GINECOLOGÍA
Y OBSTETRICIA
DE MÉXICO

Contenido

Vol. 70, Julio 2002

313 **EDITORIAL**

314 **CARTAS AL EDITOR**

320 **ARTÍCULOS ORIGINALES**

Influencia de los factores socioculturales en la morbilidad y/o mortalidad materna y perinatal de adolescentes atendidas en tres estados de la República Mexicana

Dr. Julio César León Carmona, M. en C. Luis Alfredo Ignacio Hernández Alvarez, T.S. Ma. Adriana Cecilia Hernández Hernández

El objetivo fue comparar el grado de asociación de los factores socioculturales relacionados con la morbilidad y/o mortalidad materna y perinatal de la adolescente, mediante un estudio de casos y controles, pareado, de base institucional con 442 adolescentes. Los resultados muestran una asociación entre los factores socioculturales y la presencia de morbilidad y/o mortalidad materna y perinatal en las adolescentes estudiadas. El embarazo deseado, la información reproductiva y la fecundidad acumulada ideal son factores de protección para la morbilidad y/o mortalidad materna y perinatal, independientemente del sustrato biológico.

328 **Síndrome HELLP ¿evidencias de una posible respuesta inflamatoria sistémica en la preeclampsia?**

Dra. Luz Ma. Adriana Balderas-Peña, M. en C. José Luis Canales-Muñoz, Dr. José Angulo-Vázquez, Dr. Roberto Anaya-Prado, Dr. Alejandro González Ojeda

Se realizó un estudio transversal para analizar las características clínicas y bioquímicas de las pacientes con diagnóstico de síndrome HELLP hospitalizadas en la Unidad de Cuidados Intensivos de un Hospital de Ginecoobstetricia, así como los resultados anormales de tipo hematológico, hepático y renal. Se observó mayor deterioro de la función renal, disminución en el recuento de plaquetas, y aumento de aminotransferasas hepáticas en las mujeres con mayor número de embarazos, similares a las observadas en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica por lo que consideramos que éste puede estar involucrado en la etiopatogenia del síndrome HELLP.

338 **Prevalencia y factores de riesgo asociados a parasitosis intestinal en mujeres embarazadas y su relación con el peso del niño al nacer**

Dr. Roberto Rodríguez-García, Dr. Leoncio Miguel Rodríguez-Guzmán, Q.F.B. María Isabel Sánchez-Maldonado, Dr. Alejandro Gómez-Delgado, Dr. Roberto Rivera-Cedillo

Se realizó un estudio transversal analítico para determinar la prevalencia y factores de riesgo asociados a parasitosis intestinal en mujeres embarazadas y su relación con el peso del niño al nacer. La prevalencia de parasitosis intestinal en mujeres embarazadas es elevada tomando en cuenta su estado fisiológico. Es necesario por lo tanto modificar algunas medidas preventivas de información y educación y otorgar tratamiento específico antes del embarazo para aumentar los indicadores de salud en mujeres embarazadas. Los recién nacidos de madres con parasitosis intestinal tienen mayor probabilidad de tener peso menor a lo esperado.

344 **Polimorfismo en el codón 72 del gen p53 y riesgo de cáncer cérvico-uterino en México**

Angel Emilio Suárez-Rincón, María Cristina Morán-Moguel, Héctor Montoya-Fuentes, Martha Patricia Gallegos-Arreola, José Sánchez-Corona

Se realizó un estudio de casos y controles con el objetivo de determinar si el polimorfismo en el codón 72 del gen p53 representa un factor de riesgo para cáncer cérvico uterino en nuestra población. Se concluye que en nuestra población, como en otros países, la homocigocidad para Arginina en el codón 72 del gen p53 no es un factor de riesgo para cáncer cérvico uterino.

349 **Primera revisión del Consenso Nacional sobre Tratamiento del Cáncer Mamario**

En septiembre de 1994 se realizó en Colima el Primer Consenso sobre Diagnóstico y Tratamiento de Cáncer Mamario. Los resultados de esta reunión de expertos fueron ampliamente difundidos y han servido como guía para quienes atienden a las pacientes con cáncer mamario, para médicos generales y de otras especialidades e incluso para las enfermas mismas. Se presentan las conclusiones de la primera revisión del consenso, realizada en verano del año 2000.

361 **INSTRUCCIONES PARA AUTORES**

Uniform Requirements for Manuscripts

Submited to Biomedical Journals

GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Contents

Vol. 70, July 2002

313 EDITORIAL

314 LETTERS TO EDITORS

320 ORIGINAL ARTICLES

Influence of sociocultural factors in maternal and perinatal morbidity and/or mortality in teen-agers in three states of Mexico

Dr. Julio César León Carmona, M. en C. Luis Alfredo Ignacio Hernández Alvarez, T.S. Ma. Adriana Cecilia Hernández Hernández

The present study was aimed on comparing the degree of association between social-cultural factors and maternal or perinatal morbidity and/or mortality of the adolescent. A paired case-control study was designed with 442 adolescent in puerperal immediate stage. Results show an association between the social-cultural factors and the presence of maternal or perinatal morbidity and/or mortality in the studied adolescents. Desired pregnancy, appropriate reproductive information and ideal cumulated fertility are protection factors to maternal or perinatal morbidity and/or mortality.

328 **HELLP Syndrome ¿Evidence of a pre-eclamptic sistemic inflammatory response?**

Dra. Luz Ma. Adriana Balderas-Peña, M. en C. José Luis Canales-Muñoz, Dr. José Angulo-Vázquez, Dr. Roberto Anaya-Prado, Dr. Alejandro González Ojeda

To analyze patients with HELLP syndrome in ICU's (Intensive Care Unit) of a Gynecology and Obstetric Hospital, relating the abnormal hematological, hepatic and renal results with the obstetric case history and the clinical complications a transversal study was performed. We found an important renal damage, low platelets, high liver enzymes in women with two or more pregnancies. Then we propose there are similarities between HELLP syndrome and Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) because they could have the same pathophysiology.

338 **Prevalence and risk factors associated to intestinal parasitosis in pregnant women and relationship with newborn body weight**

Dr. Roberto Rodríguez-García, Dr. Leoncio Miguel Rodríguez-Guzmán, Q.F.B. María Isabel Sánchez-Maldonado, Dr. Alejandro Gómez-Delgado, Dr. Roberto Rivera-Cedillo

To determine the prevalence and the risk factors associated with intestinal parasitosis in pregnant women and the relation with the newborns a transversal analytical study was performed. The prevalence of intestinal parasitosis in pregnant women is high due to their physiological state. It is necessary to modify some preventive measures of information, education and to give specific treatment before the pregnancy in order to increase some of the pregnant women's health indicators. The newborn of mothers with intestinal parasitosis have a greater probability of being born with less weight than expected.

344 **Polymorphism at codon 72 in p53 gene and risk of cervical cancer in Mexico**

Angel Emilio Suárez-Rincón, María Cristina Morán-Moguel, Héctor Montoya-Fuentes, Martha Patricia Gallegos-Arreola, José Sánchez-Corona

To determine whether the p53 codon 72 polymorphism represents a risk factor to cervical cancer in our population, a case-controls study was performed. We conclude than in our population, as other worlwide countries, the homozygous for arginine at codon 72 of the p53 gene is not a risk factor to cervical cancer.

349 **First Review of the First Consensus on Diagnoses and Treatment of Breast Cancer**

On September 1994 the First Consensus on Diagnoses and Treatment of Breast Cancer was organized in Colima City. Results of this experts consensus was widely spread and have been used as guidelines for physicians devoted to treatment of breast cancer patients, general physicians and even to patients. These are conclusions of the first review of the consensus, Summer of 2000.

361 INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Uniform Requirements for Manuscripts

Submited to Biomedical Journals

GINECOLOGÍA
Y OBSTETRICIA
DE MÉXICO

Editorial

■ LAS NORMAS DE VANCOUVER

El International Committee of Medical Journal Editors (Grupo de Vancouver) ha publicado la actualización de los Requisitos uniformes para el envío de manuscritos a las revistas biomédicas ("normas de Vancouver").

En su camino hacia la búsqueda de ser la mejor revista de la especialidad que se publique en español, Ginecología y Obstetricia de México presentó en el mes de enero la versión en español de las normas de Vancouver. De febrero a junio se han venido publicando las instrucciones para los autores, en donde se han aplicado y en su caso, adaptado a las características de nuestra revista lineamientos estipulados por el Comité Internacional.

En este mes correspondería incluir nuevamente el texto completo de las normas de Vancouver en español; sin embargo, dado que hay una actualización efectuada en el mes de octubre de 2001 y con el ánimo de brindar a nuestros autores y lectores las versiones más actualizadas, los editores hemos decidido, por excepción, publicar la versión en inglés y para el mes de enero de 2003 aparecerá la traducción avalada por la World Association of Medical Editors (WAME).

Nuevamente nuestra expectativa es que este instrumento sea de gran ayuda para motivar a nuestros lectores a enviar sus trabajos para publicación en Ginecología y Obstetricia de México y continuar con nosotros en este esfuerzo conjunto de lograr la más alta calidad de nuestra revista.

Dr. Carlos Fernández del Castillo
Dr. Jorge Delgado Urdapilleta
Dr. Ernesto Castelazo Morales
Editores

GINECOLOGÍA
Y OBSTETRICIA
DE MÉXICO

Carta al editor

México, D.F. a 24 de mayo del 2002.

Dr. Carlos Fernández del Castillo.
Editor de la Revista de Ginecología y Obstetricia de México.

Estimado Dr. Fernández del Castillo:

Como es de su conocimiento, en el año de 1994 un grupo de oncólogos del país nos reunimos en la ciudad de Colima, con la finalidad de realizar un consenso sobre el diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario en nuestro país, y como resultado de esta reunión se elaboró un documento que se denominó "Consenso Nacional Sobre el Tratamiento del Cáncer Mamario", al cual se le dio difusión y ha tenido una buena aceptación dentro del gremio médico, a finales de 1998 el mismo grupo se volvió a reunir nuevamente en la ciudad de Colima con la finalidad de realizar la primera revisión de este consenso, la cual terminó de actualizarse en el verano del 2000.

Considerando que es un importante documento que será de gran utilidad para el gremio médico mexicano, lo ponemos a su consideración como editor de la Revista de Ginecología y Obstetricia de México para su publicación en la misma, cediéndole los derechos de autoría.

Atentamente
Coordinadores del Consejo

Dr. Francisco Sandoval Guerrero

Dr. Jesús Cárdenas Sánchez

GINECOLOGIA
Y OBSTETRICIA
DE MÉXICO

Carta al editor

México, D. F., a 22 de junio de 2002

Dr. Carlos Fernández del Castillo
Editor

Ginecología y Obstetricia de México
New York No. 38
Col. Nápoles
Deleg. Benito Juárez
03810 México, D.F.

Estimado Editor:

Por este medio me permito informar a Usted atentamente que el Instituto Nacional de Salud Pública / Escuela de Salud Pública de México llevan a cabo los Programas de Posgrado en el Área de la Salud, 2002 - 2003, estos comprenden el Doctorado en Ciencias y diversas maestrías, así como la especialidad de Enfermería en Salud Pública.

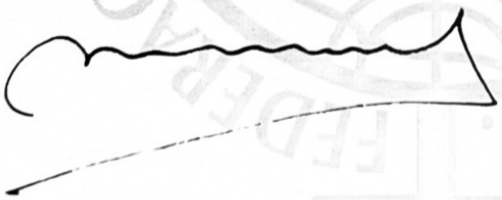
Los programas de posgrado ofrecen diversos niveles de complejidad que permiten la actualización de los profesionales de la salud pública en México y América Latina, así como su aproximación a conocimientos de vanguardia.

Por lo anterior, solicitamos su apoyo para difundir dichos programas a través de su prestigiada revista, lo que permitirá que sus lectores y otros profesionales de la salud conozcan oportunamente sus contenidos y puedan beneficiarse de estos programas.

Si Usted acepta nuestra solicitud, agradeceré sinceramente incluirlo en los próximos números de su revista (anexo) y comunicarme el número en el que será publicado.

Sin otro particular por el momento, aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.

Atentamente



Dra. Gladys Faba Beaumont
Directora Adjunta
Centro de Información para Decisiones en Salud

c.c.p. Dr. Jaime Sepúlveda Amor. Director General del INSP.- Presente
Dr. José Luis Valdespino. Secretario Académico del INSP.- Presente

7º Cerrada de Fray Pedro de Gante No. 50
Col. Sección XVI
Deleg. Tlalpan
14000, México D. F.

Ginecología y Obstetricia de México

Carta al editor

Unidad de Investigación en Enfermedades Oncológicas
Área Epidemiología Oncológica.
México, D. F., a 17 de mayo de 2002

Dr. Carlos Fernández del Castillo,
Revista de Ginecología y Obstetricia de México
Editor

Estimado Doctor:

Con todo respeto me dirijo a usted, para hacer manifiesta mi sorpresa e inconformidad al enterarme de la publicación del artículo titulado: "Infección por virus de papiloma humano de alto y bajo riesgo en mujeres con NIC. Características Diferenciales", en el volumen correspondiente al mes de enero del presente año, debido a que se trata de un plagio de otro manuscrito que elaboré y envié al Comité Editorial de otra revista.

El artículo al que hago referencia fue revisado por los respectivos coautores con el fin de recabar sus observaciones y considerarlas en el escrito final, así como solicitar su aprobación en un escrito firmado. Una vez concluido este procedimiento el manuscrito fue enviado en primer término a la Revista del Instituto Nacional de Salud Pública, pero al encontrar desacuerdos importantes con uno de los revisores, decidí enviarlo al comité de evaluación de la Revista de Investigación Clínica, en donde se me informó de su reciente aceptación para publicarse.

Debo manifestar que la autoría intelectual y ejecutiva del trabajo estuvo totalmente bajo mi responsabilidad, que los resultados constituyen parte de la Tesis de Maestría de un alumno del programa de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México, el cual se encuentra registrado con el número 17-98-HO otorgado por el Comité de Investigación; el contenido, desde la identificación del problema en estudio, hasta el logro del escrito final, así como el enlace de las colaboraciones que fueron necesarias y la obtención del financiamiento institucional requerido para llevar a buen fin el estudio, también estuvieron bajo mi responsabilidad.

Consta en mi poder, además de los documentos probatorios que avalan lo anteriormente dicho, toda la información documental del trabajo, incluyendo cuestionarios, hojas de consentimiento informado de las pacientes, bases de datos y de análisis, borradores del manuscrito, participación de alumnos de posgrado, los cuales pongo a su disposición.

Hago responsable de la publicación no autorizada al Dr. José Luis González Sánchez, Jefe del Servicio de Colposcopia y Patología del Tracto Genital Inferior del Hospital de Ginecoobstetricia "Luis Castelazo Ayala" del Instituto Mexicano del Seguro Social, quien a pesar de estar enterado y haber avalado con su firma el documento que estaba en evaluación, decidió adjudicarse la autoría principal y someter a publicación mi trabajo de investigación en forma fraudulenta.

El acuerdo con el Dr. González Sánchez, fue la de su participación clínica proponiéndole la coautoría de la publicación, para lo cual se le proveyó de material quirúrgico para la adecuada toma de muestras (pinzas de biopsia).

Agradezco la atención que sirva prestar a este reclamo y espero que situaciones tan lamentables como ésta no se repitan nuevamente.

Para cualquier aclaración me pongo a sus órdenes en Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Hospital de Oncología, 3er. Piso, Centro Médico Siglo XXI, MSS. Tel.: 5627 6900 ext. 4400, e-mail: dulcema@servidor. unam.mx

Atentamente



Dra. Dulce Ma. Hernández Hernández
Investigador asociado
UIMEO

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Carta al editor

Sr. Dr. Carlos Fernández del Castillo S.
Editor de la Revista Ginecología y Obstetricia de México
Presente

Estimado Dr. Fernández del Castillo S:

En respuesta a su atenta comunicación fechada el día 18 de junio del presente año en la que me informa acerca de la grave reclamación que la Dra. Dulce María Hernández Hernández realizó en mi contra, por supuesto plagio y publicación fraudulenta ocurrida en la prestigiosa revista que usted dignamente preside, me permito señalar que:

A) El artículo en controversia, González Sánchez JL, Chávez Brambila J, Hernández Hernández DM, Martínez-Sánchez S, García Carranca A. Infección por virus del papiloma humano de alto y bajo riesgo en mujeres con NIC. Características diferenciales. Ginec Obstet Ginecol 2002;70- 11 (cita textual copiada puntualmente de la primera página del referido artículo), fue realizado en el Servicio de Colposcopia y Patología del Tracto Genital Inferior del Hospital de GinecoObstetricia "Dr. Luis Castelazo Ayala" bajo mi supervisión e incluyendo la participación de dos médicos (1 ginecoobstetra asignado al mismo Servicio y 1 epidemiólogo que nos refirió las pacientes desde el HGZ No. 8 del IMSS). Cabe decir que absolutamente todas las pacientes fueron atendidas y cuidadosamente seleccionadas de nuestra consulta externa posteriormente a su revisión médica, por el que suscribe Dr. José Luis González Sánchez.

B) Que la Dra. Dulce María Hernández Hernández a quien en adelante me referiré como la quejosa, se me acercó durante el mes de enero de 1998 y me planteó la posibilidad de realizar un trabajo de investigación con motivo de desarrollar una tesis de Maestría en Ciencias de la Salud por parte de la Dra. Olga Aida Martínez Elizondo, invitándome como cotutor (se anexa copia), ante lo cual gustosamente accedí por las siguientes razones:

1. Continuando mi costumbre de fomentar la docencia y la investigación, mismas que avalo a lo largo de 27 años de trabajo institucional y que comprenden la tutoría de 30 tesis de especialidad en Ginecología y Obstetricia (las últimas 18 giran en torno al tema de las lesiones cervicales e infección por el virus del papiloma humano), la impartición de múltiples cursos como profesor en foros nacionales e internacionales, presentaciones de trabajos libres en los mismos ámbitos y obtención de algunos premios y reconocimientos nacionales e internacionales, así como la publicación de 19 artículos de investigación en diferentes revistas nacionales e internacionales a partir del año de 1976 (la mayor parte de ellos han sido publicados por la Revista Mexicana de Ginecología y Obstetricia). Del total de artículos publicados, 17 de ellos han sido en referencia al tema de las lesiones cervicales e infección por el virus del papiloma humano. Dicha trayectoria me permitió recibir la calificación de Investigador Asociado D por parte de la Coordinación de Investigación Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social el día 18 de mayo de 2001.
2. Por la oportunidad que le significaba a las pacientes del Servicio que coordino el poder contar con un estudio más profundo acerca del tipo de virus que les infectaba, en virtud que dicho estudio (captura de híbridos) no se realiza en nuestro hospital, y sí en cambio en el Dpto. de Biología Molecular, Instituto de Biomédicas de la Universidad Nacional Autónoma de México, donde el Dr García Carranca se encuentra adscrito, y que a solicitud de la quejosa fue incluido en el artículo. Como es bien conocido, la utilidad de dicha prueba ha sido suficientemente demostrada en la literatura mundial, y si bien no se trata de una panacea, es un estudio complementario que en algunos casos resulta útil a pesar que en el momento actual poco incide en el manejo específico de las pacientes.
3. Porque en 2 ocasiones previas había cooperado con la quejosa en la realización de otras tesis de maestría sin haber tenido problema alguno, a pesar de que no recibí ningún crédito por mi participación.

C) Efectivamente, tal y como la quejosa señala, el manuscrito inicial posterior a la culminación del trabajo, me fue presentado y tuve la oportunidad de revisarlo y avalarlo para su envío a publicación. A partir de ahí ya no fui informado acerca del destino del mismo. Lo cual no le impidió presentar dicho trabajo en diferentes foros nacionales e inclusive en el Congreso Mundial de VPH sin tomar mi parecer, como tampoco participándome de los resultados de dichas presentaciones.

D) En virtud que la quejosa me envió los resultados de las determinaciones del VPH con fecha 16 de junio de 1999 (se adjunta copia) y a 2 años de su culminación, por insistencia personal me enteré que no existía la ansiada publicación, y en ningún momento se me informó que fue sometido a otra revista, decidí enviar el artículo a publicación a la revista que usted dignamente preside, toda vez que es importante para nuestra especialidad el aportar datos referentes a una entidad tan común y trascendente como lo es el VPH y el NIC. Cabe mencionar que en el envío del artículo a la revista me apegué puntualmente a las instrucciones a los autores y que si algún nombre no apareció en el manuscrito final fue por la razón que se limita el espacio para 5 autores. Consideré en este orden a quienes más participaron e incluí dentro de ellos a 2 autores de los 3 que la quejosa sugirió (ella incluida) (se anexa escrito). Cabe aclarar que en la sugerencia mencionada no señaló el nombre de la alumna de Maestría lo que aunado a que la alumna no volvió a nuestro Servicio durante el desarrollo del estudio, supuse que había dimitido del mismo, por lo que su nombre no apareció entre los 5 autores que elegí. Respecto a la adjudicación de la autoría principal, en ningún momento pretendí desplazaría, simplemente me fundamenté en ese mismo escrito donde no se aprecia en ningún fragmento su deseo manifiesto de aparecer como autor principal, lo que aunado a que el trabajo fue realizado en nuestro hospital -con excepción de la captura de híbridos-, utilizando los recursos materiales (mucho más que las dos pinzas de biopsia de cérvix que puntualmente señala) y humanos que en él se encuentran así como nuestra basta experiencia en el área del VPH y NIC y nuestros propios recursos, consideré tener los elementos suficientes para la asignación de los autores.

E) Finalmente, estoy convencido que alrededor de este incidente existió una falta de comunicación entre ambas partes. Al enterarme a través de usted de la forma en que la quejosa se refirió por escrito a esta situación, en primera instancia me produjo sorpresa y posteriormente, agravio hacia mi persona, ya que utilizó los términos de plagio y fraude. De mi parte, aclaro puntualmente que en ningún momento intenté ocasionar un daño a nadie ni lesionar intereses de terceros, por lo que a pesar de los fuertes calificativos que se me imputan, tengo la capacidad de considerar esta penosa situación como un mal entendido que avalo con mi trayectoria de 25 años de publicar en la Revista Mexicana de Ginecología y Obstetricia sin que haya enfrentado una situación similar. Adicionalmente, considero que la investigación que se culmina en nuestras instituciones no debe sufrir demora en su publicación sin que existan razones de peso para ello, puesto que realizar estudios de investigación en nuestro medio implica un enorme esfuerzo y un gran costo económico. La trascendencia de la misma para nuestro ejercicio profesional debe implicar su publicación expedita. Sin otro particular, quedo a sus apreciables órdenes.

ATENTAMENTE



Dr. José Luis González Sánchez
Jefe del Servicio de Colposcopia y Patología del Tracto Genital Inferior.
Hospital de Ginecoobstetricia "Dr. Luis Castelazo Ayala". IMSS.

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Influencia de los factores socioculturales en la morbilidad y/o mortalidad materna y perinatal de adolescentes atendidas en tres estados de la República Mexicana

■ Dr. Julio César León Carmona,[1] M. en C. Luis Alfredo Ignacio Hernández Alvarez,[2] T.S. Ma. Adriana Cecilia Hernández Hernández[3]

■ **RESUMEN**

Objetivo. Comparar el grado de asociación de los factores socioculturales relacionados con la morbilidad y/o mortalidad materna y perinatal de la adolescente.

Material y método. Estudio de casos y controles, pareado, de base institucional con adolescentes en etapa puerperal inmediata derechohabientes del IMSS de las delegaciones Tabasco, Tlaxcala y Veracruz Norte, que se ajustaron a los criterios de selección de la muestra, en el periodo comprendido entre junio de 1998 y febrero de 1999. Se integraron dos grupos: el de los casos, con adolescentes en puerperio inmediato afectadas (con morbilidad y/o mortalidad materna o perinatal) y el de los controles, con adolescentes en puerperio inmediato no afectadas. De cada sujeto se obtuvo información sobre los factores de riesgo biológicos y socioculturales aplicando una encuesta validada (EFRASEMA 1) y consultando su expediente clínico, cuya información se vació en una base de datos (EFRASEMA 2). Los factores de apareamiento fueron la edad, el estado nutricional, el intervalo intergenésico y la presencia de patología sistémica previa al embarazo. Se determinó la proporción de puérperas, casos y controles, con o sin factores de riesgo socioculturales estimándose el riesgo de morbilidad y/o mortalidad materna o perinatal en los sujetos expuestos (OR) y las diferencias mediante los estadísticos χ^2 de Mantel y Haenszel (intervalo de confianza con $\alpha = 0.05$ y $\beta = 0.2$) y prueba exacta de Fisher con $\alpha = 0.05$ y $\beta = 0.2$. La población estudiada se integró con 221 casos y 221 controles apareados 1: 1. Se determinaron factores sociodemográficos. La edad promedio global fue de 17.98 ± 1.39 años. El análisis inferencial mostró un OR de 0.64 (límites de confianza Cornfield al 95%: $0.40 < OR < 1.03$, $p = 0.0510600$) con relación al embarazo deseado a favor de los controles. La información reproductiva apropiada tuvo un OR de 0.34 (límites de confianza Cornfield al 95%: $0.21 < OR < 0.54$, $p = 0.0000014$). La fecundidad acumulada ideal ofreció un OR de 0.62 (límites de confianza Cornfield al 95%: $0.39 < OR < 0.98$, p 0.0298500). Los resultados muestran una asociación entre los factores socioculturales y la presencia de morbilidad y/o mortalidad materna y perinatal en las adolescentes estudiadas. El embarazo deseado, la información reproductiva y la fecundidad acumulada ideal son factores de protección para la morbilidad y/o mortalidad materna y perinatal, independientemente del sustrato biológico.

Palabras clave: morbilidad, mortalidad, embarazo, adolescente

(León Carmona JC, *et al.* Influencia de los factores socioculturales en la morbilidad y/o mortalidad materna y perinatal de adolescentes atendidas en tres estados de la República Mexicana. Ginec Obstet Mex 2002; 69: 320).

Instituto Mexicano del Seguro Social, Tlaxcala. [1]Coordinador Delegacional de Salud Reproductiva y Materno Infantil; [2]Coordinador Auxiliar de Salud Reproductiva y Materno Infantil; [3]Coordinador Delegacional de T.S. en Salud Reproductiva y Materno Infantil.

■ ABSTRACT

This study was aimed on comparing the degree of association between social-cultural factors and maternal or perinatal morbidity and/or mortality of the adolescent. A paired case-control study was designed with adolescent in puerperal immediate stage affiliated to the Mexican Institute of Social Security from Tabasco, Tlaxcala and Northern Veracruz, that were adjusted to the selection criteria of the sample, between June of 1998 and February of 1999. Two groups were integrated, cases, with adolescent in puerperal immediate stage affected (with maternal or perinatal morbidity and/or mortality) and controls, with adolescent not affected in puerperal immediate stage. Information concerned to biological and social-cultural risk factors from each subject was obtained applying a validated survey (EFRASEMA 1) and checking their clinical file, whose information was poured in a database (EFRASEMA 2). Interviewers did not know the outcome of the study, which in turn assured the blindness of the information. Once data was obtained, subjects were assigned to each group of study. Matching factors were age, nutritional status, intergenesic interval and previous pregnancy systemic pathology. Proportion of subjects, cases and controls; with or without social-cultural risk factors was determined. The risk of maternal or perinatal morbidity and/or mortality in the exposed subjects was estimated by odds ratio (OR) and the differences inferred through Mantel and Haenszel χ^2 and Fisher's exact tests (confidence intervals $\alpha = 0.05$ and $\beta = 0.2$). There was a sample of 486 subject, 44 were eliminated due to insufficient data. Studied population was integrated finally with 221 cases and 221 paired controls 1: 1. 71.950% of participants were married, 22.62% in free union, 4.98% single and 0.45% separate, average global age was 17.98 ± 1.39 years. The inferential analysis showed an OR 0.64 (Cornfield 95% confidence limits: $0.40 < OR < 1.03$, $p = 0.0510600$) concerning desired pregnancy in favor to controls. Appropriate reproductive information had an OR = 0.34 (Cornfield 95% confidence limits: $0.21 < OR < 0.54$ $p = 0.0000014$). Ideal cumulated fertility offered an OR 0.62 (Cornfield 95% confidence limits: $0.39 < OR < 0.98$, $p = 0.0298500$). These results show an association between the social-cultural factors and the presence of maternal or perinatal morbidity and/or mortality in the studied adolescents. Desired pregnancy, appropriate reproductive information and ideal cumulated fertility are protection factors to maternal or perinatal morbidity and/or mortality.

Key words: morbidity, mortality, pregnancy, teenagers

(León Carmona JC, et al. Influence of sociocultural factors in maternal and perinatal morbidity and/or mortality in teen-agers in three states of Mexico. Ginec Obstet Mex 2002; 69: 320).

