación de postgrado en Medicina Interna Venezuela. Planificación de los cursos de acuerdo a las perspectivas de la función del Internista en los nuevos modelos de la atención de la salud. *Med Intern (Caracas)* 1986, 2: 11.
 - 26.- Mager RF: Preparing instructional objectives. Fearon Publishers. Palo Alto. California 1962.
 - 27.- Sperb DC: El currículo. Su organización y el planeamiento del aprendizaje. Editorial Kapelusz. Buenos Aires 1973, 96.
 - 28.- White KL: Life and death in medicine. *Sci Am* 1973, 229: 23.
 - 29.- Moros Gherzi CA: El futuro de la enseñanza de la medicina. *Univresitas* 2000 1991, 15: 43.
 - 30.- Primera reunión sobre: Principios básicos para el desarrollo de la educación médica en la América Latina y el Caribe. Informe Final. OPS. Publicación científica 1977, 341: 2.
 - 31.- Piaget J: La epistemología de las relaciones interdisciplinarias. En: *Interdisciplinariedad: problemas de la enseñanza y la investigación en las universidades*. Unión Gráfica. México 1975, 153.
 - 32.- Sperb DC: El currículo. Su organización y el planeamiento del aprendizaje. Op. cit.
 - 33.- Rivero A, Pardo J: Medicina Interna y Subespecialidades. *Med Intern (Caracas)* 1986, 2: 108.
 - 34.- Moros Gherzi CA: La subespecialización en Medicina Interna y el currículo de los cursos de postgrado en Venezuela. *Med Intern (Caracas)* 1990, 6: 27.
 - 35.- Puchi F JA: Planeamiento y análisis del currículo médico. Imprenta Universitaria UCV 1980, 128-68.

ARTICULO DE REVISION

ANALISIS CURRICULAR DE LOS POST-GRADOS UNIVERSITARIOS DE MEDICINA INTERNA EN VENEZUELA

Dra. Eva Essenfeld de Sekler *
Dr. Israel Montes de Oca **

Esta segunda parte de la Ponencia Central está destinada a analizar las características de los Cursos de Postgrado Universitarios que funcionan en las siguientes sedes:

Caracas, Universidad Central de Venezuela:
Hospital Universitario de Caracas
Hospital Vargas de Caracas
Hospital José Gregorio Hernández, Los Magallanes
Hospital Miguel Pérez Carreño
Hospital Domingo Luciani
Hospital Militar Carlos Arvelo,

Maracaibo, Universidad del Zulia:
Hospital General del Sur
Hospital Central Dr. Urquinaona
Hospital Universitario

Valencia, Universidad de Carabobo:
Hospital Central de Valencia Enrique Tejera
Hospital Angel Larralde

Maracay, Universidad de Carabobo:
Hospital Central de Maracay

Mérida, Universidad de los Andes:
Hospital Universitario de los Andes

San Cristóbal, Universidad de los Andes:
Hospital Central de San Cristóbal

Barquisimeto, Universidad Centro-Occidental
Lisandro Alvarado:
Hospital Central Antonio María Pineda

Barcelona, Universidad de Oriente:
Hospital Domingo Guzmán Lander

Ciudad Bolívar, Universidad de Oriente:
Hospital Ruiz y Páez

Características generales de los cursos utilizadas en el análisis:

Se agruparon en tres tipos:

- 1.- Identificación
- 2.- Funcionamiento
- 3.- Actividades

1.- Identificación

Fecha de iniciación del curso con reconocimiento universitario, designación, clasificación del curso, título otorgado, nombre de la institución, sede, unidad docente, área, disciplina, inventario de profesores (Generalistas vs otros especialistas), duración, requisitos, cupo, créditos, idiomas, recursos humanos y físicos, fecha de la última actualización del currículo.

* Profesora de Clínica Médica. Escuela Luis Razetti, Hospital General del Oeste, Los Magallanes. Ex-Presidente de la SVMl.

** Profesor Titular de Clínica Médica. Escuela Luis Razetti, Hospital Universitario de Caracas. Ex-Presidente de la SVMl.

2.- Funcionamiento

Características y facilidades generales del hospital.

Organización por departamentos, número de camas de hospitalización y emergencia, consulta externa, ambulatorios, cuidados intensivos, anatomía patológica, imagenología, laboratorio general y especializado, facilidades para la investigación, biblioteca, áreas docentes.

3.- Actividades

a) Asistenciales-docentes

Revista general e interna, trabajo de sala, interconsultas y perioperatorio, emergencia y guardias; ambulatorio e interconsultas en ambulatorio, pasantías por las otras especialidades.

b) Docentes

Clases teóricas y prácticas, reuniones anatómico-clínicas y terapéuticas, fichas bibliográficas (científicas, éticas, humanísticas y legales), manejo de idiomas.

c) Investigación

Trabajo especial de investigación (T.E.I.) y otros, líneas de investigación.

d) Administrativas

Epidemiología, administración de hospitales, otros. Todas las actividades están integradas en el Departamento de Medicina.

Los datos fueron recabados por medio de los documentos de cada curso (a través de la universidad correspondiente), de encuestas semiabiertas telefónicas y/o personales, así como entrevistas con los coordinadores.

Para el análisis de los currículos se consideraron en forma comparada los siguientes aspectos:

- 1.- Existencia o no de un perfil académico-profesional ideal que incluya las características generales y particulares del egresado de cada curso.
- 2.- Aplicación o no del Perfil del Médico Internista elaborado y recomendado por la Sociedad Venezolana de Medicina Interna (1991).

- 3.- Existencia o no de un Plan de Estudio en Medicina Interna.

4.- Características del currículo:

- Objetivos
- Contenido curricular y programa
- Metodología para cada asignatura o contenido curricular
- Evaluación de cada asignatura o contenido curricular
- Cumplimiento o no de los objetivos y condiciones mínimas de egreso.

- 5.- Experiencias educativas en relación a los objetivos.

- 6.- Condiciones de los recursos para el desarrollo del currículo y cumplimiento de los objetivos.

RESULTADOS

Todos los resultados están contenidos en las Tablas N° 1 y 2.

Resumen de los Resultados

- 1.- El análisis de este trabajo permitió cumplir con los objetivos previamente establecidos en la investigación, y a través de ello demostró que los diferentes cursos de postgrado reconocidos por las distintas Universidades del país poseen una base curricular y programática diferente.
- 2.- Se estableció como método de análisis el examen de las siguientes características: identificación, funcionamiento y actividades. En base a lo anterior se realizó un Modelo de Encuesta semiabierta, que fue contestada a través de entrevistas personales y/o telefónicas con todos los coordinadores y varios directivos de los cursos. En dicha encuesta se incluyeron los siguientes puntos: perfil académico-profesional, plan de estudios, características propias del currículo, experiencias educativas, cumplimiento de los objetivos y aquellas actividades consideradas de actualización en Medicina Interna.

Los puntos más resaltantes son:

- a) Por lo menos 4 de los 17 cursos tienen menos del 50% de Internistas Generalistas como profesores, con un promedio de 63%.

- j) Los cursos doctrinarios, aun cuando sea en forma parcial, se imparten en 7 cursos (47%).
- k) En cuanto a las facilidades para la investigación, 4 afirman tenerlas y 3 las tienen parcialmente. El TEI se realiza en el 69%, y el 53% hace, además, algún otro tipo de investigación.
- l) El 12% funciona sin la dirección de un comité académico.
- m) El 65% de los cursos tiene un perfil académico-profesional definido.
- n) En cuanto a nuevos campos de acción del Internista, solo soporte nutricional (59%), psiquiatría (65%) e imagenología (76%), pueden ser mencionados como parte del adiestramiento exigido.
- o) Las actividades de idioma instrumental, emergencia, cuidados intensivos, revistas de sala, guardias, clases, fichas bibliográficas, procedimientos diagnósticos y adquisición de destrezas son cumplidas en todos los cursos.

TABLA N° 1

[illegible]

TABLA N° 2

Nuevos Campos de Acción del Médico Internista																		
Materias	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	%
																		SI
																		No
Geriatría	0	1	0	0	1	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	35
Perioperatorio	1	1	1	0	1	1	?	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	65
Med. Adolescente	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	56
Ambulatorio	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	82
Pat. Embarazo	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	12
Sop. Nutricional	1	0	1	0	1	0	1	0	1	1	1	1	1	0	1	0	0	88
Gin. Médica	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	41
O R L (CP*)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	18
Oftalmología (CP*)	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	82
Psiquiatría	0	1	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	24
Imagenología	0	1	1	1	1	0	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	76
Informática	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	24
Formac. Human.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	76
Doc.Bibliografica	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	6
Docencia	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	94
Med. Comunitaria	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	94
0=No; 1=SI																		
* Adiestramiento en Cuidados Primarios																		

Encuesta de Postgrado

Encuestados: Director

Coordinador

Profesor

Identificación

Sede Hospitalaria

Ciudad

Universidad a la que pertenece

Fecha de reconocimiento universitario

Clasificación del curso

Título Otorgado

Unidad Docente

Area

Disciplina

Profesores

Internistas (%)

Otros especialistas (%)

Duración

Requisitos

Cupo (N° de plazas)

Créditos

Idiomas

Recursos humanos

Fecha de la última actualización del currículo

Funcionamiento

Organización por departamentos	Parcialmente	Si	No
Número de camas Total	Medicina		
Emergencia		Si	No
¿ Interviene medicina interna?		Si	No
en calidad de			
Coordinador del área		Si	No
Residente		Si	No
Jefe de Equipo		Si	No
Interconsultante		Si	No
Consulta externa de medicina interna	Hrs. semana	Si	No
Ambulatorios		Si	No
Con participación de medicina interna		Si	No
Ciudadanos intensivos		Si	No
Con intervención de med. int.		Si	No
En calidad de Jefe de Servicio		Si	No
Residente		Si	No
Anatomía patológica		Si	No
Imagenología		Si	No
Laboratorio			
General		Si	No
Especializados		Si	No
Facilidades para la investigación:	Parcialmente	Si	No
Biblioteca		Si	No
Áreas docentes	Parcialmente	Si	No

Actividades**Asistenciales-Docentes:**

Revista General		Si	No
Interna		Si	No
Trabajo de sala		Si	No
Interconsultas		Si	No
Perioperatorio		Si	No
Emergencia		Si	No
Guardias		Si	No
Interconsultas en ambulatorio		Si	No
Pasantía por otras especialidades	Parcialmente	Si	No

Docentes:

Clases teóricas	Parcialmente	Si	No
Cursos doctrinarios o inductivos		Si	No
Clases prácticas	Parcialmente	Si	No
Reuniones anatomoclínicas		Si	No
Reuniones terapéuticas		Si	No
Fichas bibliográficas		Si	No
Frecuencia			
Semanal		Si	No
Quincenal		Si	No
Mensual		Si	No

Manejo de idiomas		Si	No
Investigación	Parcialmente	Si	No
Trabajo especial de investigación		Si	No
Otros		Si	No
Líneas de investigación		Si	No
Tutorías	Parcialmente	Si	No
Administrativas	Parcialmente	Si	No
Epidemiología		Si	No
Administración de hospitales		Si	No
Otros		Si	No
Están todas las actividades integradas en el Dpto.?		Si	No
Existe un comité académico o su equivalente?		Si	No
Recurre a otros institutos acreditados		Si	No
Públicos		Si	No
Privados		Si	No
Descripción del perfil académico-profesional		Si	No
Se realizan seminarios		Si	No
Realizan procedimientos diagnósticos		Si	No
Se enseñan destrezas técnicas		Si	No
Se realiza evaluación			
Cada cuanto tiempo			
Período		Si	No
Semestral		Si	No
Anual		Si	No
Fin de curso		Si	No
Recursos			
Humanos		Si	No
Físicos		Si	No
Número de créditos totales			
Se toman en cuenta los siguientes aspectos			
Juicio clínico y crítico		Si	No
Relaciones interpersonales		Si	No
Aspectos éticos		Si	No
Personalidad		Si	No

MEDICINA INTERNA, EDUCACION MEDICA Y COMUNIDAD

PRINCIPALES MOTIVOS DE CONSULTA Y DIAGNOSTICOS MAS FRECUENTES EN LA CONSULTA EXTERNA DE MEDICINA INTERNA A PROPOSITO DE UN ESTUDIO MULTICENTRICO REALIZADO EN VENEZUELA

**Dra. Yubizaly López de Centeno*; Dr. Carlos A. Moros Gherzi*; Dr. Manolo Centeno*
Dr. Fabio Arias Rojas**; Dra. Digna Vega***; Dr. César Cuadra****
Dr. José E. López*****; Dr. Luis Navarrete*******

RESUMEN

En el presente trabajo los autores presentan los resultados de un estudio prospectivo realizado durante un trimestre del año 1991 en los hospitales Vargas de Caracas, Universitario de Mérida, Central de Valencia, Universitario de Maracaibo y Ruiz y Páez de Ciudad Bolívar, destinado primordialmente a investigar los principales motivos de consulta de los pacientes que durante ese lapso concurren por primera vez a la consulta externa de Medicina Interna e igualmente los diagnósticos de ingreso en dicha consulta realizados por los Internistas que los atendieron. Un tercer aspecto, objeto de la investigación fue el análisis de las condiciones socio-económicas de esos pacientes. Además, aunque el estudio sólo pretendía alcanzar las metas enumeradas, se intentó precisar la correlación entre los principales motivos de consulta encontrados y los diagnósticos de ingreso a la misma, efectuados por los médicos.

Para tal fin, se diseñó una encuesta que fue aplicada a las historias clínicas de primera consulta de los hospitales arriba mencionados.

El total de historias incluidas en el estudio fue de seiscientos cuarenta y seis (646) recabadas en el trimestre correspondiente a abril-junio del año 1991. De ellas, 317 provinieron del Hospital Universitario de Mérida; 213 del Hospital Vargas de Caracas; 49 del Hospital Universitario de Maracaibo; 26 del Hospital Central de Valencia y 23 del Hospital Ruiz y Páez de Ciudad Bolívar.

