GINECOLOGÍA
Y OBSTETRICIA
DE MÉXICO

Contenido

Vol. 70, Enero 2002

1 **CARTA A LOS EDITORES**

TRABAJOS ORIGINALES

3 **Evaluación del Programa de Detección Oportuna del Cáncer Cervicouterino (DOC) en Durango, México**

Dra. Esperanza Rosalba Rodríguez-Reyes, Dr. Ricardo M. Cerda-Flores, Dr. Juan M. Quiñones-Pérez, Dra. Elva I. Cortés-Gutiérrez

Se evaluó la cobertura, asiduidad, diagnóstico y seguimiento en el programa de DOC en el estado de Durango, y se encontró que el que se lleva a cabo en Gómez Palacio, Durango presenta una deficiencia de cobertura de 72.04% y una pérdida de seguimiento de 78.84%. Esto sugiere la necesidad de reforzar las actividades de prevención del CaCu a nivel institucional, con el fin de elevar su eficiencia.

7 **Cirugía estadificadora con mínima invasión axilar en cáncer de mama**
El valor del ganglio centinela

Dr. José Francisco Gallegos Hernández

El estudio tuvo como objetivo conocer el valor del GC como predictor de metástasis ganglionares axilares. De 62 pacientes, en 93.5% fue localizado el GC, en 31% hubo metástasis ganglionares, sólo una paciente tuvo GC falsamente negativo, se concluye que el GC predice con alta sensibilidad el estado histológico de los demás ganglios, estadifica adecuadamente a las pacientes y podría evitar más de la mitad de las disecciones de axila.

11 **Infección por virus del papiloma humano de alto y bajo riesgo en mujeres con NIC. Características diferenciales**

Dr. José Luis González Sánchez, Dr. Jesús Chávez Brambila, Dra. Dulce María Hernández Hernández, Dr. Saúl Martínez Sánchez, Dr. Alejandro García Carranca

El objetivo del presente estudio fue determinar la asociación del virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH-AR), y otros factores conocidos con la presencia de neoplasia intraepitelial cervical en dos hospitales del Instituto Mexicano del Seguro Social. Se analizaron 102 casos y 192 controles. La frecuencia de infección por VPH-AR en los casos de NIC I en los controles fue mayor a la informada en otros estudios. El VPH se identificó como el mayor agente asociado a NIC entre otros factores que estuvieron presentes y la edad se presentó como un modificador importante en la asociación de VPH-AR y NIC.

17 **Angiogénesis en la fisiología reproductiva. Desarrollo folicular, formación y mantenimiento del cuerpo lúteo**

M. en C. Román Espinosa Cervantes, Dr. Adolfo Rosado García

La formación de capilares nuevos, se conoce como angiogénesis, la cual está relacionada con reguladores endógenos que la estimulan e inhiben. En años recientes, la angiogénesis en el ovario que conduce al crecimiento y desarrollo del folículo y el cuerpo lúteo ha sido ampliamente estudiada. Últimamente se han identificado estimuladores e inhibidores endógenos, la liga molecular entre el sistema endocrino y vascular no está completamente entendida. Por esto, es importante la realización de esfuerzos para formular preguntas que necesitan solución.

28 **Necesidades educativas en salud perinatal en madres de adolescentes embarazadas**

Dr. Eduardo Ortigosa Corona, Lic. Ped. Patricia Yolanda Padilla Jasso, Lic. Enf. Rocío López Ortíz

Se presentan los resultados de un estudio transversal, descriptivo de 95 madres de adolescentes embarazadas usuarias del Instituto Nacional de Perinatología a quienes se aplicó una entrevista para conocer formalmente sus necesidades educativas en esa situación, ya que, a pesar de su buena fe o intención, sus consejos, acciones o la información necesaria pueden ser insuficientes o inadecuadas. Se documentó que la edad promedio cuando las madres tuvieron su primer embarazo fue 20 años, la mayoría aceptó no contar con información para brindar apoyo adecuado diversos en la dinámica familiar y mostró buena disposición para asistir a cursos educativos.

36 **HACE 55 AÑOS**

Fisiopatología del embarazo ectópico

Dr. Genaro Zenteno

Se presenta la transcripción del artículo publicado en el volumen 3 de Ginecología y Obstetricia de México.

48 **MENSAJE DE LOS EDITORES**

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Contents

Vol. 70, Enero 2002

1 LETTER TO THE EDITORS

ORIGINAL ARTICLES

3 **Evaluation of the cervical screening program (DOC) in Durango, Mexico**

Dra. Esperanza Rosalba Rodríguez-Reyes, Dr. Ricardo M. Cerda-Flores, Dr. Juan M. Quiñones-Pérez, Dra. Elva I. Cortés-Gutiérrez

In Mexico, more of 36% of malignant tumors in the women are cervical cancer, representing an important public health problem. The state of Durango represents the second national place in mortality by CaCu (3.4/100,000). Since there are few the studies of DOC program evaluation in Mexico were considered important to evaluated the cervical screening program in the state of Durango. According with these results we concluded that DOC program in Gomez Palacio, Durango has a deficiency of coverage and persuit. These indicated the need for development institutional activities of prevention for increase efficiency of preventive services.

7 **Minimal invasive axillary staging surgery in breast cancer Sentinel node value**

Dr. José Francisco Gallegos Hernández

The sentinel node (SN) has showed to be a predictor of the histologic state of the other axillary nodes, its identification allows to adequate staging of N0 breast cancer patients avoiding the axillary dissection. In 93.5% the SN was identified, 31% had nodal metastasis, only one patient showed false negative SN. With the procedure, 98% of the patients were appropriately typified by stages, the specificity of the intraoperatively study is 100%.

11 **High and low risk human papilomavirus infection among women with NIC. Diferential features**

Dr. José Luis González Sánchez, Dr. Jesús Chávez Brambila, Dra. Dulce María Hernández Hernández, Dr. Saúl Martínez Sánchez, Dr. Alejandro García Carranca

The objective of this study was to determine high risk human papillomavirus infection (HPV-RH) and factors with cervical intraepithelial neoplasia appears (CIN) in 2 hospitals from Mexican Institute of Social Security. We observed a high correlation between HPV positive magnitude and CIN degree so we concluded that frequency of RH-HPV in controls and CIN I is higher than other reports in the literature. HPV was identified like the most important agent associated with this neoplasia, the other factors that are involved and age is an important modifier in HPV- RH and CIN.

17 **Reproductive physiology angiogenesis. Follicular development and luteal growth**

M en C. Román Espinosa Cervantes, Dr. Adolfo Rosado García

Angiogenesis is related to endogenous regulators that both stimulates or inhibits it. In recents years, angiogenesis in the ovaries that leads to follicular and luteal growth and development has been extensively studied. Whether a number of endogenous stimulators and inhibitors have been identified, the molecular link between the endocrine and vascular system is not fully understood. Therefore, efforts to formulate questions that need answers must be made.

28 **Educational necessities in perinatal health among pregnant adolescent mothers**

Dr. Eduardo Ortigosa Corona, Lic. Ped. Patricia Yolanda Padilla Jasso, Lic. Enf. Rocío López Ortíz

This presents results of a descriptive, transverse study of 95 mothers of pregnant adolescents users of the Instituto Nacional de Perinatología who were applied an interview to know formally their educational necessities in that situation. Programs to guide the parents during the pregnancy of their daughters are practically nonexistent. The purpose of the study is to have information to design an educational strategy that contributes to strengthen the psycho-social net of support for the pregnant adolescents.