■ INTRODUCCIÓN

Se entiende por embarazo en la adolescente a todo tipo de concepción ocurrida antes de los 20 años de edad. Al estudiar los factores o circunstancias que dan lugar al embarazo en la adolescencia, se hace alusión a los acontecimientos que, en el entorno inmediato, participaron para que ocurriera. Semmens[1] señaló que en un principio se creía que tal evento ocurría como consecuencia de una debilidad mental o pérdida de la capacidad de juicio. O bien que se buscaba el embarazo como una estrategia para conseguir el afecto de la pareja. También se encontró como un elemento de causa el rechazo a la preocupación exagerada de los padres por la virginidad de la hija. Más tarde se interpretó como la consecuencia directa del mal trato recibido en el hogar y de la búsqueda de una independencia ante las obligaciones con los hermanos menores.[2] Por último y en íntima vinculación con el aspecto anterior, se encuentra el hecho de que se ha vuelto cada vez más frecuente (aunque no tan generalizado como se piensa) el fenómeno de las madres solteras, a diferencia del pasado, cuando la gran mayoría de los embarazos que ocurrían entre adolescentes solteras conducía en pocos meses a una unión o matrimonio, ya fuera voluntario o forzoso.[3]

Desde la perspectiva biomédica, el embarazo en la adolescencia constituye todo un reto para las instituciones del sector salud. Se ha interpretado como un embarazo que ocurre en circunstancias de alto riesgo, debido a las complicaciones que suceden tanto en la madre como en el producto de la concepción. La promoción de la planificación familiar y particularmente el uso de anticonceptivos, ha sido muy incisiva, sobre todo en los grupos de mujeres jóvenes; se ha fomentado la postergación del primer embarazo hasta después de los 19 años de edad, aunque no existe una relación entre la educación contraceptiva y la iniciación más temprana de la ac-

tividad sexual,[4] así mismo, se ha sugerido mantener un periodo intergenésico que sea mayor a los 18 meses; ya que cuando estas circunstancias no se cumplen, la probabilidad de riesgo aumenta en forma considerable. Cuando el embarazo ocurre a edad temprana se ha encontrado que los riesgos de presentar enfermedades tales como la ruptura prematura de membranas, anemia, preeclampsia-eclampsia y amenaza de parto pretérmino aumentan en forma considerable, principalmente cuando se presenta en primigestas menores de 17 años de edad.[5] Igualmente ocurre con el intervalo intergenésico corto, solamente que en tal caso se hace referencia a madres que posiblemente se encuentren en una relación marital, lo cual significa contar con el apoyo de la pareja para efectos del acceso a servicios de atención médica adecuados.[2]

Sin embargo, esta postura médica mantiene cierta relatividad de verdad en su planteamiento. Es decir, no se niega que las altas tasas de morbimortalidad materna y perinatal sean las consecuencias de la ocurrencia de un embarazo en edades "inadecuadas"; lo que se pone en duda es cuál de esos factores condiciona el desenlace, ya sea la edad o las condiciones desventajosas en que se encuentra la madre (estado nutricional y salud en general). Esto es, si un embarazo ocurre bajo condiciones óptimas de atención médica en una mujer con un estado nutricional y de salud adecuados, posiblemente las repercusiones sean menores, aunque la edad sea menor de 17 años. De lo contrario, la recomendación para evitar el embarazo en la adolescente debería dirigirse a la naturaleza misma que le da a la mujer la potencialidad de una reproducción desde un periodo donde todavía es menos propicio, que es cuando aparece la menarquia.[3]

Los cambios demográficos en México han generado que el mayor peso relativo, que antes se ubicaba en los primeros cinco años de edad, sea desplazado a edades siguientes, corresponde en la década actual a los mayores de esa edad. Esta transición en la estructura etárea de la población mexicana ha motivado una alta demanda de servicios de educación sexual y de salud reproductiva constituida por los adolescentes. Se estimó para 1990 una cifra de 4.9 millones de mujeres de 15 a 19 años, lo que representó 23.50% de la población femenina en edad fértil (15 a 49 años).[6]

Si bien el ritmo de crecimiento ha disminuido, todavía entre 1970 y 1990 dieciséis estados presentaron un crecimiento mayor que el promedio nacional (3.2%).[6] El porcentaje de mujeres adolescentes con un hijo fue de 14.1% en las de 15 a 19 años en 1987 y la llegada del primer hijo ocurrió en un lapso breve posterior a la unión, esto es, el intervalo protogenésico fue corto.[6,7]

Los datos indican también que la llegada del primer hijo ocurre más tempranamente en las adolescentes con menor escolaridad y en las que residen en localidades rurales; se observa una diferencia de 1.6 años; esto es, que mientras las mujeres de 15 a 24 años sin escuela tienen su primer hijo a los 17 años en promedio, las de secundaria y más lo tienen a los 18.6 años.[6-8]

Si se supone que los adolescentes no tienen su primer hijo cada vez más temprano de manera consciente, los datos previos pudieran sugerir una falta de planeación del primogénito, lo que nos llevaría a pensar en una deficiente información y dificultad de acceso a los medios para prevenir el embarazo, así como un probable desconocimiento de su sexualidad. Aún más, dado que los datos muestran un mayor rejuvenecimiento de la maternidad en los grupos de adolescentes presumiblemente con mayor acceso a los servicios y a los beneficios de la urbanización y de la modernización, pudiera estar sucediendo que estos procesos hayan traído consigo elementos negativos, probablemente asociados con la influencia masiva de los medios de comunicación. Por esto se sospecha que para atenuar el embarazo en adolescentes es necesario incorporar elementos de información y de orientación en los ámbitos familiar, en la escuela y en la comunidad.[9]

Con respecto a la fecundidad acumulada, es decir, el promedio de hijos nacidos vivos tenidos hasta cierta fecha, las encuestas de 1986 y 1987 corroboraron un descenso de la misma en la población adolescente. El análisis de la paridad según la edad a la primera unión también revela la reducción de la fecundidad mencionada anteriormente. Sin embargo, todavía en 1987 las mujeres que se unieron antes de los 15 años tuvieron un promedio de hijos por mujer por arriba de dos.[10,11]

Es obvio que los factores psicológicos no son la única causa directa del comportamiento sexual de los adolescentes, ya que esto

implicaría darle una perspectiva unidireccional donde se atribuye la causa y culpabilidad al mismo adolescente. Tales factores explican las razones de carácter motivacional, pero bajo una perspectiva individual, sin tomar en consideración la influencia de fenómenos que a niveles social y cultural determinan también esta situación. Los cambios en los valores sociales, asociados a fenómenos tales como la *modernidad*, incluyen una mayor exposición a los medios de comunicación masiva donde se promueven las relaciones sexuales. Además, condiciones sociales y económicas como el nivel de escolaridad, las oportunidades laborales, la estructura y dinámica familiares han condicionado el incremento del embarazo no intencionado, debido a que muchas adolescentes mantienen la creencia de que no pueden embarazarse por ser muy jóvenes para ello. Por otra parte, sus conocimientos sobre el proceso reproductivo y la anticoncepción son incipientes, por lo que el uso de anticonceptivos y de los servicios de planificación familiar continúa siendo escaso, lo cual pone a las jóvenes en situaciones aventuradas y no de seguridad sobre el control de su fecundidad.[3,9,12]

Dado que existen componentes múltiples en la causalidad de la mortalidad y/o morbilidad materna o perinatal de la mujer adolescente, es necesario precisar el peso específico de los factores involucrados en este fenómeno con el objeto de identificar aquellos que estén más fuertemente asociados con el desenlace. Esto permitirá establecer prioridades y líneas de acción en los servicios de salud encaminadas a disminuir su magnitud y, por ende, contribuir a la reducción de las tasas de morbimortalidad.

■ MATERIAL Y MÉTODO

Se diseñó un estudio de casos y controles, pareado, de base institucional, observacional, retrospectivo, transversal, prolectivo, comparativo, ciego simple, multicéntrico, con adolescentes derechohabientes en etapa puerperal inmediata del IMSS, atendidas en las unidades con servicio de Obstetricia de las delegaciones de Tabasco, Tlaxcala y Veracruz Norte que se ajustaron a los criterios de selección de la muestra; en el periodo comprendido entre junio de 1998 y febrero de 1999.

Sujetos de estudio

Se incluyeron como casos las mujeres menores de 20 años en puerperio inmediato afectadas por algún evento de morbilidad y/o mortalidad materna o perinatal, en tanto que sus controles fueron mujeres en las mismas condiciones sin morbilidad y/o mortalidad materna o perinatal. Se excluyó a las mujeres que no acudieron a consulta prenatal cuando menos en cinco ocasiones durante su embarazo, que tuvieron deterioro mental o que su parto no fuese atendido en las unidades con servicio de Obstetricia de las delegaciones de Tabasco, Tlaxcala y Veracruz Norte. Se eliminó a las que rehusaron participar en la investigación por cualquier motivo o que no contaron con los datos recabados en las encuestas.

De cada sujeto de estudio se obtuvo información específica sobre los factores de riesgo biológicos y socioculturales imputados a través de la respuesta personalizada de cada reactivo al momento de su egreso hospitalario, aplicando la Encuesta sobre los Factores de Riesgo Asociados al Embarazo en Adolescentes (EFRASEMA 1) y la consulta del expediente clínico, cuya información se vació en una base de datos (EFRASEMA II). Los encuestadores desconocieron las características del estudio, lo que aseguró el proceso ciego en la captura de la información. Una vez obtenidos los datos, se asignaron los sujetos a cada grupo de estudio. Por cada caso se seleccionó un control, considerando como factores de apareamiento la edad, el estado nutricional, el intervalo intergenésico y la presencia de patología sistémica previa al embarazo.

Variables

Independientes. Los factores de causalidad se dividieron en factores biológicos y socioculturales. Los primeros incluyeron edad (menores de 17 años e iguales o mayores de 17 pero menores de 20 años), estado nutricional (normal cuando el peso correspondió al ideal ± 20%; desnutrición cuando el peso fue menor a 20% del peso ideal y malnutrición cuando existió un sobrepeso mayor a 20% del ideal; aunque estudios previos han considerado como indicador adecuado al índice de masa corporal),[18] intervalo intergenésico (breve, menor de 18 meses, normal, igual o mayor de 18 meses y no valorable, cuando se trató de primigestas); patología previa al embarazo (presencia o ausencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial, cardiopatía, nefropatía, enfermedades de la colágena o enfermedades endocrinas). Los socioculturales, derivados de aspectos considerados como factores de alto ries-

go,[19,20] al embarazo no deseado, información reproductiva (apropiada cuando la evaluación correspondió a 75% o más de los aciertos del EFRASEMA I e insuficiente cuando fue menor), escolaridad (adecuada cuando el grado escolar correspondió a la edad cronológica de la participante e inadecuada cuando no) y fecundidad acumulada (ideal cuando no existieron eventos previos y no ideal cuando se refirió uno o más eventos obstétricos previos).

Dependientes. La existencia de morbilidad materna (presencia de cualquier complicación de la gestación), de mortalidad materna (deceso de la participante como resultado de cualquier complicación de la gestación), de morbilidad perinatal (cualquier complicación del recién nacido producto de la gestación) y de mortalidad perinatal (deceso del producto, de 28 semanas de vida intrauterina a menos de 7 días posnatales, como resultado de cualquier complicación de la gestación) se consideraron como desenlace cuando se presentaron en el embarazo estudiado.

Instrumentos de medición

La calificación de las variables se hizo utilizando como instrumento de concentración único la EFRASEMA, constituido en dos partes. La EFRASEMA I, formada por 77 reactivos de opción múltiple que exploran las áreas de sexualidad, educación sexual, anatomía y fisiología de los aparatos reproductores, planificación familiar y anticoncepción, riesgo reproductivo, aborto y enfermedades sexualmente transmitidas y cuya estructura permitió determinar la calidad de la información reproductiva (segunda variable independiente) de la paciente. Su elaboración se sometió al siguiente proceso: *Integración.* El grupo de expertos de la Coordinación Delegacional de Salud Reproductiva y Materno Infantil determinó el contenido asignando los reactivos a cada área sin que representaran una proporción definida, considerando exclusivamente la calidad de la información reproductiva ideal mínima de una mujer con vida sexual activa y tomando como base instrumentos ya validados.[13-16] Así se determinaron la cantidad, los tipos y el contenido de los reactivos, el lenguaje utilizado y la ponderación para cada ítem. *Validación.* Se determinó la homogeneidad interna, aplicando el coeficiente Q de Richardson; la consistencia externa se comprobó efectuando una prueba piloto en estudiantes de bachillerato, comparando la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y exactitud de la prueba con el cuestionario validado del CORA (estándar ideal). Además, la validez de constructo fue analizada por un grupo de expertos de la Universidad Autónoma de Tlaxcala.

La EFRASEMA II se integró con una base de datos con 12 reactivos que corresponden a la ficha de identificación de cada participante y a las variables de estudio.

Análisis de datos

Los datos capturados en la EFRASEMA II se sometieron a un análisis descriptivo de las frecuencias y se elaboraron tablas de salida 2 x 2 para el inferencial, se aplicaron las pruebas de χ^2 de Mantel-Haenszel y exacta de Fisher a fin de explorar relaciones causales. Se consideró un intervalo de confianza (Cornfield) de 0.95 y un error tipo 2 de 0.80. La magnitud de las diferencias se estableció a partir de las determinaciones de las razones de momios (OR). Los resultados se valoraron calculando la proporción de adolescentes puérperas, casos y controles, con o sin factores de riesgo socioculturales y se estimó el riesgo de morbilidad y/o mortalidad materna o perinatal en los sujetos expuestos.

■ RESULTADOS

Se estudió una muestra conformada por 486 sujetos, de los cuales se eliminaron 44 por datos insuficientes. La población estudiada (Pe) que reunió los criterios de selección se integró finalmente con 221 casos y 221 controles apareados 1: 1. El estado civil de las participantes era 71.95% casadas, 22.62% en unión libre, 4.98% solteras y 0.45% separadas.

Factores biológicos. La edad promedio fue de 17.98 ± 1.39 años, que al colapsarla integró al grupo de adolescentes mayores en forma predominante (85.52%). La cohorte de casos tuvo una edad promedio de 18.04 ± 1.37 años, en tanto que la de los controles fue de 17.92 ± 1.40 años. El estado nutricional fue normal en 82.13%, con desnutrición en 6.56% y malnutrición en 11.31% de la población total. En la cohorte de casos se encontró estado nutricional normal en 79.64%, desnutrición en 7.69% y malnutrición en 12.67%. En la de los controles el estado nutricional normal correspondió a 84.62%, la desnutrición a 5.43% y la malnutrición a 9.95%.

El intervalo intergenésico ideal se observó en 34.86% y breve en 65.14% de las adolescentes con embarazos previos (109), en tanto que 75.34% del total de la muestra

fueron primigestas (333). En la cohorte de casos, el intervalo intergenésico ideal se observó en 35.38% y breve en 64.62% de las adolescentes con embarazos previos (65), en tanto que 70.59% fueron primigestas (156). Por otra parte, en la cohorte de los controles se encontró intervalo ideal en 34.09% y breve en 65.91%, de las adolescentes con embarazos previos (44) y 80.09% fueron primigestas (177).

En 3.39% se encontró patología previa al embarazo actual, correspondiendo 1.81% (8) a los casos y 1.58% (7) a los controles. El tipo de patología más frecuentemente observada correspondió a la diabetes, con 26.67%, seguida de anemia, cardiopatías, infección de vías urinarias y síndromes convulsivos de diverso origen con 13.33%, respectivamente, y de asma, enfermedades de la colágena e hipertensión arterial con 6.67% para cada una.

Factores socioculturales. 76.24% de las participantes deseaban tener a su hijo y 23.76% no. En la cohorte de casos, 72.40% lo deseaban y en la de los controles 80.09%.

La cantidad media de aciertos en el EFRASEMA I fue de 45.69 ± 11.10, lo que equivalió al 59.24 ± 14.41% de la calificación en la muestra estudiada. El promedio de aciertos en el grupo de casos fue de 45.06 ± 11.35, que correspondió a 58.38 ± 14.71%, y en el de los controles de 46.32 ± 10.83, que fue igual a 60.10 ± 14.08% (p = 0.207556914 y 0.18675764, respectivamente). Sin diferencias significativas por prueba t de Student. Al convertir esta variable en binomial (apropiada o insuficiente) se encontró 26.92% de información reproductiva apropiada en las participantes (73.08% insuficiente), mientras que en el grupo de casos se halló 16.74% de apropiada (83.26% insuficiente) y en el de controles 37.10% (62.90% insuficiente).

La escolaridad fue inadecuada a la edad cronológica en 75.57% y adecuada en la proporción restante (24.43%). Para el grupo de casos fue inadecuada en 75.11% (adecuada en 24.89%) y para el de controles en 76.02% (adecuada en 23.98%).

La fecundidad acumulada fue ideal en 74.21% de las participantes y no ideal en 25.79%. En el grupo de casos se encontró ideal en 69.68% y no ideal en 30.32%. Para el grupo de controles se encontró ideal en 78.73% y no ideal en 21.27%.

La prevalencia de morbilidad materna fue de 45.93%. Las causas más frecuentes fueron los desgarros de tejidos blandos (13.79%), la amenaza de aborto (12.81%), el parto prematuro (11.33%), la amenaza de parto prematuro (10.84%), la ruptura prematura de membranas (9.85%), el aborto (9.36%) y la preeclampsia-eclampsia (7.88%). No se registraron casos de mortalidad.

La prevalencia de morbilidad perinatal fue de 12.67%, siendo las causas más frecuentes la prematurez (46.43%) seguida de malformaciones congénitas (17.86%) y del bajo peso al nacer (14.28%). Además, se halló una prevalencia de productos abortados del 4.30% y una tasa de mortalidad perinatal 1 del 9.46 x 1,000 nacimientos.

El análisis inferencial mostró lo siguiente (Cuadro I):

1. El embarazo deseado, con un OR de 0.64 (p = 0.0510600), se comporta como factor de protección, lo que indica que el embarazo no deseado se asocia a

Cuadro I

Resultados del análisis de asociación entre factores socioculturales y la morbilidad y/o mortalidad materna y perinatal de la adolescente.

FACTOR	OR	P	ESTADÍSTICO	LÍMITES DE CONFIANZA DE CORNFIELD AL 95%
Patología previa	1.15	0.7930150	χ^2 Mantel-Haenszel	0.37 < OR < 3.59
Edad extrema	0.80	0.4178870	χ^2 Mantel-Haenszel	0.46 < OR < 1.41
Embarazo deseado	*0.64*	*0.0510600*	χ^2 Mantel-Haenszel	0.40 < OR < 1.03
Información apropiada	*0.34*	*0.0000014*	χ^2 Mantel-Haenszel	0.21 < OR < 0.54
Escolaridad adecuada	1.05	0.8249800	χ^2 Mantel-Haenszel	0.67 < OR < 1.66
Fecundidad acumulada ideal	*0.62*	*0.0298500*	χ^2 Mantel-Haenszel	0.39 < OR < 0.98
Intervalo intergenésico breve	1.55	0.0925534	χ^2 Mantel-Haenszel	0.90 < OR < 2.69

Fuente: IMSS, estudio multicéntrico conducido en las delegaciones Tabasco, Tlaxcala y Veracruz Norte, julio de 1998 a febrero de 1999.

morbimortalidad en la mujer adolescente embarazada o su hijo. Sin embargo, en el análisis estratificado de esta misma variable se observaron valores no significativos para las delegaciones Tabasco y Tlaxcala, inclusive con comportamiento opuesto a la inferencia global, como sucedió con Tabasco, que con OR de 1.98 (p = 0.2495025), mostró tendencia al riesgo.

2. Información apropiada, con OR de 0.34, sugiere fuertemente (p = 0.0000014) un efecto protector del desenlace (morbimortalidad materna y/o perinatal). No obstante, el análisis estratificado ofrece un valor contradictorio para la delegación de Tabasco, donde se halló un OR de 1.89, no significativo (p = 0.2669), que sugiere riesgo; en tanto que en Tlaxcala y Veracruz Norte el comportamiento de los valores fue congruente y significativo (y OR de 0.24, p = 0.0000003 respectivamente).
3. La fecundidad acumulada ideal también se comportó como factor de protección tanto en forma global (OR de 0.62, p = 0.02985) como en las delegaciones Tlaxcala y Veracruz Norte, sin alcanzar nivel de significación en la primera (OR = 0.73, p = 0.7738 y OR = 0.53, p = 0.01814 respectivamente). En Tabasco, nuevamente los resultados fueron contradictorios (OR = 1).

■ COMENTARIO Y CONCLUSIONES

En los últimos años, sobre todo en la presente década, se ha hecho énfasis en la investigación de la sexualidad, el evento obstétrico y la crianza de los hijos de las adolescentes, ya que es sabido que el embarazo en este grupo de edad representa un problema multifactorial cuya solución sólo puede abordarse con la participación de equipos multidisciplinarios de salud y de sectores sociales y políticos, a fin de brindarle a la adolescente las oportunidades sociales y laborales que le permitan desempeñar su maternidad adecuadamente. Los resultados del presente trabajo muestran una asociación entre los factores socioculturales y la presencia de morbilidad y/o mortalidad materna y perinatal en las adolescentes estudiadas. De estas condiciones, la información reproductiva apropiada, la fecundidad acumulada y el embarazo deseado son factores de protección para la morbilidad y/o mortalidad materna y perinatal.

El hecho de no encontrar relación entre escolaridad adecuada y el desenlace indagado, no se opone al hallazgo de la fuerte asociación entre información insuficiente e incremento del riesgo de morbimortalidad materna o perinatal, debido a que los contenidos de la información proporcionados a través de los medios educativos, al menos en lo referente a la escolaridad básica, podrían no satisfacer los requerimientos mínimos sobre educación en reproducción o bien no ser proporcionados en forma adecuada para modificar las conductas.

Aunque en la actualidad hay ciertas controversias sobre el grado en que la edad y la biología influyen en los riesgos derivados del embarazo en adolescentes, en madres de la unión americana de 15 años o menos se ha encontrado mayor peligro de experimentar desproporción cefalopélvica, anemia, preeclampsia-eclampsia, hipertensión e infecciones vaginales.[13] Esta situación no parece ser constante, puesto que en nuestro país se ha encontrado que no existe diferencia en cuanto al tipo de resolución obstétrica como consecuencia de distocias materno-fetales y complicaciones perinatales,[17] hallazgo congruente con los resultados obtenidos, dado que la frecuencia de desproporción cefalopélvica fue de 6.9%. Al respecto, se ha mencionado que en condiciones adecuadas de nutrición, de salud, de atención prenatal y en un contexto social y familiar favorables, un embarazo y/o parto entre los 16 y 19 años no conlleva mayores riesgos de salud materna y neonatal que un embarazo y parto entre los 20 y 25 años.[3]

Sin embargo, algunas condiciones de morbilidad materna encontradas en el presente estudio, como la amenaza de aborto, el aborto, la amenaza de parto prematuro, el parto prematuro y la ruptura prematura de membranas (54.19% del total de causas de morbilidad), pueden estar relacionadas con las actitudes de la adolescente en torno a la reproducción y en especial a la sexualidad, relación que excede los alcances del presente trabajo y que plantea la necesidad de nuevos campos de investigación futura.

■ AGRADECIMIENTO

El presente estudio fue financiado a través de estipendio otorgado por el Fondo de Fomento a Ia Investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social. ■

■ REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Semmens S. El mundo del adolescente, México, D.F., Editorial CECSA, 1979: 11-17.
2. McKinney J, Fitzgerald H, Strommen E. Psicologia del Desarrollo, Edad Adolescente, Mex., D.F., Editorial El Manual Moderno, 1982: 73.
3. Stern C. El embarazo en la adolescencia como problema público: una visión crítica. Salud Pública Mex 1997: 39: 137-43.
4. Dawson DA. The effects of sex education of adolescent behavior. Fam Plann Perspect 1986; 18: 162.
5. De la Garza-Quintanilla C, Celaya Juárez J, Hernández-Escobar C y Palacios-Estrada G. Primigesta adolescente. Ginec Obst Mex 1997; 65: 533.
6. Rábago OA, Mendoza VD, Hinojosa VA. Salud reproductiva en adolescentes, en: Alarcón NF, Prioridades en salud reproductiva, México, D.F., Editorial Comisión Americana Médico Social, 1993: 63-97.
7 Academia Mexicana de Investigación en Demografía Médica y Centro de Orientación para Adolescentes (CORA). Encuesta sobre Información Sexual y Reproductiva de Jóvenes 1985. México, D.F., 1987.
8. Consejo Nacional de Población. Encuesta Nacional a Estudiantes de Secundaria y Preparatoria 1988. México, 1990.
9. Martínez Manautou J. Impacto del Programa de Planificación Familiar en Ia Mortalidad Perinatal del IMSS 1987, México, D.F., Editorial IMSS, 1990.
10. Secretaría de Salud. Encuesta Nacional sobre Fecundidad y Salud 1987. México, D.F., 1989.
11. Instituto Mexicano del Seguro Social y Academia Mexicana de Investigación en Demografía Médica. Encuesta sobre relación de pareja y planificación familiar en jóvenes 1987. México, D.F., 1990.
12. Davis S. Embarazo en adolescentes. Clin Ped Norteam 1989; 3: 715.
13. Academia Mexicana de Investigación en Demografía Médica y Centro de Orientación para Adolescentes, A. C. Encuesta sobre Información Sexual y Reproductiva de Jóvenes 1985, México,1987.
14. Instituto Mexicano del Seguro Social, Jefatura de Servicios de Salud Reproductiva y Materno Infantil: Encuesta de Salud Sexual y Reproductiva para Mujeres entre 12 y 24 años de edad, México, 1992.
15. Instituto Mexicano del Seguro Social, Subjefatura de Salud Reproductiva: Cuestionario de Autodetección de Riesgos en Salud Sexual y Reproductiva de Jóvenes, México, 1987.
16. Meronvil RF. Conocimientos sobre sexología en egresados de la Escuela de Medicina de Ia BUAP, tesis profesional. Puebla, México, 1993.
17. Avila-Vergara MA, Morgan-Ortiz F, Fragoza-Sosa O, Haro-García L. Condiciones perinatales en recién nacidos de madres adolescentes del estado de Sinaloa, Mexico. Ginec Obst Mex 1997; 65: 159.
18. Fujimori E, de Oliveira IM, de Cassana LM y Szarfark SC. Estado nutricional de gestantes adolescentes en Sao Paulo, Brasil. Arch Latinoam Nutr 1997, 47: 305-10.
19. Rigsby DC, Macones GA, Driscoll DA. Risk factors for rapid repeat pregnancy among adolescent mothers: a review of the literature. J Ped & Adol Gynecol 1998, 11: 115-26.
20. Singh S. Adolescent childbearing in developing countries: a global review. Studies in Family Planning 1998, 29: 117-36.

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Síndrome HELLP ¿evidencias de una posible respuesta inflamatoria sistémica en la preeclampsia?

■ Dra. Luz Ma. Adriana Balderas-Peña,[1] M. en C. José Luis Canales-Muñoz,[2] Dr. José Angulo-Vázquez,[3] Dr Roberto Anaya-Prado,[1] Dr. Alejandro González Ojeda[1]

■ **RESUMEN**

Introducción. Las principales causas de morbilidad y mortalidad durante el embarazo en México son: preeclampsia/eclampsia, hemorragias obstétricas y complicaciones del puerperio, condicionando 62% del total de las muertes maternas durante los últimos años. El síndrome HELLP causa una mortalidad entre 5 y 25%, y es más común en embarazos menores de 36 semanas. ***Objetivo.*** Analizar las características clínicas y bioquímicas de las pacientes con diagnóstico de Síndrome HELLP hospitalizadas en la Unidad de Cuidados Intensivos de un Hospital de Ginecoobstetricia, así como los resultados anormales de tipo hematológico, hepático y renal. ***Material y métodos.*** Se realizó un estudio transversal en mujeres embarazadas con síndrome HELLP, hospitalizadas en la UCIA durante 1998 y 1999. ***Definición de caso.*** Evidencia certera de hemólisis microangiopática en el frotis de sangre periférica, elevación de AST, ALT mayor a 40 UI / L, aún cuando la DHL no fuera superior a 600 UI / L. Se evaluó función hepática, renal, plaquetas, hemólisis microangiopática, presión arterial, ictericia, crisis convulsivas y edema, cefalea, amaurosis, visión borrosa, náusea, y dolor abdominal en cuadrante superior derecho. En el recién nacido se analizó edad gestacional, sexo, peso y APGAR. Se hizo correlación para buscar la asociación entre variables de la madre y valores bioquímicos y se usó el modelo de regresión lineal para medir la dependencia entre estas variables. ***Resultados.*** Se atendieron 2,878 pacientes con trastornos hipertensivos del embarazo (11.64%). El 1.15% (33 casos) tuvo síndrome HELLP con mortalidad materna bruta de 0.4 defunciones por 10,000 nacidos vivos, mortalidad perinatal de 1.62 por 10,000 nacidos vivos. Todas las pacientes presentaron evidencia bioquímica y hematológica de hemólisis y descenso en el recuento plaquetario, además de observar deterioro del funcionamiento renal en 84.5% de las pacientes. El coeficiente β fue mayor al analizar la dependencia entre el número de embarazos con el recuento de plaquetas (-0.33) y la depuración de creatinina (-0.401). ***Conclusión.*** Observamos mayor deterioro de la función renal, disminución en el recuento de plaquetas, y aumento de aminotransferasas hepáticas en las mujeres con mayor número de embarazos, similares a las observadas en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica por lo que consideramos que este puede estar involucrado en la etiopatogenia del síndrome HELLP.

Palabras clave: Síndrome HELLP, Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), Preeclampsia

(Balderas-Peña LMA, *et al.* Síndrome HELLP ¿Evidencias de una posible respuesta inflamatoria sistémica en la preeclampsia? Ginec Obstet Mex 2002; 70: 328).