Conclusiones: Los motivos de consulta más frecuentes encontrados fueron: Cefalea, dolor abdominal, hipertensión arterial, mareos y dolor articular. A pesar de que la cefalea fue porcentualmente, el primer motivo de consulta, hubo variaciones en cuanto a las áreas geográficas comprendidas en la investigación.

En cuanto a los diagnósticos de ingreso, el más frecuente fue hipertensión arterial.

Respecto a las condiciones socioeconómicas de los pacientes que integraron la encuesta, son expuestos en el trabajo.

El otro objetivo que se intentó alcanzar atinente a la correlación entre los motivos de consulta y los diagnósticos de ingreso a la consulta efectua-

* Médicos Internistas. Hospital Vargas de Caracas.

** Profesor Titular Cátedra de Salud Pública. Escuela Vargas. Facultad de Medicina UCV.

*** Médico Internista. Hospital Universitario de Mérida.

**** Médico Internista. Hospital Universitario de Maracaibo.

***** Médico Internista. Hospital Central de Valencia.

***** Médico Internista. Hospital Ruiz y Páez de Ciudad Bolívar.

dos por los médicos, no fue posible determinarlo de manera estadísticamente precisa por factores concernientes, tanto al diseño de la encuesta aplicada, como al de las historias analizadas.

Palabras Claves: Motivos de consulta. Diagnósticos. Morbilidad hospitalaria. Epidemiología. Estadística médica.

ABSTRACT

In the present research the authors present the results of a prospective study performed during one trimester of 1991 in the Vargas Hospital (Caracas); University Hospital (Mérida); Central Hospital (Valencia); University Hospital (Maracaibo) and Ruiz y Páez Hospital (Ciudad Bolívar), whose purpose was mainly to investigate the major chief complaints of the patients that attended the out-patient clinics of Internal Medicine during the mentioned time and the most frequent diagnosis formulated by the Internists.

A third objective of the investigation was the analysis of their social-economic characteristics. Although the study only pretended to reach the goals above described, it was also considered of importance, to precise the correlation between the patient's chief complaints and the diagnosis performed by the physicians at the moment of their admission.

With these purposes, the authors designed a survey that was applied to the clinical records of the patients that attended for the first time the outpatients clinics of Internal Medicine in the Hospitals previously named.

The study comprised six hundred forty six (646) clinical records collected during the period april-june 1991. Of these clinical records, 317 belonged to the University Hospital of Mérida; 231 to Vargas Hospital of Caracas; 49 to the University Hospital of Maracaibo; 26 to the Central Hospital of Valencia and 23 to Ruiz y Páez Hospital of Ciudad Bolívar.

Conclusions: The most frequent complaints found in this study were: Headache, abdominal pain, hypertension, dizziness and articular pain. In spite of the fact that headache was porcentually the first cause of consultation, there were variations according to the geografic areas comprised in the investigation.

The principal diagnosis performed by the physicians was hypertension.

In relation to the social-economic characteristics of the patients, they are described in the article.

The other objective that the authors tried to obtain about the correlation between the main chief complaints and the diagnosis performed by the physicians was not possible to be determined because inssufficient compatibility between the structures of the survey and that of the clinical records analyzed.

INTRODUCCION

Ante la supuesta ausencia de datos nacionales sobre los motivos de consulta de nuestros centros de atención de consulta externa y principalmente en los ambientes de consulta externa de Hospitales Universitarios, consideramos conveniente realizar el presente estudio, a fin de crear una base de datos nacionales sobre este tipo de aspectos. Igualmente habida cuenta de la importancia del Internista en estos ambientes de consulta externa y la necesidad de admitir a las áreas de hospitalización a los pacientes con criterios mejor definidos, se decidió realizar este trabajo.

Para ello se acordó recoger en forma prospectiva los resultados de las consultas de primera ocasión en los centros hospitalarios vinculados a Universidades donde funcionan Facultades de Medicina. Así mismo y en relación con el aspecto docente de dichas áreas de trabajo, se pretendió evaluar de alguna manera la correlación entre el motivo por el cual consultan los pacientes y los diagnósticos que al final de la jornada de trabajo habían hecho las personas encargadas de tal labor, ya fuesen estos estudiantes de último bienio, residentes de postgrado y especialistas de Medicina Interna.

La idea de hacerlo prospectivamente está basada en el concepto que el participante o los participantes en el estudio pudieran desarrollar una estrategia para mostrar una mejor calidad de los resultados.

Esto se diferencia del estudio retrospectivo o análisis de historias previas, en que la metodología de este tipo se denomina Auditoria de Historias

Médicas y cuyo objetivo aunque parecido no cumple la función y objetivo de los autores.

MATERIAL Y METODOS

Se diseñó una encuesta, donde se recogerían los datos de los pacientes que asistieran por primera vez a la consulta externa del Servicio de Medicina Interna. En ella se incluían, nombre, edad, sexo, ocupación, grado de instrucción e ingreso por grupo familiar de los pacientes, así como causa que motivó la consulta, lugar o servicio desde donde fueron referidos al servicio de Medicina Interna, diagnóstico presuntivo que realizó la persona que atendió al paciente por primera vez, nombre de quien realizó o revisó la historia y los exámenes paraclínicos que fueron solicitados para confirmar o completar el diagnóstico.

Se repartieron entonces las encuestas en los hospitales universitarios de los diferentes estados del país, donde los médicos con antelación, habían manifestado su deseo de participar en este estudio. Anexo a la precitada encuesta se suministró un manual instructivo donde además de las recomendaciones para llenar la encuesta se anexó una codificación para unificar los criterios referentes al renglón de ocupación de los pacientes.

En el estudio se incluyen los resultados de las encuestas realizadas en los Hospitales Universitario de Mérida, Maracaibo, Central de Valencia, Ciudad Bolívar y Vargas de Caracas, que fueron los únicos en enviar sus respuestas. El estudio abarcó un período de 3 meses comprendidos entre los meses de abril a junio de 1991 y durante los cuales se recogieron los resultados de 646 historias y que son las que se incluyen en el presente trabajo.

Una vez recibidas las planillas de cada uno de los centros incluidos definitivamente en el estudio, se procedió a codificar por parte de uno de los autores, el Dr. Fabio Arias Rojas, cada una de las causas o motivos de consulta y los diagnósticos de ingreso realizados en cada paciente.

Para dicha categorización se utilizó el manual de Clasificación Internacional de Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud (ICD-9).

Una vez codificados cada uno de los diagnósticos y motivos de consulta, estos fueron trasladados a una Base de Datos (Works, DataBase de Microsofts) donde fueron analizados.

RESULTADOS

- 1.- El 67,18% de los pacientes fueron del sexo femenino y 32,02% del sexo masculino (ver Tabla N° 1).
- 2.- El rango de edad osciló entre los 12 y 91 años, con una media de 43 años.
- 3.- El 45% de la población estudiada se encontraba entre 35 y 64 años de edad y un 36% entre los 15 y 34 años.
- 4.- La ocupación del 39% de la población estudiada fue "oficios del hogar"; 8% eran estudiantes 4,48% agricultores y la población que se declaró como desempleada fue del 4,1%.
- 5.- En Caracas (33,33%), Mérida (39,1%) y Valencia (53,8%), el mayor porcentaje de la población reportó un ingreso mensual por grupo familiar entre 4.000 y 9.999 Bs. En Ciudad Bolívar un 30,4% refirieron ingresos entre 13.000 y 15.999. En Maracaibo el 18,6% se ubicó en un rango de 7.000 a 12.999 Bs (ver Tabla N° 2).

TABLA N° 1

DISTRIBUCION POR GRUPO DE EDAD, SEXO Y REGIONES DEL PAIS ESTUDIO NACIONAL DE CONSULTA EXTERNA

REGION	VARONES	HEMBRAS	VARONES %	HEMBRAS %
Ciudad Bolívar	4	19	17	83
Caracas	68	163	29,4	70,6
Maracaibo	13	36	26,5	73,5
Mérida	117	200	36,9	63,1
Valencia	10	16	38,4	61,6
Total Casos	212	434		

TABLA N° 2				
DISTRIBUCION SEGUN INGRESO MENSUAL CARACAS Y MERIDA CONSULTA EXTERNA				
INGRESOS	CARACAS		MERIDA	
	N°	%	N°	%
< 999	1	0,43	1	0,31
1000 - 3999	16	6,92	35	11,04
4000 - 6999	42	18,18	81	25,55
7000 - 9999	35	15,15	43	13,56
10000 - 12999	29	12,55	20	6,32
13000 - 15999	13	5,63	9	2,84
16000 y mas	25	10,83	19	5,99
No rep.	70	30,31	109	34,39

6.- Los 5 motivos de consulta más frecuentemente encontrados en el estudio fueron:

- Cefalea (12,3%)
- Dolor abdominal (6,9%)
- Hipertensión arterial (6,3%)
- Mareos (4,9%)
- Dolor articular (4,6%)

7.- Si bien la cefalea fue el motivo de consulta más frecuente en la mayoría de los hospitales estudiados, existieron diferencias de acuerdo a las diversas regiones, siendo así que en Caracas el orden de frecuencia de los motivos de consulta fue cefalea, hipertensión arterial y dolor articular. En Mérida, dolor abdominal, cefalea y diabetes mellitus y lumbago compartiendo el tercer lugar. En Maracaibo, cefalea, mareos y palpitaciones. En Valencia, cefalea, disnea y edema, y en Ciudad Bolívar el primer lugar lo ocuparon las mialgias (ver Tabla N° 3).

8.- En cuanto a los diagnósticos de ingreso, los más frecuentes fueron:

- HTA (22,1%)
- Obesidad (9,2%)
- Diabetes Mellitus (7,8%)
- Cefalea (4,4%)
- Catarata senil (3,2%)

TABLA N° 3		
DIAGNOSTICO DE INGRESO	N°	%
Hipertensión arterial (401,9)	143	22,1
Obesidad (278,8)	60	9,2
Diabetes Mellitus (250)	51	7,8
Mareos y vahídos (784)	29	4,4
Catarata senil (366,1)	21	3,2
Ansiedad (300)	20	3
Gastritis y gastroduodenitis S.E. (535,5)	19	2,9
Infección urinaria (599)	17	2,6
Tirotoxicosis (242,9)	8	1,2
Insuficiencia cardíaca S.E. (428,9)	6	0,9

9.- Igualmente existieron diferencias regionales en el orden de frecuencia de los diagnósticos, pero en todos los casos la HTA ocupó el 1er lugar.

10.- En Mérida el orden de frecuencia de los diagnósticos fue:

- Hipertensión arterial (17,9%)
- Obesidad (13,5%)
- Diabetes Mellitus (10,4%)

11.- En Ciudad Bolívar la hipertensión arterial fue el diagnóstico de ingreso en el 38% de los casos, la obesidad el 13% y cefalea aparece en el 8,6% de los casos.

12. En Valencia a diferencia de los otros centros, apareció como el segundo diagnóstico de importancia después de la HTA (15,3%), la infección urinaria con 11,53%. Llama la atención que aparezca la miocardiopatía chagásica en el 7,3% de los casos, ocupando el tercer lugar. Es de hacer notar que en este caso como en el de Ciudad Bolívar deben analizarse los resultados bajo la perspectiva del bajo número de casos reportados desde esas zonas del país.
13. En Caracas fue llamativo el hecho que la cefalea aparece como el primer motivo de consulta y se mantiene esta misma categoría en los diagnósticos de ingreso ocupando el 2° lugar (8,22%) y el tercer lugar la obesidad (5,62%). La hipertensión arterial se encontró en el 23,3% de los casos.
14. En Maracaibo la hipertensión arterial (40,8%) fue seguida por la diabetes mellitus (14,3%) como los diagnósticos más frecuentes de esa zona.
15. La asociación entre los motivos de consulta y los diagnósticos de ingreso no fue posible evaluarla, debido entre otras cosas, a la forma como fue diseñada la encuesta, al diseño de las historias clínicas y a la metodología que aún se utiliza en las consultas externas, además de la dificultad intrínseca que existe para valorar datos de este tipo.

COMENTARIOS

Los resultados de este estudio muestran en primer lugar que las causas por la cual consultan los pacientes a las consultas de nuestros Hospitales Universitarios guardan correlación con nuestras estadísticas generales de morbilidad.

Llama también la atención que a pesar de hallarnos en un ambiente donde se hace evaluación docente, aún existe un nivel de casos importantes, como en el caso de Caracas donde el diagnóstico de ingreso es similar al motivo de consulta, en otras palabras no se profundizó por razones desconocidas para nosotros, en un diagnóstico etiológico de mayor estructuración.

Entre las razones que generan este último problema, pensamos que está relacionado con la creación y definición del diagnóstico en los mode-

los de historia que aún utilizamos en nuestros hospitales. Es necesario desarrollar los modelos de adquisición de datos con fines estadísticos o bien establecer el desarrollo de historias precodificadas que permitan definir una acción educacional, financiera y de organización del trabajo alrededor de las estructuras hospitalarias. Entre otros asuntos los resultados del presente trabajo, revelan la importancia de realizar estudios estadísticos adecuados, que permitan analizar por una parte el comportamiento de la población que asiste a los centros de atención hospitalaria de las diferentes zonas del país, y por otra parte el criterio metodológico y de orientación diagnóstica que utilizan los internistas de diferentes áreas geográficas en el manejo del paciente que acude o es referido a una consulta especializada.

En las ocasiones que hemos intentado analizar comportamientos estadísticos propios de nuestra especialidad, ya sea en el paciente hospitalizado o en la consulta ambulatoria, nos encontramos con una primera dificultad, la cual es el desconocimiento por parte de los estudiantes en formación de pre y postgrado e incluso de muchos especialistas acerca de la adecuada codificación de las enfermedades, lo que a su vez repercute en la calidad de la data obtenida.