36 55 YEARS AGO

Ectopic pregnancy physiopathology

Dr. Genaro Zenteno

This is a reprint of the original article from Volume 3 of Ginecología y Obstetricia de México.

48 MESSAGE FROM EDITORS

GINECOLOGÍA
Y OBSTETRICIA
DE MÉXICO

Carta a los editores

En el volumen 69 de julio del 2001, apareció un artículo denominado "Frecuencia de vaginosis producida por *Gardnerella vaginalis* y su asociación con otros patógenos causantes de infección genital en la mujer".[1] En el cual se hace un gran trabajo de investigación clínico-microbiológico. Sin embargo, noté algunas inconsistencias.

El nombre de dicho articulo dice " Frecuencia de vaginosis..." supongo que se refiere a la vaginosis bacteriana (VB), el cual es el nombre correcto de esta entidad específica.[2] Que consiste en una infección polimicrobiana en donde el germen principal (mas no único) es la *Gardnerella vaginalis* (GV). Cabe aclarar que no son sinónimos GV y VB, ya que puede haber VB sin GV en 2% de los casos y GV sin VB en 30 % de los casos, ya que la GV forma parte de la flora normal de la vagina en 20 a 40 % de las pacientes.[3,4] Además, la VB no puede ser producida únicamente por GV, requiere de otras bacterias anaerobias, incluso la GV no es altamente sensible al metronidazol y clindamicina —que son los tratamientos de elección—, pero éstos destruyen las bacterias anaerobias que forman parte del complejo, acabando la infección.[5,6]

Luego menciona a causa de la "limitada literatura nacional" en donde no toman en cuenta otros artículos aparecidos en Ginecología y Obstetricia de México.[7-13] Y "... de haber detectado un gran número de infecciones vaginales inespecíficas al realizar estudios rutinarios de exudados vaginales y que anteriormente no se les daba importancia". Sin embargo, no aclaran en todo el trabajo cuáles son esas "infecciones inespecíficas" o los gérmenes que las producen. Quiero entender que se refieren a la VB, la cual ya no debe ser considerada como una infección inespecífica, que es ampliamente conocida y una de las causas principales de flujo vaginal.[4,12,14]

También se menciona que la GV se confunde a menudo con gérmenes anaerobios como *Bacteroides y Peptostreptotoccus*, sin embargo, son microbiológicamente diferentes.[15]

Luego se dice que la " identificación de la GV se llevó cabo con los criterios de Amsel" —de nuevo confundiendo GV con BV— y se mencionan cinco criterios de Amsel cuando son sólo cuatro, de hecho el tercero que se señala en el artículo:"... c) presencia de aminas anormales en las descargas vaginales..." lo elimina Amsel al final de su artículo por que requería cromatografía de gases para detectarlo y mostraba lo mismo que el cuarto "d) liberación de olor a pescado al alcalinizar con KOH a 10%".[16]

Existe un enorme mal entendido con respecto de la VB, considerándola como un conjunto de infecciones o algo inespecífico. Esto es porque se trata de una entidad microbiológica muy diferente a las demás, en donde el estándar de oro son los criterios de Amsel, incluso ha sido denominada por Sobel como "un misterio ecológico".[17]

Es una lástima que este gran esfuerzo de investigación, se disminuya por falta de una información adecuada, lo que hace bajen mucho la calidad de los trabajos presentados en la revista Ginecología y Obstetricia de México, por lo que sería *muy conveniente*, crear un departamento de orientación, con especialistas de cada ramo de la ginecoobstetricia y guiar a los autores, *antes* de realizar estudios de investigación y aprovechar al máximo estos trabajos. ■

Atte. Vicente Ortiz Pérez
(GINECO OBSTETRA)

A 11 diciembre del 2001.
V. Carranza 1115 primer piso Int. 105.
Tel.: 8-17-81-19, Fax 8 33 56 18. San Luis Potosí, S.L.P.

■ BIBLIOGRAFÍA

1. Mendoza-Gonzalez A, Sánchez-Vega JT, Sánchez-Vega JT, Ruiz-Sánchez D, Tay-Zavala J. Frecuencia de vaginosis producida por Gardnerella vaginalis y su asociación con otros patógenos causantes de infección genital en la mujer. Ginecol Obstet Mex 2001; 69: 272-6.
2. Whestrom I, Evaldson G, Holmes KK. Taxonomy of vaginosis: bacterial vaginosis a definition. Scand J Urol Nephrol Suppl 1984; 86: 259-64.
3. Levison M, Trestman I, Quach R, Sladowski C, Floro C. Am J Obstet Gynecol 1979; 33: 139-44.
4. Biswas MK. Bacterial vaginosis. Clin Obstet Gynecol 1993; 1: 165-74.
5. Graves WL, Chungafung J, Morris B, Haile A, Twonsend JL. Clindamycin vs. metronidazole in the treatment of bacterial vaginosis. Obstet Gynecol 1988; 72: 799-82.
6. Bignardini GE. Letters. Obstet Gynecol 1989; 73: 281.
7. Gutierrez E. Infecciones e infestaciones vaginales diagnosticadas por citología. Ginecol Obstet Mex 1971; 30: 619.
8. Mendoza L, Zárate H, Larios M. Proedimientos diagnósticos y manejo de vulvovaginitis en niñas adolescentes. Ginecol Obstet Mex 1976; 39: 247.
9. Narcio ML, Solórzano F, Arredondo JL. A los editores. Ginecol Obstet Mex 1991; 59: 39.
10. Arredondo JL, Huiguera F, Narcio ML, Casanova G, Beltran M. Nuevas alternativas en el tratamiento de la vaginosis bacteriana. Ginecol Obstet Mex 1994; 62: 223.
11. Narcio ML, Casanova G, Galindo SJ, Castelazo E, Beltran M. Utilidad del frotis de Papanicolaou en el dignóstico de vaginosis bacteriana. Ginecol Obstet Mex 1994; 62: 52.
12. Rivera L, Quiterio M, Cruz A, Conde CJ. Prevalencia de vaginitis y vaginosis bacteriana. Asociación con manifestaciones clínicas, de laboratorio y tratamiento. Ginecol Obstet Mex 1996; 64: 26-35.
13. Figueroa R, Angel E, Sosa I, Arredondo JL. Infeciones ginecoobstétricas por bacterias anaerobias. Ginecol Obstet Mex 1992; 60: 162.
14. Narcio ML, Solorzano SF, Arredondo JL, Calderón E, Beltrán M. Etiología de la infección cervico-vaginal en pacientes embarazadas y no embarazadas. Ginec Obstet Mex 1989; 57: 41-6.
15. Zinsser. Microbiología, 20a. edición, Editorial Panamericana, Buenos Aires, 2000: 822.
16. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KCS, Eschembach D, Holmes KK. Nonspecific Vaginitis Diagnostic Criteria and Microbial and Epidemiologic Associations. Am J Med 1983; 74: 14-21.
17. Sobel JD. Bacterial Vaginosis-An Ecological Mistery. Ann Inter Med 1989; 111: 551-3.