■ **ABSTRACT**

Introduction. *The principal causes of morbidity and mortality during pregnancy in Mexico, are preeclampsia/eclampsia, obstetric hemorrhage and puerperium complications; this is, 62% of maternal deaths in last years. HELLP syndrome was observed between 5 to 25% of the mortality in pregnancies*

Centro Médico Nacional de Occidente del IMSS

Ginecoobstetra. Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica. Sección Cirugía. [2]Maestro en Ciencias, investigador asociado B. Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica. Área de Investigación en Servicios de Salud. Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Ginecoobstetricia.

of 36 weeks or less. ***Objective.*** *To analyze patients with HELLP syndrome in ICU's (Intensive Care Unit) of a Gynecology and Obstetric Hospital, related to the abnormal hematological, hepatic and renal results with the obstetric case history and the clinical complications.* ***Materials and methods.*** *A transversal study in patients with HELLP syndrome during 1998 and 1999 were carry out.* ***Case definition.*** *Peripheral blood with Microangiophatic hemolysis, elevated liver enzymes: AST, ALT over 40 UI / L, even when were LDH lower than 600 UI/L. It was evaluated the hepatic and renal function, platelets count, microangiophatic hemolysis, arterial pressure, seizures, icteric skin color, blindness, visual disturbances, nausea, vomiting and upper quadrant right abdominal pain. In newborn we analyzed gestational age, sex, weight and APGAR. We studied for an association between maternal and biochemical variables with Correlation Pearson Test, and dependence between variables with lineal regression model.* ***Results.*** *2878 patients with hypertensives disorders in pregnancy (11.64%). The 1.15% (n = 33) had HELLP syndrome with specific maternal mortality of 0.4 per 10 000 live birth, perinatal mortality of 1.62 per 10 000 live birth; and renal damage in 84.5%. Coefficient β was higher between number of pregnancies to platelets count (-0.33) and creatinine clearance (-0.401).* ***Conclusion.*** *We found an important renal damage, low platelets, elevated liver enzymes in women with two or more pregnancies. Then we propose there are similarities between HELLP syndrome and Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) because they could have the same pathophysiology.*

Key words: HELLP syndrome, Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS), preeclampsia

(Balderas-Peña LMA, *et al.* HELLP Syndrome ¿Evidence of a pre-eclamptic sistemic inflamatory response? Ginec Obstet Mex 2002; 70: 328).

■ INTRODUCCIÓN

La preeclampsia/eclampsia es en la actualidad la mayor causa de morbilidad y mortalidad en mujeres embarazadas en México.[1] En conjunto con las hemorragias obstétricas y las complicaciones del puerperio fueron la causa de 62% del total de las muertes maternas ocurridas en 1995.[2] A pesar de esto, pocos estudios sobre preeclampsia en México han profundizado sobre los factores etiológicos, las características clínicas, fisiopatológicas y de la morbilidad concomitante, la cual al tener un patrón de presentación inconstante y complejo, condiciona falta de consenso sobre medidas de prevención, detección temprana y tratamiento oportuno.[1-3]

Los hallazgos más relevantes de algunas publicaciones sobre síndrome HELLP (Hemólisis microangiopática, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia) en México,[3-8] son que: la mayor frecuencia es en mujeres con embarazos menores de 36 semanas, con mortalidad perinatal importante y ocasiona muerte materna entre 5 y 25%, secundarias en su mayoría a trastornos hemorrágicos.

Entre las posibles causas, se acepta que la disfunción endotelial es la vía común tanto de la fisiopatología de la preeclampsia/eclampsia, como en el síndrome HELLP, sin embargo, la causa de dicha disfunción sigue siendo desconocida.[9,10] Se ha sugerido la participación de factores genéticos e inmunológicos como los responsables del trastorno endotelial.[11]

El síndrome HELLP como complicación de los trastornos hipertensivos del embarazo fue descrito por Weinstein en 1982,[12] desde entonces en muchas publicaciones se han tratado de establecer lineamientos de diagnóstico y tratamiento sobre la base de las anomalías bioquímicas encontradas en esta patología, siendo las más relevantes las del grupo Tennesse[13] y las del Grupo Mississippi,[14] que se basan en la identificación de anormalidades en el recuento de plaquetas, la evidencia de hemólisis microgangiopática, así como elevación de enzimas como deshidrogenasa láctica (DHL), aspartato aminotransferasa (AST) y alanino aminotransferasa (ALT) consideradas marcadores de destrucción del hepatocito. Sin embargo, hasta el momento en los estudios para la identificación de factores de riesgo potenciales, no existe acuerdo en los factores que puedan predecir la aparición del síndrome HELLP. Hasta la fecha la descripción de las características clínicas y epidemiológicas de las mujeres con este síndrome continúan siendo importantes para establecer la sospecha clínica del padecimiento.

El síndrome HELLP implica la interrupción del embarazo en todos los casos dada su gravedad. El nacimiento del producto usualmente se acompaña de la reversión lenta de las alteraciones hematológicas y en los niveles de aminotransferasas hepáticas (que

son considerados datos de afección multiorganosistémica), lo que ha llevado a algunos autores a suponer la existencia de una respuesta inflamatoria generalizada favorecida por posibles factores inmunológicos que se manifiestan después de la segunda mitad del embarazo.[15]

Con base en lo antes descrito consideramos importante analizar las características clínicas y bioquímicas, que permitan inferir un patrón de comportamiento semejante al observado en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica descrito en otras condiciones clínicas, en las pacientes con diagnóstico de síndrome HELLP hospitalizadas en la Unidad de Cuidados Intensivos Adultos (UCIA) del Hospital de Gineco - Obstetricia del Centro Médico de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social (HGO CMNO IMSS).

■ MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio transversal de un grupo de pacientes que ingresó al HGO CMNO del IMSS con alguno de los siguientes diagnósticos: hipertensión gestacional no proteinúrica, preeclampsia/eclampsia, hipertensión crónica coincidental con el embarazo o puerperio u otros trastornos hipertensivos asociados al embarazo y que durante su estancia en la UCIA se documentó el diagnóstico de síndrome HELLP de acuerdo a la clasificación de Mississippi (la cual se eligió por ser una clasificación con valor pronóstico y estar acorde a la gravedad del cuadro), durante los años 1998 y 1999. El criterio de caso se cumplió cuando presentaban evidencia inequívoca de hemólisis microangiopática en el frotis de sangre periférica, elevación de AST, ALT mayor a 40 UI/L, aun cuando la DHL no fuera superior a 600 UI/L, así como trombocitopenia, definiendo esta última como una cifra menor a 150 000 plaquetas en el frotis de sangre periférica.

Se analizaron datos sociodemográficos, antecedentes obstétricos, historia clínica y exploración física, durante la cual se documentó la presencia de hipertensión tomando como criterio una presión arterial ≥ 140/90 mmHg, o un aumento de 30 mmHg en la presión arterial sistólica, 15 mmHg en la diastólica, con respecto a cifras pregestacionales o del primer trimestre, y una presión arterial media [PAM = presión arterial sistólica (PAS) más presión arterial diastólica (PAD) multiplicada por 2, dividiendo el total entre tres (PAS + 2 (PAD)/3)[16-18]], superior a 105 mmHg o el aumento de la misma en 20 mmHg con respecto a cifras pregestacionales o de las registradas en el primer trimestre de la gestación; se determinaron los valores de DHL, AST, ALT, plaquetas, depuración de creatinina. De igual manera se registraron los siguientes signos y síntomas: crisis convulsivas, cefalea, amaurosis, visión borrosa, dolor abdominal en cuadrante superior derecho abdominal, náusea, ictericia y edema. En los recién nacidos se evaluó: edad gestacional al momento del nacimiento, peso, Apgar al minuto y a los 5 minutos, así como muerte del recién nacido.

Todos los datos se obtuvieron por interrogatorio de manera directa de la mujer en el puerperio inmediato y además se cotejaron con los datos obtenidos en la historia clínica consignada en el expediente médico. Las muestras biológicas para los estudios bioquímicos o de citología se tomaron en el momento del ingreso al hospital. La determinación de enzimas hepáticas y de otras variables bioquímicas fueron realizadas mediante métodos convencionales de laboratorio, la lectura de plaquetas se llevó al cabo por una persona entrenada y confirmada en todos los casos por el responsable del área de hematología del laboratorio, de igual forma se realizó la búsqueda de las características morfológicas de hemólisis microangiopática en el frotis de sangre periférica.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 10.0. Se utilizó estadística descriptiva para cada una de las variables cuantitativas, determinando media aritmética y la desviación estándar; para comparar la variabilidad de los indicadores bioquímicos de la gravedad del cuadro clínico, se utilizó la prueba t de student no pareada para las variables con una distribución semejante a la normal y se uso varianza y la prueba F cuando la distribución fue diferente de la normal. A fin de conocer la posible correlación entre variables continuas (como número de plaquetas y valores de la AST y ALT) se calculó la r de Pearson. Se utilizó el modelo de regresión lineal para comparar las variables consideradas en la literatura como marcadores de daño celular (DHL, AST, ALT), y de compromiso endotelial (alteraciones hemostáticas y de las plaquetas), obteniendo el coeficiente β y el valor ajustado de esta con el coeficiente de determinación (r^2), la significancia estadística se evaluó con la prueba t con una confiabilidad de 95%.

Dada la variabilidad esperada en las mediciones realizadas, se

consideró como base de gravedad del cuadro clínico la clasificación en tres categorías de Mississippi para síndrome HELLP y se comparó con variables de la madre, el embarazo y el feto, se aplicó el modelo de análisis de varianza (ANOVA) y se evaluó la relación estadística con la prueba χ^2 de Kruskal Wallis ($p < 0.05$). Para evaluar la relación entre las características clínicas (nominales), se obtuvo la distribución porcentual determinada por la presencia o no del valor en estudio y se midió con el modelo de Chi^2 no corregida, con una confiabilidad de 95%.

■ RESULTADOS

En el período de estudio ocurrieron 24,723 nacimientos vivos, se atendieron 2,878 pacientes con trastornos hipertensivos del embarazo (11.64%), de las cuales en 1.15% (n = 33) se diagnosticó síndrome HELLP en diferentes estadios del curso clínico de la enfermedad. Se obtuvo una frecuencia de síndrome HELLP de 13.3 por 10,000 (33/24723) nacidos vivos, con una mortalidad materna específica de 0.4 defunciones por 10,000 nacidos vivos y mortalidad perinatal específica (4/34) de 11.76 defunciones por 100 nacidos vivos. La letalidad del síndrome HELLP fue de 3.03 defunciones por 100 pacientes (1/33).

En las 33 pacientes se diagnosticó síndrome HELLP en su ingreso a la UCIA, sólo cuatro pacientes (12.12%) ingresaron durante el puerperio inmediato. Se diagnosticó eclampsia en 33% de los casos (n = 10/33). Sólo hubo un embarazo gemelar. La estancia promedio en la UCIA fue de 7.24 días (± 4.45), con estancia mínima de 2 y máxima de 18 días. La edad media de las pacientes fue de 26.7 (± 5.7) años, con un promedio de 2.3 (± 1.6) embarazos. El 45.4% fueron primigestas, y con más de tres embarazos 45.45%. Casi nueve de cada diez nacimientos ocurrieron antes de la semana 37 de gestación. En todas las pacientes se confirmó hipertensión con un promedio de presión arterial media (PAM) de 130.75 ± 13.94 mmHg (PAM normal durante el embarazo 90 ± 6 mmHg).

Los recién nacidos fueron 17 masculinos y 17 femeninos, de los cuales 11.8% (n = 4/34) falleció. La edad gestacional en los RN masculinos tuvo una media de 34.3 semanas, peso de 2,147.9 gramos y Apgar de 7 a los 5 minutos; comparados con una media de 31.3 semanas de gestación ($p = 0.027$), 1,541.5 gramos de peso ($p = 0.01$) y Apgar de 6 a los cinco minutos ($p = 0.047$) en los RN nacidos femeninos.

En el cuadro I, se muestra que todas las pacientes tuvieron evidencia bioquímica y hematológica de hemólisis (aumento de DHL y presencia de eritrocitos crenados en sangre periférica). De acuerdo con la gravedad del síndrome HELLP (Clasificación Mississippi) hubo 11 pacientes en la clase I (< 50,000 plaquetas), 17 pacientes en clase II (≥ 50,000 < 100,000) y 5 pacientes en clase III (≥ 100,000 < 150,000).

Al comparar la frecuencia de las características clínicas en las tres clases de Mississippi, la cefalea fue el único dato con una diferencia significativa (Chi^2; $p = 0.038$), con los otros datos clínicos no se encontró diferencia estadística entre ellas (ver cuadro II). El deterioro de la función renal según los niveles de ácido úrico, depuración de creatinina y pérdida renal de proteínas, se observó en 84.5% de las pacientes. El incremento en los niveles de DHL, AST y ALT confirmó la disfunción hepática.

Las pacientes de la clase I del síndrome, tenían una edad gestacional más avanzada y una edad materna mayor que aquellas pacientes de la clase III. Al comparar estos grupos no hubo diferencias

Cuadro I

Características clínicas y bioquímicas de las pacientes con síndrome HELLP. UCIA HGO CMNO IMSS Guadalajara, Jalisco

Variable **	Promedio (DE*)
Edad materna (años)	26.7 (5.7)
Número de embarazos	2.3 (1.6)
Edad gestacional (semanas)	32.8 (3.9)
Presión arterial sistólica (mmHg)	165.5 (20.2)
Presión arterial diastólica (mmHg)	113.8 (12.5)
Presión arterial media (mmHg)	130.7 (14)
DHL (UI / L)	1 299.4 (942.8)
AST (UI / L)	437.3 (479.26)
ALT (UI / L)	274.6 (193.5)
Bilirrubina Total(mg / dL)	3.16 (3.6)
Plaquetas	65 060 (29 913)
Ácido úrico	8.65 (2.38)
Depuración de creatinina	51.5 (44.8)
Proteinuria*	93.9%
Dímero D*	63.6%

* DE = Desviación estándar. Variables nominales, se calculó porcentaje
** n = 33 pacientes con diagnóstico de síndrome HELLP

Cuadro II

Características clínicas en las pacientes con síndrome HELLP de acuerdo a la Clasificación de Mississippi. HGO CMNO IMSS Guadalajara, Jalisco

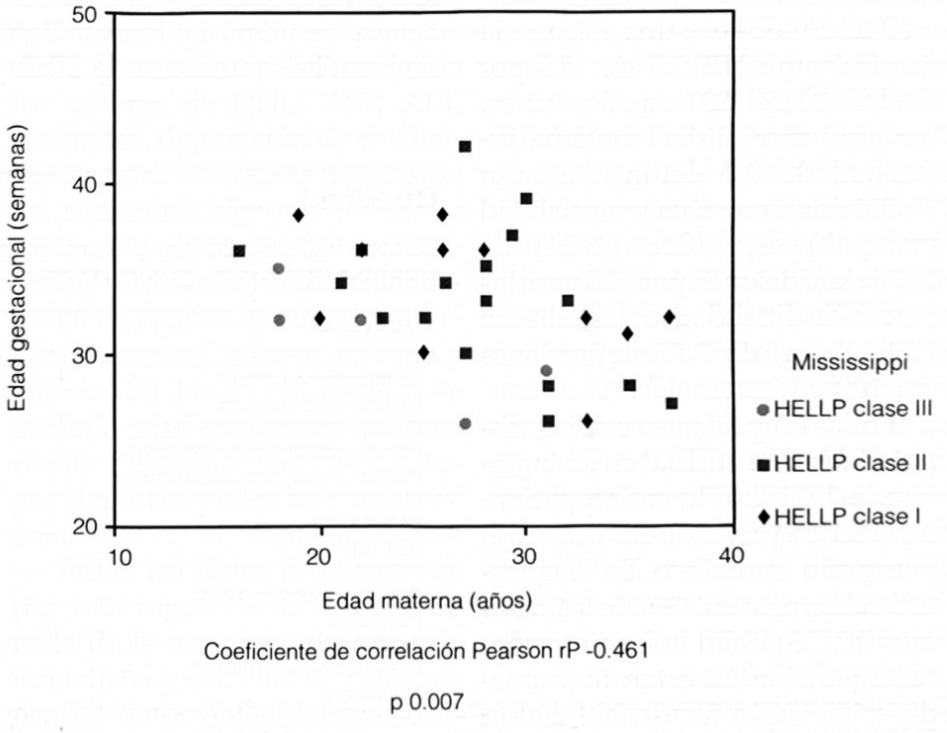
n = 33 pacientes	Clase I (n = 11)	Clase II (n = 17)	Clase III (n = 5)	Chi² (p)
Crisis convulsivas (%)	3 (27.3)	6 (35.3)	1 (20)	0.77
Cefalea (%)	6 (54.5)	16 (94.1)	3 (60)	0.038
Amaurosis (%)	3 (27.3)	7 (41.2)	2 (40)	0.56
Visión borrosa (%)	3 (27.3)	7 (41.2)	2 (40)	0.74
Dolor en barra epigástrico (%)	10 (90.9)	14 (82.4)	4 (80)	0.78
Náusea (%)	10 (90.9)	14 (82.4)	2 (40)	0.06
Ictericia (%)	7 (63.6)	6 (35.3)	2 (40)	0.32

estadísticamente significativas con la edad materna, el número de embarazos, la edad gestacional al momento de la interrupción del embarazo, ni con las cifras de presión arterial, pero sí hubo diferencia significativa en el número de plaquetas (Kruskal Wallis, p = 0.000) y una disminución marcada de la depuración de creatinina en la clase I con un promedio de 34.24 cc/min/1.73 m² de superficie corporal (SC) promedio.

Al analizar las características de las pacientes agrupadas en cada una de las clases propuestas por Mississippi, se encontró que en las pacientes de clase I hubo una correlación inversa (rPearson = -0.461; p = 0.007) entre la edad materna y la edad gestacional al momento de la interrupción del embarazo; esto es, a mayor edad materna, el diagnóstico de HELLP grave se hizo a una menor edad gestacional (Figura 1). Al considerar que entre la edad materna y el número de embarazos hay un incremento lógico, se midió la asociación entre estas dos variables y se encontró una correlación significativa (rP = 0.593; p = 0.000) entre el número de embarazos y la gravedad del cuadro de manera independiente a la edad materna, pues las mujeres con tres o más gestaciones desarrollaron con mayor frecuencia síndrome HELLP clase I (Figura 2). Al analizar el comportamiento de la función renal y correlacionarlo con el número de embarazos se corrobora el comportamiento antes descrito, donde las mujeres con tres y más embarazos tuvieron una función renal con más deterioro, lo que indica una relación inversa del daño renal (rP = -0.401; p = 0.028) con el número de gestaciones (Figura 3).

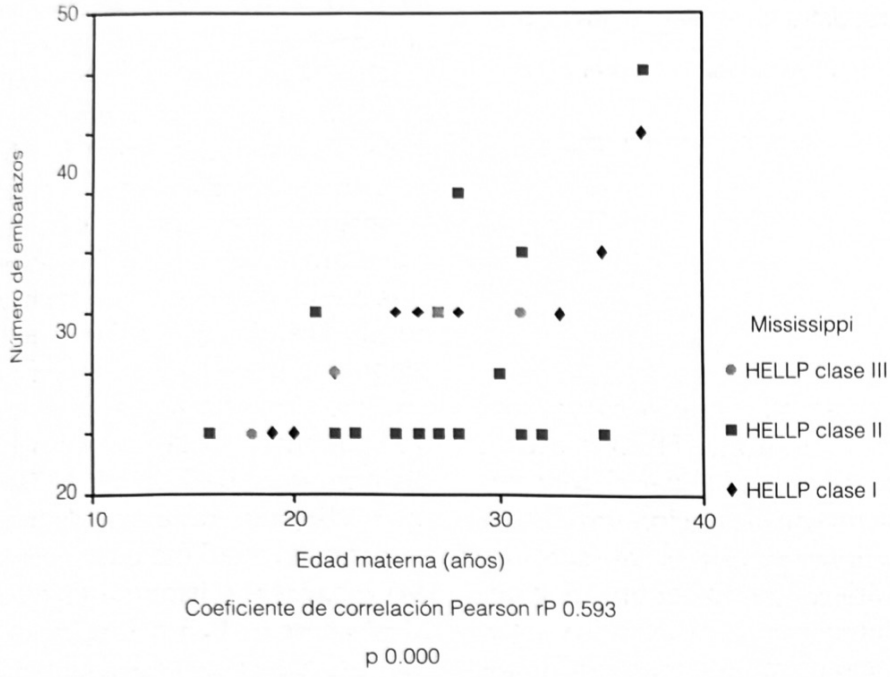
Como se muestra en el cuadro III, al analizar mediante regresión lineal la asociación entre la edad materna y los niveles de plaquetas se observó que por cada año de incremento en la edad de la paciente el recuento de plaquetas disminuyó en 1,778 células (p = 0.05) y en 6,260 plaquetas (p = 0.06) de acuerdo al número de gestaciones. En el caso de la depuración de creatinina ésta disminuyó en 0.89 cc/min/1.73 m² (p = 0.53) por cada año de incremento en la edad materna y por cada embarazo la disminución fue de 10.62 cc/min/1.73 m² de SC (p = 0.033) al ajustar por edad tal asociación se mantuvo.

Figura 1



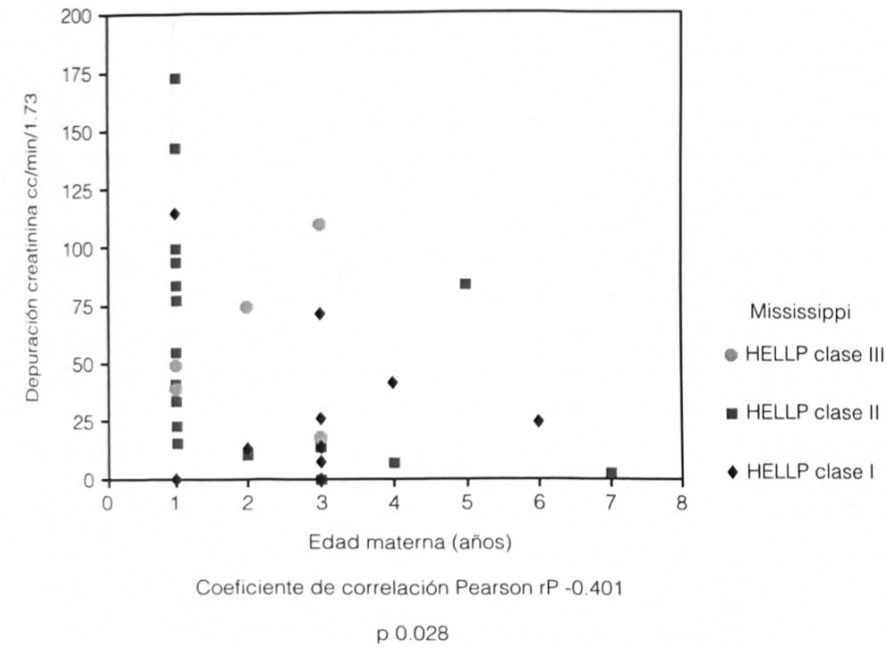
Correlación entre la edad materna y edad gestacional, ajustada con la Clasificación de Tres Clases de Mississippi.

Figura 2



Correlación de la edad materna con el número de embarazos ajustada por la Clasificación de Tres Clases de Mississippi.

Figura 3



Correlación entre el número de embarazos y la depuración de creatinina (expresada en cc/min/1.73m² de SC, valor estandarizado por laboratorio de HGO CMNO de acuerdo a la SC promedio de las mujeres embarazadas), ajustada por el Sistema de Tres Clases de Mississippi.

■ COMENTARIO

Los trastornos hipertensivos del embarazo son una de las tres primeras causas de mortalidad materna en México y otros países.[1-3,9-11] En el HGO del IMSS en Guadalajara, estos trastornos generan la mayor parte de los ingresos hospitalarios que cursan con evolución tórpida y compromiso multisistémico con morbilidad variada de acuerdo al órgano blanco involucrado.

En este estudio, los resultados confirman las observaciones descritas,[12-14] como la hemólisis microangiopática y trombocitopenia (< 150,000 plaquetas) en todos los casos, sin embargo el cuadro clínico encontrado presentó diferencias importantes con respecto a lo descrito en otras series,[13,14] de las cuales la que consideramos más relevante es la presencia de deterioro de la función renal (depuración de creatinina promedio: 34.24 cc/min/1.73 m² de SC), y compromiso hematológico evidenciado por trombocitopenia y hemólisis microangiopática en las pacientes con mayor número de embarazos. Se observó hipertensión en todas las pacientes, lo que contrasta con lo publicado por Martin en 1999,[19] donde el porcentaje de pacientes, con hipertensión se situó en alrededor de 85%; la cefalea importante fue el único hallazgo clínico con significancia estadística (p = 0.038), diferente a los estudios mencionados donde se observó tan sólo en 58% de las pacientes con síndrome HELLP. La elevación de AST, ALT y DHL, no mostró asociación significativa con la edad, las semanas de gestación y el número de embarazos, a pesar de que para las clasificaciones de los Grupos de Missis-

Cuadro III

Asociación entre características obstétricas de la madre y marcadores bioquímicos de síndrome HELLP en pacientes de la UCIA. HGO CMNO IMSS Guadalajara, Jalisco (Regresión lineal)

Marcadores bioquímicos	Plaquetas		Depuración de creatinina		AST		ALT		DHL	
Características clínicas	**Coef β**	**r^2 (p *)**	**Coef β**	**r^2 (p *)**	**Coef β**	**r^2 (p *)**	**Coef β**	**r^2 (p*)**	**Coef β**	**r^2 (p*)**
Edad materna		.115		.013		.014		0.015		0.005
	-0.1778	(.05)	-0.893	(.5)	9.84	(.52)	-4.2	(.5)	12.18	(0.7)
		0.009		0.017		(0.028)		0.1		0.02
Semanas de gestación	-0.695	(0.6)	-1.47	(0.5)	20.3	0.35	15.3	(0.07)	35.9	(0.4)
		.109		.138		.011		.006		0.002
Número de embarazos	-0.6260	(.06)	-10.62	(.03)	-31.962	(.56)	-30.21	(.17)	-26.72	(0.8)

* p obtenida con t student

sippi y de Tennessee, las consideran parte fundamental del diagnóstico.

El compromiso renal, hepático y hematológico es considerado una respuesta materna de compromiso multisistémico que en este estudio fue más grave conforme aumentó la edad materna y el número de embarazos. Al observar el efecto del número de embarazos sobre el recuento de plaquetas y la depuración de creatinina observamos que son las gestaciones y no la mayor edad de la paciente la característica clínica que se asocia en mayor grado con el desarrollo de las variantes más graves del síndrome HELLP.

Las alteraciones hepáticas, hematológicas, renales y del sistema nervioso central (eclampsia y cefalea), son también parte del compromiso multisistémico de esta entidad, el cual presenta similitudes con el espectro clínico del denominado síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS).

Evidencias de la respuesta inflamatoria sistémica en el embarazo

Como parte del contexto de este compromiso multisistémico varios autores han sugerido la presencia de una respuesta inflamatoria sistémica compensada durante el embarazo normal,[20,21] como parte del fenómeno de tolerancia inmunológica al semialoinjerto fetal, aludiendo a que el mencionado fenómeno es inespecífico y puede ser desencadenado por cualquier evento que condicione agresión a los tejidos, o que implique activación del sistema inmune de reconocimiento antigénico.

Al respecto cabe señalar que la respuesta inflamatoria se acompaña de la activación de los efectores no adaptativos de la respuesta inmunológica, como granulocitos y monocitos, y también de los sistemas de complemento y de coagulación.[20,21] La mayor parte de los eventos que desencadenan una respuesta inflamatoria tienen un efecto localizado, pero en determinadas circunstancias pueden desencadenar el fenómeno de inflamación a nivel sistémico, involucrando totalmente el compartimento vascular como ocurre en los pacientes con sepsis, disfunción multiorgánica y/o síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS).[20-22]

Se ha descrito que el fenómeno pivote en el proceso inflamatorio es un incremento importante en la expresión de las moléculas de superficie de las células endoteliales, responsables del fenómeno de adherencia de los leucocitos, evento que se desencadena en minutos cuando es activado por sustancias como trombina e histamina y en horas cuando el factor desencadenante es interleucina 1 (IL-1), factor de necrosis tumoral α (FNTα), o alguna endotoxina bacteriana.[20-24]

La respuesta inflamatoria sistémica también ha sido descrita en pacientes preeclámpticas donde se ha encontrado la activación de: granulocitos, monocitos, FNTα, y sus dos receptores solubles, IL-6 y la fosfolipasa A2, siendo esta última un mediador importante de la respuesta inflamatoria dentro del compartimento intravascular.

Magann y Martín[19,25] entre otros autores, sugieren la existencia de etiología común entre púrpura trombótica trombocitopénica, síndrome urémico hemolítico, lupus eritematoso sistémico y síndrome HELLP, porque pueden tener un curso clínico prácticamente indistinguible con la única excep-

ción de que los tres primeros se pueden presentar en mujeres no gestantes, pues las tres entidades patológicas presentan alteraciones microangiopáticas con activación endotelial, destrucción plaquetaria, compromiso renal y finalmente características clínicas y bioquímicas relacionadas a la presencia de una respuesta inflamatoria generalizada.