Como consecuencia de lo anterior es necesario procurar de común acuerdo con el sector estatal y con las universidades y con el concurso de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna, la adopción de un modelo de historia clínica que permita:

- 1.- Una codificación automática del diagnóstico al final de la labor del médico.
- 2.- Una definición que es previa al punto 1, en relación a la escogencia del mejor modelo actual de historia que pueda ser computada automáticamente o en su totalidad o sólo en su resumen y considerando los aspectos claves que sirvan de datos estadísticos valorables.
- 3.- Aplicar los resultados de esta acción de manera que permitan una aplicación práctica inmediata en el rediseño curricular de los postgrado de Medicina Interna y en la enseñanza que se le imparte al estudiante del bienio clínico final de pregrado.

Igualmente debemos observar con preocupación la poca participación del Internista Adjunto de

Medicina Interna en las consultas externas de Hospitales Universitarios.

Es allí donde por razones de espacio, economía de escala y por tendencia natural del ejercicio del Internista, debe notarse más la presencia del Internista Generalista.

El estudio también nos obliga a plantearnos un estudio mejor diseñado, para analizar el comportamiento de un mayor número de casos y donde participen los hospitales de este trabajo más algunos otros hospitales donde se imparte docencia en la consulta externa, a fin de conseguir datos de mayor impacto que permitan conclusiones más

definitivas y que nos permitan confirmar lo observado en este estudio. Así mismo sería interesante que en los hospitales participantes se realice una evaluación de la morbilidad hospitalaria que facilite correlacionar los resultados del presente trabajo y la influencia de la acción ambulatoria sobre las causas de hospitalización.

Igualmente consideramos necesario que en la realización de este futuro trabajo, podamos utilizar una mejor metodología del cálculo del ingreso económico, donde podamos hacer correlaciones entre los motivos por los cuales los pacientes perciben su enfermedad y consultan y el ingreso o status socio-económico de las poblaciones.

TRABAJO DE INVESTIGACION

NEFRITIS LUPICA II: EVALUACION DEL TRATAMIENTO CON "PULSOS" ENDOVENOSOS DE CICLOFOSFAMIDA*

Dres.: Vivian Sukerman; Christiane Saltiel; Rafael E. Vargas-Arenas**

RESUMEN

Con el objeto de evaluar la modificación de parámetros clínicos y paraclínicos con pulsos endovenosos de Ciclofosfamida se estudiaron 14 pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico (LES) en el Hospital Vargas de Caracas, los cuales recibieron 800 mg/m² SC, de la droga cada 6 semanas por 8 dosis y luego fueron reevaluados. Se observó mejoría significativa en la actividad clínica ($p < 0,01$), niveles de C3 ($p < 0,05$) y C4 ($p < 0,05$) y albúmina sérica ($p < 0,01$). Hubo cambios importantes en los valores de depuración de creatinina endógena y en la proteinuria (reducción de esta última en más del 50%). El tratamiento permitió disminuir las dosis requeridas de Prednisona en forma significativa ($p < 0,01$). No hubo linfopenia pero si una tendencia no significativa a la supresión de la inmunidad celular, con aumento de las células CD8+ y reducción de CD4+.

Concluimos recomendando el uso de pulsos de ciclofosfamida para las formas severas de Nefritis Lúpica.

Palabras Claves: Ciclofosfamida. Glomerulonefritis lúpica. Nefritis lúpica. Terapia inmunosupresora.

ABSTRACT

In order to assess the modification of clinical and paraclinical parameters with the use of intravenous bolus of Cyclophosphamide, we studied 14 patients with the diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus at the Hospital Vargas, Caracas, Venezuela. They received 800 mg/m² BS of the drug every 6 weeks up to 8 doses and then were reassessed. There were significant improvement in: clinical activity ($p < 0,01$), levels of C3 ($p < 0,05$) and C4 ($p < 0,05$) and also in serum albumin ($p < 0,01$). Important changes were achieved in creatinine clearance and proteinuria (reduction in this last case in more than 50%). The treatment allowed us to decrease required doses of Prednisone in a significant way ($p < 0,01$). No lymphopenia was noticed, but there was a non significant tendency to suppression of cellular immunity, with increase of CD8+ and reduction of CD4+ cells.

We concluded recommending the use of intravenous bolus of Cyclophosphamide in severe forms of Lupus Nephritis.

Key Words: Cyclophosphamide. Lupus glomerulonephritis. Lupus Nephritis. Immunosuppressive therapy.

* Trabajo especial de investigación presentado para optar al título de Especialista en Medicina Interna. Facultad de Medicina, UCV. Noviembre de 1990 (Segunda Parte). Ganador del Premio de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna, Jornada de Egresandos, Noviembre de 1990.

** Departamento Médico Asistencial y Docente. Hospital Vargas de Caracas y Escuela de Medicina JM Vargas, Facultad de Medicina, UCV.

INTRODUCCION

La nefritis lúpica (NL) es una complicación frecuente y severa del Lupus Eritematoso Sistémico (LES). Hasta hace pocos años, la expectativa de vida para los pacientes con NL era muy pobre, pero los recientes progresos en la terapia específica y de soporte han mejorado considerablemente el pronóstico.

El primer ensayo controlado demostrando la eficacia a corto plazo de la ciclofosfamida en el tratamiento de la NL fue reportado en 1971 por Steinberg.³² Desde entonces se han publicado numerosos ensayos con este alquilante.^{3,9,11,14,15,27}

Basados en estudios previos en modelos murinos, se emprendió en el N.I.H. a partir de enero de 1973, el uso de regímenes de infusiones intravenosas de grandes cantidades de ciclofosfamida cada tres meses.¹³ Ya en 1979, Klippel presenta resultados preliminares¹² de los que reportarían en 1986^{2,5} después de un seguimiento promedio de 7 años. Evaluada la función renal en 107 pacientes con NL distribuidos en 5 grupos de tratamiento, se encontró que la sobrevida renal de los pacientes que recibieron los pulsos era significativamente mayor que la de los que recibieron prednisona solamente. Si bien también hubo diferencias al compararla con la de los pacientes tratados con citotóxicos orales, no fueron significativas.^{2,8} Sin embargo no ha habido mejoría sustancial de la sobrevida en ningún grupo.^{2,6,27} El tratamiento con ciclofosfamida endovenosa tuvo menor índice de insuficiencia renal.³

En los últimos años han surgido varios reportes exitosos sobre la eficacia de pulsos endovenosos de ciclofosfamida en NL^{4,27} y en otras complicaciones severas del LES como vasculitis intestinal,²⁴ anemia aplásica³⁶ y trombocitopenia.⁸ Lehman en 1989, informa de 16 niños con NL tratados exitosamente con bolus endovenosos.²⁵

Varios autores han reportado el uso de pulsos de ciclofosfamida posterior a la plasmaféresis, momento en el cual los clones patógenos muestran mayor proliferación y vulnerabilidad.^{7,29}

McCune en su serie de 9 pacientes encontró reducción de la proteinuria, aumento de la depuración de creatinina con cambios favorables en VSG, CH50, C3 y C4, todos significativos.²⁶

Animados por la idea de los buenos resultados publicados, emprendimos el estudio de un grupo

de pacientes del Hospital Vargas de Caracas con el objetivo de evaluar la efectividad de los pulsos endovenosos de ciclofosfamida para modificar el curso de la NL y el LES.

PACIENTES Y METODOS

Se seleccionaron un total de 19 pacientes con diagnóstico de LES, admitidos en cualquiera de los servicios de Medicina Interna del Hospital Vargas de Caracas, durante el lapso comprendido entre junio de 1988 y agosto de 1990. Se admitieron al protocolo aquellos pacientes que:

- Tuvieron 4 o más criterios diagnósticos de LES según la Asociación Americana de Reumatología;³³
- Tuvieron evidencias clínicas o paraclínicas de enfermedad renal (presencia de síndrome nefrológico, alteraciones del sedimento urinario, proteinuria o disfunción renal);
- No habían recibido citostáticos ni pulsos de metilprednisolona en los 6 meses previos al ingreso al protocolo;
- No habían recibido más de 1 mg/kg/día de prednisona oral en los 6 meses anteriores al ingreso al protocolo;
- Tuvieron depuraciones de creatinina endógena superiores a 20 ml/min;
- No habían padecido infecciones sistémicas en las 4 semanas previas al ingreso al protocolo;
- No estaban embarazadas ni lactando.

Evaluación Inicial

A todos los pacientes les fue llenado un protocolo donde se tomó nota de todos los datos de la valoración completa, que incluyó historia clínica, hematología completa, conteo plaquetario, eritrosedimentación, tiempo de protombina y de tromboplastina parcial, proteínas totales y fraccionadas (según métodos estándar); células LE, complemento hemolítico total (método de inmunohemólisis de glóbulos rojos de carnero); C3; C4; IgG; IgM; IgA (inmunodifusión radial¹⁸); anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia indirecta;³⁴ anti Sm por inmunodifusión simple; factor reumatoideo mediante prueba de látex; crioglobulinas; prueba de Coombs directa e indirecta, VDRL; subpoblaciones de células mononucleares (separación de células en gradiente de Ficoll-Hypaque e identifi-

cación con marcadores monoclonales Becton Dickinson, Sunnyvale, California);^{10,18,19} valoración de la función renal (creatinina, nitrógeno ureico, proteinuria cualitativa y cuantitativa minutada, sedimento urinario y tasa de depuración de creatinina endógena); estudio de tejido renal (microscopía óptica, electrónica e inmunofluorescencia directa).

De los 19 pacientes, un total de 14 fueron incluidos en protocolo de tratamiento con pulsos de ciclofosfamida: 12 debido a nefropatía severa (clases IV y V de la OMS),^{1,21,22,23,35} una debido a vasculitis del sistema nervioso central y otra debido a vasculitis severa en piel y altos requerimientos de esteroides para control de la actividad extrarrenal. Las razones para no incluir en protocolo de tratamiento a las 5 pacientes restantes, fueron nefropatía leve en 2, nefropatía esclerosante avanzada en 2 y embarazo de una paciente.

Los pacientes incluidos en protocolo de tratamiento recibieron 800 mg de ciclofosfamida por metro cuadrado de superficie corporal, por vía endovenosa cada 6 semanas, hasta cumplir 8 pulsos. Fueron hidratados previamente con 500 ml de solución salina 0,45% en dextrosa al 5% durante 2 horas, luego le fueron administrados 10 mg de metocloropramida por vía endovenosa. La ciclofosfamida correspondiente fue diluida en 500 ml de

solución de dextrosa al 5% y colocada en infusión de 2 horas. Los pacientes fueron instruidos para hidratación oral abundante durante las 24 horas siguientes y evacuación frecuente de la vejiga.

Una vez recibidos 8 pulsos de ciclofosfamida (en aproximadamente 50 semanas), se cerraba el período de observación y se realizaba evaluación final igual a la descrita como inicial, excepto toma de biopsia renal, en un lapso no menor de 14 días después de la última dosis. Una vez concluido el protocolo, los pacientes fueron ubicados en diferentes esquemas terapéuticos, según lo ameritara su condición clínica y paraclínica.

RESULTADOS

De los 14 pacientes, uno era hombre y 13 mujeres, con edad promedio de $28 \pm 8,54$ años (rango 12 - 44 años). Dos pacientes (14,29%) correspondieron a NL clase IIb, 10 (71,43%) a clase IV y 2 (14,29%) a clase V. Todos recibían prednisona en dosis que varió entre 10 y 100 mg diarios (media de $48,93 \pm 32$ mg). La dosis media de ciclofosfamida fue 1,2 gramos (rango 1 - 1,4 gr). Hubo diferencia estadísticamente significativa entre el promedio del puntaje de actividad de la enfermedad antes y después del tratamiento ($p < 1\%$) (ver Cuadro N° I).