GINECOLOGÍA
Y OBSTETRICIA
DE MÉXICO

Evaluación del programa de detección oportuna del cáncer cervicouterino (DOC) en Durango, México

■ Dra. Esperanza Rosalba Rodríguez-Reyes,[1] Dr. Ricardo M. Cerda-Flores,[2] Dr. Juan M. Quiñones-Pérez,[3] Dra. Elva I. Cortés-Gutiérrez[4]

■ **RESUMEN**

En México, más de 36% de las neoplasias en la mujer corresponden al cáncer cervicouterino lo que representa un problema de salud pública importante. A pesar de la implementación del programa de detección oportuna de cáncer cervical (DOC) en nuestro país desde 1974, las tasas de mortalidad por esta neoplasia actualmente persisten con tendencias ascendentes. El estado de Durango ocupa el segundo lugar de mortalidad por CaCu en el país, se informa una tasa de defunciones de 3.4 por 100,000 habitantes. Dado que los estudios de evaluación de este programa en México son escasos, se consideró importante evaluar la cobertura, asiduidad, diagnóstico y seguimiento en el programa de DOC en este estado. De un total de 40,000 mujeres derechohabientes del IMSS, sexualmente activas, de la Comarca Lagunera de Durango, se recibieron un total de 11,185 laminillas de mayo de 1999 a abril de 2000 para tamiz citológico. La cobertura del DOC en esta población fue de 27.96% (11,185/40,000). Tuvieron control citológico de por lo menos dos años previos 8,187 mujeres (73.2%), 652 (5.83%) tenían más de cuatro años sin control y 2,346 (21%) acudían por primera vez. El diagnóstico citológico reveló 189 (1.68%) PAP anormales y solamente 40 de estas mujeres (21.16%) tuvieron seguimiento citohistopatológico y tratamiento de su lesión. De acuerdo con estos resultados nosotros concluimos que el programa de DOC que se lleva a cabo en Gómez Palacio, Durango presenta una deficiencia de cobertura de 72.04% y una pérdida de seguimiento de 78.84%. Esto sugiere la necesidad de reforzar las actividades de prevención del CaCu a nivel institucional, con el fin de elevar su eficiencia.

Palabras clave: Carcinoma cervical, programa de detección oportuna, México.

(Rodríguez Reyes, *et al.* Evaluación del programa de detección oportuna del cáncer cervicouterino (DOC) en Durango, México. Ginec Obstet Mex 2002; 70: 3)

■ **ABSTRACT**

In Mexico, more of 36% of malignant tumors in the women are cervical cancer, representing an important public health problem. Although cytologic screening for cervical cancer was introduced in 1974, the mortality rate for this disease has been increasing.

The state of Durango represents the second national place in mortality by CaCu (3.4/100,000). Since there are few the studies of DOC program evaluation in Mexico were considered important to evaluated the cervical screening program (coverage, assiduity, diagnoses and persuit) in the state of Durango. Of 40,000 active sexually women attended in the IMSS; we received 11,185 slides during May of 1999 to April of 2000 for cytologic screening. The coverage in this population was 27.96% (11,185/40,000), 8,187 women (73.2%) had cytologic control at least previous two years, 652 (5.83%) had more of four years without control and 2,346 (21%) assisted for first time. The cytological diagnostic showed 189 abnormal Pap (1.68%),

[1]Médico Ginecólogo-Obstetra. Hospital General de Zona No. 46, IMSS, Gómez Palacio, Durango, [2]Investigador Asociado. División de Genética. Centro de Investigación Biomédica del Noreste, IMSS. Monterrey, N.L. [3]Médico Ginecólogo-Oncólogo. Hospital General de Zona No. 46, IMSS, Gómez Palacio, Durango, [4]Investigador Asociado. División de Genética. Centro de Investigación Biomédica del Noreste, IMSS. Monterrey, N.L.

and only 40 of them (21.16%) had cytohistopatolgic persuit and clinic treatment. According to these results we concluded that DOC program in Gomez Palacio, Durango has a deficiency of coverage (72.04%) and persuit (78.84%). These results indicated the need for development institutional activities of prevention for increase efficiency of preventive services.

Key words: Cervical carcinoma, screening program, México.

(Rodríguez Reyes, et al. Evaluation of the cervical screening program (DOC) in Durango, Mexico. Ginec Obstet Mex 2002; 70: 3)

■ INTRODUCCIÓN

El carcinoma cervicouterino (CaCu) es una enfermedad caracterizada por el crecimiento anormal y diseminado de céluias que al desarrollarse en forma incontrolada, avanzan entre los tejidos normales y los destruyen, alterándose así el funcionamiento del organismo. La lesión precursora del CaCu es la neoplasia intraepitelial cervical (NIC) y dependiendo del grado de anormalidad celular son clasificados como NIC grado I (displasia leve), NIC II (displasia moderada), y NIC III (displasia severa o carcinoma *in situ*), y cuando las células cancerosas o neoplásicas epiteliales invaden tejidos subyacentes se le denomina carcinoma invasor. Actualmente, se considera que si se lleva a cabo un diagnóstico temprano de esta neoplasia, es potencialmente curable.[1,2]

La citología exfoliativa (PAP) es el método diagnóstico-preventivo más utilizado para detectar lesiones neoplásicas cervicouterinas a nivel poblacional. Esta técnica fue introducida por Papanicolaou en 1941.[3] Posteriormente, durante los años setenta se incorpora a México junto con actividades de diagnóstico oportuno del cáncer (DOC) al Instituto Mexicano del seguro Social (IMSS) y al Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE).[4]

El cáncer cervicouterino (CaCu) es uno de los carcinomas más comunes en las mujeres a nivel mundial y es una de las causas de mortalidad más frecuente en los países en desarrollo.[5-7] En México, más de 36% de las neoplasias en la mujer corresponden al cáncer cervicouterino lo cual representa un problema de salud pública muy importante.[5] El estado de Durango ocupa el segundo lugar de mortalidad por CaCu en el país, se informa una tasa de defunciones de 3.4 por 100,000 habitantes.[1] De acuerdo al censo de población de 1995, la población femenina de la ciudad de Gómez Palacio, Durango está compuesta de 75,000 mujeres entre 15 y 69 años. De las cuales 57,900 son atendidas en el IMSS, y de éstas aproximadamente 40,000 tienen vida sexual activa.

A pesar de la implementación del programa de detección oportuna de cáncer (DOC) desde 1974, las tasas de mortalidad por esta neoplasia en nuestro país actualmente persisten con tendencias ascendentes. Los estudios de evaluación de este programa en México son escasos.[4-10] y para el estado de Durango, no existen.

Dado lo anterior, el objetivo del presente estudio fue evaluar la cobertura, asiduidad, diagnóstico y seguimiento del Programa de Detección Oportuna del Cáncer Cervicouterino en Gómez Palacio Durango, México.

■ MATERIAL Y MÉTODO

Población estudiada. El Departamento de Citopatología del Hospital General de Zona No. 51, IMSS recibió un total de 11,185 muestras de Papanicolaou de las Unidades Médicas 10, 11, 46, y 51 referidas al DOC por medicina preventiva, en el periodo de mayo de 1999 a abril de 2000.

Estudio citológico. A todas las mujeres incluidas en este estudio se les determinó el diagnóstico citológico para determinar el grado de lesión cervical de acuerdo al criterio de clasificación de Bethesda[11] y la infección del VPH por la presencia de koilocitos. Las mujeres que presentaron PAP alterado fueron referidas a la clínica de displasias en HGZ No. 46, IMSS Gómez Palacio Durango, para revisión colposcópica de acuerdo al índice de Reid[12] y/o al Hospital Regional de Especialidades No. 71, IMSS en Torreón, Coahuila para estudio histopatológico de acuerdo al criterio de la Organización Mundial de la Salud (WHO).[13]

■ RESULTADOS

En el cuadro I se presenta una descripción de la cobertura, asiduidad, diagnóstico y seguimiento para evaluar el Programa de Detección Oportuna de Cáncer (DOC) en Durango, México.