Bases fisiopatológicas del SRIS y analogía con el síndrome HELLP

En la década de los noventa, se desarrollaron nuevos términos por consenso clínico para definir las condiciones asociadas a sepsis y disfunción orgánica.[22-24] El término respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) es utilizado actualmente para describir un síndrome clínico previamente denominado sepsis; término que en la actualidad se reserva a la condición donde el SRIS está desencadenado por un proceso infeccioso bien documentado.

En aquellos pacientes que desarrollan sepsis, quemaduras extensas, politraumatizados, u otras agresiones graves, puede diagnosticarse SRIS en cinco estadios:

- ***Estadio 1.*** Liberación local de mediadores proinflamatorios (citocinas, eicosanoides, factor de activación plaquetaria, etc) liberados localmente que promueven la activación del proceso de cicatrización, combaten patógenos extraños o antígenos de cualquier tipo, para contrarregular el proceso se liberan mediadores antiinflamatorios.
- ***Estadio 2.*** Respuesta Sistémica Inicial (Recuperación rápida): Se presenta cuando los mecanismos de defensa local son insuficientes para corregir la lesión local, se liberan mediadores proinflamatorios a la circulación sistémica, lo que ejerce efecto quimiotáctico atrayendo células de la respuesta inflamatoria a la región donde se encuentra localizada la lesión. La disfunción usualmente está limitada a uno o dos órganos y se resuelve rápidamente con frecuencia en 1 o 2 días.
- ***Estadio 3.*** Inflamación Sistémica Masiva (SRIS): Se presenta en caso de la liberación no regulada de mediadores proinflamatorios, de forma tal que la reacción antiinflamatoria de contrarregulación resulta insuficiente para contrarrestar los efectos de los mediadores proinflamatorios. Es frecuente que los pacientes tengan estado de choque irreversible y muerte.
- ***Estadio 4.*** Inmunosupresión excesiva con síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria.
- ***Estadio 5.*** Disonancia inmunológica: Existe liberación masiva tanto de mediadores inflamatorios, como antiinflamatorios, pero el balance no puede ser restaurado. Es el estadio final de la disfunción multiorgánica.

Como se mencionó las características de laboratorio dependen en todos los casos de cuáles sean los sistemas orgánicos involucrados y variarán desde hiperglucemia o hipoglucemia, hasta elevación de aminotransferasas hepáticas como marcadores de destrucción celular, aumento de DHL, disminución de la depuración de creatinina, hiperazoemia renal o prerrenal, aumento en los valores de los reactantes de fase aguda como velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva, así como leucocitosis inicial, leucopenia en fase tardía y trombocitopenia.[22-24]

El SRIS sigue un patrón de comportamiento clínico similar al observado en el síndrome HELLP, en sus diversos estadios evolutivos. La respuesta inflamatoria observada tanto en el embarazo normal como en el embarazo complicado por preeclampsia/eclampsia por autores como Redman y Sacks,[20,21] sugiere que ambos forman parte de un espectro continuo donde por algún motivo en las pacientes que sufren preeclampsia/eclampsia, la respuesta inflamatoria al semialoinjerto fetal se encuentra exacerbada.

Estas observaciones se hicieron al comparar los cambios en los embarazos complicados con trastornos hipertensivos del embarazo, sepsis, y embarazo normal, o bien entre embarazos normales, complicados con preeclampsia y pacientes no embarazadas, donde se pone de manifiesto la similitud entre preeclampsia/eclampsia y SRIS.

Es precisamente en este punto donde consideramos deben hacerse estudios específicos para evaluar una probable causa inmunológica[17,19,20] en respuesta al feto, el cual dentro de sus tejidos tiene antígenos de origen paterno que pudiesen en un momento dado ser desencadenantes de la respuesta inflamatoria compensada descrita por Sacks en embarazos normales, la cual en el caso de preeclampsia/eclampsia y síndrome HELLP, puede estar descompensada debido a una inadecuada invasión trofoblástica que lleva a la pérdida de la tolerancia inmunológica de la madre ante el producto, lo que en el contexto del comportamiento

clínico de esta patología se hace evidente en la asociación entre el mayor número de embarazos y el deterioro hematológico y renal, que en este estudio fue más grave que en pacientes con mayor número de embarazos. Por otra parte, este fenómeno tiene un comportamiento similar al observado en la isoinmunización materno-fetal asociada a factor Rh y sistema de grupos sanguíneos ABO, donde una lesión de origen autoinmune afecta órganos blanco como el endotelio vascular y el sistema renal, de manera semejante al SRIS.[20,21]

■ CONCLUSIONES

El deterioro funcional de múltiples órganos y sistemas en el síndrome HELLP de manera semejante con el SRIS orienta hacia la aparición de un estímulo desencadenante de etiología inmunológica asociado con una interacción alterada entre los tejidos materno y fetal, donde estos últimos actúan como semialoinjerto y provocan la producción de mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios característicos del SRIS.

En este estudio se encontró una asociación significativa de complicaciones maternas graves, que involucran al endotelio vascular, la función hepática y renal, con el número de embarazos, en particular esta última, por lo que es importante destacar que hasta el momento las estrategias de detección temprana de la preeclampsia, aún no tienen suficientes bases científicas para identificar el daño renal temprano como factor pronóstico en la gravedad de la preeclampsia. Por lo que consideramos necesario sugerir la realización de estudios que evalúen marcadores tempranos de gravedad relacionados con la función renal para detectar con oportunidad las variantes graves de esta patología. ■

■ Referencias bibliográficas

1. López-Llera M, Díaz de León-Ponce Manuel, Rodríguez-Argüelles Juan, Ayala-Ruiz AR. Pre-eclampsia/eclampsia: un problema médico diferido. Gac Med Mex 1999; 135(4): 397-405.
2. Velasco-Murillo V, Navarrete-Hernández E. Mortalidad materna por ruptura hepática. Experiencia de 15 años. Rev Med IMSS 2001; 39(5): 459-64.
3. Argueta ZM, Neri MC, Lira PJ, Ibargüengoitia F, Vázquez JME. Síndrome HELLP. Siete Años de Experiencia en el Instituto Nacional de Perinatología. Ginec Obstet Mex 1995; 63: 448-51.
4. Rojas PC, López RE, Viveros RE, Reyes CH, Kably AA. Síndrome HELLP como manifestación de descompensación de la preeclampsia durante el puerperio. Presentación de dos casos. Ginec Obstet Mex 1995; 63: 448-51.
5. Helguera MAM, Tenorio RM, Vigil GPE, García CE. Síndrome HELLP. Análisis de 102 Casos. Ginec Obstet Mex 1996; 64: 528-33.
6. Martínez ANI, García CE, Helguera MAM, Cejudo CE. Insuficiencia Renal Aguda en el Síndrome HELLP. Ginec Obstet Mex 1998; 66: 462-8.
7. Rodríguez GD, Velarde IR. Pre eclampsia Severa y Síndrome HELLP. Ginec Obstet Mex 1995; 63: 325-9.
8. Rodríguez GD, Velarde IR, Cortés AE, Hernández CR. Síndrome HELLP, hematoma subcapsular hepático e infarto hepático. Presentación de dos casos. Ginec Obstet Mex 1997; 66: 4-7.
9. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK. Pre eclampsia: An endothelial cell disorder. Am J Obstet Gynecol 1989; 161: 1200-4.
10. Kraayenbrink AA, Dekker GA, Van Kamp GJ, van Geinj HP. Endothelial vasoactive mediators in pre - eclampsia. Am J Obstet Gynecol 1993; 169: 160-5.
11. Van Pampus MG, Dekker GA, Wolf H, Huijgens PC, Koopman MMW, von Blomberg BME. High prevalence of hemostatic abnormalities in women with history of severe pre - eclampsia Am J Obstet Gynecol 1999; 180(5): 1146-50.
12. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets count: A severe consequence of hypertension in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1982; 142: 159-67.
13. Audibert F, Friedman SA, Frangieh AY, Sibai BM. Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzimes, and low platelets) síndrome. Am J Obstet Gynecol 1996; 175: 460-4.
14. Martin JN, Blake PG, Lowry SL, Perry KG, Files JC, Morrison JC. Pregnancy complicated by pre - eclampsia / eclampsia with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: How rapid is post partum recovery? Obstet Gyencol 1990; 76: 737-40.
15. Haymann R, Warren A, Brockelsby J, Johnson I, Baker P. Plasma from women with pre - eclampsia induces an in vitro alteration in the endothelium dependent behavior of miometrial resistance arteries. BJOG 2000; 107(1): 108-15.
16. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrp LC. Adaptación Materna al embarazo. En Obstetricia de Williams. Secc II, Cap 8 4ª Edición. Ed Masson, p: 201-20.
17. Roberts JM. Pregnancy Related Hypertension. In Maternal Fetal Medicine. 4th Edition. Editors: Creasy RK, Resnik MD. WB Saunders Company, p: 833-71.
18. Instituto Mexicano del Seguro Social. Dirección de Prestaciones Médicas. Norma Técnico Médica para la prevención y manejo de la preeclampsia - eclampsia p: 9-11.
19. Martin JN, Rinehart BK, May WL, Magann EF, Terrone DA, Blake PG. The spectrum of severe preeclampsia: Comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes levels, and low platelets count) syndrome classification. Am J Obstet Gynecol 1999; 180: 1373-84.
20. Redman CWG, Sacks GP, Sargent IL. Pre eclampsia: An excessive maternal inflammatory response to pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1999; 180(2): 499-506.

21. Sacks GP, Studena K, Sargent IL, Redman CWG. Normal Pregnancy and preeclampsia both produce inflammatory changes in peripheral blood leukocytes akin to those of sepsis. Am J Obstet Gynecol 1998; 179: 80-6.
22. Bone RC. Immunologic Dissonance: A Continuing Evolution in Our Understanding of the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) and the Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS). Ann Intern Med 1996; 125: 680-7.
23. Wilmore DW. Metabolic Response to Severe Surgical Illness: Overview. World J Surg 2000; 24: 705-11.
24. Wheeler AP, Bernard GR. Treating Patients with Severe Sepsis. N Engl J Med 2000; 340 (3): 207-14.
25. Martin JN, May WL, Magann EF, Terrone DA, Rinehart BK, Blake PG. Early risk assessment of severe preeclampsia: Admission battery of symptoms, and laboratory test to predict likelihood of subsequent significant maternal morbidity. Am J Obstet Gynecol 1999; 180: 1407-14.

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Prevalencia y factores de riesgo asociados a parasitosis intestinal en mujeres embarazadas y su relación con el peso del niño al nacer

■ Dr. Roberto Rodríguez-García,[1] Dr. Leoncio Miguel Rodríguez-Guzmán,[2] Q.F.B. María Isabel Sánchez-Maldonado,[3] Dr. Alejandro Gómez-Delgado,[4] Dr. Roberto Rivera-Cedillo[5]

■ **RESUMEN**

Objetivo. Determinar la prevalencia y factores de riesgo asociados a parasitosis intestinal en mujeres embarazadas y su relación con el peso del niño al nacer. ***Material y método.*** Estudio transversal analítico. Se seleccionaron 207 mujeres embarazadas a las cuales se les aplicó un cuestionario guiado y se solicitaron tres muestras de heces fecales para su estudio parasitoscópico por el método de Faust. Se evaluaron los niveles de hemoglobina de las mujeres incluidas y el peso del niño al nacimiento. ***Resultados.*** La prevalencia de parasitosis intestinal fue de 38.2%. El 84% de las mujeres presentaba un solo parásito. El protozoario *Giardia lamblia* fue el más frecuente con 65.8%, siguiéndole en frecuencia el helminto *Ascaris lumbricoides* con 13.9%. Las mujeres con muestras positivas en el CPS tuvieron menor edad (p = 0.002) y mayor probabilidad de tener escolaridad menor de secundaria, tener piso de tierra en la vivienda y convivencia positiva con animales domésticos. La media de peso en recién nacidos de madres que no tuvieron parásitos intestinales fue de 3,333 ± 441 g; en el grupo madres que presentaron un solo parásito fue de 3,291 ± 360 g; con dos parásitos 3,104 ± 425 g; y en el grupo con tres parásitos fue de 2,675 ± 674 g, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (p = 0.1), sin embargo, existe mayor posibilidad de tener un recién nacido con menor peso al esperado. ***Conclusiones.*** La prevalencia de parasitosis intestinal en mujeres embarazadas es elevada tomando en cuenta su estado fisiológico. Es necesario por lo tanto modificar algunas medidas preventivas de información y educación y otorgar tratamiento específico antes del embarazo para aumentar los indicadores de salud en mujeres embarazadas. Los recién nacidos de madres con parasitosis intestinal tienen mayor probabilidad de tener peso menor a lo esperado.

Palabras clave: Parasitosis intestinal, embarazo, recién nacidos, *Giardia lamblia, Ascaris lumbricoides.*

(Rodríguez-García R. *et al.* Prevalencia y factores de riesgo asociados a parasitosis intestinal en mujeres embarazadas y su relación con el peso del niño al nacer. Ginec Obstet Mex 2002; 70: 338).

■ **ABSTRACT**

Objective. *To determine the prevalence and the risk factors associated with intestinal parasitosis in pregnant women and the relation with the newborns.* ***Material and methods.*** *A transversal analytical study. 207 women were selected and a guided survey was applied. They were also asked for three stool samples for their parasitoscopic study by Faust´s method. The levels of hemoglobin as well as the child's birth weight.* ***Results:*** *The prevalence of intestinal*

[1]Diplomado de Epidemiología Clínica, Servicio de Pediatría, Hospital General de Zona No. 32, Instituto Mexicano del Seguro Social, Minatitlán, Veracruz. Academia Mexicana de Pediatría. [2]Servicio de Epidemiología, Hospital General de Zona No. 36, Instituto Mexicano del Seguro Social, Coatzacoalcos, Veracruz. [3]Servicio de Laboratorio Clínico, Hospital General de Zona No. 32, Instituto Mexicano del Seguro Social, Minatitlán, Veracruz. [4]Coordinación de Investigación Médica, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F. [5]Unidad de Investigación Clínica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias, Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F

parasitosis was 38.2%. 84% of the women presented only one parasite. The protozoan Giardia lamblia *was very frequent (65.8%), followed by* Ascaris lumbricoides *(13.9%). Women with positive samples in the parasitoscopic study were younger (p = 0.002), and a greater probability of a scholastic level lower than Jr. High School, as well as having a dirt floor in their house and a positive contact with domestic animals. The mean weight of the newborn of mothers without intestinal parasitosis was 3,333 ± 441 g; in the group of mothers with only one parasite was 3,291 ± 360 g; with two parasites 3,104 ± 425 g; and three parasites the weight was 2,675 ± 674 g, these differences were not statistically significant (P = 0.1), however, there is a greater possibility of a newborn with less weight at birth than expected.* ***Conclusions:*** *The prevalence of intestinal parasitosis in pregnant women is high due to their physiological state. It is necessary to modify some preventive measures of information, education and to give specific treatment before the pregnancy in order to increase some of the pregnant women's health indicators. The newborn of mothers with intestinal parasitosis have a greater probability of being born with less weight than what is expected.*

Key word: Intestinal parasitosis, pregnancy, newborn, *Giardia lamblia*, Ascaris lumbricoides.

(Rodríguez-García R. *et al.* Prevalence and risk factors associated to intestinal parasitosis in pregnant women and relationship with newborn body weight. Ginec Obstet Mex 2002; 70: 338).

■ INTRODUCCIÓN

La parasitosis intestinal constituye un importante y grave problema de salud pública en países en vías de desarrollo, particularmente en regiones tropicales.[1,2] México, por sus características geoeconómicas ofrece ventajas ecológicas para la existencia de helmintiasis y protoozosis que se transmiten al hombre a través del suelo y agua contaminada por excremento.[2] La prevalencia de parasitosis intestinal en nuestro país es diferente para cada región; el estado de Veracruz, por estar situado en una zona tropical es una entidad con alta frecuencia de este problema. En Minatitlán, al sur de Veracruz, uno de cada dos niños sufre de parasitosis intestinal, los parásitos más frecuentemente encontrados son: *Giardia lamblia, Ascaris lumbricoides, Trichuris trichiura, Entamoeba histolytica, Hymenolepis nana, Necator americanus y Enterobius vermicularis.*[3,4]

Las mujeres embarazadas no escapan al problema de la parasitosis intestinal.[5-11] Diversos estudios transversales reportan cifras que varían de acuerdo al periodo y región de estudio. Una investigación realizada en Tailandia, reporta que 54% de las mujeres embarazadas presentaban infección por parásitos intestinales.[5] Otro informe realizado en mujeres embarazadas refugiadas del sureste asiático reporta una prevalencia de parasitosis intestinal de 65%. Otros estudios reportan prevalencia má baja que no alcanza a afectar a 50% de mujeres embarazadas, incluso un estudio realizado en mujeres de origen asiático atendidas en una clínica de atención prenatal en Inglaterra reporta una prevalencia de parasitosis intestinal de 9%.[5-11]

¿Por qué es importante el estudio de la parasitosis intestinal en mujeres embarazadas? porque puede plantear un grave peligro para la salud de la madre y para el buen éxito del embarazo. La embarazada no posee susceptibilidad aumentada frente a las infecciones parasitarias,[12] y presenta las mismas manifestaciones clínicas que en otros periodos de la vida, de acuerdo al tipo de parásito intestinal, como son: diarrea, flatulencia, disentería, prurito anal, prolapso rectal, síndrome de mala absorción, anemia que puede ser grave, desnutrición[13,14] y complicaciones como son: obstrucción hepatobiliar, intestinal y pancreatitis por *Ascaris lumbricoides.*[15-17] *Giardia lamblia* y/o *Ascaris lumbricoides* pueden ocasionar una deficiente absorción de grasas, proteínas, vitamina A y lactosa.[18-19] Las uncinarias pueden ocasionar anemia y agravar más la anemia del embarazo.[13-14]

La parasitosis intestinal en la mujer embarazada también puede afectar al producto de la concepción y ocasionar bajo peso al nacer,[9,11] prematurez,[20] y transmisión transplacentaria de *Ascaris lumbricoides.*[21]

El objetivo del presente estudio fue determinar la prevalencia y factores de riesgo asociados a parasitosis intestinal en mujeres embarazadas y su relación con el peso del niño al nacer.

■ MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio transversal analítico en el periodo comprendido de marzo a noviembre de 1997 en mujeres embarazadas adscritas al Hospital General de Zona Nσ.

32, del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), en Minatitlán, Veracruz, México. Se estudiaron 325 mujeres que se encontraban en el tercer trimestre de su embarazo y que aceptaron participar en el estudio para contestar un cuestionario, otorgar tres muestras de heces fecales y realización de mediciones antropométricas a su hijo inmediatamente posterior al parto, la muestra final total fue de 207 mujeres, el resto no se incluyó porque no llevaron las muestras de heces para el estudio de coproparasitoscópico (CPS), o porque su parto fue atendido fuera del hospital de estudio.

Las participantes fueron seleccionadas aleatoriamente en módulo de Control Prenatal Hospitalario y se realizó un cálculo de tamaño muestral de 170 mujeres, tomando en cuenta que acudirían aproximadamente 600 mujeres en el periodo de estudio, una prevalencia de 50% de parasitosis intestinal y una diferencia de prevalencias de 5%.

En la primera evaluación se aplicó un cuestionario guiado que contenía características de identificación, variables sociodemográficas como el grado de escolaridad, tipo de vivienda, número de habitantes en la vivienda, número de cuartos de la misma y tipo de piso; fuente de agua para consumo humano y disposición de excretas; y antecedentes de convivencia con animales domésticos. Asimismo se realizó una pesquisa de datos clínicos relacionados con la presencia de parásitos que afectan al aparato digestivo. Posterior a la aplicación del cuestionario inicial se realizó medición del peso y estatura en la mujer y se citó en los 7 días siguientes, para que entregara tres muestras de heces fecales, las cuales fueron procesadas mediante la técnica de concentración por centrifugación-flotación de Faust, asimismo se tomó una muestra sanguínea para la determinación de hemoglobina. Ambas pruebas se realizaron en el laboratorio clínico de la misma unidad en donde se realizó el estudio. En la tercera fase del estudio se realizaron mediciones de peso y talla en el hijo (a) de cada madre incluida, por el equipo de pediatría de la unidad, inmediatamente después de nacer el niño.

Para el análisis estadístico se tomo como variable dependiente, o grupo A, a las madres que tuvieron al menos un parásito intestinal en alguna de las muestras del coproparasitoscópico, y el grupo de mujeres sin parásitos intestinales como el grupo B. Se realizó el cálculo de prevalencia global y específicas por factor de riesgo para lo cual se utilizó la razón de prevalencia (RP), con sus respectivos intervalos de confianza al 95% (IC95%). Para las variables numéricas se utilizó la media y desviación estándar y las diferencias de medias, fueron evaluadas con la prueba de t de student.

La tabulación y análisis se realizó con el paquete EPI-INFO versión 6.2.

■ RESULTADOS

Se estudiaron 207 mujeres embarazadas, de las cuales 100 (48.3%) fueron primigestas; 59 (28.5%) secundigestas; y 48 (23.2%) multigestas. Un total de 79 (38.2%) presentaron al menos un parásito intestinal. De los casos positivos 66 (83.5%) presentaron un solo parásito; 10 (12.7%) dos y 3 (3.8%) tenían hasta tres tipos de parásitos. El parásito intestinal que se encontró con mayor frecuencia fue *G. lamblia* (65.8%), siguiendo en frecuencia *A. lumbricoides* (13.9%), otros parásitos se presentaron en menor frecuencia (Cuadro I).

En la evaluación de datos clínicos relacionados con parasitosis intestinal en los últimos siete días a la entrevista: 28 (35%) mujeres habían presentado diarrea; 16 (20%) prurito anal; 14 (18%) sialorrea; 4 (5%) moco en heces fecales; 4 (5%) bruxismo; y 2 (3%) disentería.

La media de edad en el grupo A fue de 23.9 años y del grupo B fue de 26.2, ($p = 0.002$). El 35% de las mujeres del grupo A tuvo una escolaridad menor de secundaria y esta misma característica se presentó en 21% del grupo B (RP 1.52). Las características de la vivienda, fuente de agua para consumo humano y tratamiento del agua para consumo no tuvieron un exceso de

Cuadro I

Frecuencia del tipo de parásito intestinal en 79 mujeres embarazadas

Tipo de parásito	Frecuencia absoluta	Porcentaje (%)
Giardia lamblia	52	65.8
Ascaris lumbricoides	11	13.9
Trichuris trichiura	7	8.9
Necator americanus	7	8.9
Entamoeba histolytica	5	6.3
Hymenolepis nana	4	5.1

Cuadro II

Factores de riesgo asociados a parasitosis intestinal en 207 mujeres embarazadas

Factores de riesgo	Grupo A (n = 79)	Grupo B (n = 128)	Razón de prevalencias (IC 95%)
Edad (media ± desviación estándar)	23.9 ± 5.1	26.2 ± 4.9	P = 0.002
Escolaridad menor de secundaria	28 (35%)	27 (21%)	1.52 (1.08-2.14)
Antecedente de vivir en casa rentada o prestada	30 (38%)	58 (45%)	0.88 (0.58-1.19)
Viviendas con un solo cuarto	14 (18%)	27 (21%)	0.87 (0.55-1.39)
Antecedente de piso de tierra	5 (6%)	3 (2%)	1.68 (0.95-2.96)
Número de habitantes en la vivienda	3 (2-15)	3 (1-9)	P = 0.18
Antecedente positivo de consumo de agua de pozo	29 (37%)	44 (34%)	1.09 (0.76-1.55)
Antecedente de consumo de agua sin hervir o tratar	34 (43%)	55 (43%)	1.00 (0.71-1.42)
Antecedente positivo de fecalismo al ras del suelo	1 (0.79%)	1 (1.28%)	1.31 (0.33-5.31)
Presencia de animales domésticos en la vivienda	50 (63%)	61 (48%)	1.49 (1.03-2.15)

riesgo importante, sin embargo el antecedente de piso de tierra y la presencia de animales domésticos en la vivienda sí demostraron asociación (Cuadro II).

La media del peso materno fue: 61 ±9.1 kg en el grupo A, y de 64.8 ± 9.5 kg en el grupo B, lo cual fue estadísticamente significativo (p = 0.005). Por su parte los niveles de hemoglobina fueron de 11.3 ± 1.2 g/dL en el grupo A, y de 11.1 ± 0.9 g/dL en el grupo B, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (p = 0.3).

En las evaluaciones antropométricas del niño, se pudo observar que la media de peso en los hijos de madres del grupo B fue de 3,333 ± 441 g; en el grupo A, las madres que presentaron un solo parásito fue de 3,291 ± 360 g; con dos parásitos 3,104 ± 425 g; y en el grupo con tres parásitos fue de 2,675 ± 674 g, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (p = 0.1), sin embargo, existe mayor posibilidad de tener un recién nacido con menor peso.

■ DISCUSIÓN

La prevalencia de parasitosis intestinal encontrada en el presente estudio es alta, y es similar a lo reportado en algunos estudios realizados en Brasil y Nigeria, y es más baja de lo reportado en un estudio en Tailandia y otro en mujeres embarazadas de origen asiático que buscaron asilo en Estados Unidos.[5-7,10] Asimismo se observa una prevalencia menor a lo que se ha reportado en niños de esta región del sureste de México,[3,4] en los cuales sólo se hizo el CPS en una muestra de heces y en las mujeres embarazadas se hizo en tres muestras lo cual aumenta la confiabilidad del estudio.

La muestra del presente estudio representó aproximadamente a 45% de las mujeres que acuden a control prenatal en un módulo de atención especial que tiene el IMSS para mujeres embarazadas en el último trimestre del embarazo, por tal motivo se considera representativa de acuerdo al tamaño y proceso de selección.

En algunos estudios se ha reportado que los helmintos son los parásitos más frecuentes a excepción de lo reportado por Guerra y col., en donde el protozoario *Endolimax nana* tuvo la mayor prevalencia aunque se considera no patógeno.[5-7,10] En el presente trabajo *G. lamblia* fue el parásito intestinal más frecuentemente encontrado, sin embargo, en la mayoría de los estudios no es reportado como el más prevalente,[5,7,10] en la actualidad, *G. lamblia* es considerado el protozoario patógeno más frecuente encontrado en cualquier tipo de población.[3-4] Por su parte *A. lumbricoides* se presentó en un porcentaje más bajo a lo que se reporta en mujeres embarazadas de Brasil.[10] La presencia de este último parásito intestinal en las mujeres embarazadas del presente estudio permite observar un patrón de infección diferente a lo que sucede en niños, ya que un estudio realizado en niños de la misma localidad de donde provino la muestra reporta una frecuencia de infección por *A. lumbricoides* de 24.5%.[3] La presencia de *T. trichiura* en las muestras del presente trabajo pueden ser consideradas como bajas y son similares a lo reportado por Ezeoke en mujeres nigerianas.[7] Rodríguez-García en un estudio realizado en la misma región durante 1995, reporta una prevalencia similar de infección en niños por este último helminto.[1] Otros parásitos intestinales, presentaron una ocurrencia menor en las muestras de estudio y son consideradas como de magnitud moderada, esto

también ha sido reportado por otros estudios.[5-7,10]

La presencia de dos tipos de parásitos intestinales en las mujeres embarazadas de este estudio es similar a lo reportado por Constantine y Villar, y es más baja a lo que reporta Weigel de 30%, en mujeres de Guatemala.[8,9,11]

Es conveniente señalar que las mujeres incluidas en el presente estudio se consideraban aparentemente "sanas", sin embargo, en la pesquisa se pudo observar que un porcentaje importante de quienes se encontraban en el grupo A, presentaban manifestaciones clínicas relacionadas directamente con la presencia de helmintos o protozoarios a nivel intestinal como son el prurito anal, diarrea, bruxismo y disentería, situación que se debe tomar en cuenta en la evaluación integral de este grupo poblacional.

Los factores de riesgo que demostraron asociación precisa con el grupo A, son similares a lo reportado por estudios realizados en niños, con énfasis a la presencia de animales domésticos en la vivienda, este antecedente ha demostrado fuerza de asociación en la mayoría de los estudios al ser relacionado con parasitosis intestinal, sin embargo, es una costumbre difícil de arraigar debido a que se encuentra relacionado con las características de la vivienda y hábitos de las personas de esta región.[4]

A diferencia de algunos estudios en los que se reporta la trascendencia de infección por parásitos intestinales en mujeres embarazadas como son la disminución de los niveles de hemoglobina, hematocrito y anemia[11,13] o incluso complicaciones agudas,[15-17] en el presente trabajo no hubo diferencias estadísticamente significativas con relación la media de hemoglobina entre el grupo A y B, sin embargo, se observó un promedio de peso mayor en el grupo B, esto último puede estar relacionado con la edad y semana de gestación de la mujer y quizá a la presencia de parásitos intestinales, pero será necesario realizar un estudio longitudinal para comprobar dicha hipótesis.