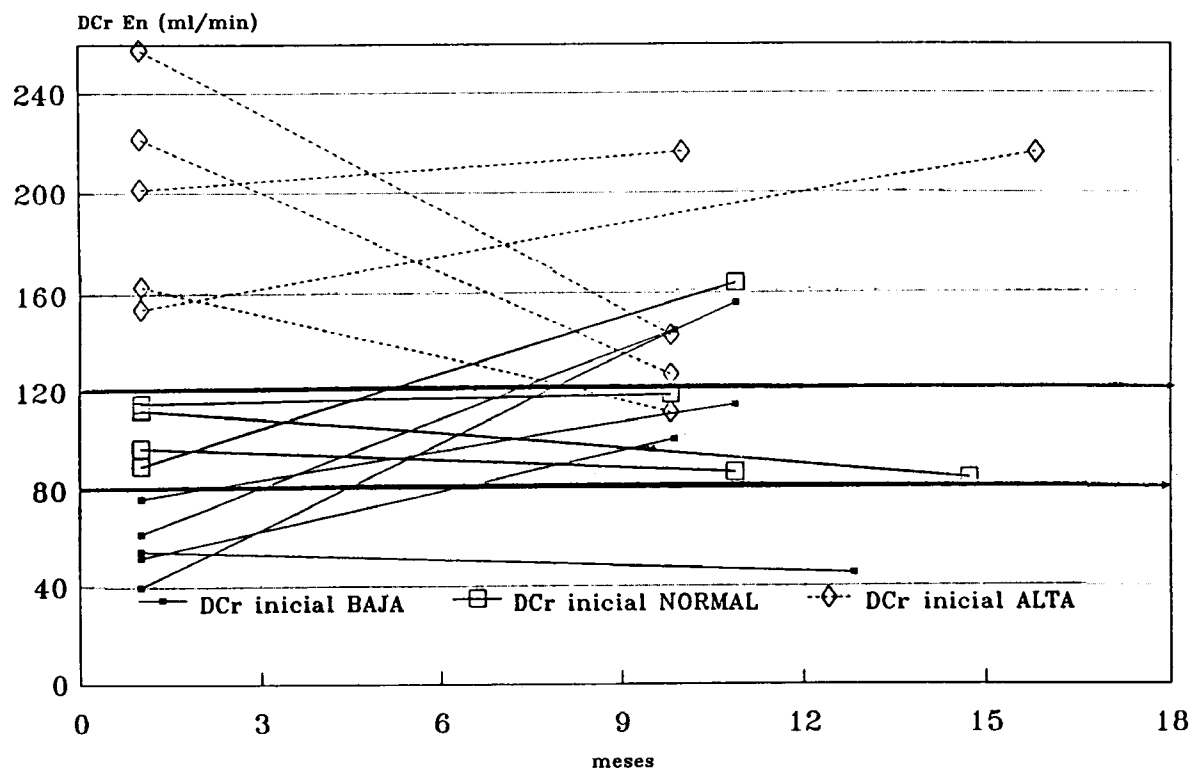
CUADRO N° I				
NEFRITIS LUPICA				
CAMBIOS EN LOS CRITERIOS DE ACTIVIDAD EN 14 PACIENTES TRATADOS CON PULSOS ENDOVENOSOS DE CICLOFOSFAMIDA HOSPITAL VARGAS - CARACAS 1988 - 1990				
CRITERIOS	PRETRATAMIENTO		POST TRATAMIENTO	
	# PAC	% n=14	# PAC	% n=14
Fiebre	3	21,43	0	0
Poliartritis	5	35,71	0	0
Poliserositis	3	21,43	0	0
Fotosensibilidad	3	21,43	0	0
Vasculitis/Raynaud	5	35,71	3	21,43
Compromiso del SNC	0	0	0	0
V.S.G. > 20 mm	12	85,71	8	57,14
Proteinuria > 0,5 mg/min	10	71,43	4	28,57
Tasa Filtrac. Glomerular < 80 ml/min	5	35,71	3	21,43
Anemia con Coombs Positivo	2	14,29	0	0
$\bar{X} \pm$ de puntaje	4	$\pm$ 1,91	2	$\pm$ 1,73
$p < 1\%$				

Los cambios en tensión arterial diastólica y la presencia de edema no fueron significativos. El tratamiento con ciclofosfamida permitió una reducción en la dosis diaria de prednisona de $49 \pm 32,0$ a $12 \pm 5,79$ mg, la cual fue estadísticamente significativa ($p < 1\%$). Los hallazgos del sedimento urinario, la proteinuria cualitativa, cuantitativa, el nitrógeno ureico, la creatinina sérica y la depuración de creatinina endógena no mostraron cambios significativos después del tratamiento. Sin embargo, se notó una disminución del nivel de proteinuria de $1,98 \pm 3,76$ ml/min a $0,82 \pm 1,92$ ml/min. A pesar de que el cambio en la depuración de creatinina no fue significativo, en el comportamiento de ésta se notó mejoría en 7 pacientes y se mantuvo estable en 5; 80% de los pacientes con insuficiencia renal inicial pasaron a niveles normales de depuración de creatinina y el 60% de los sujetos que estaban hiperfiltrando mostraron mejoría (ver Gráfico N° 1).

De las variables paraclínicas estudiadas, sólo la albúmina sérica mostró aumento estadísticamente significativo de $2,55 \pm 0,58$ gr % a $3,42 \pm 0,56$ gr % ($p < 1\%$). Las fracciones de complemento estudiadas incrementaron después del tratamiento, aunque sólo fue significativo el aumento de C3 y C4 ($p < 5\%$ para ambos). Los niveles promedio de inmunoglobulinas descendieron, aunque sólo fue significativo el descenso de IgM ($p < 5\%$). No hubo cambios en los parámetros inmunológicos cualitativos.

Los valores absolutos y porcentuales de células T totales (CD3+ y CD5+) no cambiaron significativamente con el tratamiento. Las células T supresoras / citotóxicas aumentaron y las células T ayudadoras / inductoras disminuyeron aunque estos cambios no fueron estadísticamente significativos. La relación CD4+/CD8+ disminuyó en forma no significativa. La respuesta proliferativa de células T frente a fitohemaglutinina no varió significativamente.

GRAFICO N° 1
NEFRITIS LUPICA
DEPURACION DE Cr En. COMPORTAMIENTO EN 14 PACIENTES TRATADOS
CON PULSOS ENDOVENOSOS DE CICLOFOSFAMIDA



Entre los efectos colaterales más importantes de la ciclofosfamida estuvieron la alopecia (71,43%), náuseas y vómitos (64,29%) y trastornos menstruales (28,57%). Una paciente de 19 años con glomerulonefritis proliferativa difusa desarrolló al cabo de 8 pulsos de ciclofosfamida, marcada actividad de la enfermedad renal y extrarrenal y falleció por taponamiento cardíaco.

DISCUSION

Las marcadas variaciones en la forma de presentación del LES, (desde poliartralgias leves hasta nefritis fatales), la variedad de los síndromes clínicos, el hecho de que la mayoría de los estudios publicados son no controlados y que los autores suelen usar esteroides concomitantes a cualquier otro tratamiento, hace sumamente difícil una veraz interpretación de los ensayos clínicos y terapéuticos en el lupus. Además se agrega el casi irresistible impulso de tratar el diagnóstico en vez de tratar al paciente.³¹ Debido a los diferentes pronósticos de los tipos histológicos de daño renal, se acepta en la mayoría de los centros especializados que las nefritis clase IV y V son inmunológicamente más activas y requieren tratamientos agresivos.

Nuestros pacientes mejoraron clínicamente en forma significativa al igual que pacientes reportados en varias series en la literatura.^{2,3,6,7,8,12,13,16,24,25,26,27,29,30,36} Asimismo en nuestro grupo la adición de ciclofosfamida permitió ir reduciendo progresivamente la dosis diaria de prednisona y por ende sus efectos colaterales.

Este es uno de los beneficios más valorados de la terapia citotóxica. Aún cuando los resultados con esteroides a largo plazo en el curso de la NL son controversiales, lo que sí luce claro es la alta tasa de complicaciones que conlleva su uso crónico, en relación con hipercortisolismo, justificando la búsqueda incesante de terapias alternativas.¹⁷

Contrariamente a lo reportado por McCune,²⁶ nuestras variables de función renal no mejoraron significativamente, aunque la proteinuria se redujo en más de un 50% después del tratamiento. La falta de significancia en la mejoría del clearance de creatinina se debió a la heterogeneidad de nuestros valores iniciales y a que el 36% de nuestros pacientes entraron en protocolo presentando hiperfiltración glomerular.

Múltiples parámetros asociados con actividad de la enfermedad, incluyendo C3, C4 e IgM mejoraron significativamente; en vista de que estos parámetros se correlacionan con la actividad histopatológica renal inicial, podríamos inferir que el régimen terapéutico utilizado fue efectivo en controlar la NL en un período aproximado de un año, a pesar de que no se pudo comprobar mediante un nuevo estudio de tejido renal.

En nuestros pacientes no ocurrió linfopenia, posiblemente en relación con el tratamiento concomitante con esteroides, ya que se ha reportado que la prednisona protege a la médula ósea de los efectos de la ciclofosfamida, probablemente alterando su metabolismo hepático.^{28,32} Se notó una tendencia a la supresión de la respuesta inmuneológica con el tratamiento, al menos en lo que se refiere al número de células T, ya que su función determinada como capacidad proliferativa frente a mitógenos se mantuvo inalterada. La demostración de supresión podría explicar la eficacia dramática de la ciclofosfamida en enfermedades no neoplásicas, caracterizadas por hiperactividad de células B con producción aberrante de anticuerpos, hiper-gammaglobulinemia, complejos inmunes circulantes y depositados o activación policlonal de células B.²⁷

Cualquier régimen con ciclofosfamida es más efectivo que otros pero más tóxico.¹⁵ El reciente advenimiento de la terapéutica en pulsos endovenosos ha disminuido considerablemente la tasa de efectos colaterales severos clásicamente asociado al uso crónico de ciclofosfamida por vía oral. En nuestros pacientes los efectos nocivos más frecuentemente observados incluyeron toxicidad menor: náuseas y vómitos, alopecia y oligomenorrea. La única paciente que no respondió al tratamiento y falleció al cabo de 8 pulsos endovenosos, presentó en la evaluación inicial valores de CH50, C3, C4 y depuración de creatinina endógena disminuidos y tenía diagnóstico de NL clase IV; todos estos factores han sido señalados como de mal pronóstico por muchos autores.

Si bien la mejoría observada en los pacientes de esta serie es tentativa y no definitiva, debido a que no fue un estudio controlado y a que la muestra fue pequeña, recomendamos el uso de ciclofosfamida bajo la forma de pulsos endovenosos para las clases severas de NL. Es necesario

realizar más estudios sobre la función inmunológica en el LES y en especial en la NL para aclarar dudas aún no despejadas en cuanto a las diferentes formas clínicas y a la eficacia del tratamiento inmunosupresor con seguimientos más prolongados.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Appel GB, Silfa FG, Pirani CL, Meltzer JI, Este D: Renal involvement in systemic lupus erythematosus: A study of 56 patients emphasizing histologic classification. *Medicina (Balt)* 1978; 57(5): 371-410.
- 2.- Austin HA, Klippel JH, Balow JF y cols: Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and citotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986; 314(10): 614-9.
- 3.- Austin HA, Muenz LR, Joyce KM y cols: Prognostic factors in lupus nephritis. Contribution of renal histologic data. *Am J Med* 1983; 75: 382-9.
- 4.- Baker AA, Rhee HL, Ainis H, Dunca G: Nephrotic syndrome, hematuria and hypocomplementemia in a case of mesangial lupus nephritis evolving latter to a membranous lesion. *Am J Med* 1989; 86(5): 609-11.
- 5.- Balow JE, Austin HA, Muenz LR, Joyce KM y cols: Effect of treatment on the evolution of renal abnormalities in lupus nephritis. *N Engl J Med* 1984; 311: 491-5.
- 6.- Balow JE, Austin III HA, Tsokos GC, Antonovych TT, Steinberg AD, Klippel JH. Lupus nephritis (NIH conference). *Ann Intern Med* 1987; 106: 79-94.
- 7.- Barr WG, Hubbell EA, Robinson JA: Plasmapheresis and pulse cyclophosphamide in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1988; 108(1): 152.
- 8.- Boumpas DT, Barez S, Klippel JH y Balow JE: Intermittent cyclophosphamide for the treatment of autoimmune thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1990; 112(9): 674-7.
- 9.- Carette S, Klippel JH, Decker JL y cols: Controlled studies of oral immunosuppressive drugs in lupus nephritis. *Ann Intern Med* 1983; 99: 1-8.
- 10.- Contreras CE, Feo E, Ramírez R, Isaac B: Manual de métodos de inmunodiagnóstico. Fondo Editorial Acta Científica Venezolana, Caracas 1985.
- 11.- Decker JL, Steinberg AD, Reinertsen JL, Plotz PH, Balow JE, Klippel JH: Systematic lupus erythematosus: Envolving concepts (NIH Conference). *Ann Intern Med* 1979; 91: 587-604.
- 12.- Decker JL, Klippel JH, Plotz PH, Steinberg AD: Cyclophosphamide or azathioprine in lupus glomerulonephritis. *Ann Intern Med* 1975; 83: 606-615.
- 13.- Dinant HJ, Decker JL, Klippel JH, Balow JE, Plotz PH, Steinberg AD: Alternative modes of cyclophosphamide and azathioprine therapy in lupus. *Ann Intern Med* 1982; 96: 728-36.
- 14.- Feng PH, Jayaratnam FJ, Tocke PC, Seah CS: Cyclophosphamide in systemic lupus erythematosus: 7 years experience. *Br Med J* 1973; 2: 450-2.
- 15.- Hahn BH: Lupus nephritis: therapeutic decisions. *Hospital Practice*, march 1990; 89-104.
- 16.- Harley JB, Sestak AL, Willis LG, Fu SM, Hansen JA, Reichling M: A model for disease heterogeneity in systemic lupus erythematosus. Relationships between histocompatibility antigens, autoantibodies and lymphopenia or renal disease. *Arthritis Rheum* 1989; 32(7): 826-36.
- 17.- Hayslett JP, Hardin JA: Advances in systemic lupus erythematosus. Grune & Stratton, Inc (New York) 1983.
- 18.- Hernández DE, Gutiérrez L, Prado L, Ríos R: Algunos parámetros de inmunidad celular en linfomas no-hodgkin de intermedio alto grado de malignidad. *Arch Hosp Vargas* 1988; 30(1-2): 53-5.
- 19.- Hernández DE, Marcano R, González N: Lupus eritematoso sistémico. Evaluación de las células mononucleares periféricas con anticuerpos monoclonales. *Arch Hosp Vargas* 1985; 27(3-4): 25-33.
- 20.- Hernández DE, Gutiérrez L, González N, Ríos R, Prado L: Estudio de las subpoblaciones linfocitarias y función cooperadora de linfocitos T en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Arch Hosp Vargas* 1989; 31(1-2): 51-60.
- 21.- Hunsicker LG, Di Bona GF: Lupus Nephritis. En: Mc Donald FD (ed) *Progress in clinical kidney disease and hypertension*. Thieme Inc (New York) 1985: 35-54.
- 22.- Kashgarian M: New approaches to clinical pathologic correlation in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1982; 2(1): 164-9.
- 23.- Kashgarian M, Hayslett JP: Renal involvement in systemic lupus erythematosus. En: Tisher CC y Brenner BM (eds). *Renal pathology with clinical and functional correlations*. Philadelphia JB Lippincott Company 1989; 380-408.
- 24.- Laing TJ: Gastrointestinal vasculitis and pneumatoses intestinalis due to systemic lupus erythematosus: successful treatment with pulse intravenous cyclophosphamide. *Am J Med* 1988; 85: 555-8.
- 25.- Lehman TJA, Sherry DD, Wagner-Weiner L y cols: Intermittent intravenous cyclophosphamide therapy for lupus nephritis. *J Pediatr* 1989; 114: 1055-60.
- 26.- Mc Cune WJ, Golbus J, Zeldes W, Bohlke P, Dunne R, Fox DA: Clinical and immunologic effects of monthly administration of intravenous cyclophosphamide in severe systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1988; 318: 1423-31.
- 27.- Mc Cune WJ, Fox D: Intravenous cyclophosphamide therapy of severe SLE. *Rheum Dis Clin North Am* 1989; 15(3): 455-77.
- 28.- Mouridsen HT, Faber O, Skovsd L: The metabolism of cyclophosphamide. Dose dependency and the effect of long term treatment with cyclophosphamide. *Cancer* 1976; 37: 665-70.
- 29.- Schroeder JO, Evler HH, Loffler H: Synchronization of plasmapheresis and pulse cyclophosphamide in severe systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1987; 107: 344-6.
- 30.- Sigal LH: Chronic inflammatory polyneuropathy complication SLE: Successful treatment with monthly oral pulse cyclophosphamide. *J Rheumatol* 1989; 16(11): 1518-9.
- 31.- Skinner MD, Schwartz RS: Immunosuppressive therapy. *N Engl J Med* 1972; 287(5): 221-7 y 287(6): 281-6.
- 32.- Steinberg AD, Kaitreider HB, Staples PJ, Goetzl EJ, Talal N, Decker JL: Cyclophosphamide in lupus nephritis: a controlled trial. *Ann Intern Med* 1971; 75: 165-71.
- 33.- Tan EM, Cohen AS, Fries JG y cols: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-7.
- 34.- Ulrich M y Convit J: Antinuclear antibodies: study by liver imprint technique. *Acta Cient Venezolana* 1973; 24: 34-5.
- 35.- Wallace DJ, Dubois EL (eds): *Lupus erythematosus*. Third Edition. Lea & Febiger (Philadelphia) 1987.
- 36.- Walport MJ, Hubbart WN, Hughes GRV: Reversal of aplastic anaemia secondary to systemic lupus erythematosus by high dose intravenous cyclophosphamide. *Br Med J* 1982; 285: 769-70.