Esta población mostró una cobertura de 27.96% (11,185/40,000). Tenían PAP previo 8,839 mujeres (79.03%) y 2,346 (20.97%) acudían por primera vez.

El diagnóstico citológico (PAP) reveló que 189 mujeres (1.68%) tenían algún tipo de lesión cervical:

Cuadro I

Descripción del Programa de DOC en Durango, México. De un total de 40,000 mujeres sexualmente activas que atiende el Hospital General de Zona No.51, IMSS

Parámetro estudiado	No. de mujeres (%)	
Cobertura		
Atendidas	11,185	(27.96)
Sin atención	28,815	(72.04)
Asiduidad		
Pap anterior < 2 de años	8,187	(73.2)
Pap anterior < 4 años	652	(5.83)
Sin Pap anterior	2,346	(21.0)
Diagnóstico citológico		
Lesión de bajo grado	63	(0.56)
Lesión de alto grado	35	(0.32)
Koilocitos (VPH)	91	(0.86)
Sin lesión	10,996	(98.33)
Seguimiento		
Sí	40	(21.16)
No	149	(78.84)

63 (33.32%) presentaron lesión intraepitelial de bajo grado; 35 (18.38%), lesión intraepitelial de alto grado; y 91 (48.14%) koilocitos, que es indicativo de infección por Papilomavirus (VPH).

De las mujeres que presentaron sospecha de lesión cervical por citología, sólo 40 (21.16%) tuvieron seguimiento mediante revisión ginecológica, colposcópica y/o biopsia dirigida al sitio de lesión: 7 mujeres presentaron NIC I; 7, NIC II; 9, NIC III; 3, carcinoma invasor; 10, infección por VPH sin alteración neoplásica cervical; y 1, cervicitis. En tres pacientes la revisión colposcópica no reveló lesión cervical y fueron dadas de alta.

En esta muestra la prevalencia del CaCU en el estado de Durango resultó de 0.81%, y para la infección de VPH diagnosticado por citología fue de 0.86%.

■ COMENTARIOS

Nuestros resultados mostraron una prevalencia de LGSIL de 1.38% y 0.31% HGSIL. Estos valores son similares al informe nacional de la SSA en 1996, donde se refiere 1.7% y 0.2 respectivamente.[5]

En este análisis se muestra que el programa de DOC en Gómez Palacio Durango es deficiente debido a que cubre únicamente 27.96% de las mujeres con vida sexual activa. Este porcentaje está de acuerdo con lo informado por Hernández Ávila y col. (20%) para la ciudad de México.[6]

Además que sólo 27.96% de las mujeres en quienes se informa Papanicolaou alterado tienen seguimiento-tratamiento; y actualmente no existen informes que evalúen este parámetro en nuestro país.

Si tomamos en consideración que las mujeres de edad madura presentan mayor riesgo de tener neoplasia cervical, es mucho mayor en aquellas mujeres que nunca se examinan.[3,6,7] Esto se evidencia más cuando una revisión periódica es asociada con una disminución franca del riesgo relativo en más de dos.[6,16]

La prueba de Papanicolaou disminuye el riesgo de carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma, y los casos que presentan estadios más avanzados son los que menos se han revisado y ha pasado más tiempo entre una prueba y otra.[6,16] Esto da soporte a la necesidad de concentrar recursos en los grupos que necesitan la prueba, mujeres con menos educación al respecto y quienes nunca se han realizado la prueba de citología cervicovaginal.[16]

Nosotros sugerimos las siguientes estrategias para incrementar el impacto poblacional:

- Aumentar la cobertura. Distribuyendo información acerca del programa de DOC, destacando los beneficios del mismo, en todas las comunidades (urbana, suburbana, rural y en las fronteras), facilitando además la participación de los servicios de salud.
- Garantizar el tratamiento y seguimiento adecuados, estableciendo un programa epidemiológico con criterios específicos de cobertura, seguimiento, diagnóstico, y tratamientos especializados y específicos para cada paciente, estableciendo una infraestructura adecuada en los Hospitales Generales de Zona, con clínicas de displasia equipadas con colposcopio, electrodiatermia, criocirugía).
- Mejorar la calidad de la muestra, mediante el uso de nuevas tecnologías como el *Thinprep*, instrumento que filtra la muestra de exudado cervicovaginal eliminando todo material que pudiera influir en la interpretación (sangre, moco) posterior-

mente se aplica a una laminilla como una capa muy delgada de células. El resultado de este proceso es una preparación uniforme de células bien conservadas y diferenciadas que facilita el diagnostico citológico.[16,17]

- Mejorar la interpretación del PAP. Implementando nuevas tecnologías computarizadas, recientemente aprobadas por la FDS (U.S. Food and Drug Administration) para la detección temprana del carcinoma cervical como el *AutoPap* que selecciona muestras de laminillas que exceden un cierto umbral de células anormales, de tal forma que se incluyen en el análisis citológico más células con alteraciones que con el tamiz manual. El *Papnet* que utiliza un programa computarizado de más de 128 imágenes de un PAP para identificar células anormales que requieren revisión microscópica detallada.[13,17] El sistema *Ampersand´s* que utiliza marcadores biomoleculares (proteínas) junto con tecnología de fluorescencia para detectar células con anormalidades.[13]
- Realizar tipificación molecular del virus de papiloma humano (VPH) en la población de alto riesgo, y en aquellas que les sea detectado por citología o colposcopia, ya que actualmente es considerado el principal factor etiológico del CaCu.

La incorporación de esta nueva tecnología podría incrementar la exactitud de diagnóstico disminuyendo los falsos negativos, mejorando el diagnóstico, tratamiento y seguimiento, de las pacientes con alteración cervicovaginal.

■ CONCLUSIONES

La información presentada en este trabajo sugiere la necesidad de reforzar las actividades multidisciplinarias de prevención del CaCu a nivel institucional, con el fin de elevar su eficiencia. Mediante la información, comunicación, diagnóstico, tratamiento y seguimiento. Así como continuar con investigaciones operacionales (costo-beneficio), para establecer las estrategias apropiadas que permitan disminuir las tasas de morbimortalidad por CaCu en nuestro país.

■ AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al personal médico y de enfermería de las Unidades Médicas 10, 11, 46 y 51 del Instituto Mexicano del Seguro Social, IMSS en Gómez Palacio, Durango por todo el apoyo brindado en la aplicación de encuestas y en la toma de muestras. ■