Aunque se observa una media de peso menor en los hijos de mujeres que presentaron dos o más parásitos, esto no demostró diferencias estadísticamente significativas. Diversos autores han reportado y demostrado que la presencia de estos agentes tienen repercusiones con retardo en el crecimiento intrauterino, con una asociación que demuestra un gradiente biológico positivo.[8,13]

Los resultados del presente estudio permiten establecer que es necesario otorgar tratamiento específico con antiparasitarios antes del embarazo, o bien, en el último trimestre del embarazo sobre todo si hay cuadro clínico agudo, lo cual disminuirá la ocurrencia de estas infecciones, además tendrá también una mayor repercusión en salud de las mujeres embarazadas. Dos estudios transversales recomienda el antiparasitario mebendazol para el tratamiento de helmintos en mujeres embarazadas en el último trimestre del embarazo,[22,23] aunque el mebendazol también puede ser eficaz contra *G. lamblia*,[24] en el cual se observó una menor frecuencia de anemia y mayor peso en los recién nacidos y no hubo una ocurrencia mayor de malformaciones congénitas.[22,23] ■

■ Referencias bibliográficas

1. Botero D. Persistencia de parasitosis intestinales endémicas en América Latina. Bol Of Sanit Panam 1981; 90: 39-46.
2. Lara AR. Las geohelmintiasis en México y perspectivas de su control. Salud Pública Mex 1984; 26: 573-8.
3. Rodríguez-García R, Sánchez-Maldonado MI. Frecuencia de parasitosis intestinal en niños de Minatitlán, Veracruz. Rev Fac Med UNAM 1997; 40: 170-1.
4. Rodríguez-Guzmán LM, Hernández-Jerónimo EJ, Rodríguez-García R. Parasitosis intestinal en niños seleccionados en una consulta ambulatoria de un hospital. Rev Mex Pediatr 2000; 67: 117-22.
5. D´Alauro F, Lee R, Pao-In K, Khairallah M. Intestinal parasites and pregnancy. Obstet Gynecol 1985; 66: 639-43.
6. Roberts NS, Copel JA, Bhutani V, Otis Ch, Gluckman S. Intestinal parasites and other infections during pregnancy in southeast Asian refugees. J Reporduc Med 1985; 30: 720-5.
7. Ezeoke ACJ. Intestinal helminthic infections and some haematological parameters in pregnant women attended at the University Teaching Hospital in Calabar, Nigeria. Bol Chil Parasitol 1985; 40: 14-8.
8. Constantine G, Arundell L, Finn K, Lowe P, O´Connor A, Luesley DM. Helminth infestations in Asian women attending an antenatal clinic in England. B J Obstet Gynecol 1988; 95: 493-6.
9. Villar J, Klebanoff M, Kestler E. The effect on fetal growth of protozoan and helminthic infection during pregnancy. Obstet Gynecol 1989; 74: 915-20.
10. Guerra EM, Vaz AJ, de Toledo LA, Ianoni SA, Quadros CM, Dias MD, Barreto OC. Infecções por helmintos e protozoarios intestinais em gestantes de primeira consulta atendidas em centros de saúde da rede estadual no subdistrito do Butantá, municipio de Sao Paulo. Rev Inst Med Trop São Paulo 1991; 33: 303-8.

11. Weigel MM, Calle A, Armijos RX, Vega IP, Bayas BV, Montenegro CE. The effect of chronic intestinal parasitic infection on maternal and perinatal outcome. Int J Gynecol Obstet 1996; 52: 9-17.
12. Burrow G, Farris T. Complicaciones médicas durante el embarazo. 1ª. ed. México Médica Panamericana; 1979. p. 333-49.
13. Langer A, Facog, Hung C. Hookworm disease in pregnancy with severe anemia. Obstet Gynecol 1973; 42: 5647.
14. Bundy DAP, Chan MS, Savioli L. Hookworm infection in pregnancy. Trans R Soc Trop Med Hyg 1995; 89: 521-2.
15. Ali M, Khan AN. Sonography of hepatobiliary ascariasis. J Clin Ultrasound 1996; 24: 235-41.
16. La Porte VD, Gibbs RS. Acute pancreatitis in pregnancy with ascaris infestation. Obstet Gynecol 1977; 49 (suppl): 84-5.
17. Méndez-Román A, Coronel-Brizio P, Orellan-Huerta J. Obstrucción intestinal por áscaris y embarazo. Presentación de un caso. Ginecol Obstet Mex 1999; 67: 50-2.
18. Vega-Franco L. Absorción intestinal en niños con giardiasis. Bol Med Hosp Infant Mex 1983; 40: 598-603.
19. Vega FL, Plaza BM, Meza CC, Lara AR, Toca PT, Bernal R. Absorción de la lactosa en parasitosis del intestino. Bol Med Hosp. Infant Mex 1982; 39: 413-21.
20. George JS. Intestinal parasitic infestation among parturients in Trinidad and Tobago. Int Surg 1976; 61: 222-5.
21. Chu G, Chen P, Huang C, Hsu T. Neonatal ascariasis. J Pediatr 1972; 81: 783-5.
22. de Silva NR, Sirisena JL, Gunasekera DP, Ismail MM, de Silva HJ. Effect of mebendazole therapy during pregnancy on birth outcome. Lancet 1999; 353: 1145-9.
23. Atukorala S, de Silva D, Dechering W, Dassenaeike S, Perera R. Evaluation of effectiveness of iron-folate supplementation and anthelminthic against anemia in pregnancy a study in the plantation sector Sri Lanka. Am J Clin Nutr 1994; 60: 286-92.
24. Rodríguez-García R, Rodríguez GLM, Cruz CH. Eficacia y seguridad de mebendazol contra nitazoxanida en el tratamiento de Giardia lamblia en niños. Rev Gastroenterol Mex 1999; 64: 122-6.

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Polimorfismo en el codón 72 del gen *p53* y riesgo de cáncer cérvico-uterino en México

■ Angel Emillo Suárez-Rincón,[1] María Crlstina Morán-Moguel,[2] Héctor Montoya-Fuentes,[2] Martha Patricia Gallegos-Arreola,[2] José Sánchez-Corona[2]

■ **RESUMEN**

Está descrito un polimorfismo en el codón 72 del gen *p53* el cual se ha sugerido que puede representar un factor de riesgo para cáncer cérvico-uterino (CC) por la mayor susceptibilidad de un alelo (arginina) respecto al otro (prolina) a la degradación por las proteínas oncogénicas del papilomavirus humano (PVH), lo cual colocaría a las mujeres portadoras de este alelo en un riesgo siete veces mayor para desarrollar CC. Debido a la magnitud del problema del CC en México, se desarrolló este estudio con el objetivo de determinar si el polimorfismo en el codón 72 del gen *p53* representa un factor de riesgo para CC en nuestra poblaclón. Se realizó un estudio de casos y controles. El ADN fue obtenido de tejido cervical incluido en parafina. El análisis del genotipo de *p53* en la posición 72 se realizó por reacción en cadena de la polimerasa con el uso de iniciadores específicos y digestión con la enzima de restricción AccII. En los casos de CC las proporciones de los genotipos en el codón 72 del gen *p53* fueron 0.05 para la homocigocidad Pro/Pro, 0.5 para la heterocigocidad Pro/Arg y 0.45 para la homocigocidad Arg/Arg. En controles fueron de 0.08, 0.62 y 0.30 respectivamente, sin encontrar diferencia significativa entre los grupos. Concluimos que en nuestra población, como en otros países, la homocigocidad para arginina en el codón 72 del gen *p53* no es un factor de riesgo para CC.

Palabras clave: Polimorfismo, codón, gen *p53*, cáncer cervico-uterino

(Suárez-Rincón AE, *et al.* Polimorfismo en el codón 72 del gen *p53* y riesgo de cáncer cérvico-uterino en México. Ginec Obstet Mex 2002; 70: 344).

■ **ABSTRACT**

A polymorphism at codon 72 in the p53 gen has been reported as a potential risk factor to cervical cancer (CC) because human papillomavirus (HPV) is more effective at degrading p53 Arg-72 than p53 Pro-72, making individuals homozygous for p53 Arg-72 seven times more likely to develop HPV-associated CC. As In Mexico the CC is a health public problem, we designed this study to determinate whether the p53 codon 72 polymorphism represent a risk factor to CC in our population. A case-controls study was performed. DNA was obtained from paraffin-embedded cervical fixed tissue samples. Analysis of the p53 genotype at position 72 was performed by polymerase chain reaction using specific primers and AccII digestion. Among cases with CC the proportions of the p53 genotypes at codon 72 were 0.05 to prolin-homozygous, 0.5 to heterozygous, and 0.45 to arginine-homozygous. In controls the proportions were 0.08, 0.62, and 0.31. X2 test showed no significant difference In the proportions. We conclude than In our population, as other worlwide countries, the homozygous for arginine at codon 72 of the p53 gene is not a risk factor to cervical cancer.

Key words: Polymorphism, codon, *p53* gene, cervical cancer

(Suárez-Rincón AE, *et al.* Polymorphism at codon 72 *in p53* gene and risk of cervical cancer in México. Ginec Obstet Mex 2002; 70: 344).

Instituto Mexicano del Seguro Social. Centro Médico Nacional de Occidente. Guadalajara Jalisco, México.
[1]Clínica de Colposcopía y Patología del Tracto Genital Inferior. Hospital de Ginecología y Obstetricia. [2]División de Medicina Molecular. Centro de Investigación Biomédica de Occidente.

■ INTRODUCCIÓN

La alteración o inactivación del gen *p53* por mutación o por interacción con proteínas oncogénicas de ADN-virus productores de tumores puede conducir a cáncer. Se ha encontrado que estas mutaciones son la alteración genética más común en el cáncer humano. En carcinomas, la mayoría de las mutaciones en el gen *p53* son mutaciones antisentido que producen proteínas defectuosas en las cuales un aminoácido es sustituido por otro. Estas proteínas alteradas tienen en común un cambio en su conformación con propiedades diferentes.[1]

Una de las herramientas más importantes en la que se basan los avances importantes actuales en la genética médica es la capacidad para visualizar directamente diferencias en la secuencia en el ADN. Cuando estas diferencias en la secuencia del ADN son estudiadas en el contexto de una población son llamadas polimorfismos, los cuales pueden ocurrir en regiones codificadoras o no codificadoras de los genes. La capacidad para visualizar miles de polimorfismos de ADN ha hecho posible estudios familiares permitiendo la localización de genes de importancia médica. Se ha demostrado que los polimorfismos del ADN son cruciales en la identificación de genes importantes para la susceptibilidad a formas comunes de cáncer. La secuencia del ADN en un sitio polimórfico puede ser analizado por dos técnicas, Southern blot y reacción en cadena de la polimerasa (RCP). El objetivo es evaluar con precisión la extensión del segmento de ADN entre dos puntos determinados en cada cromosoma. El uso de RCP ofrece mayor sensibilidad y rapidez.[2]

Se ha reportado un polimorfismo en el codón 72 del gen *p53*, donde el cambio de una base nitrogenada (G a C) causa cambio en el aminoácido 72 de arginina a prolina, y esto puede ser estudiado por RCP y digestión con enzimas de restricción. La presencia del sitio de restricción para la enzima AccII (CGCG) resulta en dos fragmentos con arginina (CGC) en el codón 72 (*p53* Arg-72), mientras la ausencia del sitio de restricción (CCCG) conduce a un solo fragmento grande con prolina (CCC) en la posición 72 (*p53* Pro-72).[3]

Storey y colaboradores[4] reportaron una diferencia en estas dos variedades polimórficas del gen *p53* silvestre, en la susceptibilidad a la degradación *in vivo* mediada por E6 del papilomavirus humano (PVH): según la cual E6 de PVH 16 y PVH 18 es más efectivo en degradar *in vivo p53* Arg-72 que *p53* Pro-72. E6 de PVH 11 es menos activo contra *p53* Arg-72 e inactivo contra *p53* Pro-72. Ellos concluyen que *p53* Arg-72 puede representar un factor de riesgo para la carcinogénesis asociada a PVH. En cáncer cérvico-uterino (CC) ellos detectaron una marcada sobrerrepresentación de la homocigocidad *p53* Arg-72 comparada con la heterocigocidad o la homocigocidad *p53* Pro-72, convirtiendo a los individuos homocigotos para *p53* Arg-72 siete veces más probable que desarrollen CC asociado a PVH que los individuos que tienen uno o dos alelos de prolina.

Este el primer trabajo publicado acerca de la posible susceptibilidad genética al CC. Las repercusiones a la salud pública de este hallazgo son enormes ya que, de resultar verídica, el conocimiento del estado polimórfico sería de utilidad para la realización de nuevas estrategias en la prevención de esta neoplasia. Esta hipótesis interesante ha sido evaluada por otros investigadores en diferentes países, la mayoría desarrollados, pero sus resultados han sido contradictorios, algunos a favor y la mayoría en contra de esta hipótesis. Debido a que la frecuencia del alelo arginina varía entre los diferentes grupos étnicos[5] y el CC es el cáncer más frecuente en la mujer mexicana,[6] realizamos este estudio para evaluar si este polimorfismo en el codón 72 del gen *p53* representa un factor de riesgo para CC.

■ MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio de casos y controles que incluyó pacientes con CC confirmados histológicamente (Grupo 1). Los controles fueron pacientes sin antecedente de CC o su precursor, la lesión escamosa intraepitellal (LEI), a quienes se les realizó histerectomía por indicación ginecológica y se descartó CC y LEI en el especimen quirúrgico (Grupo II).

Tanto en casos como en controles el ADN fue obtenido de muestras de tejido cervical incluido en parafina. Las pacientes provenían del Hospital de Ginecología y Obstetricia en el Centro Médico Nacional de Occidente del IMSS en la ciudad de Guadalajara Jal. Todas las pacientes fueron estudiadas entre junio de 1998 y febrero de 1999.

El ADN fue extraído por un procedimiento estándar de proteinasa K. El análisis del genotipo de *p53* en el codón 72 se realizó por amplificación por RCP de un fragmento del exón 4 de 155 pares de bases (pb) utilizando un par de ini-

ciadores descrito previamente.[7] La amplificación se realizó por 30 ciclos con una temperatura de alineamiento de 53°C, en un volumen de 25 μL, que contenía 500 ng de ADN, 10 mM Tris-HCI, 1.5 mM MgCl2, 50 mM KCI, 100 μM dNTP, 12.5 pmol de cada iniciador y 0.5 U de *Taq-polymerasa*. Quince μL del producto amplificado se digirieron durante toda la noche a 37°C con la enzima de restricción AccII (sitio de reconocimiento CGCG) y 2 μL de buffer proporcionado por el fabricante. La digestión del fragmento amplificado resultó en dos alelos: Pro 155 pb y Arg 108 y 47 pb. Los fragmentos de ADN se analizaron por electroforesis en un gel de poliacrilamída al 6%, que se corrió a 85 volts por 15 mm y a 250 volts por 90 mm. Por último el gel fue teñido con nitrato de plata para la visualización de los fragmentos (Figura 1).

Se utilizó chi cuadrada para comparar las proporciones de los genotipos entre los dos grupos, también se calculó OR con intervalos de confianza al 95% con la presunción de que la heterocigocidad Arg/Pro no confería riesgo para CC.

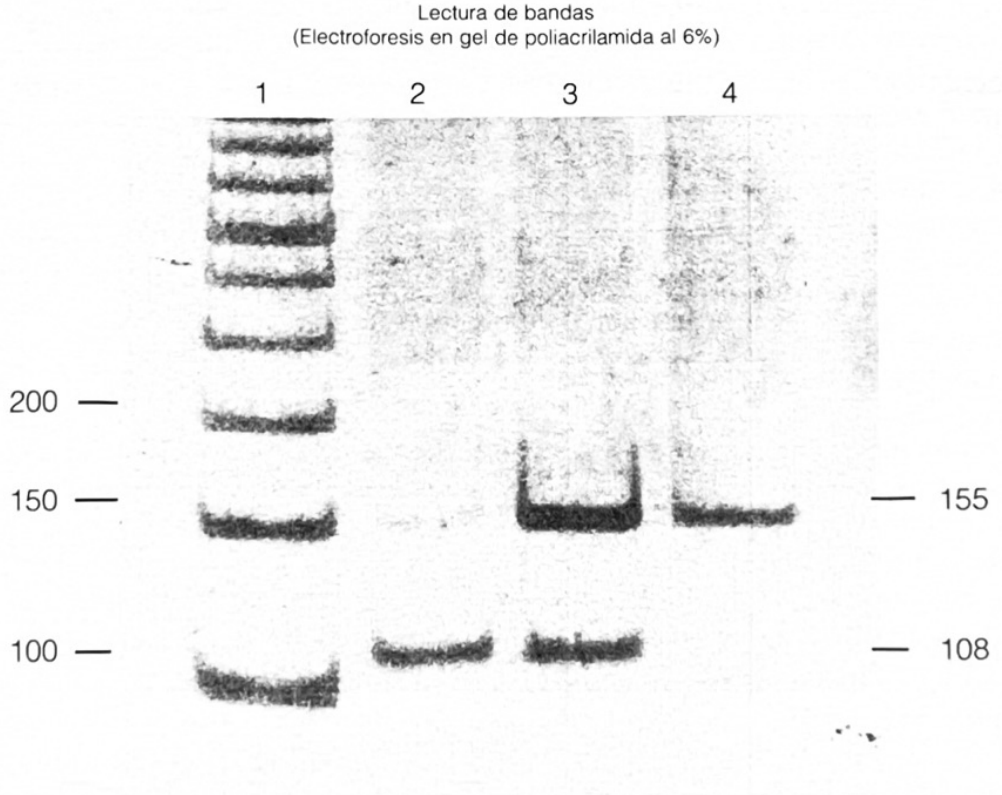
■ RESULTADOS

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en la distribución de los genotipos de *p53* entre los grupos (X2 = 1.64; df = 2; p = 0.199). La homocigocidad para arginina en el codón 72 no estuvo asociada con un riesgo aumentado para CCI (OR = 1.79; IC 95% 0.67-4.77). Las frecuencias de los tres genotipos de *p53* en el codón 72 se muestran en el cuadro I.

■ DISCUSIÓN

El CC es un problema de salud pública, dado que es el segundo cáncer más común en la mujer en todo el mundo después del cáncer de mama. Alrededor de 80% de los 500,000 casos estimados que ocurren anualmente en el mundo se presentan en países en desarrollo. Una de las regiones con la más alta incidencia de CC es Latinoamérica.[8] En México el CC es la neoplasia maligna más frecuente,

Figura 1



Carril 1 escalera de 50 pb; carril 2 homocigocidad para arginina (banda 108 bp, la banda de 47 pb no se muestra); carril 3 heterocigocidad Arg/Pro (bandas dem 155 pb y 108 pb); carril 4 homocigocidad para prolina (banda 155 pb).

representa 32.7% de todos los casos de cáncer, en segundo lugar está el cáncer de mama para 16.8% de los casos.[6]

Estudios epidemiológicos han demostrado una fuerte asociación entre infección por PVH y CC. Por otro lado, estudios moleculares han demostrado que proteínas provenientes de la región temprana E6 y El de PVH 16 son capaces de inmortalizar queratinocitos humanos *in vitro* y son las proteínas más probablemente involucradas en la transformación maligna del epitelio cervical por la interacción con proteínas reguladoras del ciclo celular, especialmente la proteína *p53* y la proteína del retinoblastoma.[9]

Nosotros evaluamos en nuestra población la hipótesis acerca de la predisposición genética al CC que resulta de un polimorfismo en el codón 72 del gen *p53* el cual tiene variaciones étnicas.[4,10] No encontramos mayor frecuencia de la homocigocidad *p53* Arg-72 comparada a la heterocigocidad o a la homocigocidad *p53* Pro-72 en pacientes con CC lo cual está de acuerdo con los resultados de otros autores en diferentes países.[11-23]

Al buscar posibles explicaciones para la discrepancia entre los resultados, ésta puede ser debida a: 1) el número reducido de muestra en el estudio inicial, 2) la raza de las poblaciones, 3) la fuente de donde se obtuvo el ADN, y 4) la composición del grupo control. Los primeros dos puntos es poco probable que expliquen las diferencias por el hecho de que se han realizado estudios con mayor número de pacientes y en diferentes poblaciones sin encontrar asociación.[11-14,17-23] Las otras dos explicaciones (fuente del ADN y composición del grupo control) sí pueden ser sesgos importantes de los estudios ya que 1) el ADN fue extraído de diferentes fuentes en casos y controles[12,14,20,21] o la fuente del ADN no fue mencionada[13,15,18] y, 2) los controles no fueron definidos[11-13,16,17,20] o se definieron subóptimamente[14,15,18,19,21-23] de modo que la posibilidad de lesión cervical previa o actual no fue evaluada intencionalmente.

Entre los trabajos que sí han reportado asociación entre este polimorfismo y el CC, tanto en el inicial de Storey como en otros posteriores, también hay fallas por definición subóptima del grupo control y no hacer mención de la fuente de ADN[4,24] y por utilizar diferente fuente de ADN y un reducido tamaño de muestra.[4,25]

Ningún trabajo considera estos dos posibles sesgos en conjunto. Nosotros si los consideramos para la realización de este estudio. La fuente del ADN fue la misma en casos y controles, muestras de tejido cervical incluido en parafina. La definición de los controles fue estricta (no tenían antecedente personal de lesión cervical, habían sido sometidas a histerectomía por indicación ginecológica no cervical y se descartó la presencia de CC y LEI en el especimen quirúrgico). Aun así no se encontró mayor frecuencia de la homocigocidad *p53* Arg-72 en CC.

Otra posible explicación de los resultados contradictorios puede ser la técnica de laboratorio utilizada en la determinación del genotipo puesto que se ha reportado variación interlaboratorio en la asignación del genotipo de modo que una mala clasificación por variación interlaboratorio de los protocolos de estudio puede afectar la capacidad para detectar asociación.[26]

En nuestro país no existen estudios que describan la frecuencia de la homocigocidad *p53* Arg-72, de modo que es difícil calcular un tamaño de muestra adecuado. Aunque nuestro tamaño de muestra es pequeño, nuestros resultados son comparables con aquellos que han sido reportados por otros investigadores en relación a que la homocigocidad *p53* Arg-72 no es un factor de riesgo para CC en nuestro medio.

El de Storey[4] es un buen ejemplo de un trabajo elaborado en un país desarrollado (Gran Bretaña), publicado en una revista internacional de alto impacto (Nature), con gran apoyo de laboratorio para sustentar

Cuadro I

Frecuencia de los genotipos de gen p53 en el codón 72 en mujeres con cáncer cervical y controles

	Pro-Pro	Pro-Arg*	Arg-Arg
Grupo I			
Cancer cervical (n = 38)	2 (0.05)	19 (0.5)	17 (0.45)
Grupo II			
Control (n+52)	4 (0.08)	32 (0.62)	16 (0.31)
X2 = 1.64 df = 2 p = 0.199		**OR = 1.79 95% CI = 0.67-4.77**	

*El genotipo Pro/Arg se consideró el genotipo de no riesgo

una hipótesis bastante atractiva (susceptilibilidad genética al CC), con una fuerza de asociación elevada (OR 7) y el comentario a favor de un experto en el tema (zur-Hausen) pero que múltiples trabajos posteriores fallaron en replicar los hallazgos[11-23] lo cual prácticamente descarta la hipótesis original al no cumplirse uno de los requisitos de causalidad que es la consistencia entre los estudios.

En estos tiempos, cuando la literatura médica está en crecimiento explosivo, el lector debe ser cuidadoso al leer un artículo, independientemente de la revista, país o autores ya que si queremos que la medicina sea considerada una actividad científica, seria, honesta y verídica debemos basarla en el método científico. Y aunque sea posible que aún así nos equivoquemos, la ciencia con todo y sus deficiencias es, hasta la fecha, lo único que tenemos para encontrar la verdad entre las tinieblas de la ignorancia.[27]

■ AGRADECIMIENTO

Al Departamento de Patología del Centro Médico Nacional de Occidente por haber facilitado los bloques de parafina para la extracción del ADN y su posterior estudio molecular. ■

■ Referencias bibliográficas

1. Levine AJ, Momand J, and Finlay CA. The p53 tumour suppressor gene. Nature 1991; 351: 453-55.
2. Housman D. Human DNA polymorphism. N Engl J Med 1995; 332: 318-20.
3. Ara S, Lee PSY, Hansen MF, and Saya H. Codon 72 polymorphism of the TP53 gene. Nucleic Acid Res 1990; 18: 4961.
4. Storey A, Miranda T, Kalita A, Harwood C, Gardlol D, Mantovanl F, et al. Role of a p53 polymorphIsm in the development of human papilloma-virus associated cancer. Nature 1998; 393: 229-34.
5. Själander A, Birjander R, Kivelä A, and Beckman G. p53 polymorphIsms and haplotypes in different ethnic groups. Human Hered 1995; 45: 144-49.
6. Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología. Histopahological Registry of Neoplasm in Mexico. SSA. Mexico, 1998.
7. Beckman G, Birgander R, Själander A, Saha N, Hoimber PA et al. Is p53 polymorphism mantained by natural selection? Humn Hered 1994; 44: 266-70.
8. Parkin DM, Pisani P, and Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. Int J Cancer 1999; 80: 827-41.
9. International Agency for Research on Cancer. Monograph on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 64. Human papillomaviruses. Lyon: IARC 1995.
10. zur Hausen H. Papiliomavirus and p53. Nature 1998; 393: 217.
11. Heiland A, Langerod A, Johnsen H, Olsen AO, Skovlund E, and Borresen-Dale AL. p53 polymorphism and risk of cervical cancer. Nature 1998; 396: 530-31.
12. Josefsson AM, Magnusson PK, Ylitalo N, Quarforth-Tubbin P, Pontén J, Adami HO, et al. p53 polymorphism and risk of cervical cancer. Nature 1998; 396: 531.
13. Hildeshelm A, Schiffman M, Brinton LA, Fraumeni JF, Herrero R, Bratti MC, et al. p53 polymorphism and risk of cervical cancer. Nature 1998; 396: 531.
14. Rosenthal AD, Ryan A, AI-Jehani RM, Storey A, Harwood CA, and Jacobs I.J. p53 codon 72 polymorphism and risk of cervical cancer in UK. Lancet 1998; 352: 871-72.
15. Lanham S, Campbell I, Watt P, and Gornall R. p53 polymorphism and risk of cervical cancer. Lancet 1998; 352: 1631.
16. Hayes VM, Hofstra RM, Buys CH, Hollema H, and van der Zee AG. Homozygous arglnine-72 in wild type p53 and risk of cervical cancer. Lancet 1998; 352: 1756.
17. Pegoraro R, Moodley J, Naiker S, Lanning P and Room L. The p53 codon 72 polymorphism In black South African women and the risk of cervical cancer. Br J Obstet Gynaecol 2000; 107: 1164.
18. Sonoda Y, Saigo P and Boyd J. p53 and genetic susceptibility to cervical cancer. J Natl Cancer Inst 1999; 91: 557.
19. Madeleine MM, Shera K, Schwartz SM, Daling JR, Galloway DA, et al. The p53 Arg72Pro polymorphism, human papillomavirus, and invasive squamous cell cervical cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers & Prey 20000; 92: 225.
20. Minaguchi T, Kanamori Y, Matsushima M, Yoshikawa H, Taketani Y, and Nakamura Y. No evidence of correlation between polymorphism at codon 72 of p53 and risk of cervical cancer in Japanese patients with human papillomavirus 16/18 infection. Cancer Res 1998; 58: 4585-6.
21. Tachezy R, Mikyskova I, Saláková M, and Van Ranst. Correlation between human papillomavirus-associated cervical cancer and p53 codon 72 arginine/proline polymorphism. Hum Genet 1999; 105: 564.
22. KIug SJ, Wilmotte R, Santos C, Almonte M, Herrero R, et al. TP53 polymorphism, HPV infection, and risk of cervical cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers & Prey 2001; 10: 1009.
23. Lee HP, Kim JW, Rho JW, Kim YB, Lee CM, et al. Polymorphism of p53 codon 72 is not correlated with the risk of cervical cancer in Korean women. Int J Gynecol Cancer 1999; 9: 140.
24. Zehbe I, Voglino G, Wilander E, Genta F, Tomasino M. Codon 72 polymorphism of p53 and its association with cervical cancer. Lance'~i999; 354: 218.
25. Agorastos T, Lambropoulos AF, Constantinidis TC, Kotsis A, Bontis JN. p53 codon 72 polymorphism and risk of intra-epithelial and invasive cervical neoplasia in Greek women. Eur J Cancer Prey 2000; 9: 113.
26. Wong YF, Chung TK, Cheung TH, Nobori T, Hampton GM, et al. p53 polymorphism and human papillomavirus infection in Hong Kong women with cervical cancer Gynecol Obstet Invest; 2000; 50: 60.
27. López-Jiménez F. La práctica de una medicina clínica más científica. Rev Invest Clin 2000; 52: 609.

Ginecología y Obstetricia de México

Primera revisión del Consenso Nacional sobre Tratamiento del Cáncer Mamario

■ INTRODUCCIÓN

En septiembre de 1994 se realizó en Colima el Primer Consenso sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario. Los resultados de esta reunión de expertos fueron ampliamente difundidos y han servido como guía para todos los que nos dedicamos a la atención de las pacientes con cáncer mamario, para médicos generales y de otras especialidades e incluso para las enfermas mismas. En noviembre de 1998, por iniciativa de la Sociedad Mexicana de Estudios Oncológicos y del Centro Estatal de Cancerología de Colima se realizó la primera revisión de las conclusiones del consenso, tomando en cuenta los nuevos conocimientos generados en esos cuatro años e invitando a participar en la reunión, además de los oncólogos de las diferentes subespecialidades, a patólogos y radiólogos expertos en la materia. En verano del año 2000 se actualizaron las conclusiones de dicha reunión por los participantes de la misma, siendo este documento final el aprobado por todos ellos.