TRABAJO DE INVESTIGACION

MEDICION NO INVASIVA DE LA SATURACION CEREBRAL DE OXIGENO EN VOLUNTARIOS NORMALES, MEDIANTE ESPECTROSCOPIA CERCANA AL INFRARROJO

Dres.: Silva, H., Aranda, V.J., Dujovny, M., Guzmán, J.R.*

RESUMEN

Se practicaron mediciones de la saturación de oxígeno cerebral regional (rSHbO₂), mediante espectroscopía de luz cercana al infrarrojo, no invasiva, a fin de determinar los valores medios en una población voluntaria normal habitando a nivel del mar.

Seleccionamos 100 voluntarios normales de diferente sexo y edades a los cuales se les midió la rSHbO₂ durante un período de 5 minutos a una frecuencia de 4 tomas por minuto, en cada lado de la región frontal. Se utilizó el INVOS 3.100^R (Somanetics Corp.) para la medición no invasiva de la rSHbO₂.

Se obtuvieron valores que se corresponden con otros promedios logrados por métodos invasivos.

Concluimos que este método ofrece sensibilidad para la medición de la rSHbO₂, haciéndolo útil y de fácil aplicación en el monitoreo continuo no invasivo de la rSHbO₂ en Neuroanestesia y Cuidados Intensivos.

ABSTRACT

Measurements of regional cerebral oxygen saturation (rSHbO₂) were made utilizing spectroscopy with near-infrared light, non invasively, with the purpose of determining the mean values in a healthy volunteer population at sea level.

We selected 100 normal volunteers of both sexes and various ages on whom rSHbO₂ was measured during 5 minutes four times per minute on each frontal side. The INVOS 3100^R (Somanetics Corp.) was used for these measurements.

Values obtained were similar to those found with invasive methods.

We conclude that this method is sensitive for the measurement of rSHbO₂ making it useful and easy to use in continuous non invasive monitoring in neuroanesthesia and intensive care settings.

INTRODUCCION

Se han investigado varias técnicas para la medición del O₂ y su comportamiento a nivel cerebral. En el contexto de los métodos ópticos se ha desarrollado y evaluado la espectroscopía de luz en la banda cercana al infrarrojo por tener la hemoglobina oxigenada con comportamiento específico de esta luz a longitudes de orden entre 650 - 1.100 nm. además de presentar un método

* Departamento de Neurociencias, Hospital Coromoto, Venezuela. Hospital Henry Ford, Detroit, U.S.A.

de resolución espacial para descartar la contaminación de la piel, el cuero cabelludo, haciendo este procedimiento inócuo y no invasivo. (INVOS - 3.100).

El propósito de este trabajo es presentar datos promedio de la saturación regional de O_2 cerebral ($rSHbO_2$), así como otros datos estadísticos, en pobladores a nivel del mar y dar a conocer el procedimiento, indicando la posibilidad práctica de obtener esta valiosa información como método de monitoreo continuo de Saturación de Oxígeno Cerebral Regional.

MATERIAL Y METODO

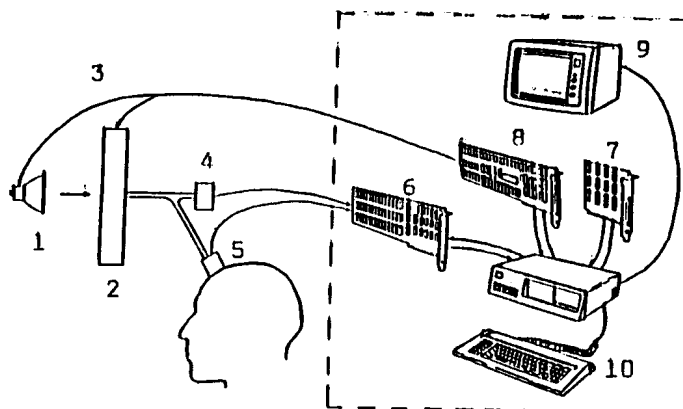
El instrumento usado actualmente ha sido desarrollado específicamente para mediciones cerebrales (Somanetics Corp., Troy, MI.) (ver Figura N° 1). Se basa en una fuente de emisión, que es una luz incandescente de alta intensidad y amplia banda. La radiación infrarroja que ella genera es dirigida a través de filtros montados en una rueda festoneada; de este modo se generan numerosas radiaciones cuya longitud de onda las ubica en el espectro cercano al infrarrojo (650 - 1.100 nm). La sincronización de la emisión de esta luz hacia las fibras ópticas de transmisión se controla por un microprocesador.

La luz se propaga a través de los tejidos cerebrales de acuerdo a las propiedades físicas previamente establecidas y es recibida por un sensor (luz transmitida). Tanto la luz transmitida como la luz emitida (luz incidente) son medidas y comparadas simultáneamente por fotodiodos. La intensidad de la luz es convertida en 12 dígitos y finalmente se genera el índice de saturación de la hemoglobina.

Los tejidos superficiales (piel, tejido celular subcutáneo, hueso, duramadre) interfieren con el registro del tejido cerebral. La resolución espacial permite diferenciar entre la señal producida por los tejidos superficiales y profundos (parenquima cerebral). Si 2 receptores son ubicados a distintas distancias de la fuente emisora la señal recibida por el receptor ubicado más cerca de la fuente emisora, reflejará predominantemente absorción por los tejidos más superficiales con respecto al otro receptor más lejano (ver Figura N° 2). En cambio la señal detectada por un receptor lejano pasará a través de los tejidos superficiales y profundos. Esta señal puede ser corregida sustrayendo la señal del receptor cercano, que sólo detectó los cambios ocurridos en los tejidos superficiales.

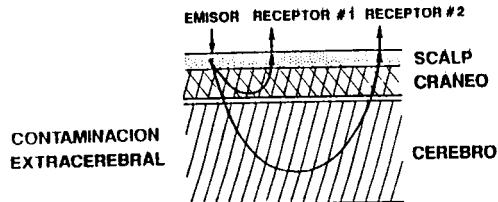
FIGURA N° 1

REPRESENTACION ESQUEMATICA DE LA UNIDAD DE ESPECTROSCOPIA OPTICA



- 1.- Fuente de luz.
- 2.- Seleccionador de longitud de onda.
- 3.- Cables.
- 4.- Monitor detector.
- 5.- Sensor-emisor.
- 6.- Análogo digital.
- 7.- Memoria.
- 8.- Control.
- 9.- Monitor.
- 10.- Tablero.

FIGURA N° 2
ESQUEMA DEL SENSOR - EMISOR



El espectro interpretado por la resolución espacial incluye la hemoglobina oxigenada de 3 compartimientos separados: arterial, venoso y microcirculatorio. La suma de los tres representa la hemoglobina oxigenada vista en el espectroscopio. La saturación determinada es el promedio balanceado de los tres compartimientos. Aunque el tamaño relativo de cada compartimiento es dinámico, se han publicado análisis hidráulicos del sistema cerebrovascular que estiman que el volumen de distribución sanguíneo es 20 - 30% arterial y 70 - 80% venoso microcirculatorio. Por todo esto, un valor de referencia ideal registraría simultáneamente la saturación de la hemoglobina y el volumen sanguíneo relativo de los compartimientos arterial, venoso y microcirculatorio en forma regional. En el presente trabajo se obtienen los valores de saturación de hemoglobina basándose en los valores obtenidos mediante la espectroscopía de luz.

Se tomó una muestra aleatoria de 100 voluntarios normales adultos de diferentes sexos y mayores de 17 años de edad; a quienes se les descartó mediante un examen físico, cardiovascular y de laboratorio, cualquier alteración que afectara de una manera u otra la oxigenación cerebral.

Se les colocó en posición sentada aplicando el sensor en ambas regiones frontales a 1 cm. de la glabella, procediéndose a la medición de la $rSHbO_2$ cada 4 segundos durante un epoch de 5 minutos por cada lado cerebral. Todas las mediciones se

hicieron en cuarto semiobscurado y mediante el INVOS[®] (Somanetics Corp.), archivándose los datos en discos blandos, para su procesamiento estadístico con programa LOTUS 1-2-3.

Las mediciones se hicieron en las ciudades de Detroit y Maracaibo, ambas situadas a nivel del mar.

ANALISIS DE RESULTADOS

El análisis de los resultados se hizo tomando como criterio, el procedimiento presentado según F.M. Andrews.

A continuación se presentan las frecuencias absolutas y relativas de acuerdo a las siguientes variables: sexo y color, y se describen los aspectos más resaltantes:

1.- Según tendencia central (media y mediana):

	$rSHbO_2$ (%)	Edad
Mediana	68,958	40,096
Media	69,270	39,000

2.- Según dispersión de los datos: (Desviación Standard).

Las desviaciones standard para la $rSHbO_2$ y edad presentaron los siguientes resultados: $rSHbO_2 \pm 5,714$; edad $\pm 12,855$. (ver Cuadro).

RESUMEN ESTADISTICO DE LAS VARIABLES INTERVALO (SATURACION Y EDAD)

Variable	Media	Mediana	Desviación Estándar
Saturación	69,277	70	5,789
Edad	40,409	46	13,625

Para la variable edad, la desviación standard demuestra que la variación del conjunto de datos es amplia, debido a la dispersión de los datos (adultos).

En cuanto a los valores de la $rSHbO_2$, los resultados obtenidos se corresponden a los obtenidos por otros autores mediante el uso de métodos invasivos.

3.- Pruebas estadísticas de ajuste (simetría, apuntamiento):

En relación a los resultados de estas pruebas

se obtuvo una distribución platicúrtica con sesgo a la derecha.

4.- Prueba Chi cuadrado:

Los resultados correspondientes a esta prueba señalan que la variable presenta alta relación de la combinación sexo-color.

CONCLUSIONES

- 1.- Valor promedio: $rSHbO_2 = 69,27\%$.
- 2.- Desviación Standard: $s = \pm 5,7\%$.
- 3.- Los promedios se corresponden linealmente con valores de otros métodos invasivos.
- 4.- El método es de fácil aplicación.
- 5.- El método es útil para monitoreo continuo en pacientes neuroquirúrgicos y en cuidados intensivos.
- 6.- Los valores promedios señalados son representativos de la población a nivel del mar.
- 7.- Valores en población de altitudes por encima de los 3.000 mts. sobre el nivel de mar deben ser determinados en el futuro.
- 8.- El método tiene resolución espacial (regional).
- 9.- El método da valores en el tiempo real y permite registrar las tendencias.
10. En el futuro deben ser desarrollados sensores especiales para la determinación de la $rSHbO_2$ en la población pediátrica.

AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen la asistencia técnica del Ing. W. Zambrano en el análisis estadístico; a la Arq. S. Aranda por la elaboración y edición de presente manuscrito y al Dr. F. Chumaceiro por la donación del equipo.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Brazy JE, Lewis DV, Mitnick MH, et al: Noninvasive monitoring of cerebral oxygenation in preterm infants: preliminary observations. *Pediatrics* 1985; 75: 217-225.
- 2.- Brazy JE: Effects of crying on cerebral blood volume and cytochrome aa3. *J Pediatrics* 1988; 112: 457-461.
- 3.- Cope M, Delpy DT, Reynolds EOR, et al: Methods of quantifying cerebral near infrared spectroscopy data. *Adv Exp Biol* 1988; 222: 183-189.
- 4.- Delpy DT, Cope M, Van Der Zee P, et al: Estimation of optical path length through tissue from direct time of flight measurement. *Phys Med Biol* 1988; 33: 1433-1442.
- 5.- Delpy DT, Cope M, Caby EB, et al: Cerebral monitoring in newborn infants by magnetic resonance and near infrared spectroscopy. *Scandinavian J Clin Lab Invest* 1987; 188(Suppl): 9-17.
- 6.- Eggert HR, Blazek V: Optical properties of human brain tissue, meninges, and brain tumors in the spectral range of 200 to 900 nm. *Neurosurgery* 1987; 21: 459-464.
- 7.- Hazeki O, Tamura M: Quantitative analysis of hemoglobin oxygenation state of rat brain in situ by near infrared spectrophotometry. *J Appl Physiol* 1988; 64: 796-802.
- 8.- Jobsis FF: Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science* 1977; 198: 1264-1267.
- 9.- Svaasand LO, Ellingen R: Optical properties of human brain. *Photochemistry and photobiology* 1983; 38: 293-299.
- 10.- Silva H, Metha B, et al: Monitoreo de la saturación cerebral de O_2 con espectroscopia de luz en shock hemorrágico. Congreso Latinoamericano de Neurocirugía, marzo 1991, Miami, Fla. U.S.A.
- 11.- Andrews F, et al: A guide for selecting statistical techniques for analyzing social science data. Second Edition, The University of Michigan, U.S.A. 1981.
- 12.- Gómez F: Estadística aplicada. Ediciones Frigor. Caracas, Venezuela, 1988.
- 13.- Hicks CH: Fundamental concepts in the design of experiments. Second edition. Holt, Rinehart and Winston, INCE. U.S.A. 1973.
- 14.- Nie N, et al: Statistical package for the social sciences. Second edition. MacGraw Hill, INCE U.S.A. 1975.
- 15.- Ott L: An introduction to statistical methods and data analysis. Duxbury Press, Massachusetts, U.S.A. 1979.
- 16.- Snedecor G, Cochran W: Statistical methods. Sixth edition. The Iowa U.S.A. 1974.

PRESENTACION DE CASOS CLINICOS

FEOCROMOCITOMA BILATERAL MALIGNO COMO COMPONENTE DE ADENOMATOSIS ENDOCRINA MULTIPLE TIPO II-A PRESENTACION DE UN CASO Y REVISION DE LA LITERATURA

Dr. Héctor Malavé*
Dr. Lorenzo Saad**
Dra. Livia Fernández***

RESUMEN

Se presenta el caso de un joven de 25 años hospitalizado por un cuadro de hipertensión arterial sistémica severa acompañado de bocio multinodular, a quien se le diagnosticó adenomatosis endocrina múltiple tipo II-A (AEM II-A). Se comprobó la presencia de feocromocitoma bilateral metastásico al encontrarse niveles elevados de ácido vanilmandélico en orina, dos masas suprarrenales bilaterales y una masa tumoral hepática en el estudio tomográfico de abdomen. En forma similar se evidenciaron nódulos hipocaptantes en tiroides, demostrándose que correspondían a un carcinoma medular de tiroides al realizar el estudio histopatológico. Se logró el control de las cifras tensionales con la administración de prazosín (12 mg/día) y labetalol (600 mg/día) en el período preoperatorio, practicándose posteriormente la adrenalectomía subtotal bilateral y tiroidectomía total. En su evolución postoperatoria el paciente presentó episodios de hemorragia

digestiva superior masiva debidos a múltiples úlceras del tracto gastrointestinal, que ameritaron realizar una gastrectomía total para el control de la hemorragia. Se hace revisión de la literatura con referencia particular al diagnóstico y manejo del feocromocitoma maligno.

Palabras Claves: Feocromocitoma maligno. Carcinoma medular de tiroides. Adenomatosis endocrina múltiple.

ABSTRACT

A 25 years old young man was admitted to the hospital with a clinical picture of severe systemic arterial hypertension accompanied by multinodular goiter, in whom multiple endocrine neoplasia type II-A was diagnosed. The presence of bilateral metastatic pheochromocytoma was stated by the finding of elevated vanilmandelic acid levels in 24 h urine samples, two bilateral supraadrenal masses and tumoral hepatic mass in the tomographic abdominal study. Similarly, there were five cold thyroid nodules which demonstrated to correspond to a medullar thyroid carcinoma when the histopathologic study was done. Control of the arterial pressure levels was possible by the administration of prazosin (12 mg/day) and labetalol (600 mg/day) in the preoperative period, which was followed by subtotal bilateral adrenalectomy and total thyroidectomy.

* Médico Cirujano. Profesional en entrenamiento. Centro de Medicina Experimental IVIC - Caracas.

** Internista. Adjunto al Servicio de Medicina II. Hospital Miguel Pérez Carreño - Caracas.

*** Médico Anatomopatólogo. Adjunto al Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Miguel Pérez Carreño - Caracas.

dectomy. In the postoperative evolution the patient had several masive upper gastrointestinal bleeding episodes wich were due to multiple gastrointestinal ulcers, that required total gastrectomy in order to control bleeding. A literature review is presented with particular reference to diagnostic procedures and management of malignant pheochromocytoma.

INTRODUCCION

El síndrome de AEM II-A, inicialmente descrito por Sipple en 1961, consiste en la coexistencia de feocromocitoma, carcinoma medular de tiroides y en el 50% de los casos hiperplasia paratiroidea.^{1,2} En esta afección el feocromocitoma se presenta frecuentemente en forma bilateral y ocasionalmente en forma extraadrenal;^{3,4} la forma maligna se ha descrito en el 10% de los casos.⁵ El carcinoma medular de tiroides generalmente es de origen multifocal.⁴ Al igual que otras neoplasias endocrinas múltiples, este síndrome se hereda en forma autosómica dominante y se ha sugerido que es el resultado de un desarrollo anómalo de la cresta neuroectodérmica, en el que células del sistema APUD se vuelven neoplásicas produciendo cantidades excesivas de hormonas en respuesta a un defecto genético específico.^{4,6-8} A continuación, se presenta el caso de un paciente portador de este síndrome, con una evolución clínica casi fatal debido a lo avanzado de la enfermedad para el momento de realizar el diagnóstico.

PRESENTACION DEL CASO

Paciente masculino de 25 años de edad, natural de San Cristóbal, Estado Táchira, procedente de Caracas, casado, ocupación mesonero, asintomático hasta septiembre de 1989 cuando comienza a presentar episodios de palpitaciones, cefalea, diaforesis, palidez, intolerancia al calor, nerviosismo y mareo, de horas a días de duración. Concomitantemente refiere pérdida de peso de 17 kg en un mes y medio, debilidad, diarrea, hiporexia, náuseas y vómitos alimentarios en varias oportunidades. A principios del mes de diciembre de 1989 presentó episodio de dolor abdominal difuso de tipo cólico, motivo por el cual consulta el Servicio de Emergencia del Hospital Miguel Pérez Carreño, donde se le indica tratamiento con propanolol 40 mg/día. En vista de no observar mejoría consulta nuevamente a dicho centro donde se decide su ingreso.

- 1.- **Antecedentes:** Crisis hipertensiva en 1986 tratada con medicación que no precisa. Madre nefrópata, muerta a los 28 años por accidente cerebrovascular hemorrágico. Abuela paterna hipertensa.
- 2.- **Hábitos:** Tabáquicos y alcohólicos acentuados, drogas ilícitas (marihuana y cocaína).
- 3.- **Examen funcional:** Visión borrosa, epistaxis ocasionales y temblor fino en ambas manos con enfermedad actual.
- 4.- **Examen físico al Ingreso:** Paciente de hábito asténico, en regulares condiciones generales. Signos vitales: TA: 180/120 mm Hg. Fc: 124 lat/min. Fr: 20 resp/min. Temp. Oral: 37 °C. Peso: 49,500 kg. Talla: 1,73 m. Piel: palidez mucocutánea moderada. O.R.L.: sin alteraciones. Ojos: al fondo de ojo se aprecia espasmo arteriolar difuso con relación A/V: 1:4 en ambos ojos. Cuello: se aprecia aumento de volumen en cara anterior del cuello, que a la palpación corresponde a la glándula tiroides aumentada de volumen, en la que se evidencia un nódulo localizado en lóbulo derecho, de 3 x 2 cm, de forma ovoidea, de superficie lisa, consistencia dura, no doloroso y no adherido a planos superficiales ni profundos y un nódulo de 1,5 x 1 cm, localizado en lóbulo izquierdo, con las mismas características descritas. No se evidencian adenomegalias cervicales. Pulmonar: sin alteraciones. Cardiovascular: Apex visible y palpable en 5 y 6 Ell, a 3 cm por fuera de LMC, de área y amplitud aumentada y carácter sostenido. R1 único, sístole silente, R2 aumentado de intensidad en foco aórtico, diástole silente, R4 izquierdo. Abdomen: plano, blando y no doloroso a la palpación, no se evidencian visceromegalias. Extremidades y neurológico: dentro de límites normales.
- 5.- **Exámenes de laboratorio:** Hb: 9,70 gr/dl. Hcto: 32%. Leucocitos: 10.200/mm. Seg: 54%. Linf: 29%. Eos: 17%. Plaquetas 286.000/mm. VSG: 1 h:53/2h: 88/1K: 48,5. Glicemia: 128 mg/dl. Urea: 61,90 mg/dl. Creat: 1,0 mg/dl. LDH: 248 U/lt (VN: 89-221 U/lt). AST: 36 U. ALT: 66 U. Bilirrubina Total: 0,53 mg/dl. BI: 0,42 mg/dl. BD: 0,11 mg/dl. Fosfatasa Alcalina: 84 U/lt (VN: 37-147 U/lt). Na: 140 meq/lt. K: 4,6 meq/lt. Calcio: 10,5 mg/dl (Calcio ionizado: 7,01 mg/dl [VN: 5,16-6,3 mg/dl]). Fósforo: 2,5 mg/dl. Proteínas

totales: 8,78 mg/dl. Albúmina: 4,71 mg/dl. Globulinas: 4,07 mg/dl. RAG: 1,16. TSH: 1,0 uUI/ml (VN: 0,00-2,80 uUI/ml). T3: 101,9 ng/dl (VN: 85-185 ng/dl). T4: 8,2 ug/dl (VN: 5,5-11,5 ug/dl). Hierro Sérico: 37 ug/ml (VN: 35-140 ug/ml). PT: 12 seg (cont: 12 seg). PTT: 22 seg (cont: 28). Examen de orina: proteínas ++. Depuración de creatinina. 78,4 ml/min.

6.- Radiografía de Tórax: Se evidencia silueta cardíaca con signos de hipertrofia ventricular izquierda.

7.- Electrocardiograma: Evidencia patrón de hipertrofia ventricular izquierda.

Durante su período inicial de hospitalización, el paciente presentó varios episodios de crisis hipertensivas acompañados de palpitaciones, sudoración profusa, palidez, cefalea y epistaxis desencadenados por movimientos y cambios de posición, alcanzando cifras de tensión arterial diastólica entre 130 y 140 mm Hg.

Se inicia tratamiento con labetalol y prazosin lográndose el control de la cifras tensionales diastólicas que se mantuvieron entre 110 y 120 mm Hg, administrando dosis de 600 mg/día y 12 mg/día respectivamente. Sin embargo el paciente continuó presentando episodios de crisis hipertensivas como las descritos anteriormente.

Se realiza cuantificación de ácido vanil-mandélico en orina de 24 horas obteniéndose valores de 66 ug/24 h (VN: 2,7-14,1 ug/24 h).

1.- Ecosonograma abdominal: Se aprecia masa a nivel de polo superior de riñón derecho, ecográficamente sólida, de 10,2 x 7,4 cm y vesícula biliar con 2 cálculos en su interior.

2.- TAC de abdomen: Tumoración localizada por delante del polo superior del riñón derecho que produce compresión y dilatación del uréter derecho. Las estructuras paraaórticas impresionan formando un plastrón ganglionar. Se aprecian dos imágenes hipodensas en hígado.

3.- Gammagrama tiroideo (I-131 y Tc-99): Se aprecian cinco nódulos hipocaptantes en el lóbulo derecho y dos similares en el lóbulo izquierdo.

4.- Ecosonograma de cuello: Evidencia que las masas tiroideas anteriormente señaladas son sólidas con calcificaciones en su interior.

Ante los hallazgos antes mencionados se establecen las impresiones diagnósticas de:

1.- Feocromocitoma.

2.- Neoplasia de glándula tiroides (probablemente carcinoma medular).

3.- Hipercalcemia posiblemente secundaria a hiperplasia paratiroidea, todo lo anterior comprendido en el contexto de un síndrome de adenomatosis endocrina múltiple tipo II-A.

Se planifica intervención quirúrgica para la resección del feocromocitoma, previa a la cual se cumplió un período de preparación preoperatoria en la Unidad de Terapia Intensiva 24 horas antes de la intervención. Para ello se monitorizó al paciente con una línea arterial, catéter para medición de presión en cuña de arteria pulmonar y medidor de gasto cardíaco. Igualmente se optimizó su estado de hidratación y se estabilizaron la presión arterial media y la resistencia periférica total, utilizando para este fin una infusión continua con nitroprusiato.

El día 22/01/90 bajo anestesia general inhalatoria con óxido nitroso y enflurano, se practica laparotomía exploradora constatándose la presencia de un tumor suprarrenal derecho de aproximadamente 10 x 12 cm, un nódulo hepático localizado en el lóbulo izquierdo de 4 x 3 cm y múltiples adenopatías preaórticas, procediéndose a la exéresis del tumor, y biopsias de ganglios preaórticos sin encontrarse anomalías en el resto de la cavidad abdominal. Durante el acto quirúrgico se produjeron cambios acentuados de la tensión arterial, con tres picos importantes desencadenados por la movilización del tumor y un descenso abrupto al completar la ligadura de las venas procedentes del mismo. El estudio histopatológico de la pieza operatoria reportó: tumor de la glándula suprarrenal de 12 x 8 x 3,5 cm, que corresponde a feocromocitoma con infiltración focal de la cápsula, sin extensión vascular (ver Figura N° 1); el estudio de los ganglios demostró hiperplasia sinusoidal reactiva.