■ Referencias

1. Escandón-Romero C, Benítez-Martínez MG, Navarrete-Espinoza J, Vázquez-Martínez JL, Martínez-Montañez, Escobedo de la Peña J. Epidemiología del cáncer Cervicouterino en el Instituto Mexicano del Seguro Social. Sal Publ Méx 1992; 34: 607-614.
2. Nelson JH, Averetle HE, Richart RM: Displasia, Carcinoma in situ and early invasive cervical carcinoma. Cancer Clinicians 1984; 34: 306-315.
3. Papanicolaou GN Traut HF. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. Am J Obstet Gynecol 1941; 42: 193.
4. Ordoñez BR. Avances en la prevención del cáncer cérvicouterino en el Instituto Mexicano del Seguro social. Salud Publica Méx 1971; 13: 327.
5. Dirección General de Epidemiologia, Histopathological registry of malignant Neoplasm, SSA, Mexico, 1996.
6. Hernández Ávila M, Lazcano Ponce E, Alonso de Ruíz P, López Carrillo L, Rojas Martínez R. Evaluación del programa de detección oportuna del cáncer del cuello uterino en la ciudad de México. Un estudio epidemiológico de casos y control con base poblacional. Gac Med Mex 1994; 130: 201-209.
7. Lazcano Ponce EC, Nájera Aguilar P, Alonso de Ruíz P, Kuri P, Cantoral L, Hernández Ávila M. The cervical screening program in Mexico: problems with access and coverage. Cancer Causes Control 1997; 8: 698-704.
8. Lazcano Ponce EC, Buiatti E, Nájera Aguilar P, Alonso de Ruíz P, Hernández Ávila M. Evaluation model of the mexican national program for early cervical cancer detection and proposals for a new approach. Cancer Causes Control 1998; 9: 241-251.
9. Hernández Ávila M, Lazcano Ponce EC, de Ruíz PA, Romieu I. Evaluation of the cervical cancer screening program in Mexico: a population-based case-control study. Int J Epidemiol 1998; 27: 370-376.
10. Lazcano Ponce EC, Moss S, Alonso de Ruiz P, Salmerón Castro J, Hernández Ávila M. Cervical cancer screening in developing countries: Why is it ineffective? the case of Mexico. Arch Med Res 1999; 30: 240-250.
11. Lazcano Ponce EC, Castro R, Allen B, Nájera Aguilar P, Alonso de Ruíz PA, Hernández Ávila M. Barriers to early detection of cervical-uterine cancer in México. J Womens Health 1999; 8: 399-408.
12. Lundberg GO. The 1988 Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. JAMA 1989; 262: 931.
13. Reid R. Preinvasive disease. In: Berek J, Hacker NF, eds. Practical Gynecologic Oncology. Baltimore: Williams and Wilkins, 1989: 199.
14. Creasman W. New gynecologic cancer staging. Obstetrics Gynecol 1990; 75: 287.
15. Herrero R, Brinton LA, Reeves WC, et al. Screening for cervical cancer in Latin America: a case-control study. International Journal of Epidemiology 1992; 21(6): 1050-1056.
16. Eluf-Neto J Murta Ramalho C. Cervical Cancer in Latin America Seminars in Oncology 2001; 28(2): 188-197.
17. Doornewaard H, Van der Schouw, Van der G, Bos A, van den T. Observer Variation in Cytologic Grading for Cervical Dysplasia of Papanicolaou smears with the PAPNET Testing System. Cancer 1999; 87(4): 178-182.

GINECOLOGÍA
Y OBSTETRICIA
DE MÉXICO

Cirugía estadificadora con mínima invasión axilar en cáncer de mama
El valor del ganglio centinela

■ Dr. José Francisco Gallegos Hernández

■ **RESUMEN**

Introducción. Tradicionalmente la disección axilar ha sido la mejor forma de estadificar a las pacientes con cáncer de mama, sin embargo, en etapas iniciales (I y II), sin ganglios axilares palpables (N0) la mitad de ellas no tendrán metástasis ganglionares y habrán sido expuestas a la morbilidad del procedimiento en forma innecesaria. El ganglio centinela (GC) ha demostrado ser un predictor del estado histológico de los demás ganglios axilares, su identificación permite estadificar satisfactoriamente a las pacientes con cáncer de mama N0 y evitar la morbilidad de la disección axilar. ***Objetivo.*** Conocer el valor del GC como predictor de metástasis ganglionares axilares. ***Material y método.*** Del año 2000 al 2001, 62 pacientes con etapas I y II de cáncer ductal infiltrante de mama N0 han sido sometidas a mapeo linfático y biopsia del ganglio centinela con colorante azul patente, el ganglio centinela fue estudiado en forma transoperatoria e independientemente del resultado, a todas las pacientes se les efectuó disección axilar. Se realizó prueba de sensibilidad y especificidad del GC como predictor del estado histológico de los demás ganglios. ***Resultados.*** En 58/62 (93.5%) el GC fue localizado, en 18/58 (31%) hubo metástasis ganglionares, sólo una paciente tuvo GC falsamente negativo (sensibilidad de 92%). Con el procedimiento fueron adecuadamente estadificadas 98% de las pacientes, la especificidad del estudio transoperatorio es de 100%. Ninguna de las pacientes con GC negativo tuvo metástasis en otros ganglios axilares. ***Conclusión.*** El GC predice con alta sensibilidad el estado histológico de los demás ganglios, estadifica adecuadamente a las pacientes y podría evitar más de la mitad de las disecciones de axila.

Palabras clave: ganglio centinela, mapeo linfático, cáncer de mama

(Gallegos Hernández. Cirugía estadificadora con mínima invasión axilar en cáncer de mama. El valor del ganglio centinela. Ginec Obstet Mex 2002; 70: 7)

■ **SUMMARY**

Traditionally, axillary dissection has been the best way to staging patients with breast cancer, nevertheless in the early stages (I and II), without palpable axillary nodes (N0) half will not have nodal metastasis and will have been unnecessarily exposed to the morbidity of the procedure. The sentinel node (SN) has showed to be a predictor of the histologic state of the other axillary nodes, its identification allows to adequate staging of N0 breast cancer patients avoiding the axillary dissection. ***Objective.*** *To get to know the SN value as predictor of axillary nodal metastasis.* ***Material and method.*** *From 2000 to 2001, 62 patients in stages I and II of breast infiltrating ductal carcinoma N0, have been subject to lymphatic mapping and biopsy of the sentinel node with blue dye, the sentinel node was studied intraoperatively and, independently from the result, axillary dissection was practised to all the patients. A sensitivity and specificity test of the SN as predictor of the histologic state of the other nodes was carried out.*

Departamento de Tumores de Mama
Hospital de Oncología CMN SXXI, IMSS

Results. *In 58/62 (93.5%) the SN was identified, 18/58 patients (31%) had nodal metastasis, only one patient showed false negative SN (92% sensitivity). With the procedure, 98% of the patients were appropriately typified by stages, the specificity of the intraoperatively study is 100%. None of the patients with SN negative had metastasis in other axillary nodes.* ***Conclusions.*** *The SN predicts, with high sensitivity, the histologic state of the other nodes, appropriately staging the N0 breast cancer patients and can prevent more than half of axillary dissections.*

Key words: sentinel node, lymphatic mapping, breast cancer

(Gallegos Hernández. Minimal invasive axillary staging surgery in breast cancer. Sentinel node value. Ginec Obstet Mex 2002; 70: 7).

■ INTRODUCCIÓN

La disección axilar (DA) ha sido tradicionalmente el método ideal para conocer el factor pronóstico más importante en cáncer de mama, el estado histopatológico ganglionar (pN), sin embargo, dicho procedimiento no está exento de complicaciones; hasta 40% de las pacientes pueden presentar edema y alteraciones neurológicas en el brazo. En pacientes con metástasis ganglionares palpables en el momento del diagnóstico la DA tiene un papel no sólo estadificador sino curativo, pero en pacientes con N0 (sin ganglios palpables al momento del diagnóstico) y tumores localizados a la mama (T1, T2 y T3), no se encontrarán metástasis en 60% de las piezas de DA, de tal manera que la utilidad del procedimiento en forma rutinaria, es dudosa.[1]

El mapeo linfático con biopsia del ganglio centinela (ML-BGC) permite identificar al ganglio que recibe en primer lugar la linfa de la mama y que predice el estado histológico de los demás ganglios, su identificación nos permite seleccionar a las pacientes que podrían ser beneficiadas con la DA, estadificarlas adecuadamente y evitar procedimientos quirúrgicos innecesarios.