A continuación se describen las conclusiones de la primera revisión del consenso, esperando que sirvan a la comunidad médica, particularmente a los oncólogos y mastólogos, como una guía que permita ofrecer a las pacientes con cáncer mamario un diagnóstico y tratamiento óptimos.

■ EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER MAMARIO EN MÉXICO

El cáncer en México ha incrementado su frecuencia en los últimos treinta años. Como causa de muerte ha pasado del décimo quinto al segundo lugar general y en las mujeres, a partir de los 35 años ocupa ya el primer lugar. Los dos tumores más frecuentes en general son, primero, el carcinoma cérvico-uterino (18.1%), seguido del cáncer mamario (10.8%), ambas neoplasias específicamente en la mujer representan cerca de 50% de los tumores malignos que afectan al sexo femenino.

El cáncer de mama fue responsable de 12,671 defunciones registradas en México entre 1990 y 1994 y su análisis mostró un incremento constante en la tasa de mortalidad ajustada a la edad. En el periodo correspondiente a 1993-1996 se registraron en el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en México 29,075 casos nuevos de cáncer de mama (10.8% del total).

El grupo de edad más afectado fue el de 40 a 49 años con 29.5% del total. De importancia es señalar que 45% de los casos se presentaron antes de los 50 años. México es un país de población joven, por lo que prevé un incremento efectivo en el número de casos de cánceres de mama conforme se vayan incorporando a la edad de riesgo los núcleos de mujeres mexicanas.

A diferencia de los países desarrollados, donde 65% de los cánceres de mama se diagnostican en etapas 0 y I, en nuestro país, en el sector público, sólo 5 a 10% se diagnostica en etapas tempranas, con altas posibilidades de curación y por el contrario, 40 a 50% corresponden a etapas locorregionalmente avanzadas (III) o diseminadas (IV). Además, un alto porcentaje (20 a 34% sin poderse clasificar) que ya han recibido tratamiento previo, muchas veces inadecuado, antes de recibir la terapéutica definitiva. Obviamente el costo del tratamiento de los tumores más avanzados es mucho más elevado y las posibilidades de curación son mucho más bajas.

■ INFORMACIÓN Y EDUCACIÓN

El hecho de que alrededor de 50% de las pacientes mexicanas portadoras de un cáncer de mama se diagnostiquen en estadios avanzados (III y IV), es una muestra evidente de una insuficiente cultura médica sobre el tema por lo que se recomienda:

1. Mayor participación de los oncólogos y otros especialistas del país, en las actividades relacionadas con las campañas educativas y de detección temprana del cáncer mamario.
2. Buscar que desde la educación básica se haga conciencia de la enfermedad y se despierte el in-

terés en la autoexploración mamaria y la detección temprana.
3. Promover campañas informativas y educativas a través de medios de comunicación, que eleven el conocimiento de la población femenina en todo lo relacionado con la detección del cáncer mamario, autoexamen mensual y mastografía de acuerdo a la edad, explicando los beneficios del diagnóstico temprano.
4. Instar a los profesionales de la salud, incluyendo médicos generales y especialistas, a divulgar en forma permanente la importancia de la detección oportuna de la enfermedad.

■ PREVENCIÓN PRIMARIA DEL CÁNCER MAMARIO

Este tema fue analizado por primera vez en la revisión del consenso a la luz de los últimos estudios realizados al respecto, existiendo discrepancia sobre los beneficios del tratamiento profiláctico con tamoxifén, sin embargo en otros países ya se ha recomendado su uso en pacientes de alto riesgo como preventivo.

En nuestro país no se han llevado a cabo ni se encuentran en curso estudios de este tipo, para poder determinar el alto riesgo, siendo la recomendación de este consenso que será responsabilidad del médico especialista el valorar este tipo de tratamiento preventivo individualizándose cada caso y discutiendo con el paciente su uso, sus beneficios y probables efectos secundarios, en caso de administrarse este tratamiento es recomendable vigilancia estrecha sobre la aparición de eventos vasculares y cáncer de endometrio particularmente en pacientes mayores de 50 años.

■ RECOMENDACIONES DE PESQUISA

- Autoexamen mamario mensual a partir de los 20 años (3 a 5 días después de terminada la menstruación).
- Examen clínico mamario anual, a partir de los 30 años.
- Mastografía de base a partir de los 35 años o previa a cirugía estética mamaria o antes de iniciar terapia hormonal de reemplazo.
- Mastografía anual de los 40 años en adelante.

La mastografía en mujeres jóvenes o en aquellas que están recibiendo tratamiento con estrógenos tiene menor sensibilidad por la mayor densidad del tejido mamario y en ellas el ultrasonido de alta resolución es un estudio complementario indispensable.

■ DIAGNÓSTICO POR IMAGEN

Mastografía

El diagnóstico temprano del carcinoma mamario es posible realizarlo por medio de la mastografía, siempre y cuando se realice con la periodicidad adecuada y en apego a las siguientes recomendaciones:

1. Emplear equipo de alta resolución (mastógrafo de baja dosis)
2. Utilizar películas especiales para mastografía
3. Sistema de revelado exclusivo para mastografía
4. Estricto control de calidad
5. Radiólogo con entrenamiento en mastografía
6. De preferencia con personal técnico del sexo femenino
7. Transductores para ultrasonido de 7.5 Mhz o mayor, de tipo lineal

La mastografía tiene dos finalidades:

- Pesquisa o tamizaje
- Diagnóstica

La mastografía de pesquisa o tamizaje se realizará en mujeres asintomáticas a partir de los 40 años con fines de detección e incluirá dos proyecciones:

- Cefalo-caudal
- Medio lateral oblicua

El resultado se reportará:

- Normal
- Anormal

La mastografía diagnóstica se realizará en la mujer que tenga un estudio radiológico de tamizaje anormal o cuando exista alguna de las siguientes situaciones:

- Antecedente personal de cáncer
- Masa o tumor palpable
- Secreción sanguinolenta por el pezón
- Cambios en la piel del pezón o de la areola
- Mama densa
- Densidad asimétrica
- Distorsión de la arquitectura
- Microcalcificaciones sospechosas
- Ectasia ductal asimétrica

Indicaciones especiales de mastografía:

- En la mujer joven en donde exista sospecha clínica de cáncer mamario independientemente de la edad que tenga.
- En la mujer que tenga el antecedente familiar de madre con cáncer mamario, se deberá realizar su primer estudio mastográfico 10 años antes de la edad en la que aquella presentó la enfermedad.

■ ULTRASONIDO MAMARIO

El ultrasonido mamario es un método de imagen ideal para la mujer menor de 35 años con sintomatología mamaria en donde no se sospeche cáncer, o en aquellas con sospecha que curse con lactancia y/o embarazo.

El ultrasonido es un complemento del estudio mastográfico en mujeres mayores de 35 años y esta indicado cuando existe:

- Una mama densa
- La necesidad de caracterizar un nódulo
- Una densidad asimétrica
- Paciente con implantes mamarios
- Una masa palpable
- Datos clínicos de mastitis o abscesos
- Y como guía de procedimientos intervencionistas (biopsias o localizaciones)

Se recomienda utilizar el reporte de la Sociedad Americana de Radiología:

0. Mastografía técnicamente deficiente y deberá repetirse
I. Estudio normal
II. Mastografía con hallazgos benignos
III. Hallazgo probablemente benigno sugiriéndose seguimiento radiográfico cada seis meses hasta completar dos años o biopsia con aguja de corte (microinvasiva)
IV. Hallazgo sospechoso de malignidad, se sugiere biopsia escisional previa localización en caso de lesión no palpable
V. Hallazgos malignos.(biopsia)

■ LESIÓN SOSPECHOSA NO PALPABLE

Es un hallazgo radiológico de una imagen sospechosa de malignidad que se aprecia en un estudio mastográfico, en una mujer asintomática y en quien el examen físico de las glándulas mamarias es normal.

Existen diversos métodos de localización de la lesión a través de radiología o ultrasonido:

1. Planigrafía con coordenadas y colocación de agua o arpón.
2. Rejilla o charola de compresión fenestrada colocando agua o arpón.
3. Ubicación de la lesión por planigrafía y aplicación de colorante.
4. Marcaje guiado por estereotaxia y colocación de arpón.

Cualquiera de los métodos es adecuado y será la experiencia del equipo multidisciplinario (radiólogo - cirujano - patólogo), así como de la disponibilidad del equipo, la que lo determine.

■ INDICACIONES DE BIOPSIA QUIRÚRGICA MAMARIA DE LESIÓN SOSPECHOSA NO PALPABLE

1. Imagen radiológica densa que presenta:
- Forma irregular
- Forma espiculada con bordes mal definidos
- Que contenga microlobulaciones
- Con o sin microcalcificaciones sospechosas
- Asociada a:
  - Engrosamiento cutáneo
  - Dilatación de conducto solitario
  - Vascularidad regional aumentada

2. Microcalcificaciones

Morfología:
Heterogénea de diferente forma y tamaño

Distribución:
Lineal, ramificada o granular, agrupadas y alineadas por regiones

Número:
Más de 5 microcalcificaciones por centímetro cuadrado

3. Asimetría del parénquima mamario asociado a:
- Calcificaciones sospechosas
- Distorsión arquitectónica
- Imagen densa
- Conducto dilatado
- Engrosamiento cutáneo

4. Imagen densa dominante la cual presenta crecimiento al compararla con un estudio mastográfico previo.
5. Distorsión arquitectónica con cambio sospechoso al compararse con un estudio mastográfico previo.

No es necesario efectuar biopsia en lesiones no palpables que tengan las siguientes características:

1. Lesiones radiológicamente benignas:
- Bien delimitadas
- De baja densidad
- Menores de 1 centímetro
- De contenido graso
- Múltiples
- De densidad característica de:
  - Ganglio linfático
  - Quiste
  - Hamartoma

2. Microcalcificaiones:
- Pequeñas, ovales, uniformes, homogéneas
- Difusas, no agrupadas
- Ubicadas en grupos discretos que sugieran:
  - Leche de calcio
  - Enfermedad secretora
  - Adenosis esclerosante

■ RECOMENDACIONES PARA LA BIOPSIA DE LA LESIÓN SOSPECHOSA NO PALPABLE

1. La extirpación del área sospechosa deberá efectuarse en el quirófano.
2. Se deberán marcar los márgenes de la pieza operatoria para facilitar la orientación de la misma y así el patólogo estará en condiciones de indicarnos si algún borde esta comprometido.
3. Es recomendable que la pieza quirúrgica tenga una forma elipsoidal o romboidea y que sea radiada, ya que de ser así se facilitará el marcaje de los bordes, el lecho y además se simplificará el proceso reconstructivo.

4. Se deberá realizar estudio radiológico transoperatorio de la pieza quirúrgica y hacer la comparación con el estudio mastográfico previo, con la finalidad de corroborar que la lesión sospechosa ha sido extirpada en su totalidad y con márgenes adecuados.
5. Se recomienda esperar el resultado definitivo del estudio histopatológico y no tomar decisiones terapéuticas basados en el estudio transoperatorio.

■ RECOMENDACIÓN PARA EL REPORTE HISTOPATOLÓGICO DEL CANCER MAMARIO

I. Parámetros que siempre debe contener:

1. Tipo de procedimiento y localización anatómica

2. Tipo histológico

- *Canalicular Infiltrante*
  - Tubular
  - Medular
  - Mucinoso
  - Secretor
  - Papilar infiltrante
  - Adenoideo quístico
  - Metaplásico
  - Cribiforme infiltrante
  - Apócrino
  - Otros

- *Lobulillar*
  - Clásico (especificar porcentaje de células en Anillo de Sello).
  - Alveolar, sólida, pleomórfica, tubulo-lobular pleomórfico.

En caso de encontrarse histologías combinadas especificar el porcentaje de cada una de ellas.

3. Grado histológico:

El carcinoma canalicular infiltrante deberá graduarse con el esquema de Scarff-Bloom-Richardson (modificado):

Formación de túbulos:

Calificación de 1. 75% o más del tumor compuesto túbulos
Calificación de 2. 10% a 75% del tumor compuesto por túbulos
Calificación de 3. Menos de 10% del tumor compuesto por túbulos

Grado nuclear:

Calificación de 1. Núcleo pequeño, uniforme, cromatina densa.
Calificación de 2. Núcleo con moderada variación en tamaño y forma, puede observarse nucleolo prominente.
Calificación de 3. Núcleo con marcado incremento en tamaño, forma y contornos irregulares, dos o más nucleolos prominentes, cromatina gruesa.

Número de mitosis:

Calificación de 1. Menos de 10 mitosis en diez campos de gran aumento.
Calificación de 2. De 10 a 20 mitosis en diez campos de gran aumento.
Calificación de 3. Más de 20 mitosis en diez campos de gran aumento.

Deberá reportarse por separado cada uno de los parámetros mencionados y el puntaje final y así se podrá determinar el grado histológico:
GRADO I. 3 a 5 puntos
GRADO II. 6 a 7 puntos
GRADO III. 8 a 9 puntos

Nota: En el carcinoma lobulillar sólo se mencionará el grado nuclear.

4. Ante la presencia de carcinoma canalicular *in situ* o neoplasia intralobulillar mencionar el tipo y porcentaje que ocupa en la totalidad de los cortes observados.
5. Tamaño del tumor en tres dimensiones.
6. Tipo de márgenes (infiltrantes o no infiltrantes)
7. Permeación vascular y linfática.
8. Necrosis expresada en porcentaje.
9. Fibrosis expresada en porcentaje.
10. Infiltrado inflamatorio (leve o abundante)
11. Infiltración a piel, músculo o pezón.
12. Distancia del tumor en centímetros a los bordes y al lecho.
13. Otras entidades asociadas (mastopatía fibroquística, hiperplasia, etc.)
14. Disección de axila:

Número total de ganglios disecados y especificar número de ganglios por nivel.

- Número de ganglios con metástasis especificando el nivel.
- Determinar ruptura o integridad de cápsula ganglionar.
- Determinar si hay conglomerado ganglionar.
- Determinar si hay invasión de células neoplásicas en el tejido graso periganglionar o invasión vascular.

II. Parámetros opcionales:

- Determinación de receptores hormonales por inmunohistoquímica. (estrógenos y progesterona)
- Determinación de C-erb2
- Citometría de flujo
- Índice pronóstico de Nottingham

■ RECOMENDACIONES PARA EL REPORTE DE BIOPSIA POR ASPIRACIÓN FINA (BAAF) DE TUMOR MAMARIO

a) Benigna
b) Indeterminada (los hallazgos celulares no son concluyentes)

c) Sospechosa, probablemente maligna (los hallazgos citológicos son altamente sospechosos de malignidad). Se recomienda la biopsia para establecer un diagnóstico definitivo
d) Maligna (se deberá especificar el tipo histológico del tumor cuando esto sea posible)
e) No satisfactoria (debido a: escasa celularidad, artificios por mala fijación, limitada por sangre o proceso inflamatorio, otros)

■ CLASIFICACIÓN CLÍNICA TNM

Basándose en la exploración física y en los estudios básicos de extensión, se deberá etapificar de acuerdo al TNM en estadios clínicos. A continuación se describe esta clasificación de la UICC aceptada internacionalmente. (3ª Ed., 2ª Revisión, 1992).

■ TUMOR (T)

T0 Sin evidencia de tumor primario
Tis Carcinoma *in situ*
T1 Tumor menor de 2 cm
T1a hasta 0.5 cm
T1b de 0.5 a 1 cm
T1c de 1 a 2 cm
T2 Tumor de 2 a 5 cm
T3 Tumor mayor de 5 cm
T4 Tumor de cualquier tamaño pero con invasión a la pared torácica o piel (se excluye la invasión al músculo pectoral)
T4a Extensión a la pared torácica
T4b Edema o ulceración de la piel o presencia de nódulos cutáneos satélites
T4c Ambos(a y b)
T4d Carcinoma inflamatorio

N GANGLIOS (N)

N0 Sin evidencia de metástasis regionales
N1 Metástasis a ganglio o ganglios axilares ipsilaterales móviles
N2 Metástasis a ganglio o ganglios axilares ipsilaterales adheridos entre sí o a otras estructuras
N3 Metástasis a ganglio o ganglios ipsilaterales de la cadena mamaria interna

■ METÁSTASIS (M)

M0 Sin evidencia de metástasis a distancia
M1 Metástasis a distancia incluyendo los ganglios supraclaviculares homolaterales

Estadios (AJCC)

	T	N	M
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Estadio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1-N2	M0
Estadio IIIB	T4	cualquier N	M0
	cualquier T	N3	M0
Estadio IV	cualquier T	cualquier N	M1

■ CARCINOMA DUCTAL *IN SITU*

Es un grupo heterogéneo de neoplasias caracterizado por la presencia de células epiteliales malignas que crecen dentro de los conductos mamarios, sin rebasar la membrana basal, apreciadas con microscopia de luz. Adoptan diferentes patrones arquitecturales de crecimiento intraductal y presentan características citológicas y de necrosis variables.

Estos carcinomas pueden ser inicialmente sospechados por la existencia de hallazgo mastográfico o bien por la presencia de tumor palpable, que puede llegar a medir hasta 10 cm.

El diagnóstico histológico y la determinación de la extensión son indispensables para la selección de la terapéutica adecuada, por lo que, frecuentemente, sobre todo en lesiones pequeñas, el tratamiento se efectuará en dos tiempos.

La terapéutica debe seleccionarse basados en el tamaño tumoral, las características histológicas, la relación mama - tumor, la localización tumoral y las preferencias de la paciente.

Para seleccionar el tratamiento locorregional en el carcinoma ductal *in situ* se recomienda utilizar el índice pronóstico de Van Nuys que se describe a continuación con sus tres componentes: Tamaño tumoral, margen tumoral y clasificación histopatológica.

1. Tamaño del tumor
Calificación de 1 para tumor de 15 mm o menos
Calificación de 2 para tumor de 16 a 40 mm
Calificación de 3 para tumor de 41 mm o más

2. Margen tumoral
Calificación de 1 para margen de 10 mm o mayor
Calificación de 2 para margen de 1 a 9 mm
Calificación de 3 para margen menor de 1 mm

* Para márgenes menores de 1 mm es recomendable reintervenir a la paciente para obtener y confirmar margen negativo, lográndose en muchos casos disminución de la calificación de 3 a 1.
** Igualmente en algunos casos con márgenes de 1 a 9 mm, evaluar la reintervención quirúrgica para disminuir la calificación.

3. Clasificación histopatológica
Análisis combinado de grado nuclear y necrosis tipo comedo

Calificación de 1. Grado nuclear 1 o 2 sin necrosis de tipo comedo
Calificación de 2. Grado nuclear 1 o 2 con necrosis de tipo comedo
Calificación de 3. Grado nuclear 3 con o sin necrosis de tipo comedo

Para determinar el grado nuclear se utilizará el siguiente criterio:

Grado I
Núcleos de 1 a 1.5 veces el tamaño de los eritrocitos con cromatina difusa y nucleolo no aparente.

Grado II
Núcleos de 1 a 2 veces el tamaño de los eritrocitos con cromatina agrupada y nucleolos infrecuentes.

Grado III
Núcleos mayores de 2 diámetros eritrocitarios con cromatina vesicular y con uno o más nucleolos evidentes.

■ TRATAMIENTO DE ACUERDO CON LA CALIFICACIÓN DE VAN NUYS

- Calificación de 3 o 4. Escisión local amplia de la lesión
- Calificación de 5 a 7. Escisión local amplia de la lesión más radioterapia posoperatoria de la mama
- Calificación de 8 a 9. Mastectomía total

Nota: En ocasiones, tumores de 3 a 4 centímetros requerirán mastectomía total debido a una relación mama-tumor desfavorable.

No se requiere efectuar disección ganglionar axilar en caso de carcinoma ductal *in situ*, en relación al carcinoma ductal *in situ* con microinvasión si se utilizan criterios morfológicos microscópicos estrictos se pueden identificar un grupo de pacientes cuyo tratamiento será igual al del carcinoma ductal *in situ* (dichos criterios son: ***a)*** un solo foco de invasión menor de 2 mm o ***b)*** 3 focos de invasión, cada uno menores de 1 mm de diámetro, en caso de no contar con este criterio el tratamiento de la axila se efectuará de acuerdo a los lineamientos del carcinoma invasor. Cuando exista adenomegalia axilar, será siempre prudente efectuar la extirpación del ganglio y su estudio histopatológico.

■ CARCINOMA LOBULILLAR *IN SITU*

Es una lesión poco frecuente. Su diagnóstico histológico y el diagnóstico diferencial con hiperplasia lobulillar atípica, requiere de patólogos expertos. En general no se asocia con tumor palpable ni con imagen radiológica típica.

Se considera a esta lesión como un marcador de riesgo y no como una lesión que, por sí misma, evolucione hacia un carcinoma invasor. Aproximadamente 10 a 25% de las enfermas con carcinoma lobulillar *in situ* desarrollarán un carcinoma invasor en cualquiera de las mamas a largo plazo y generalmente será de tipo ductal infiltrante.

El tratamiento del carcinoma lobulillar *in situ* es la extirpación local amplia. No está indicada la radioterapia adyuvante ni ningún tipo de tratamiento sistémico. Es de vital importancia un seguimiento estricto de por vida con exploración física semestral y mastografía anual.

■ ESTADIOS I Y II (EXCEPTO T3 N0 M0)

El estudio de estas pacientes deberá incluir:

- Historia clínica completa
- Estadificación del tumor por el sistema TNM
- Exámenes de laboratorio rutinarios
- Radiografía del tórax PA y lateral
- Mastografía bilateral (céfalo-caudal, lateral y oblicua)
- Se investigarán metástasis óseas y hepáticas sólo si hay síntomas o alteración de las pruebas de funcionamiento hepático o química sanguínea
- Antes de proceder a efectuar tratamiento quirúrgico se deberá tener documentado el diagnóstico con estudio cito o histológico el cual también puede obtenerse a través de un estudio transoperatorio

■ MODALIDADES DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN ESTADIOS I Y II (EXCEPTO T3 - NO- M0)

El tratamiento conservador así como el radical (mastectomía radical modificada) son las alternativas de tratamiento.

Tratamiento conservador

Incluye cirugía, radioterapia y en muchos casos tratamiento adyuvante con quimio y hormonoterapia. El éxito de este tratamiento se basa en la selección óptima de las pacientes y la participación multidisciplinaria del equipo tratante. Con este tratamiento se ofrecen iguales posibilidades de vida que la mastectomía radical con la ventaja de preservar el seno con lo que esto representa para la mujer.

Indicaciones

Pacientes en estadios I y II con tumor primario menor o igual a 3

centímetros y que deseen conservar la mama.

Contraindicaciones absolutas

1. Microcalcificaciones difusas sospechosas de malignidad.
2. Tumor multicéntrico.
3. Componente intraductal extenso (mayor de 25%).
4. Relación mama - tumor desfavorable.
5. Enfermedad de la colágena.
6. Imposibilidad para recibir radioterapia.
7. Primero y segundo trimestre de embarazo.

Contraindicaciones relativas

1. Enfermedad de Paget.
2. Mujeres menores de 40 años cuyo tumor tenga componente de comedo carcinoma.

■ CONDICIONES PARA EFECTUAR EL TRATAMIENTO CONSERVADOR

1. Debe realizarlo un cirujano oncólogo con experiencia en manejo conservador.
2. Contar con un patólogo calificado que conozca y utilice los marcadores histopronósticos.
3. Tener acceso a tratamiento con radio, quimio y hormonoterapia.
4. Llevar un registro adecuado de los casos así tratados para un seguimiento estricto.
5. Contar con el consentimiento firmado de la paciente previa información completa.

Técnica quirúrgica

Se deberá efectuar una resección tridimensional del tumor, con un margen periférico de al menos 2 centímetros, que incluya la fascia del pectoral mayor. En forma obligada deberá efectuarse concomitantemente la disección radical completa de axila, de preferencia a través de un abordaje independiente.

* En pacientes de alto riesgo para recurrencia local es preferible optar por el tratamiento radical (mastectomía radical modificada) con reconstrucción inmediata o diferida.

Tratamiento radical

El tratamiento quirúrgico debe ser la mastectomía radical modificada. La mastectomía radical clásica sólo esta indicada en el cáncer mamario del varón.

■ INDICACIONES DE LA MASTECTOMÍA RADICAL MODIFICADA

1. Preferencia de la enferma posterior a una información completa.
2. Tumores multicéntricos.
3. Microcalcificaciones difusas en la mastografía.
4. Tumor mayor de 3 centímetros de diámetro.
5. Tumor central retroareolar (relativa).
6. Enfermedad de Paget (relativa).
7. Relación mama - tumor desfavorable.
8. Componente intraductal intenso (mayor de 25%).
9. Primero y segundo trimestre del embarazo.
10. Sin posibilidad de hacer un seguimiento adecuado.
11. Sin posibilidad de administrar radioterapia posoperatoria.
12. Mujeres menores de 40 años con componente de comedocarcinoma.

Disección axilar

1. No es necesario efectuar disección axilar en carcinomas invasores menores de 0.5 centímetros, a excepción de aquellos que presenten factores de mal pronóstico (histológicos o moleculares).
2. Deberá efectuarse disección radical de axila en todo carcinoma invasor mayor de 0.5 centímetros.
3. Deberá realizarse siempre un disección axilar completa que incluya los tres niveles axilares, así como el subescapular y el interpectoral. El cirujano seleccionará la técnica (Madden o Patey) a su criterio.
4. Existen métodos actualmente bajo investigación que pudieran en el futuro modificar esta conducta, pero se recomienda esperar hasta tener la certeza de su beneficio para aceptarlos como procedimientos estándar (vgr. estudio de ganglio centinela).

■ TRATAMIENTO SISTÉMICO ADYUVANTE EN ETAPAS I Y II

El tratamiento sistémico adyuvante deberá ser valorado y administrado por un oncólogo médico. Está indicado en todas aquellas pacientes que presenten metástasis axilares ganglionares en la pieza quirúrgica y en aquellas con ganglios negativos (pN0) pero con factores de mal pronóstico.

Pacientes con ganglios positivos. Debido al alto riesgo de recaída en este grupo de enfermas, todas las pacientes deberán de recibir tratamiento sistémico adyuvante, sin importar el número de ganglios afectados.

El tratamiento adyuvante en pacientes con ganglios axilares positivos ha demostrado que prolonga el tiempo libre de recaída y la supervivencia en alrededor de 3 años en promedio. Por otra parte también se ha comprobado que este tratamiento preventivo disminuye en una tercera parte las

muertes esperadas en pacientes con tratamiento local solamente.

Pacientes con ganglios negativos

A pesar del buen pronóstico en general de este grupo de pacientes, se deberán de valorar cuidadosamente los factores adversos para recomendar un tratamiento adyuvante sistémico. En general se aceptan los siguientes:

- tumor mayor de 1 cm.
- tumor de alto grado. (SBR 7 a 9).
- pacientes menstruantes.
- tumor con receptores hormonales negativos.

■ ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO SISTÉMICO

El tratamiento sistémico deberá iniciarse tan pronto sea posible. Se recomienda entre la segunda y la cuarta semana después del tratamiento quirúrgico. No se recomienda en forma general la utilización simultánea de radioterapia y quimioterapia debido al incremento de la toxicidad. Cuando ambos están indicados, se iniciará preferentemente con quimioterapia y al término de ésta se aplicará la radioterapia. Tampoco se sugiere la quimioterapia y la hormonoterapia en forma conjunta, debiéndose comenzar esta última hasta haber terminado la primera.

La elección del tratamiento adyuvante variará de acuerdo a algunos factores como: edad de la paciente, valoración y resultado de receptores, presencia o no de ganglios axilares positivos, presencia o no de otros factores histológicos desfavorables, etc. A continuación mencionamos algunos lineamientos que pueden servir para la elección de este tratamiento.

1. Pacientes en las que se recomienda quimioterapia:
   - Menores de 50 años sin importar receptores
   - De 50 en adelante con receptores negativos
2. Pacientes en las que se recomienda hormonoterapia:
   - Mayores de 50 años con receptores positivos o desconocidos y factores de buen pronóstico (tumor primario pequeño, de bajo grado SBR 3-4, etc.)
3. Pacientes en las que se recomienda hormonoterapia y quimioterapia:
   - Mayores de 50 años con receptores positivos o desconocidos y con factores de mal pronóstico (cuatro o más ganglios positivos, tumor primario relativamente grande, grado histológico alto SBR 7-9, invasión vascular o linfática, etc.).

Los esquemas de quimioterapia recomendados son: FAC, FEC, AC o CMF (F = 5-fluorouracilo, A = adriamicina, C = ciclofosfamida, E = epirrubicina, M = metotrexato) de acuerdo a la disponibilidad y posibilidades de cada institución o medio. Se deberán aplicar 6 ciclos con dosis y periodicidad óptimos.

El tamoxifén es hasta el momento el tratamiento hormonal más adecuado por un lapso de cinco años. En vista del discreto aumento recientemente documentado de cáncer de endometrio en pacientes con uso prolongado de este medicamento, se recomienda vigilar los síntomas de esta enfermedad.