La evolución del paciente en el postoperatorio inmediato fue satisfactoria, sin embargo 5 días después de la intervención comenzó a presentar nuevamente episodios de palpitaciones, cefalea, sudoración, epistaxis y palidez asociados a elevación de las cifras tensionales. Se realizó nueva cuantificación de ácido vanil-mandélico en orina de

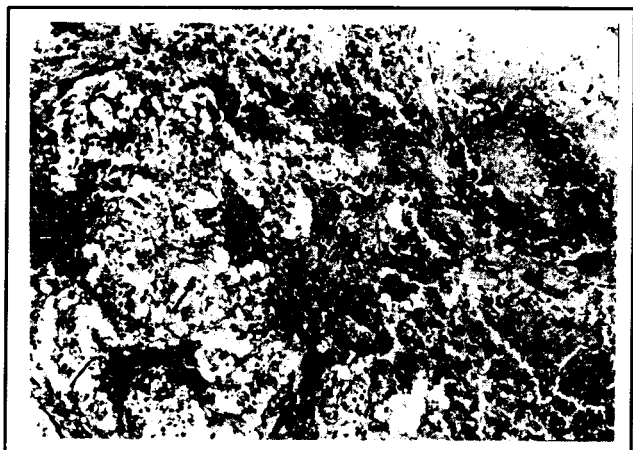


Figura Nº 1: (Aumento 10 x 10). Feocromocitoma de glándula suprarrenal derecha. Se observa el tejido tumoral formado por células poligonales de citoplasma abundante, con cromatina en grumos (algunas binucleadas) y macrocariosis evidente. Hacia la parte superior derecha se aprecia zona extensa de hemorragia y necrosis.

24 horas que reportó cifras de 22,04 micro g/24 h (VN: 2,7-14,1 micro g/24 h), y nuevo ecosonograma y TAC que evidenciaron la presencia de una masa prerrenal izquierda, sólida, de 3 x 4 cm, por lo que se infiere la existencia de un tumor residual a ese nivel. Igualmente se observó la presencia de una masa a nivel de lóbulo hepático izquierdo, de radiodensidad menor al parénquima hepático de 3 x 4 cm que podría corresponder a una metástasis.

El día 21/02/90 se realiza nueva laparotomía exploradora, constatándose en esa oportunidad la presencia de tres masas tumorales suprarrenales izquierdas y una masa a nivel de la cara anterior del lóbulo hepático izquierdo. Se realiza la exéresis de las mismas y colecistectomía. En el estudio anatomopatológico se describen tres formaciones nodulares: dos de ellas ovoides, de 7 x 4 cm, y una redondeada de 4 cm de diámetro que corresponden a feocromocitomas de glándula suprarrenal derecha. Igualmente se realizó el estudio de un nódulo hepático de aproximadamente 1,5 cm de diámetro que correspondía a metástasis hepática de feocromocitoma (ver Figura Nº 2).

La evolución del paciente en el postoperatorio inmediato y mediano fue satisfactoria, remitiendo la sintomatología asociada a hipersecreción adrenérgica, y no requiriendo el uso de agentes antihipertensivos ni terapia sustitutiva con corticosteroides.



Figura Nº 2: (Aumento 10 x 10). Feocromocitoma metastásico en hígado. Hacia la parte izquierda se aprecia la metástasis del feocromocitoma comprimiendo el tejido hepático adyacente. Se observa el aspecto típico de las células tumorales, formando estructuras pseudodolobulares con disposición perivascular.

El día 19/03/90 se practica tiroidectomía total y biopsia de ganglios cervicales. En el estudio histopatológico se evidenció un nódulo de 2 cm de diámetro localizado en el lóbulo derecho que correspondía a carcinoma medular de tiroides (ver Figura Nº 3); el estudio de los ganglios linfáticos reportó linfadenitis reactiva.

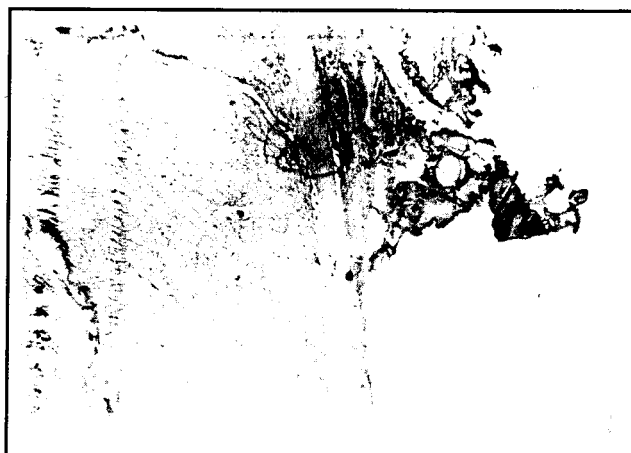


Figura Nº 3: (Aumento 2,5 x 10). Carcinoma medular de tiroides. Hacia el lado derecho se aprecia tejido tiroideo normal (foliculos de tamaño y contenido coloide normales). Limitándolo, hacia el lado izquierdo, se observa zona de estroma de contenido amiloide y tejido tumoral con disposición compacta, formado por masas y cordones de células redondas y poliédricas, de citoplasma granular eosinofílico.

Posteriormente a esta intervención, el paciente evoluciona favorablemente, por lo que egresa siguiéndose control por consulta externa.

En abril del mismo año, reingresa por presentar un cuadro severo de hemorragia digestiva superior, evidenciándose al estudio endoscópico múltiples úlceras esófago-gastroduodenales. El cuadro no cedió al tratamiento médico, por lo que se decide realizar una intervención quirúrgica para el control de la hemorragia. El día 17/04/90 se practica laparotomía supraumbilical media realizándose gastrectomía total y esófago-yeyuno anastomosis con reservorio a partir de tres asas de yeyuno. Igualmente se toma muestra de sangre para cuantificar niveles de gastrina con el fin de descartar la posibilidad de un gastrinoma asociado (resultados no disponibles por fallas en el procesamiento de la muestra). El estudio anatomopatológico reportó la presencia de dos úlceras esofágicas de 1,5 y 1,8 cm de diámetro y dos localizadas en fundus gástrico de 1,9 y 1,8 cm de diámetro.

En el postoperatorio el paciente evoluciona tópidamente presentando pérdida de peso importante y signos francos de caquexia. Sin embargo, en vista de observar mejoría parcial, el paciente egresa para su control por consulta externa perdiéndose de la misma.

DISCUSION

Se presentó un caso del raro síndrome neoplásico de AEM II-A, en el que se diagnosticó un feocromocitoma bilateral maligno, que se acompañó además de un cuadro de hemorragia digestiva superior por múltiples lesiones ulcerosas esófago-gastroduodenales.

Se ha definido como feocromocitoma maligno a aquel que histológicamente presenta invasión de lechos vasculares y cursa con metástasis a órganos que habitualmente no albergan tejido cromafín.^{9,10} En el caso expuesto se evidenció una metástasis del tumor primario localizada en el hígado. La incidencia del feocromocitoma maligno es extremadamente baja (1/10.000.000 personas por año). A su vez 2,8 a 14,5% de los casos de feocromocitoma muestran evidencias de malignidad, siendo los sitios más frecuentes de metástasis los ganglios linfáticos, los huesos y el pulmón.^{9,10} En relación al síndrome de AEM II-A, Van Heerden y col. reportan una incidencia de 10% de feocromocitomas malignos.⁵

Igualmente, la ocurrencia bilateral de feocromocitoma es poco frecuente, constituyendo alrededor del 10% de los casos de esta neoplasia y generalmente se asocia a otros tumores endocrinos, neurofibromatosis o enfermedad de Von Hippel-Lindau, aunque se han reportado casos esporádicos.^{3,11}

El otro elemento señalado por Sipple en su descripción original del AEM II-A, es la hiperplasia o carcinoma de células C de la glándula tiroidea (carcinoma medular de tiroides),^{2,4,9,12} que igualmente constituye una afección poco frecuente representando sólo del 2 a 9% de las neoplasias tiroideas.^{6,13}

Finalmente, la hiperplasia paratiroidea presente en el 50% de los casos,^{2,4,9,12} permite distinguir este síndrome de la adenomatosis endocrina múltiple tipo II-B (AEM II-B), descrita por Williams y Pollock en 1966.¹⁴ Esta última se caracteriza por la presencia de carcinoma medular de tiroides (100% de los casos), feocromocitoma (50%), hábito marfanoides (100%), ganglioneuromatosis intestinal (100%), neuromas mucosos (100%), nervios corneales engrosados (100%) y en raras oportunidades hiperplasia paratiroidea.^{12,14} Sin embargo, aún cuando la mayoría de los autores coinciden en que el AEM II-A y el AEM II-B son entidades nosológicas distintas, Talpos y col. han sugerido que se trata de una sola enfermedad con expresión fenotípica variable, al encontrar un grupo de pacientes en el que concurrían características clínicas de ambos síndromes, y presentaban un cariotipo similar en el que se evidenciaba una delección parcial del brazo corto del cromosoma 20.¹⁴ Igualmente, Maton y col, señalan que en un número creciente de pacientes con los síndromes de neoplasia endocrina múltiple, han aparecido elementos que habitualmente no pertenecen a los respectivos síndromes; estos autores reportan el caso de un paciente con el diagnóstico de AEM II-A, quien en una forma similar al paciente presentado en esta discusión, desarrolló múltiples úlceras del tracto gastrointestinal, demostrándose posteriormente que eran debidas a la coexistencia de un síndrome de Zollinger-Ellison.¹⁵ Esta entidad es característica del MEN I que cursa además con adenomas de tiroides, paratiroides, hipófisis, corteza suprarrenal e islotes pancreáticos.^{2,4,15} Igualmente, pacientes seguidos durante varios años con el diagnóstico de MEN I desarrollaron posteriormente feocromocitomas.¹⁵ Además de la co-

existencia de tumores pancreáticos productores de gastrina, se han sugerido otros mecanismos para explicar la hipergastrinemia en pacientes con feocromocitomas. En este sentido se ha planteado un posible efecto facilitador mediado por catecolaminas que estimularía la secreción de gastrina. Igualmente se ha demostrado que la infusión de calcitonina es capaz de disminuir las concentraciones plasmáticas de gastrina, lo que podría explicar los bajos niveles de esta hormona encontrados en pacientes con carcinoma medular de tiroides.¹⁴ Del mismo modo se han demostrado incrementos en los niveles de gastrina en pacientes con carcinoma medular de tiroides a quienes se les ha practicado tiroidectomía total;¹⁴ este hecho, junto con la presencia de niveles elevados de catecolaminas debidos a la presencia de tumor residual, podría explicar en parte el estado de hipersecreción gástrica que facilitó la formación de úlceras esófago-gastroduodenales en el paciente presentado en esta discusión.

Desde el punto de vista genético, el MEN II es una enfermedad con herencia autosómica dominante con alta penetrancia, en la que los portadores del gen tienen un alto riesgo de padecer carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma o ambos.⁷ Numerosos estudios han demostrado la existencia de asociaciones entre el AEM II-A y alteraciones específicas a nivel de los cromosomas 1, 10, 20 y 22.¹⁶ Sin embargo hay evidencias que indican que la mutación del gen directamente determinante de la aparición de la enfermedad se encuentra localizada a nivel de la región pericentroméricas del cromosoma 10.¹⁷⁻²¹ Estos hallazgos constituyen la base para la utilización de marcadores de ADN en la detección de individuos portadores del gen en fases presintomáticas de la enfermedad.^{18,22} Esto permitiría efectuar asesoría genética adecuada en las familias afectadas,^{7,23} así como el diagnóstico y tratamiento precoces de la enfermedad, lo que ha demostrado ser útil para la prevención de metástasis de carcinoma medular de tiroides y para disminuir la morbilidad y mortalidad asociadas al feocromocitoma.²⁴ Actualmente la sensibilidad del análisis genético es de un 97% y puede incrementarse al 99% si se combina su uso con la prueba de estimulación con pentagastina para la detección de hiperplasia de células C.²⁵ La penetrancia de esta anomalía genética es incompleta desde el punto de vista clínico, demostrándose ausencia de manifestaciones clínicas en

41% de los portadores del gen a la edad de 70 años. Por otra parte, si se consideran los hallazgos de laboratorio, la medición de niveles plasmáticos de calcitonina para evidenciar precozmente la hiperplasia o tumor de células C o la medición de catecolaminas plasmáticas o urinarias para detectar la presencia de feocromocitoma, la penetrancia aumenta a un 93% a la edad de 31 años.⁸ Con respecto a la posible asociación de esta enfermedad con antígenos del sistema mayor de histocompatibilidad, recientemente se descartó la existencia de vínculos entre los loci para AEM II-A y HLA.^{12,26} Sin embargo se ha demostrado un posible vínculo entre la ocurrencia de carcinoma medular de tiroides no asociado a AEM II y la presencia de HLA-Dr2.²⁷ Otra alteración genética asociada a esta enfermedad ha sido detectada a nivel del cromosoma 1 en el que se han evidenciado deleciones parciales de uno o múltiples loci, lo cual sugiere que la pérdida o inactivación de un gen supresor localizado a ese nivel, podría ser permisiva para la aparición o desarrollo del tumor.²⁸ Finalmente, Van Dyke y col. utilizando estudios cromosómicos de alta resolución han reportado una deleción menor en el brazo corto del cromosoma 20 similar en pacientes con AEM II-A y AEM II-B,²⁹ lo cual, como se señaló anteriormente, constituiría uno de los hallazgos que trata de respaldar el concepto unitario de la AEM como una entidad única con expresión fenotípica variable.¹⁴

Es importante destacar el avance reciente en la localización de feocromocitomas metastásicos. Así, la resonancia magnética nuclear ha demostrado ser superior a la tomografía axial computarizada en la diferenciación de estas masas del tejido circundante sin necesidad de recurrir a la utilización de medios de contraste.³⁰ Igualmente la gammagrafía con metaiodo-bencil-guanidina marcada con I-131 (I-131 MIBG), ha sido útil en la detección de masas extraadrenales así como de feocromocitomas múltiples.^{11,30} Sin embargo el I-131 MIBG no es específico para feocromocitomas ya que también es captado por otros tumores de origen neuroectodérmico como el neuroblastoma, los carcinoides y el carcinoma medular de tiroides.^{11,13,31} En lo referente a este último, se ha demostrado la captación específica de ácido dimercaptosuccínico marcado con Tc-99 y de Ti-201 tanto en lesiones primarias como en lesiones metastásicas.^{13,32} Igualmente Laflamme y col. han

reportado la utilidad del gammagrama con I-131 MIBG en la localización de una metástasis medias-tinal de carcinoma medular de tiroides en un paciente con historia familiar de AEM II y carcino-ma medular de tiroides recurrente.³³ Cabe también destacar que el tejido cromafín de los feocromoci-tomas malignos, es deficiente en las enzimas dopamina-beta-hidroxilasa y feniletanolamina-N-metiltransferasa, por lo que estos tumores tienen un patrón de secreción de catecolaminas con predominio de dopamina y cantidades muy bajas de epinefrina.¹¹ La definición de estos patrones de secreción de catecolaminas, constituye por ende un procedimiento diagnóstico adicional para la detección de feocromocitomas malignos.