■ OBJETIVO

El objeto del presente estudio es saber si el ganglio centinela (GC) estadifica con sensibilidad adecuada a las pacientes con cáncer infiltrante de mama en etapas I y II, N0.

■ MATERIAL Y MÉTODO

Estudio prospectivo iniciado en junio de 2000 y abierto hasta el momento, en él se han incluido en un año a 62 pacientes con cáncer ductal infiltrante de mama etapas clínicas I y II sin ganglios axilares palpables (N0).

Todas las pacientes fueron sometidas a mapeo linfático inyectando 3 mL de colorante azul patente vía subdérmica en la región subareolar, 10 minutos después se incidió la axila y se identificó al ganglio centinela el cual se definió como el ganglio o los ganglios teñidos de azul en la ruta directa de diseminación linfática desde la mama.

El GC fue enviado a estudio transoperatorio y todas las pacientes fueron sometidas a DA con el objeto de conocer el valor del GC como predictor de metástasis en los ganglios no centinelas (GNC).

El estudio transoperatorio (ETO) de el o los ganglios centinelas localizados se realizó con citología (técnica de impronta) y al menos cuatro cortes transversales al eje mayor del ganglio, si éste fue mayor de 10 mm.

Se midió el rango de éxito del colorante para identificación del GC, y se efectuó prueba de sensibilidad/especificidad del GC como factor pronóstico del estado histopatológico de los GNC y del ETO para la identificación de metástasis.

■ RESULTADOS

Son 62 pacientes con cáncer mamario invasor etapas I y II, N0 la media de edad es de 48 años y la media de tamaño tumoral es de 4.3 cm.

El porcentaje de éxito para identificar el GC es de 58/62 pacientes (93.5%); la media de GC encontradas fue de 2.

El ETO demostró metástasis en 18/58 pacientes (31%); y en 40 pacientes (68.9%) el GC se informó sin tumor. Sólo una paciente con ETO negativo tuvo metástasis en los GNC (falso negativo), sensibilidad del ETO de 92% e índice de falsos negativos de 1.7.

En 57/58 pacientes en las que se encontró el GC la estadificación fue adecuada (98%).

No hubo resultados falsos positivos en el ETO (especificidad de 100%). Ninguna de las 39 pacientes con GC negativos en el estudio definitivo tuvieron metástasis en los otros ganglios axilares.

Doce pacientes con metástasis en el GC presentaron metástasis en otros ganglios de la pieza de disección (66%) y en 6/18 el único sitio de metástasis fue el GC, este hallazgo no tuvo relación con el tamaño de la metástasis en el GC (< 2 mm o > 2 mm).

■ DISCUSIÓN

La DA ha sido parte integral del tratamiento de las pacientes con cáncer de mama desde inicios del siglo pasado, y durante mucho tiempo se pensó que tenía valor pronóstico y terapéutico; posterior a los trabajos de Fisher[2] en los setenta se consideró al cáncer de mama como una enfermedad sistémica desde su inicio, por lo que el estado ganglionar fue sólo un marcador de enfermedad distante y no una extensión ordenada de la neoplasia como lo había descrito Halsted.

Independientemente de la cantidad de factores pronóstico que existen el estado ganglionar continúa siendo el mejor, y la DA, la forma estándar de obtenerlo, sin embargo, el procedimiento no está exento de complicaciones.

Recientemente el valor de la DA ha sido cuestionado,[3, 4] primero porque con los programas de pesquisa se han identificado neoplasias incipientes en forma más frecuente en las que la posibilidad de metástasis axilares es baja y segundo porque la decisión de terapia sistémica puede ahora tomarse con base en factores propios del tumor independientemente de la presencia o no de metástasis axilares, es así como surge la necesidad de un procedimiento estadificador adecuado de mínima invasión axilar que implique para la paciente, por razones obvias, menor morbilidad que la disección axilar clásica.[1]

Probablemente la técnica más innovadora en los últimos años en el tratamiento del cáncer de mama en etapas iniciales es el mapeo linfático con biopsia del ganglio centinela (ML-BGC) que consiste en efectuar sólo excisión del ganglio que recibe directamente la linfa de la mama, si este ganglio no presenta metástasis no se realiza DA lo que implica menor morbilidad.

Basados en un informe previo de Cabañas,[6] quien lo había descrito como el ganglio que recibe en primer lugar la linfa en pacientes con cáncer de pene, Morton[5] y colaboradores fueron los primeros en utilizar el término GC como factor pronóstico en pacientes con melanoma cutáneo. Actualmente el ML-BGC se ha convertido en una forma de tratamiento estándar en pacientes con melanoma.

En cáncer de mama el concepto es aplicado por primera vez en 1993 por Krag[7] seguido de Giuliano[8] en 1994 y desde entonces ha demostrado su valor en la estadificación de pacientes con cáncer de mama sin ganglios axilares palpables.

Actualmente y después del análisis informado por la EBCTCG[9] se recomienda la administración de quimioterapia adyuvante sistémica en pacientes que aun sin ganglios metastásicos tengan factores de pronóstico adverso o de alto riesgo en el tumor primario tales como índice mitótico alto, ausencia de receptores estrogénicos, alto grado nuclear y aneuploidia, por lo que la DA ya no es necesaria para decidir la terapia adyuvante en estas pacientes, así es como el GC surge como una alternativa para estadificación y decisión de terapia sistémica sin ofrecer la morbilidad de la DA estándar.[10]

En México, la sensibilidad del colorante azul patente ya había sido descrita en una serie de 31 mapeos en 29 pacientes con melanoma cutáneo, en la que se logró identificar el GC en 26/31 zonas exploradas (84%).[10]

En el presente estudio encontramos que el índice de falsos negativos es de 1.7, que el colorante identifica el GC en 93% de los casos y que éste estadifica adecuadamente a 98% de las pacientes, lo que convierte al ML-BGC en un método eficaz para la estadificación del cáncer de mama en etapas iniciales, con cirugía de mínima invasión axilar podríamos lograr los objetivos históricos de la DA, estadificar y maximizar el control regional.[11]

Aunque no es considerada aún la terapia estándar, ya ha sido informado que en pacientes en las que la linfadenectomía axilar no se ha efectuado por tener ganglio centinela negativo la recurrencia regional no se ha incrementado.[12] Diversos estudios prospectivos en desarrollo tratan de demostrarlo.[13]

■ CONCLUSIONES

La identificación del GC con la técnica de mapeo ofrece mínima invasión axilar con estadificación adecuada en pacientes con cáncer de mama invasor N0, sin necesidad de disección linfática axilar, es una alternativa segura de estadificación que evita la morbilidad de la DA. ■