En pacientes con muy alto riesgo de recaída, como son aquellas con más de 10 ganglios positivos, no se recomienda otro tipo de tratamiento más agresivo al anteriormente descrito, excepto que deberá ser siempre con quimioterapia y que ésta incluya antraciclinas. Las dosis altas o prolongadas mientras no demuestren su efectividad, solamente deben de utilizarse dentro de un estudio de investigación clínica.

Finalmente es importante mencionar que la quimioterapia neoadyuvante se puede utilizar en etapas tempranas, con las ventajas de probar la sensibilidad tumoral *in vivo* así como de aumentar las posibilidades de cirugía conservadora.

■ RADIOTERAPIA ADYUVANTE

Radioterapia posoperatoria al manejo conservador

Es un complemento indispensable del manejo conservador. Se recomienda radioterapia externa con dos campos tangenciales que abarquen toda la glándula mamaria. Se utilizará cobalto o acelerador lineal hasta 6 MV a la dosis de 50 Gy en 25 fracciones (5 semanas).

La sobredosis será de 10 a 20 Gy (dosis equivalente) con fotones, electrones o braquiterapia intersticial. Esta dosis dependerá de las características de la radioterapia que se utilice y de los hallazgos anatomopatológicos posquirúrgicos. Se decidirá cuál método utilizar después de realizar un ultrasonido sobre el lecho tumoral para valorar la profundidad y la planeación.

■ INDICACIONES DE RADIOTERAPIA A CADENAS GANGLIONARES

- *Axilares.* Se irradia en caso de existir invasión extraganglionar.
- *Cadena mamaria interna.* Se irradiará en caso de que el tumor primario ocupe el área retroareolar o los cuadrantes internos y la pieza quirúrgica muestre que existen ganglios axilares positivos ó que el tumor prima-

rio sea mayor de 2 centímetros. Quedará incluida en los campos tangenciales si la dosimetría lo permite o si no, en campo directo. Se recomienda utilizar la combinación de modalidades con fotones y electrones.

- ***Supraclavicular.*** Se irradiará sólo si el tumor primario es mayor de 4 centímetros.

Radioterapia a la pared costal

Se indicará radiar la pared costal en caso de que exista una o varias de las siguientes condiciones:

- Lesión primaria mayor de 4 centímetros
- 25% o más de ganglios axilares positivos
- Invasión a la piel o fascia pectoral
- Permeación tumoral de los linfáticos dérmicos
- Tumores multicéntricos

■ TRATAMIENTO DEL CÁNCER MAMARIO LOCALMENTE AVANZADO

- En esta etapa se encuentran los estadios IIb (T3 N0 M0), IIIa y IIIb incluyendo al carcinoma inflamatorio. También puede ser incluido el estadio IV caracterizado solamente por metástasis a ganglios supra o infraclaviculares.
- Se debe de hacer una valoración inicial que incluya telerradiografía de tórax, ultrasonido hepático y rastreo óseo para descartar metástasis a distancia, las cuales en este estadio son frecuentes.
- Debido a la alta posibilidad de recaídas locales, regionales o a distancia, el tratamiento de las pacientes con esta etapa clínica generalmente debe de incluir quimioterapia, cirugía y radioterapia.
- El tratamiento inicial puede ser con quimioterapia o con cirugía, en estadios IIb y IIIa.
- En el estadio IIIb así como en el carcinoma inflamatorio y en el estadio IV por ganglio supra o infraclavicular, el tratamiento inicial debe de ser con quimioterapia.
- El diagnóstico histológico se puede hacer con biopsia incisional, con aguja de tru-cut o por citología con aguja fina de manera que se pueda realizar estudio de factores pronósticos y de receptores hormonales.
- La elección de la quimioterapia de inducción deberá de ser determinada por el oncólogo médico.
- Se aplicarán 3 o 4 ciclos de quimioterapia y de acuerdo a la respuesta se pueden seguir las siguientes opciones:

a) Respuesta parcial con tumor mayor de 3 cm después de la quimioterapia de inducción: Se realizará mastectomía radical y posteriormente radioterapia y de acuerdo con los hallazgos histopatológicos, se aplicará el mismo u otro esquema de quimioterapia de consolidación. Recibirán hormonoterapia adyuvante por cinco años en caso de receptores positivos.

b) Respuesta mínima o sin cambio: Si el tumor es resecable deberá efectuarse la mastectomía radical, si no, recibirán ciclo mamario completo de radioterapia y dependiendo de la respuesta podrá operarse y recibir quimioterapia adyuvante de segunda línea.

c) En casos muy seleccionados con respuesta muy satisfactoria a la quimioterapia de inducción con reducción del tumor a menos de 3 cm corroborado por clínica y por imagen podrá ser sometido a tratamiento conservador siguiendo los lineamientos del mismo, seguida de radioterapia y consolidando tratamiento con quimioterapia. Este tipo de tratamiento se recomienda sea llevado a cabo solamente en instituciones que cuenten con el equipo multidisciplinario, en pacientes que puedan llevar un seguimiento estricto y recomendando se realice mastografía a los seis meses de haber terminado el tratamiento.

- La cirugía recomendada es la mastectomía radical modificada, excepto en pacientes con infiltración de la fascia del pectoral o bien en algunos casos de carcinoma inflamatorio, en los que se sugiere la mastectomía radical clásica.
- La radioterapia será un campo axilo-supraclavicular y mamario interno, 5000 cGy en 25 fracciones. La mama en caso de conservarla recibirá la misma dosis con campos tangenciales, con un incremento de 10 a 20 cGy al lecho tumoral con cobalto, electrones o implante.

■ ENFERMEDAD METASTÁSICA

Metas del tratamiento

Es importante precisar que la paliación óptima, que significa el máximo control de los síntomas de la enfermedad, es la finalidad básica del tratamiento en cáncer mamario metastásico, logrando con esto mantener el mayor tiempo posible el mismo estilo y calidad de vida. Generalmente también existe como consecuencia de lo anterior una prolongación de la vida por varios meses o años.

El oncólogo deberá tomar en cuenta diferentes parámetros con el objeto de determinar el tratamiento más adecuado para una paciente en particular. Estos incluyen principalmente los siguientes: a) Edad, b) estado funcional, c) agresividad de la enfermedad, d) sitio, número y volumen de las metástasis, e) tratamiento previo y respuesta al mismo f) receptores hormonales, h) intervalo libre de enfermedad y otros.

■ TRATAMIENTO

- Todas las enfermas con diagnóstico de enfermedad metastásica deberán de recibir tratamiento sistémico como terapia inicial.
- Todas estas pacientes son potencialmente candidatas a quimioterapia. El esquema que se utilice dependerá del criterio del oncólogo médico, tomando en cuenta tanto las combinaciones tradicionales como el FAC, FEC y CFM así como la introducción de nuevos fármacos como el docetaxel y la vinorelbina.
- El número de ciclos de quimioterapia dependerá de la respuesta máxima alcanzada.
- Podrían recibir tratamiento inicial con hormonoterapia las pacientes que se encuentren en los siguientes casos:
  - con receptores hormonales positivos
  - sin hormonoterapia previa
  - con masa tumoral pequeña con enfermedad no visceral
  - con enfermedad de lenta evolución
  - cuando el tiempo libre de recaída sea de 2 años o más
- La hormonoterapia deberá de utilizarse hasta progresión. En caso de buena respuesta inicial se deberá de ensayar de primera intención otro tratamiento hormonal antes de iniciar con la quimioterapia. Actualmente se recomienda como tratamiento hormonal de segunda línea (después de progresión al tamoxifén) a los inhibidores de la aromatasa y de no estar disponibles, el megestrol.
- La cirugía de limpieza puede contribuir en forma muy importante a la paliación de estas enfermas en algunos casos.
- La resección de metástasis está indicada en casos muy seleccionados, como por ejemplo cuando existe enfermedad estacionaria por varios años.
- La radioterapia es un método paliativo muy efectivo, principalmente en metástasis óseas y cerebrales, en donde se recomiendan ciclos breves de tratamiento en caso de expectativa de vida corta, o estándar si las posibilidades de supervivencia son mas prolongadas. En el caso de las metástasis óseas, los bifosfonatos con o sin radioterapia o quimioterapia, han demostrado reducir en forma muy importante la hipercalcemia, el dolor y las complicaciones de este tipo de lesiones.

Seguimiento al término del tratamiento

Procedimiento	Frecuencia
Educación a la paciente sobre los síntomas y signos de recurrencia	Al término de su tratamiento
Examen físico	1º y 2º año cada tres meses
Del 3º al 5º año cada seis meses	
A partir del 5º año anual	
Autoexploración mamaria	Mensual
Mamografía	
Contralateral (mama remanente)	Anual
Bilateral (postratamiento conservador)	Anual
Marcadores tumorales	Opcionales
Centellografía ósea y eco o TAC hepático	Sólo si hay sintomatología
Telerradiografía de tórax	Anual
Otros procedimientos de pesquisa (ovario, colon y endometrio)	Anuales

■ MODIFICACIONES Y ADICIONES PRINCIPALES REALIZADAS AL CONSENSO DE 1994

Oncología médica

- La quimioprevención con tamoxifén en pacientes de alto riesgo representa una esperanza muy alentadora en esta enfermedad.
- Con el objeto de decidir sobre un eventual tratamiento adyuvante, la paciente debe ser valorada por un oncólogo médico como parte de un equipo multidisciplinario.

- La quimioterapia neoadyuvante puede utilizarse en estadios tempranos con el objeto de iniciar un tratamiento de inmediato y de poder ofrecer a un mayor número de mujeres cirugía conservadora.
- La radioterapia cuando esté indicada deberá de aplicarse al término del tratamiento adyuvante con quimioterapia.
- En caso de estar indicado el tamoxifén como adyuvante, éste deberá de utilizarse por 5 años.
- Nuevos medicamentos pueden ser incluidos en el tratamiento, como los taxanes y la vinorelbina.
- Los bisfosfonatos representan actualmente un tratamiento de suma importancia en la paliación de las metástasis óseas.

Oncología quirúrgica

- Se considera como una contraindicación relativa para el manejo conservador al carcinoma canalicular infiltrante de tipo comedo en la mujer joven menor de 40 años.
- La disección radical de axila no deberá realizarse en tumores primarios de glándula mamaria menores de 0.5 cm (T1a), a menos que existan factores histopronósticos desfavorables.
- Se contempla la posibilidad de manejo conservador en el cáncer mamario localmente avanzado (IIb y IIIa), siempre y cuando tenga una buena respuesta a la quimioterapia de inducción.

Radioterapia

Se dan indicaciones precisas sobre el tratamiento con radiación de:

- Carcinoma *in situ*
- Manejo conservador
- Cadenas ganglionares y pared costal

Carcinoma *in situ*

Se recomienda para su manejo el índice pronóstico de Van Nuys especificando cada uno de los parámetros que lo conforman

Diagnóstico por imagen

Capítulo de nueva creación en el Consenso en donde se contempla:

- Recomendaciones generales sobre el equipo a emplear
- Indicaciones de la mastografía diagnóstica y de pesquisa
- Indicaciones de ultrasonografía
- Recomendación sobre el reporte mastógrafico.

Lesión sospechosa no palpable

- Se define el concepto
- Métodos de localización
- Indicaciones y contraindicaciones de la biopsia
- Recomendaciones para el abordaje quirúrgico y manejo postoperatorio de la pieza

Anatomía patológica

- Recomendación sobre la información que debe de tener un reporte histopatológico de una pieza quirúrgica, biopsia y biopsia por aspiración con aguja fina
- Se mencionan factores histopronósticos

Seguimiento de la paciente al término del tratamiento

- Se mencionan los procedimientos de seguimiento y la frecuencia con la que estos deben realizarse. ■

■ Participantes en la revisión del consenso

Coordinadores

Dr. Jesús Cárdenas Sánchez
Oncólogo Médico
Centro Estatal de Cancerología
Colima, Col.

Dr. Francisco Sandoval Guerrero
Cirujano Oncólogo
Hospital General de México.
SSA.
México, D.F.

Participantes

Dr. Alfonso Aceves Escárcega
Cirujano Oncólogo
Hospital General de Occidente. SSA
Guadalajara, Jal.

Dr. Juan Ramón Ayala Hernández
Oncólogo Radioterapeuta
Hospital de Oncología.
Centro Médico Nacional Siglo XXI,
IMSS. México, D.F.

Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez
Oncólogo Médico
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE
México, D.F.

Dr. Jaime de la Garza Salazar
Oncólogo Médico
Instituto Nacional de Cancerología
México, D.F.

Dra. Aura Erazo Valle
Oncólogo Médico
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre". ISSSTE
México D.F.

Dr. Armando Fernández Orozco
Oncólogo Radioterapeuta
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE. México D.F.

Dr. Angel Mario Flores Fernández
Oncólogo Médico
Hospital Muguerza
Monterrey, N.L.

Dr. Homero Fuentes de la Peña
Oncólogo Médico
Hospital "Fray Junípero Serra". ISSSTE
Tijuana, B.C.

Dra. Raquel Gerson Cwilich
Oncólogo Médico
Hospital General de México. SSA
México, D.F.

Dr. Ernesto Gómez González
Oncólogo Radioterapeuta
Instituto Nacional de Cancerología
México, D.F.

Dr. Juan Francisco González Guerrero
Oncólogo Médico
Centro Universitario Contra el Cáncer.
Monterrey, N.L.

Dr. Cesar González de León
Oncólogo Médico
Centro Universitario Contra el Cáncer.
Monterrey, N.L.

Dr. Ismael Guizar Robles
Cirujano Oncólogo
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre". ISSSTE
México, D.F.

Dra. Mercedes Hernández González
Patóloga
Hospital General de México. SSA.
México, D.F.

Dr. Aarón Jiménez Garnica
Cirujano Oncólogo
Hospital General. ISSSTE
Colima, Col.

Dr. Gregorio Jonguitud
Oncólogo Radioterapeuta
Centro Estatal de Cancerología
Colima, Col.

Dr. Fernando Lara Medina
Oncólogo Médico
Instituto Nacional de Cancerología
México, D.F.

Dra. María del Carmen Lara Tamburrino
Radióloga
Clínica Londres
México, D.F.

Dr. Victor M. Lira Puerto
Oncólogo Médico
Centro Médico Nacional Siglo XXI.
IMSS. México, D.F.

Dr. Fernando Mainero Ratchelous
Cirujano Oncólogo
Hospital de Gineco Obstetricia No.4,
IMSS. México, D.F.

Dr. Víctor Manuel Pérez Sánchez
Patólogo
Instituto Nacional de Cancerología
México, D.F.

Dra. Adela Poitevin Chacón
Oncóloga Radioterapeuta
Instituto Nacional de Cancerología
México, D.F.

Dra. Teresa Ramírez Ugalde
Cirujano Oncólogo
Instituto Nacional de Cancerología
México, D.F.

Dr. Sergio Rodríguez Cuevas
Cirujano Oncólogo
Hospital de Oncología.
Centro Médico Nacional Siglo XXI.
IMSS. México, D.F.

Dr. Carlos Sánchez Basurto
Cirujano Oncólogo
Hospital de México
México, D.F.

Dr. Ernesto R. Sánchez Forgach
Cirujano Mastólogo
Hospital General de México, SSA
México, D.F.

Dr. Héctor Santiago Payán
Patólogo
Hospital de Oncología.
Centro Médico Nacional Siglo XXI.
IMSS. México, D.F.

Dr. Alejandro Silva Juan
Oncólogo Médico
Hospital de Oncología.
Centro Médico Nacional Siglo XXI.
IMSS. México, D.F.

Dr. Vinicio Toledo Buenrostro
Oncólogo Radioterapeuta
Hospital San Javier
Guadalajara, Jal.

Dr. Román Torres Trujillo
Cirujano Oncólogo
Hospital de México
México, D.F.

Dr. Mario Trigueros Velázquez
Cirujano Oncólogo
Centro Estatal de Atención Oncológica, SSA
Morelia, Mich.

Dra. Yolanda Villaseñor Navarro
Radiólogo
Instituto Nacional de Cancerología, SSA
México, D.F.

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals

Updated October 2001

INTERNATIONAL COMMITTEE OF MEDICAL JOURNAL EDITORS

A small group of editors of general medical journals met informally in Vancouver, British Columbia, in 1978 to establish guidelines for the format of manuscripts submitted to their journals. The group became known as the Vancouver Group. Its requirements for manuscripts, including formats for bibliographic references developed by the National Library of Medicine, were first published in 1979. The Vancouver Group expanded and evolved into the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), which meets annually; gradually it has broadened its concerns.

The committee has produced multiple editions of the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. Over the years, issues have arisen that go beyond manuscript preparation. Some of these issues are now covered in the Uniform Requirements; others are addressed in separate statements.

The entire Uniform Requirements document was revised in 1997. Sections were updated in May 1999 and May 2000. A major revision is scheduled for 2001. The total content of the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals may be reproduced for educational, not-for-profit purposes without regard for copyright; the committee encourages distribution of the material.

Journals that agree to use the Uniform Requirements (over 500 do so) are asked to cite a version published in 1997 or later in their instructions to authors.

It is important to emphasize what these requirements do and do not imply.

First, the Uniform Requirements are instructions to authors on how to prepare manuscripts, not to editors on publication style. (But many journals have drawn on them for elements of their publication styles.)

Second, if authors prepare their manuscripts in the style specified in these requirements, editors of the participating journals will not return the manuscripts for changes in style before considering them for publication. In the publishing process, however, the journals may alter accepted manuscripts to conform with details of their publication style.

Third, authors sending manuscripts to a participating journal should not try to prepare them in accordance with the publication style of that journal but should follow the Uniform Requirements.

Authors must also follow the instructions to authors in the journal as to what topics are suitable for that journal and the types of papers that may be submitted-for example, original articles, reviews, or case reports. In addition, the journal's instructions are likely to contain other requirements unique to that journal, such as the number of copies of a manuscript that are required, acceptable languages, length of articles, and approved abbreviations.

Participating journals are expected to state in their instructions to authors that their requirements are in accordance with the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals and to cite a published version.

ISSUES TO CONSIDER BEFORE SUBMITTING A MANUSCRIPT

Redundant or Duplicate Publication

Redundant or duplicate publication is publication of a paper that overlaps substantially with one already published.

Readers of primary source periodicals deserve to be able to trust that what they are reading is original unless there is a clear statement that the article is being republished by the choice of the author and editor. The bases of this position are international copyright laws, ethical conduct, and cost-effective use of resources.

Most journals do not wish to receive papers on work that has already been reported in large part in a published article or is contained in another paper that has been submitted or accepted for publication elsewhere, in print or in electronic media. This policy does not preclude the journal considering a paper that has been rejected by another journal, or a complete report that follows publication of a preliminary report, such as an abstract or poster displayed for colleagues at a professional meeting. Nor does it prevent journals considering a paper that has been presented at a scientific meeting but not published in full or that is being considered for publication in a proceedings or similar format. Press reports of scheduled meetings will not usually be regarded as breaches of this rule, but such reports should not be amplified by additional data or copies of tables and illustrations.

When submitting a paper, the author should always make a full statement to the editor about all submissions and previous reports that might be regarded as redundant or duplicate publication of the same or very similar work. The author should alert the editor if the work includes subjects about which a previous report has been published. Any such work should be referred to and referenced in the new paper. Copies of such material should be included with the submitted paper to help the editor decide how to handle the matter.

If redundant or duplicate publication is attempted or occurs without such notification, authors should expect editorial action to be taken. At the least, prompt rejection of the submitted manuscript should be expected. If the editor was not aware of the violations and the article has already been published, then a notice of redundant or duplicate publication will probably be published with or without the author's explanation or approval.

Preliminary reporting to public media, governmental agencies, or manufacturers, of scientific information described in a paper or a letter to the editor that has been accepted but not yet published violates the policies of many journals. Such reporting may be warranted when the paper or letter describes major therapeutic advances or public health hazards such as serious adverse effects of drugs, vaccines, other biological products, or

medicinal devices, or reportable diseases. This reporting should not jeopardize publication, but should be discussed with and agreed upon by the editor in advance.

Acceptable Secondary Publication

Secondary publication in the same or another language, especially in other countries, is justifiable, and can be beneficial, provided all of the following conditions are met.

1. The authors have received approval from the editors of both journals; the editor concerned with secondary publication must have a photocopy, reprint, or manuscript of the primary version.
2. The priority of the primary publication is respected by a publication interval of at least one week (unless specifically negotiated otherwise by both editors).
3. The paper for secondary publication is intended for a different group of readers; an abbreviated version could be sufficient.
4. The secondary version faithfully reflects the data and interpretations of the primary version.
5. The footnote on the title page of the secondary version informs readers, peers, and documenting agencies that the paper has been published in whole or in part and states the primary reference. A suitable footnote might read: "This article is based on a study first reported in the [title of journal, with full reference]." Permission for such secondary publication should be free of charge.

Protection of Patients' Rights to Privacy

Patients have a right to privacy that should not be infringed without informed consent. Identifying information should not be published in written descriptions, photographs, and pedigrees unless the information is essential for scientific purposes and the patient (or parent or guardian) gives written informed consent for publication. Informed consent for this purpose requires that the patient be shown the manuscript to be published.

Identifying details should be omitted if they are not essential, but patient data should never be altered or falsified in an attempt to attain anonymity. Complete anonymity is difficult to achieve, and informed consent should be obtained if there is any doubt. For example, masking the eye region in photographs of patients is inadequate protection of anonymity.

The requirement for informed consent should be included in the journal's instructions for authors. When informed consent has been obtained it should be indicated in the published article.

Reporting guidelines for specific study designs

Research reports frequently omit important information. The general requirements listed in the next section relate to reporting essential elements for all study designs. Authors are encouraged in addition to consult reporting guidelines relevant to their specific research design. For reports of randomized controlled trials authors should refer to the CONSORT statement (www.consort-statement.org). This guideline provides a set of recommendations comprising a list of items to report and a patient flow diagram.

■ REQUIREMENTS FOR SUBMISSION OF MANUSCRIPTS

Summary of Technical Requirements

- Double space all parts of manuscripts.
- Begin each section or component on a new page.
- Review the sequence: title page, abstract and key words, text, acknowledgments, references, tables (each on separate page), legends.
- Illustrations, unmounted prints, should be no larger than 203 _ 254 mm (8 _ 10 inches).
- Include permission to reproduce previously published material or to use illustrations that may identify human subjects.
- Enclose transfer of copyright and other forms.
- Submit required number of paper copies.
- Keep copies of everything submitted.

Preparation of Manuscript

The text of observational and experimental articles is usually (but not necessarily) divided into sections with the headings Introduction, Methods, Results, and Discussion. Long articles may need subheadings within some sections (especially the Results and Discussion sections) to clarify their content. Other types of articles, such as case reports, reviews, and editorials, are likely to need other formats. Authors should consult individual journals for further guidance.

Type or print out the manuscript on white bond paper, 216 _ 279 mm (8.5 _ 11 inches), or ISO A4 (212 _ 297 mm), with margins of at least 25 mm (1 inch). Type or print on only one side of the paper. Use double spacing throughout, including for the title page, abstract, text, acknowledgments, references, individual tables, and legends. Number pages consecutively, beginning with the title page. Put the page number in the upper or lower right-hand corner of each page.

Manuscripts on Disks

For papers that are close to final acceptance, some journals require authors to provide a copy in electronic form (on a disk); they may accept a variety of word-processing formats or text (ASCII) files.
When submitting disks, authors should:

1. be certain to include a print-out of the version of the article that is on the disk;
2. put only the latest version of the manuscript on the disk;
3. name the file clearly;
4. label the disk with the format of the file and the file name;
5. provide information on the hardware and software used.

Authors should consult the journal's instructions to authors for acceptable formats, conventions for naming files, number of copies to be submitted, and other details.

Title Page

The title page should carry 1) the title of the article, which should be concise but informative; 2) the name by which each author is known, with his or her highest academic degree(s) and institutional affiliation; 3) the name of the department(s) and institution(s) to which the work should be attributed; 4) disclaimers, if any; 5) the name and address of the author responsible for correspondence about the manuscript; 6) the name and address of the author to whom requests for reprints should be addressed or a statement that reprints will not be available from the authors; 7) source(s) of support in the form of grants, equipment, drugs, or all of these; and 8) a short running head or footline of no more than 40 characters (count letters and spaces) at the foot of the title page.

Authorship

All persons designated as authors should qualify for authorship, and all those who qualify should be listed. Each author should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for appropriate portions of the content. One or more authors should take responsibility for the integrity of the work as a whole, from inception to published article.

Authorship credit should be based only on 1) substantial contributions to conception and design, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data; 2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content; and 3) final approval of the version to be published. Conditions 1, 2, and 3 must all be met. Acquisition of funding, the collection of data, or general supervision of

the research group, by themselves, do not justify authorship.

Authors should provide a description of what each contributed, and editors should publish that information. All others who contributed to the work who are not authors should be named in the Acknowledgments, and what they did should be described (see Acknowledgments).

Increasingly, authorship of multicenter trials is attributed to a group. All members of the group who are named as authors should fully meet the above criteria for authorship. Group members who do not meet these criteria should be listed, with their permission, in the Acknowledgments or in an appendix (see Acknowledgments).

The order of authorship on the byline should be a joint decision of the coauthors. Authors should be prepared to explain the order in which authors are listed.

Abstract and Key Words

The second page should carry an abstract (of no more than 150 words for unstructured abstracts or 250 words for structured abstracts). The abstract should state the purposes of the study or investigation, basic procedures (selection of study subjects or laboratory animals; observational and analytical methods), main findings (giving specific data and their statistical significance, if possible), and the principal conclusions. It should emphasize new and important aspects of the study or observations.

Below the abstract authors should provide, and identify as such, 3 to 10 key words or short phrases that will assist indexers in cross-indexing the article and may be published with the abstract. Terms from the Medical Subject Headings (MeSH) list of Index Medicus should be used; if suitable MeSH terms are not yet available for recently introduced terms, present terms may be used.

Introduction

State the purpose of the article and summarize the rationale for the study or observation. Give only strictly pertinent references and do not include data or conclusions from the work being reported.

Methods

Describe your selection of the observational or experimental subjects (patients or laboratory animals, including controls) clearly. Identify the age, sex, and other important characteristics of the subjects. Because the relevance of such variables as age, sex, and ethnicity to the object of research is not always clear, authors should explicitly justify them when they are included in a study report. The guiding principle should be clarity about how and why a study was done in a particular way. For example, authors should explain why only subjects of certain ages were included or why women were excluded. Authors should avoid terms such as "race," which lacks precise biological meaning, and use alternative descriptors such as "ethnicity" or "ethnic group" instead. Authors should specify carefully what the descriptors mean, and tell exactly how the data were collected (for example, what terms were used in survey forms, whether the data were self-reported or assigned by others, etc.).

Identify the methods, apparatus (give the manufacturer's name and address in parentheses), and procedures in sufficient detail to allow other workers to reproduce the results. Give references to established methods, including statistical methods (see below); provide references and brief descriptions for methods that have been published but are not well known; describe new or substantially modified methods, give reasons for using them, and evaluate their limitations. Identify precisely all drugs and chemicals used, including generic name(s), dose(s), and route(s) of administration.

Reports of randomized clinical trials should present information on all major study elements, including the protocol (study population, interventions or exposures, outcomes, and the rationale for statistical analysis), assignment of interventions (methods of randomization, concealment of allocation to treatment groups), and the method of masking (blinding).

Authors submitting review manuscripts should include a section describing the methods used for locating, selecting, extracting, and synthesizing data. These methods should also be summarized in the abstract.

Ethics

When reporting experiments on human subjects, indicate whether the procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional or regional) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 1983. Do not use patients' names, initials, or hospital numbers, especially in illustrative material. When reporting experiments on animals, indicate whether the institution's or a national research council's guide for, or any national law on, the care and use of laboratory animals was followed.

Statistics

Describe statistical methods with enough detail to enable a knowledgeable reader with access to the original data to verify the reported results. When possible, quantify findings and present them with appropriate indicators of measurement error or uncertainty (such as confidence intervals). Avoid relying solely on statistical hypothesis testing, such as the use of P values, which fails to convey important quantitative information. Discuss the eligibility of experimental subjects. Give details about randomization. Describe the methods for and success of any blinding of observations. Report complications of treatment. Give numbers of observations. Report losses to observation (such as dropouts from a clinical trial). References for the design of the study and statistical methods should be to standard works when possible (with pages stated) rather than to papers in which the designs or methods were originally reported. Specify any general-use computer programs used.

Put a general description of methods in the Methods section. When data are summarized in the Results section, specify the statistical methods used to analyze them. Restrict tables and figures to those needed to explain the argument of the paper and to assess its support. Use graphs as an alternative to tables with many entries; do not duplicate data in graphs and tables. Avoid nontechnical uses of technical terms in statistics, such as "random" (which implies a randomizing device), "normal," "significant," "correlations," and "sample." Define statistical terms, abbreviations, and most symbols.

■ RESULTS

Present your results in logical sequence in the text, tables, and illustrations. Do not repeat in the text all the data in the tables or illustrations; emphasize or summarize only important observations.

■ DISCUSSION

Emphasize the new and important aspects of the study and the conclusions that follow from them. Do not repeat in detail data or other material given in the Introduction or the Results section. Include in the Discussion section the implications of the findings and their limitations, including implications for future research. Relate the observations to other relevant studies.