En forma similar, Wolf y col. establecieron una serie de imágenes ecosonográficas típicas aunque no específicas para el diagnóstico de carcinoma medular de tiroides. Se trata en general de nódulos irregularmente delimitados, hipocogénicos, con ramificaciones en forma de pseudópodos e imágenes ecogénicas de calcificaciones en su interior³⁴ como las descritas en el estudio ecosono-gráfico del paciente discutido. Igualmente, este procedimiento ha sido útil en la detección de lesio-nes ocultas en tiroides hasta de 4 mm de diáme-tro, así como en la localización de metástasis y recurrencias del tumor en pacientes tiroidectomi-zados con niveles elevados de calcitonina.³⁴ Por otra parte, Mallette y Malini han demostrado la uti-lidad de la ultrasonografía en la localización de hiperplasia o adenomas paratiroideos.³⁵

Como fue señalado anteriormente, la ocurrencia de feocromocitomas bilaterales es un hecho bastante frecuente en pacientes con AEM II-A,^{3,11} por lo que se recomienda como tratamiento quirúr-gico de elección la adrenalectomía bilateral total y terapia sustitutiva con corticoesteroides.^{5,11} Sin embargo, recientemente se reportó un caso de feocromocitoma bilateral asociado a AEM II-A en el que se realizó adrenalectomía subtotal bilateral con preservación de la corteza suprarrenal sin evidencia de recurrencia del tumor y con función adrenocortical conservada 36 meses después de la resección.⁵

En los casos de feocromocitoma maligno la resección quirúrgica completa no es factible debi-do a la presencia de metástasis en pulmón, hígado, hueso o cerebro.¹¹ En estos casos, el papel de la radioterapia local se ha limitado al tratamiento de metástasis óseas dolorosas.¹⁰ Igualmente ha

sido útil la quimioterapia combinada con ciclofos-famida, vincristina y dacarbazina así como la strep-tozocina sola o en combinación.¹¹ Así mismo, se ha intentado el uso de I-131 MIBG en dosis sufi-cientes para producir la ablación del tumor pero con resultados poco satisfactorios.^{10,11}

El tratamiento paliativo del feocromocitoma maligno tiene por finalidad reducir los efectos metabólicos del exceso de catecolaminas. Para este fin se ha intentado el bloqueo adrenérgico utilizando fenoxibenzamina, propranolol y últi-mamente con alfa-metil-l-tirosina, que es una droga que bloquea selectivamente la actividad de la enzima tirosina hidroxilasa inhibiéndose el paso inicial de la síntesis de catecolaminas.¹¹

CONCLUSIONES

Se ha expuesto un caso clínico de una entidad nosológica sumamente infrecuente, y que se pone de manifiesto en la mayoría de los casos por los efectos sistémicos de los tumores endocrinos que la definen. Es particularmente notable el efecto de la hipersecreción catecolaminérgica proveniente de los feocromocitomas que producen las típicas alteraciones metabólicas y cuadros severos de hipertensión arterial en individuos jóvenes, lo cual constituye en muchos casos la clave para sospe-char el diagnóstico. La presencia de masas tiroi-deas es otro aspecto típico que cuando se suma al cuadro anterior, permite realizar un diagnóstico clínico bastante preciso, susceptible de ser confir-mado por los procedimientos imagenológicos, bioquímicos y genéticos antes mencionados. La importancia de establecer este diagnóstico radica en la posibilidad de instaurar un tratamiento quirúr-gico temprano en los pacientes y sus familiares consanguíneos, lo que permite mejorar el pronós-tico y la sobrevida de una enfermedad que en fases tardías como el caso descrito en esta pre-sentación, tiene el ominoso pronóstico que aca-rean las neoplasias malignas.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Sipple JH: The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. *Am J Med* 1961; 31: 163-166.
- 2.- Schimke R. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Tenth Edition. Vol 1. Petersdorf RG, Adams RD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Martin JB, Wilson JD. Auckland. Interna-tional Studen Edition. 1983. 747-748.
- 3.- Reinholdt S, Pedersen KE: A case of multiple extrarenal pheochromocytomas. *Acta Med Scand* 1988; 223: 285-287.

- 4.- Loeb J: Cecil Textbook of Medicine. 18th Edition. Vol 2. Wyngaarden J, Smith L Jr. Philadelphia W.B. Saunders Company 1988. 1458-1460.
- 5.- Van Heerden JA, Sizemore GW, Carney JA, Brennan MD, Sheps SG. Bilateral subtotal adrenal resection for bilateral pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia, type IIa: A case report. *Surgery*. 1985; 98: 363-366.
- 6.- Gagel RF, Levy ML, Donovan DT, Alford BR, Wheeler T, Tschien JA: Multiple endocrine neoplasia type 2a associated with cutaneous lichen amyloidosis. *Ann Intern Med* 1989; 111: 802-806.
- 7.- Editorial. Genetic markers in multiple endocrine neoplasia type 2. *Lancet* 1988; 1(8582): 396.
- 8.- Easton DF, Ponder MA, Cummings T, Gagel RF, Hansen HH, Reichlin S, Tashjian AH Jr, Telenius-Berg M, Ponder BAJ. The clinical and screening age-at-onset distribution for the MEN-2 syndrome. *Am J Hum Genet* 1989; 44: 208-215.
- 9.- Bergland R, Harrison T, Principles of Surgery. 4th edition. Schwartz S. Singapore. International Student Edition 1985; 1520-1533.
- 10.- Siddiqui MZ, Von Eyben FE, Spanos G: High-Voltage irradiation and combination chemotherapy for malignant pheochromocytoma. *Cancer* 1988; 62: 686-690.
- 11.- Feldman JM: Diagnosis and management of pheochromocytoma. *Hosp Pract* 1989; Jan 15: 175-198.
- 12.- Zatterale A, Stabile M, Nunziata V, Di Giovanni G, Vecchione R, Ventruto V: Multiple endocrine neoplasia type 2 (Sipple's syndrome): clinical and cytogenetic analysis of a kindred. *J Med Genet* 1984; 21: 108-111.
- 13.- Ohta H, Endo K, Fujita T, Koizumi M, Konishi J, Maki A, Mori K, Ozawa K, Inoue G, Nakano Y: Sipple's syndrome with liver tumors examined by Iodine-131 MIBG and Technetium-99m(V)-DMSA. *J Nucl Med* 1988; 29: 1130-1135.
- 14.- Talpos GB, Jackson CE, Yott JB, Van Dyke DL: Phenotype mapping of the multiple endocrine neoplasia type II syndrome. *Surgery* 1983; 94: 650-654.
- 15.- Maton PN, Norton JA, Nieman LK, Doppman JL, Jensen RT: Multiple endocrine neoplasia type II with Zollinger-Ellison syndrome caused by a solitary pancreatic gastrinoma. *JAMA* 1989; 262: 535-537.
- 16.- Wurster DH, Noll WW, Devlin JT, Erbe RW, Gibson SH, Dossu J: Fragile sites on high-resolution chromosome studies in multiple endocrine neoplasia type 2A. 1988; 35: 273-277.
- 17.- Mathew CGP, Chin KS, Easton DF, Thorpe K, Carter C, Liou GI, Fong SL, Bridges CDB, Haak H, Nieuwenhuijzen AC, Schifter S, Hansen HH, Telenius H, Telenius M, Ponder BAJ. A linked genetic marker for multiple endocrine neoplasia type 2A on chromosome 10. *Nature* 1987; 328: 527-528.
- 18.- Nakamura Y, Mathew CG, Sobol H, Easton DF, Telenius H, Bragg T, Chin K, Clark J, Jones C, Lenoir GM. Linked markers flanking the gene for multiple endocrine neoplasia type 2A. *Genomics* 1989; 5: 199-203.
- 19.- Nelkin BD, Nakamura Y, White RW, De Bustros AC, Herman J, Wells SA Jr, Baylin SB. Low incidence of loss of chromosome 10 in sporadic and hereditary human medullary thyroid carcinoma. *Cancer Res* 1989; 49: 4114-4119.
- 20.- Yamamoto M, Takai S, Miki T, Motomura K, Okazaki M, Nishisho I, Tateishi H, Miyauchi A, Honjo T, Pakstis AJ. Close linkage of MEN 2A with RBP3 locus in Japanese kindreds. *Hum Genet* 1989; 82: 287-288.
- 21.- Wu JS, Carson NL, Myers S, Pakstis AJ, Kidd JR, Castiglione CM, Anderson L, Hoyle LS, Genel M, Verdy M. The genetic defect in multiple endocrine neoplasia type 2A maps next to the centromere of chromosome 10. *Am J Hum Genet* 1990; 46: 624-630.
- 22.- Neumann HP, Muller OA, Ponder BA, Mathew CG, Telenius H, Schempp W, Schuermichen C, Fredenberg N, Schollmeyer P. Early diagnosis of multiple endocrine neoplasia type IIa. *Klin-Wochenschr* 1989; 67: 951-956.
- 23.- Sobol H, Salvetti A, Bonnardel C, Lenoir GM. Screening multiple endocrine neoplasia type 2A families using DNA markers. *Lancet* 1988; 1(8575-6): 62.
- 24.- Gagel RF, Tashjian AH Jr, Cummings T, Papathanasopoulos N, Kaplan MM, De Lellis RA, Wolfe HJ, Reichlin S. The clinical outcome of prospective screening for multiple endocrine neoplasia type 2A. An 18-year experience. *N Engl J Med* 1988; 318: 478-484.
- 25.- Telenius H, Mathew CG, Nakamura Y, Easton DF, Cark J, Neumann HP, Ziegler WH, Schinzel A, Ponder BA. Application of linked DNA markers to screening families with multiple endocrine neoplasia type 2A. *Eur J Surg Oncol*. 1990; 16: 134-140.
- 26.- Guillausseau PJ, Guillausseau C, Calmettes C, Feingold N, Demenais F, Sobol H, Gony J, Hors J, Schaison G, Seret D. Endocrine polyadenomatosis of 2A type (MEN 2A). Clinical and genetic study of a family. *Ann Endocrinol Paris*; 1988; 49: 17-21.
- 27.- Wiessel M, Kainz H, Hoefer R, Mayr WR. HLA-DR and differentiated thyroid cancer. Lack of association with the nonmedullary types and possible association with the medullary type. *Cancer* 1988; 62: 2486-2488.
- 28.- Yang KP, Nguyen CV, Castillo SG, Samaan NA. Deletion, mapping on the distal third region of chromosome 1p in multiple endocrine neoplasia type IIa. *Anticancer Res* 1990; 10: 527-533.
- 29.- Van Dyke DL, Jackson CE, Babu VR. Multiple endocrine neoplasia type (MEN-2): an autosomal dominant syndrome with a possible chromosome 20 deletion. *Am J Hum Genet* 1981; 33: 69 A.
- 30.- Schmedtje JF Jr, Sax S, Pool JL, Goldfarb RA, Nelson EB. Localization of ectopic pheochromocytomas by magnetic resonance imaging. *Am J Med* 1987; 83: 770-776.
- 31.- Keeling CA, Basso LV. Iodine-131 MIBG uptake in metastatic medullary carcinoma of the thyroid. A patient treated with somatostatin. *Clin Nucl Med* 1988; 13: 260-263.
- 32.- Yobbagy JJ, Levatter R, Sisson JC, Shulkin BL, Polley T. Scintigraphic portrayal of the syndrome of multiple endocrine neoplasia type-2B. *Clin Nucl Med* 1988; 13: 433-437.
- 33.- Laflamme L, Taillefer R, Duranceau A, Verdy M, Schurch W. Medullary thyroid carcinoma: localization of a mediastinal metastasis with I-131 MIBG. *Clin Nucl Med* 1988; 13: 577-579.
- 34.- Schwerk WB, Grun R, Wahl R. Ultrasound diagnosis of C-cell carcinoma of the thyroid. *Cancer* 1985; 55: 624-630.
- 35.- Mallette LE, Malini S. The role of parathyroid ultrasonography in the management of primary hyperparathyroidism. *Am J Med Sci* 1989; 298: 51-58.