Referencias

1. Hansen NM, Giuliano AE. Lymphatic mapping in breast cancer. In: Nieweg OE, Essner R, Douglas S, Thompson JF. Lymphatic mapping and probe applications in oncology. Marcel Dekker, In.2000. New York. pp 378.
2. Fisher B.The surgical dilemma in the primary therapy of invasive breast cancer. A critical appraisal. Curr Prob Surg 1970; October: 1-5.
3. Bass SS, Cox CE, Ku NN, Berman C, Reintgen D. The role of sentinel lymph node biopsy in breast cancer 1999; 189: 183-94.
4. Siegel BM, Mayzel KA, Love SM. Level I and II axillary dissection in the treatment of early-stage brest cancer. An analysis of 259 consecutive patients. Arch Surg 1990; 125: 1144-7.
5. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA y col. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch Surg 1992; 127: 392-99.
6. Cabañas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. Cancer 1977; 39: 456-66.
7. Krag DN, Weaver JC, Alex JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. Surg Oncol 1993; 2: 335-39.
8. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Ann Surg 1994; 220: 391-401.
9. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: An overview of the randomized trials. Lancet 1998; 352: 930-42.
10. Gallegos-Hernández JF, Gutiérrez F, Barroso S, Labastida S, Reséndiz J. Identificación del ganglio centinela con azul patente V en pacientes con melanoma cutáneo. Gac Med Mex 1998; 134(4): 285-8.
11. Cabañas RM. The concept of the sentinel lymph node. Rec Res Can Res 2000; 157: 109-20.
12. Veronesi U, Galimberti V, Zurrida S y col. Sentinel lymph node biopsy as an indicator for axillary dissection in early breast cancer. Eur J Cancer 2001; 37: 454-8.
13. Kroon BBR, Jansen L, Rutgers EJTh, Nieweg O. The future of lymphatic mapping and sentinel node biopsy. In: Nieweg OE, Essner R, Reintgen DS, Thompson JF. Editores. Lymphatic mapping and probe applications in oncology. Marcel Dekker Inc. New York. 2000. pp 378.

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Infección por virus del papiloma humano de alto y bajo riesgo en mujeres con NIC. Características diferenciales

■ Dr. José Luis González Sánchez,[1] Dr. Jesús Chávez Brambila,[1] Dra. Dulce María Hernández Hernández,[2] Dr. Saúl Martínez Sánchez,[3] Dr Alejandro García Carranca[4]

■ **RESUMEN**

El objetivo del presente estudio fue determinar la asociación del virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH-AR), y otros factores conocidos con la presencia de neoplasia intraepitelial cervical (NIC). ***Material y método.*** De octubre de 1998 a enero de 2000, se realizó un estudio de casos y controles de mujeres derechohabientes de dos hospitales del Instituto Mexicano del Seguro Social. Los casos fueron pacientes de la Clínica de Colposcopia, del Hospital de Ginecología y Obstetricia "Luis Castelazo Ayala", con diagnóstico histológico de NIC en la biopsia cervical dirigida por colposcopia y los controles de mujeres sin evidencia de NIC mediante citología cervical, del Servicio de Medicina Preventiva de la Unidad de Medicina Familiar No. 8. Personal entrenado realizó una entrevista dirigida con relación a los factores socioeconómicos y reproductivos. Se usó un *cytobrush* para la toma cervical para la determinación del VPH-AR por el método de captura de híbridos II. Se utilizó análisis bivariado y de regresión logística para el ajuste de riesgos de las variables. ***Resultados.*** Se analizaron 102 casos y 192 controles, 79% (44/56) de los casos de NIC I, y 88% (37/42) para NIC II y III, así como 21% de los casos control respectivamente fueron positivos a VPH-AR. La asociación de VPH-AR con NIC de las diferentes variables obtenidas en la entrevista en un análisis global de riesgo fue de 40.6 (IC, 95% = 17-96.8). La edad de las mujeres fue un modificador del efecto para la asociación de VPH-AR con NIC. Se observó una alta correlación entre la magnitud de la positividad para VPH y el grado de NIC. ***Conclusiones.*** La frecuencia de infección por VPH-AR en los casos de NIC I en los controles fue mayor a la informada en otros estudios. El VPH se identificó como el mayor agente asociado a NIC, de otros factores que estuvieron presentes y la edad se presentó como un modificador importante en la asociación de VPH-AR y NIC.

Palabras clave: VPH, NIC.

(González Sánchez, *et al.* Infección por virus del papiloma humano de alto y bajo riesgo en mujeres con NIC. Características diferenciales. Ginec Obstet Ginecol 2002; 70: 11).

■ **ABSTRACT**

*The **objective** of this study was to determine high risk human papillomavirus infection (HPV-RH) and factors with cervical intraepithelial neoplasia appears (CIN). **Material and method:** from October 1998 to January 2000, a case-control study, was made; women with benefit package from Mexican Institute of Social Security. The cases were of the colposcopic clinic of the department of the Hospital Obstetrics and Gynecology Luis Castelazo Ayala, women histologically diagnosed with colposcopy and CIN cervical biopsy, and controls patients with negative cervical uterine citologic study of the Preventive Medicine Department, Unit of*

[1]Servicio de Colposcopia y Patología del Tracto Genital Inferior. Hospital de Ginecoobstetricia "Luis Castelazo Ayala". IMSS. [2]Unidad de Investigación Médica en enfermedades Oncológicas. Servicio de Patología. Hospital de Oncología, C.M.N. Siglo XXI, IMSS. [3]Medicina Preventiva U.M.F. 8, IMSS. [4]Laboratorio de Genética y Biología Molecular, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

Familiar Medicine No. 8, of Mexico City. Trained personnel obtained information about socioeconomic and reproductive factors did the interview. A cytobrush was used to take the cervical sample for HPV-RH to determine HPV-RH utilizing Hybrid Capture II test. Both bivariate analysis and logistic regression analysis were used for the adjustment of variables. ***Results.*** *We analyzed 102 cases and 192 controls, 79 % (44/56) of the cases with CIN I and 89% (37/42) of CIN II - III as 21% of controls, respectively, were positive for HPV-RH. Global risk for HPV-RH association to CIN was OR = 40.6 (95% CI, = 17 - 96.8). Women age was determinative for HPV-RH association to CIN. We observed a high correlation between HPV positive magnitude and CIN degree.* ***Conclusions.*** *Frequency of RH-HPV in controls and CIN I is higher than other reports in the literature. HPV was identified as the most important agent associated with this neoplasia, other factors involved and age is an important modifier in HPV- RH and CIN.*

Key words: HPV, CIN.

(González Sánchez, *et al.* High and low risk human papilomavirus infection among women with NIC. Diferential features. Ginec Obstet Ginecol 2002; 70: 11).

El cáncer cervicouterino (Ca Cu) es la primera causa de morbilidad y mortalidad por cáncer en los países en desarrollo.[1] Se informan más de 500,000 casos nuevos anuales y constituye 7.6% del total de muertes por cáncer en la mujer a nivel mundial, por lo cual se considera una prioridad en los servicios de salud.[2] El CaCu está precedido de una serie de alteraciones celulares en el epitelio cervical denominada neoplasia intraepitelial cervical (NIC).[3]

Actualmente se acepta que el virus del papiloma humano (VPH) es el principal agente etiológico infeccioso asociado al CaCu y a la NIC.[4-6] Esta asociación es particularmente importante con los tipos de VPH que se han denominado de alto riesgo (VPH-AR), principalmente VPH 16, 18, 31, 33, 35, 52, 56 y 58.[7,8] Estos tipos de VPH-AR se han detectado en más de 90% de los casos del cáncer invasor y entre 80% y 90% de los casos de NIC.[9] Los tipos virales más comúnmente asociados con estas lesiones son el VPH-16 (50-55%) y el VPH-18 (15-20%).[10,11] Se considera que la persistencia del VPH-AR conduce a la progresión de las lesiones cervicales.[12,13]

La diferencia entre una alta prevalencia de infección por VPH (11-80%) en mujeres sanas jóvenes, la baja incidencia de NIC y progresión de lesiones, apoya la hipótesis de que el VPH puede ser una causa necesaria pero insuficiente para explicar la presencia de NIC y cáncer invasor.[14,15]

La presencia de VPH parece explicar muchos de los factores de riesgo establecidos para neoplasia cervical, incluyendo el comportamiento sexual y el tabaquismo.[16,17] En la población de mujeres mexicanas son pocos los estudios que hacen referencia a la frecuencia o asociación entre la infección de VPH y NIC.[12,18,19] Por lo anterior, el objetivo principal de este estudio fue determinar la asociación del VPH de alto riesgo y otros factores conocidos con la presencia de NIC en mujeres de la ciudad de México, comparando dos sitios de referencia con seguridad social.