Link the conclusions with the goals of the study but avoid unqualified statements and conclusions not completely supported by the data. In particular, authors should avoid making statements on economic benefits and costs unless their manuscript includes economic data and analyses. Avoid claiming priority and alluding to work that has not been completed. State new hypotheses

when warranted, but clearly label them as such. Recommendations, when appropriate, may be included.

■ ACKNOWLEDGMENTS

List all contributors who do not meet the criteria for authorship, such as a person who provided purely technical help, writing assistance, or a department chair who provided only general support. Financial and material support should also be acknowledged.

Groups of persons who have contributed materially to the paper but whose contributions do not justify authorship may be listed under a heading such as "clinical investigators" or "participating investigators," and their function or contribution should be describedÑfor example, "served as scientific advisors," "critically reviewed the study proposal," "collected data," or "provided and cared for study patients."

Because readers may infer their endorsement of the data and conclusions, all persons must have given written permission to be acknowledged.

■ REFERENCES

References should be numbered consecutively in the order in which they are first mentioned in the text. Identify references in text, tables, and legends by Arabic numerals in parentheses. References cited only in tables or figure legends should be numbered in accordance with the sequence established by the first identification in the text of the particular table or figure.

Use the style of the examples below, which are based on the formats used by the NLM in Index Medicus. The titles of journals should be abbreviated according to the style used in Index Medicus. Consult the List of Journals Indexed in Index Medicus, published annually as a separate publication by the library and as a list in the January issue of Index Medicus. The list can also be obtained through the library's web site (http://www.nlm.nih.gov).

Avoid using abstracts as references. References to papers accepted but not yet published should be designated as "in press" or "forthcoming"; authors should obtain written permission to cite such papers as well as verification that they have been accepted for publication. Information from manuscripts submitted but not accepted should be cited in the text as "unpublished observations" with written permission from the source.

Avoid citing a "personal communication" unless it provides essential information not available from a public source, in which case the name of the person and date of communication should be cited in parentheses in the text. For scientific articles, authors should obtain written permission and confirmation of accuracy from the source of a personal communication.

The references must be verified by the author(s) against the original documents.

The Uniform Requirements style (the Vancouver style) is based largely on an ANSI standard style adapted by the NLM for its databases. Notes have been added where Vancouver style differs from the style now used by NLM.

■ ARTICLES IN JOURNALS

1. Standard journal article

List the first six authors followed by et al.

(Note: NLM now lists up through 25 authors; if there are more than 25 authors, NLM lists the first 24, then the last author, then et al.)

Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. Ann Intern Med 1996 Jun 1;124 (11):980-3.

As an option, if a journal carries continuous pagination throughout a volume (as man y medical journals do) the month and issue number may be omitted.

(Note: For consistency, the option is used throughout the examples in Uniform Requirements. NLM does not use the option.)

Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. Ann Intern Med 1996;124:980-3.

More than six authors:

Parkin DM, Clayton D, Black RJ, Masuyer E, Friedl HP, Ivanov E, et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. Br J Cancer 1996;73:1006- 12.

2. Organization as author

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. Med J Aust 1996; 164: 282-4.

3. No author given

Cancer in South Africa [editorial]. S Afr Med J 1994;84:15.

4. Article not in English

(Note: NLM translates the title to English, encloses the translation in square brackets, and adds an abbreviated language designator.)

Ryder TE, Haukeland EA, Solhaug JH. Bilateral infrapatellar seneruptur hostidligere frisk kvinne. Tidsskr Nor Laegeforen 1996;116:41-2.

5. Volume with supplement

Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. Environ Health Perspect 1994;102 Suppl 1:275-82.

6. Issue with supplement

Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. Semin Oncol 1996;23(1 Suppl 2):89-97.

7. Volume with part

Ozben T, Nacitarhan S, Tuncer N. Plasma and urine sialic acid in non-insulin dependent diabetes mellitus. Ann Clin Biochem 1995;32(Pt 3):303-6.

8. Issue with part

Poole GH, Mills SM. One hundred consecutive cases of flap lacerations of the leg in ageing patients. N Z Med J 1994;107(986 Pt 1):377-8.

9. Issue with no volume

Turan I, Wredmark T, Fellander-Tsai L. Arthroscopic ankle arthrodesis in rheumatoid arthritis. Clin Orthop 1995; (320): 110-4.

10. No issue or volume

Browell DA, Lennard TW. Immunologic status of the cancer patient and the effects of blood transfusion on antitumor responses. Curr Opin Gen Surg 1993:325-33.

11. Pagination in Roman numerals

Fisher GA, Sikic BI. Drug resistance in clinical oncology and hematology. Introduction. Hematol Oncol Clin North Am 1995 Apr;9(2):xi-xii.

12. Type of article indicated as needed

Enzensberger W, Fischer PA. Metronome in Parkinson's disease [letter]. Lancet 1996;347:1337. Clement J, De Bock R. Hematological complications of hantavirus nephropathy (HVN) [abstract]. Kidney Int 1992;42:1285.

13. Article containing retraction

Garey CE, Schwarzman AL, Rise ML, Seyfried TN. Ceruloplasmin gene defect associated with epilepsy in EL mice [retraction of Garey CE, Schwarzman AL, Rise ML, Seyfried TN. In: Nat Genet 1994;6:426-31]. Nat Genet 1995;11:104.

14. Article retracted

Liou GI, Wang M, Matragoon S. Precocious IRBP gene expression during mouse development [retracted in Invest Ophthalmol Vis Sci 1994;35:3127]. Invest Ophthalmol Vis Sci 1994;35:1083-8.

15. Article with published erratum

Hamlin JA, Kahn AM. Herniography in symptomatic patients following inguinal hernia repair [published erratum appears in West J Med 1995;162:278]. West J Med 1995;162:28-31.

Books and Other Monographs

(Note: Previous Vancouver style incorrectly had a comma rather than a semicolon between the publisher and the date.)

16. Personal author(s)

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

17. Editor(s), compiler(s) as author

Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

18. *Organization as author and publisher*
Institute of Medicine (US). Looking at the future of the Medicaid program. Washington: The Institute; 1992.

19. *Chapter in a book*
(Note: Previous Vancouver style had a colon rather than a p before pagination.) Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

20. *Conference proceedings*
Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

21. *Conference paper*
Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 1561-5.

22. *Scientific or technical report*
Issued by funding/sponsoring agency: Smith P, Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas (TX): Dept. of Health and Human Services (US), Office of Evaluation and Inspections; 1994 Oct. Report No.: HHSI-GOEI69200860. Issued by performing agency: Field MJ, Tranquada RE, Feasley JC, editors. Health services research: work force and educational issues. Washington: National Academy Press; 1995. Contract No.: AHCPR282942008. Sponsored by the Agency for Health Care Policy and Research.

23. *Dissertation*
Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertation]. St. Louis (MO): Washington Univ.; 1995.

24. *Patent*
Larsen CE, Trip R, Johnson CR, inventors; Novoste Corporation, assignee. Methods for procedures related to the electrophysiology of the heart. US patent 5,529,067. 1995 Jun 25.

Other Published Material

25. *Newspaper article*
Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50,000 admissions annually. The Washington Post 1996 Jun 21;Sect. A:3 (col. 5).

26. *Audiovisual material*
HIV+/AIDS: the facts and the future [videocassette]. St. Louis (MO): Mosby-Year Book; 1995.

27. *Legal material*
Public law:
Preventive Health Amendments of 1993, Pub. L. No. 103-183, 107 Stat. 2226 (Dec. 14, 1993).

Unenacted bill:
Medical Records Confidentiality Act of 1995, S. 1360, 104th Cong., 1st Sess. (1995).
Code of Federal Regulations:
Informed Consent, 42 C.F.R. Sect. 441.257 (1995).

Hearing:
Increased Drug Abuse: the Impact on the Nation's Emergency Rooms: Hearings Before the Subcomm. on Human Resources and Intergovernmental Relations of the House Comm. on Government Operations, 103rd Cong., 1st Sess. (May 26, 1993).

28. *Map*
North Carolina. Tuberculosis rates per 100,000 population, 1990 [demographic map]. Raleigh: North Carolina Dept. of Environment, Health, and Natural Resources, Div. of Epidemiology; 1991.

29. *Book of the Bible*
The Holy Bible. King James version. Grand Rapids (MI): Zondervan Publishing House; 1995. Ruth 3:1-18.

30. *Dictionary and similar references*
Stedman's medical dictionary. 26th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995. Apraxia; p. 119-20.

31. *Classical material*
The Winter's Tale: act 5, scene 1, lines 13-16. The complete works of William Shakespeare. London: Rex; 1973.

Unpublished Material

32. *In press*
(Note: NLM prefers "forthcoming" because not all items will be printed.) Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. N Engl J Med. In press 1996.

Electronic Material

33. *Journal article in electronic format*
Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5];1(1):[24 screens]. Available from: URL: http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm

34. *Monograph in electronic format*
CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

35. *Computer file*
Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [computer program]. Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.

Tables

Type or print out each table with double spacing on a separate sheet of paper. Do not submit tables as photographs. Number tables consecutively in the order of their first citation in the text and supply a brief title for each. Give each column a short or abbreviated heading. Place explanatory matter in footnotes, not in the heading. Explain in footnotes all nonstandard abbreviations that are used in each table. For footnotes use the following symbols, in this sequence: *,†, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡

Identify statistical measures of variations, such as standard deviation and standard error of the mean.

Do not use internal horizontal and vertical rules.

Be sure that each table is cited in the text.

If you use data from another published or unpublished source, obtain permission and acknowledge them fully.

The use of too many tables in relation to the length of the text may produce difficulties in the layout of pages. Examine issues of the journal to which you plan to submit your paper to estimate how many tables can be used per 1000 words of text.

The editor, on accepting a paper, may recommend that additional tables containing important backup data too extensive to publish be deposited with an archival service, such as the National Auxiliary Publication Service in the United States, or made available by the authors. In that event an appropriate statement will be added to the text. Submit such tables for consideration with the paper.

■ ILLUSTRATIONS (FIGURES)

Submit the required number of complete sets of figures. Figures should be professionally drawn and photographed; freehand or typewritten lettering is unacceptable. Instead of original drawings, x-ray films, and other material, send sharp, glossy, black-and-white photographic prints, usually 127 x 173 mm (5 x 7 inches) but no larger than 203 x 254 mm (8 x 10 inches). Letters, numbers, and symbols should be clear and even throughout and of sufficient size that when reduced for publication each item will still be legible. Titles and detailed explanations belong in the legends for illustrations not on the illustrations themselves.

Each figure should have a label pasted on its back indicating the number of the figu-

re, author's name, and top of the figure. Do not write on the back of figures or scratch or mar them by using paper clips. Do not bend figures or mount them on cardboard.

Photomicrographs should have internal scale markers. Symbols, arrows, or letters used in photomicrographs should contrast with the background.

If photographs of people are used, either the subjects must not be identifiable or their pictures must be accompanied by written permission to use the photograph (see Protection of Patients' Rights to Privacy).

Figures should be numbered consecutively according to the order in which they have been first cited in the text. If a figure has been published, acknowledge the original source and submit written permission from the copyright holder to reproduce the material. Permission is required irrespective of authorship or publisher except for documents in the public domain.

For illustrations in color, ascertain whether the journal requires color negatives, positive transparencies, or color prints. Accompanying drawings marked to indicate the region to be reproduced may be useful to the editor. Some journals publish illustrations in color only if the author pays for the extra cost.

■ LEGENDS FOR ILLUSTRATIONS

Type or print out legends for illustrations using double spacing, starting on a separate page, with Arabic numerals corresponding to the illustrations. When symbols, arrows, numbers, or letters are used to identify parts of the illustrations, identify and explain each one clearly in the legend. Explain the internal scale and identify the method of staining in photomicrographs.

■ UNITS OF MEASUREMENT

Measurements of length, height, weight, and volume should be reported in metric units (meter, kilogram, or liter) or their decimal multiples.

Temperatures should be given in degrees Celsius. Blood pressures should be given in millimeters of mercury.

All hematologic and clinical chemistry measurements should be reported in the metric system in terms of the International System of Units (SI). Editors may request that alternative or non-SI units be added by the authors before publication.

■ ABBREVIATIONS AND SYMBOLS

Use only standard abbreviations. Avoid abbreviations in the title and abstract. The full term for which an abbreviation stands should precede its first use in the text unless it is a standard unit of measurement.

Sending the Manuscript to the Journal

Send the required number of copies of the manuscript in a heavy-paper envelope, enclosing the copies and figures in cardboard, if necessary, to prevent the photographs from being bent. Place photographs and transparencies in a separate heavy-paper envelope.

Manuscripts must be accompanied by a covering letter signed by all coauthors. This must include 1) information on prior or duplicate publication or submission elsewhere of any part of the work as defined earlier in this document; 2) a statement of financial or other relationships that might lead to a conflict of interest (see below); 3) a statement that the manuscript has been read and approved by all the authors, that the requirements for authorship as stated earlier in this document have been met, and that each author believes that the manuscript represents honest work; and 4) the name, address, and telephone number of the corresponding author, who is responsible for communicating with the other authors about revisions and final approval of the proofs. The letter should give any additional information that may be helpful to the editor, such as the type of article in the particular journal that the manuscript represents and whether the author(s) would be willing to meet the cost of reproducing color illustrations.

The manuscript must be accompanied by copies of any permissions to reproduce published material, to use illustrations or report information about identifiable people, or to name people for their contributions.

■ SEPARATE STATEMENTS

Definition of a Peer-Reviewed Journal

A peer-reviewed journal is one that has submitted most of its published articles for review by experts who are not part of the editorial staff. The number and kind of manuscripts sent for review, the number of reviewers, the reviewing procedures, and the use made of the reviewers' opinions may vary, and therefore each journal should publicly disclose its policies in its instructions to authors for the benefit of readers and potential authors.

Editorial Freedom and Integrity

Owners and editors of medical journals have a common endeavor-the publication of a reliable and readable journal, produced with due respect for the stated aims of the journal and for costs. The functions of owners and editors, however, are different. Owners have the right to appoint and dismiss editors and to make important business decisions in which editors should be involved to the fullest extent possible. Editors must have full authority for determining the editorial content of the journal. This concept of editorial freedom should be resolutely defended by editors even to the extent of their placing their positions at stake. To secure this freedom in practice, the editor should have direct access to the highest level of ownership, not only to a delegated manager.

Editors of medical journals should have a contract that clearly states the editor's rights and duties in addition to the general terms of the appointment and that defines mechanisms for resolving conflict.

An independent editorial advisory board may be useful in helping the editor establish and maintain editorial policy.

All editors and editors' organizations have the obligation to support the concept of editorial freedom and to draw major transgressions of such freedom to the attention of the international medical community.

Conflict of Interest

Conflict of interest for a given manuscript exists when a participant in the peer review and publication process-author, reviewer, and editor-has ties to activities that could inappropriately influence his or her judgment, whether or not judgment is in fact affected. Financial relationships with industry (for example, through employment, consultancies, stock ownership, honoraria, expert testimony), either directly or through immediate family, are usually considered to be the most important conflicts of interest. However, conflicts can occur for other reasons, such as personal relationships, academic competition, and intellectual passion.

Public t rust in the peer review process and the credibility of published articles depend in part on how well conflict of interest is handled during writing, peer review, and editorial decision making. Bias can often be identified and eliminated by careful attention to the scientific methods and conclusions of the work. Financial relationships and their effects are less easily detected than other conflicts of interest. Participants in peer review and publication should disclose their conflicting interests, and the information should be made available so that others can judge their effects for themselves. Because readers may be less able to detect bias in review articles and editorials than in reports of original research, some journals do not accept reviews and editorials from authors with a conflict of interest.

■ AUTHORS

When they submit a manuscript, whether an article or a letter, authors are responsible for

recognizing and disclosing financial and other conflicts of interest that might bias the ir work. They should acknowledge in the manuscript all financial support for the work and other financial or personal connections to the work.

■ REVIEWERS

External peer reviewers should disclose to editors any conflicts of interest that could bias their opinions of the manuscript, and they should disqualify themselves from reviewing specific manuscripts if they believe it to be appropriate. The editors must be made aware of reviewers' conflicts of interest to interpret the reviews and judge for themselves whether the reviewer should be disqualified. Reviewers should not use knowledge of the work, before its publication, to further their own interests.

■ EDITORS AND STAFF

Editors who make final decisions about manuscripts should have no personal financial involvement in any of the issues they might judge. Other members of the editorial staff, if they participate in editorial decisions, should provide editors with a current description of their financial interests (as they might relate to editorial judgments) and disqualify themselves from any decisions where they have a conflict of interest. Published articles and letters should include a description of all financial support and any conflict of interest that, in the editors' judgment, readers should know about. Editorial staff should not use the information gained through working with manuscripts for private gain.

■ PROJECT-SPECIFIC INDUSTRY SUPPORT FOR RESEARCH

Authors

Scientists have an ethical obligation to submit creditable research results for publication. Moreover, as the persons directly responsible for their work, scientists should not enter into agreements that interfere with their control over the decision to publish the papers they write.

Editors and Staff

Editors who make final decisions about manuscripts should have no personal financial involvement in any of the issues they might judge. Other members of the editorial staff, if they participate in editorial decisions, should provide editors with a current description of their financial interests (as they might relate to editorial judgements) and disqualify themselves from any decisions where they have a conflict of interest. Published articles and letters should include a description of all financial support and any conflict of interest that, in the editors' judgement, readers should know about. Editorial staff should not use the information gained through working with manuscripts for private gain.

Editors should require authors to describe the role of outside sources of project support, if any, in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; and in the writing of the report. If the supporting source had no such involvement, the authors should so state. Because the biases potentially introduced by the direct involvement of supporting agencies in research are analogous to methodological biases of other sorts (e.g., study design, statistical and psychological factors), the type and degree of involvement of the supporting agency should be described in the Methods section. Editors should also require disclosure of whether or not the supporting agency controlled or influenced the decision to submit the final manuscript for publication.

Corrections, Retractions, and "Expressions of Concern" about Research Findings

Editors must assume initially that authors are reporting work based on honest observations. Nevertheless, two types of difficulty may arise.

First, errors may be noted in published articles that require the publication of a correction or erratum of part of the work. It is conceivable that an error could be so serious as to vitiate the entire body of the work, but this is unlikely and should be handled by editors and authors on an individual basis. Such an error should not be confused with inadequacies exposed by the emergence of new scientific information in the normal course of research. The latter require no corrections or withdrawals.

The second type of difficulty is scientific fraud. If substantial doubts arise about the honesty of work, either submitted or published, it is the editor's responsibility to ensure that the question is appropriately pursued (including possible consultation with the authors). However, it is not the task of editors to conduct a full investigation or to make a determination; that responsibility lies with the institution where the work was done or with the funding agency. The editor should be promptly informed of the final decision, and if a fraudulent paper has been published, the journal must print a retraction. If this method of investigation does not result in a satisfactory conclusion, the editor may choose to publish an expression of concern with an explanation.

The retraction or expression of concern, so labeled, should appear on a numbered page in a prominent section of the journal, be listed in the contents page, and include in its heading the title of the original article. It should not simply be a letter to the editor. Ideally, the first author should be the same in the retraction as in the article, although under certain circumstances the editor may accept retractions by other responsible people. The text of the retraction should explain why the article is being retracted and include a bibliographic reference to it.

The validity of previous work by the author of a fraudulent paper cannot be assumed. Editors may ask the author's institution to assure them of the validity of earlier work published in their journals or to retract it. If this is not done they may choose to publish an announcement to the effect that the validity of previously published work is not assured.

■ CONFIDENTIALITY

Manuscripts should be reviewed with due respect for authors' confidentiality. In submitting their manuscripts for review, authors entrust editors with the results of their scientific work and creative effort, on which their reputation and career may depend. Authors' rights may be violated by disclosure of the confidential details of the review of their manuscript. Reviewers also have rights to confidentiality, which must be respected by the editor. Confidentiality may have to be breached if dishonesty or fraud is alleged but otherwise must be honored.

Editors should not disclose information about manuscripts (including their receipt, their content, their status in the reviewing process, their criticism by reviewers, or their ultimate fate) to anyone other than the authors themselves and reviewers.

Editors should make clear to their reviewers that manuscripts sent for review are privileged communications and are the private property of the authors. Therefore, reviewers and members of the editorial staff should respect the authors' rights by not publicly discussing the authors' work or appropriating their ideas before the manuscript is published. Reviewer s should not be allowed to make copies of the manuscript for their files and should be prohibited from sharing it with others, except with the permission of the editor. Editors should not keep copies of rejected manuscripts.

Opinions differ on whether reviewers should remain anonymous. Some editors require their reviewers to sign the comments returned to authors, but most either request that reviewers' comments not be signed or

leave the choice to the reviewer. When comments are not signed the reviewers' identity must not be revealed to the author or anyone else.

Some journals publish reviewers' comments with the manuscript. No such procedure should be adopted without the consent of the authors and reviewers. However, reviewers' comments may be sent to other reviewers of the same manuscript, and reviewers may be notified of the editor's decision.

Medical Journals and the Popular Media

The public's interest in news of medical research has led the popular media to compete vigorously to get information about research as soon as possible. Researchers and institutions sometimes encourage the reporting of research in the popular media before full publication in a scientific journal by holding a press conference or giving interviews.

The public is entitled to important medical information without unreasonable delay, and editors have a responsibility to play their part in this process. Doctors, however, need to have reports available in full detail before they can advise their patients about the reports' conclusions. In addition, media reports of scientific research before the work has been peer reviewed and fully published may lead to the dissemination of inaccurate or premature conclusions.

Editors may find the following recommendations useful as they seek to establish policies on these issues.

1. Editors can foster the orderly transmission of medical information from researchers, through peer-reviewed journals, to the public. This can be accomplished by an agreement with authors that they will not publicize their work while their manuscript is under consideration or awaiting publication and an agreement with the media that they will not release stories before publication in the journal, in return for which the journal will cooperate with them in preparing accurate stories (see below).
2. Very little medical research has such clear and urgently important clinical implications for the public's health that the news must be released before full publication in a journal. In such exceptional circumstances, however, appropriate authorities responsible for public health should make the decision and should be responsible for the advance dissemination of information to physicians and the media. If the author and the appropriate authorities wish to have a manuscript considered by a particular journal, the editor should be consulted before any public release. If editors accept the need for immediate release, they should waive their policies limiting prepublication publicity.
3. Policies designed to limit prepublication publicity should not apply to accounts in the media of presentations at scientific meetings or to the abstracts from these meetings (see Redundant or Duplicate Publication). Researchers who present their work at a scientific meeting should feel free to discuss their presentations with reporters, but they should be discouraged from offering more detail about their study than was presented in their talk.
4. When an article is soon to be published, editors may wish to help the media prepare accurate reports by providing news releases, answering questions, supplying advance copies of the journal, or referring reporters to the appropriate experts. This assistance should be contingent on the media's cooperation in timing their release of stories to coincide with the publication of the article.

Policies for Posting Biomedical Journal Information on the Internet

Electronic publishing (which includes the Internet) is publishing. Authors, editors, and publishers of biomedical journals who post medical and health information connected to these publications on the Internet should follow the policies established by the International Committee of Medical Journal Editors as the "Uniform Requirements for Authors Submitting Articles to Biomedical Journals" and related statements.

The nature of the Internet requires some special considerations within these well established and accepted policies. As a minimum, sites should indicate the names of editors, authors, and contributors and their affiliations, relevant credentials, and relevant conflicts of interest; documentation and attribution of references and sources for all content; information about copyright; disclosure of site ownership; and disclosure of sponsorship, advertising, and commercial funding.

Linking from one health or medical Internet site to another may be perceived as a recommendation of the quality of the second site. Journals thus should exercise caution in linking to other sites. If links to other sites are posted as a result of financial considerations, such should be clearly indicated. All dates of content posting and updating should be indicated. In electronic, as in print layout, advertising and promotional messages should not be juxtaposed with editorial content. Any commercial content should be clearly identified as such.

■ ADVERTISING

Most medical journals carry advertising, which generates income for their publishers, but advertising must not be allowed to influence editorial decisions. Editors must have full responsibility for advertising policy. Readers should be able to distinguish readily between advertising and editorial material. The juxtaposition of editorial and advertising material on the same products or subjects should be avoided, and advertising should not be sold on the condition that it will appear in the same issue as a particular article.

Journals should not be dominated by advertising, but editors should be careful about publishing advertisements from only one or two advertisers as readers may perceive that the editor has been influenced by these advertisers.

Journals should not carry advertisements for products that have proved to be seriously harmful to health-for example, tobacco. Editors should ensure that existing standards for advertisements are enforced or develop their own standards. Finally, editors should consider all criticisms of advertisements for publication.

■ SUPPLEMENTS

Supplements are collections of papers that deal with related issues or topics, are published as a separate issue of the journal or as a second part of a regular issue, and are usually funded by sources other than the journal's publisher. Supplements can serve useful purposes: education, exchange of research information, ease of access to focused content, and improved cooperation between academic and corporate entities. Because of the funding sources, the content of supplements can reflect biases in choice of topics and viewpoints. Editors should therefore consider the following principles.

1. The journal editor must take full responsibility for the policies, practices, and content of supplements. The journal editor must approve the appointment of any editor of the supplement and retain the authority to reject papers.
2. The sources of funding for the research, meeting, and publication should be clearly stated and prominently located in the supplement, preferably on each page. Whenever possible, funding should come from more than one sponsor.
3. Advertising in supplements should follow the same policies as those of the rest of the journal.

4. Editors should enable readers to distinguish readily between ordinary editorial pages and supplement pages.
5. Editing by the funding organization should not be permitted.
6. Journal editors and supplement editors should not accept personal favors or excessive compensation from sponsors of supplements.
7. Secondary publication in supplements should be clearly identified by the citation of the original paper. Redundant publication should be avoided.

The Role of the Correspondence Column

All biomedical journals should have a section carrying comments, questions, or criticisms about articles they have published and where the original authors can respond. Usually, but not necessarily, this may take the form of a correspondence column. The lack of such a section denies readers the possibility of responding to articles in the same journal that published the original work.

Competing Manuscripts Based on the Same Study

Editors may receive manuscripts from different authors offering competing interpretations of the same study. They have to decide whether to review competing manuscripts submitted to them more or less simultaneously by different groups or authors, or they may be asked to consider one such manuscript while a competing manuscript has been or will be submitted to another journal. Setting aside the unresolved question of ownership of data, we discuss here what editors ought to do when confronted with the submission of competing manuscripts based on the same study.

Two kinds of multiple submissions are considered: submissions by coworkers who disagree on the analysis and interpretation of their study, and submissions by coworkers who disagree on what the facts are and which data should be reported.

The following general observations may help editors and others dealing with this problem.

Differences in Analysis or Interpretation

Journals would not normally wish to publish separate articles by contending members of a research team who have differing analyses and interpretations of the data, and submission of such manuscripts should be discouraged. If coworkers cannot resolve their differences in interpretation before submitting a manuscript, they should consider submitting one manuscript containing multiple interpretations and calling their dispute to the attention of the editor so that reviewers can focus on the problem. One of the important functions of peer review is to evaluate the authors' analysis and interpretation and to suggest appropriate changes to the conclusions before publication. Alternatively, after the disputed version is published, editors may wish to consider a letter to the editor or a second manuscript from the dissenting authors. Multiple submissions present editors with a dilemma. Publication of contending manuscripts to air authors' disputes may waste journal space and confuse readers. On the other hand, if editors knowingly publish a manuscript written by only some of the collaborating team, they could be denying the rest of the team their legitimate coauthorship rights.

Differences in Reported Methods or Results

Workers sometimes differ in their opinions about what was actually done or observed and which data ought to be reported. Peer review cannot be expected to resolve this problem. Editors should decline further consideration of such multiple submissions until the problem is settled. Furthermore, if there are allegations of dishonesty or fraud, editors should inform the appropriate authorities.

The cases described above should be distinguished from instances in which independent, non-collaborating authors submit separate manuscripts based on different analyses of data that are publicly available. In this circumstance, editorial consideration of multiple submissions may be justified, and there may even be a good reason f or publishing more than one manuscript because different analytical approaches may be complementary and equally valid.

Authors of the Current Uniform Requirements and Separate Statements

The ICMJE participating journals and organizations and their representatives who approved the revised Uniform Requirements in May 2000 should be cited as authors of the documents on this website.

Frank Davidoff, Annals of Internal Medicine; Fiona Godlee, BMJ; John Hoey, Canadian Medical Association Journal; Richard Glass, JAMA; John Overbeke, Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde; Robert Utiger, New England Journal of Medicine; M.Gary Nicholls, New Zealand Medical Journal; Richard Horton, The Lancet; Magne Nylenna, Tidsskrift for Den Norske legeforening; Liselotte Hojgaard, Ugeskrift for Laeger. Sheldon Kotzin, U.S. National Library of Medicine.

■ ACKNOWLEDGMENTS

The following members of the ICMJE helped author the 1997 version and should be acknowledged in citations of the May 2000 version.

Linda Hawes Clever, Western Journal of Medicine; Lois Ann Colaianni, U.S. National Library of Medicine; George Lundberg, JAMA; Richard G. Robinson, New Zealand Medical Journal; Richard Smith, BMJ; Bruce P. Squires, Canadian Medical Association Journal; Martin VanDer Weyden, The Medical Journal of Australia; and Patricia Woolf, Princeton University.

This document may be copied and distributed without charge for not-for-profit, educational purposes.