■ MATERIAL Y MÉTODO

En un estudio de casos y controles prolectivo, de octubre de 1988 a enero del año 2000, en 102 casos de pacientes enviadas a la clínica de colposcopia y patología del tracto genital inferior, del Hospital de Ginecología y Obstetricia "Luis Castelazo Ayala", con citología anormal a NIC sola o asociada a VPH, para confirmación diagnóstica histopatológica del NIC por biopsia dirigida por colposcopia, y de 192 mujeres incluidas como controles, consistentes en pacientes que acudieron al servicio de medicina preventiva del Hospital de Medicina Familiar No. 8, por iniciativa propia o referidas a un estudio de rutina y que aceptaron participar en forma voluntaria, fueron incluidas por no mostrar alteraciones de NIC o cáncer invasor en la citología. Las dos instituciones pertenecientes al Instituto Mexicano del Seguro Social, de la zona sur del Distrito Federal.

Respecto a las variables consideradas, la NIC se definió de acuerdo a los criterios convencionales del grado de diferenciación celular y extensión afectada del epitelio cervical grados I a III, considerando la presencia o ausencia de las lesiones (casos y controles respectivamente).

El VPH-AR conformado por 8,000 nucleótidos de ácido desoxirribonucleico (DNA) fue determinado a través del método estandarizado de captura de híbridos II.[20]

Se obtuvieron dos tipos de informes, uno cuantitativo en unidades relativas de luz *(RLU-Relative Light Units)* y otro de tipo cualitativo considerando la positividad o negatividad de la prueba.

Otras variables tomadas en cuenta fueron el nivel socioeconómico y el factor reproductivo como la edad, el lugar de origen, la escolaridad, el hábito tabáquico, edad de inicio de vida sexual, número de embarazos, número de partos, número de abortos, uso de métodos de planificación familiar, número de compañeros sexuales, utilización de Papanicolaou. Como variables de tipo clínico se consideraron los antecedentes de infección vaginal y familiares de cáncer cervicouterino. La determinación de las variables se llevó a cabo a través de una entrevista dirigida a las pacientes en un formato único, estandarizado con las preguntas de interés. Este documento fue previamente validado, durante la prueba piloto para evaluar su consistencia, el orden lógico de las preguntas, evitar repeticiones y estandarizar la forma de hacer las preguntas. El personal que participó en la recolección de la información fue capacitado aplicando el cuestionamiento entre ellas de manera simulada y posteriormente con pacientes de un lugar diferente de donde se llevó a cabo el estudio. Se hizo énfasis durante el entrenamiento de la importancia de la veracidad y de no inducir las respuestas y se finalizó cuando se alcanzó una concordancia interobservador adecuada (*Kappa* ≥ 0.9).

La toma de la muestra para la determinación del VPH-AR, se realizó antes del estudio colposcópico y después de la toma de la citología cervical, de acuerdo con las instrucciones específicas para esta técnica. Para la detección de VPH-AR se utilizó el método de captura de híbridos II, de manera estandarizada y ciega, ya que el personal responsable de la realización de las pruebas ignoraba si eran casos o controles y de qué hospital provenían, únicamente se manejó el número de folio que sirvió de identificación y las iniciales del nombre de las mujeres.

Estas determinaciones se realizaron en el Laboratorio de Genética y Biología Molecular, del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la Universidad Nacional Autónoma de México. El método utiliza la tecnología de captura de híbridos, la cual consiste en un ensayo en microplaca de señal amplificada de DNA de papilomavirus humano considerado de alto riesgo en muestras cervicales (16/18/31/33/35/ 39/45/51/56/ 58/59/68). El DNA contenido en las muestras hibridiza con el RNA específico de VPH en una prueba cocktail. Los híbridos resultantes de RNA-DNA son capturados en la superficie de una microplaca cubierta con anticuerpos específicos para los híbridos RNA-DNA. Los híbridos inmovilizados reaccionan entonces con anticuerpos específicos para híbridos RNA-DNA, conjugados con fosfatasa alcalina y detectados con sustrato quimioluminiscente. Algunas de las moléculas de fosfatasa alcalina son conjugadas a cada anticuerpo. Múltiples anticuerpos conjugados se unen a cada híbrido capturado resultando en una señal sustancial de amplificación. Como el sustrato es dividido por la unión de la fosfatasa alcalina, la luz emitida es medida como unidades de luz relativas (RLU) en un luminómetro. La intensidad de la luz emitida denota la presencia o ausencia de DNA en la muestra. Una medición de RLU igual o mayor que el valor de punto de corte indica la presencia de secuencias de DNA de VPH en la muestra. Una medición de RLU menor del punto de corte indica la ausencia de secuencias probadas de niveles de DNA-VPH específico por abajo del límite del ensayo. El punto de corte para considerar positivas las muestras fue en función de los resultados de los controles negativos y positivos. El grado de positividad se realizó en función de la distribución porcentilar de las RLU.

Posteriormente a la toma de muestras se realizó el seguimiento clínico de la población de estudio para la captación de resultados histopatológicos y de la captura de híbridos en los servicios de Anatomía Patológica y del Laboratorio de Genética y Biología Molecular respectivamente.

La información colectada de los cuestionarios, resultado de las entrevistas y de la revisión de los expedientes clínicos, así como el diagnóstico molecular de VPH, fue capturado en una base de datos con el programa SPSS *(Statistical Package of Social Sciences)*.[21] La información fue validada por medio de doble captura y por frecuencias simples. La descripción de las variables cuantitativas se realizó por medidas de tendencia central y de dispersión a 95% de confianza. El análisis bivariado para el cálculo de la razón de momios y estimación de intervalos de confianza a 95% para variables categóricas. El análisis estratificado de las variables por medio del

estimador de Mantel-Haenszel permitió establecer una relación entre los diferentes estratos y determinar modificadores de efecto o posibles factores que crearan confusión. En este último caso se calcularon las razones de momios ajustados, utilizando análisis de regresión logística no condicionada.

■ RESULTADOS

De 141 casos posibles de NIC, se descartaron 39 (28%), 34 por resultados normales en el estudio histopatológico, 4 por considerar el material insuficiente para diagnóstico y uno por falta de biopsia, considerándose así un total de 102 casos con NIC y 192 controles para el análisis.

Las características de ambas poblaciones se pueden apreciar en los cuadros I y II donde se observan algunas diferencias significativas entre los dos centros hospitalarios, las variables independientes de tipo cuantitativo (Cuadro I) y cualitativo (Cuadro II), con los casos de NIC en ambos hospitales, siendo notorio que en el hospital en que se llevaron los controles, el número y magnitud de riesgo, fueron menores a los del hospital de la clínica de colposcopia, como es la edad de inicio de vida sexual, presencia de leucorrea, antecedentes de síntomas cervicovaginales, duchas vaginales, antecedentes familiares de cáncer cervicouterino y sobre todo la frecuencia de positividad a VPH-AR.

La frecuencia de positividad para VPH-AR fue de 21% en los controles, para los casos de NIC I fue de 79% (44/56) y de 88% (37/42) en NIC II-III. Se observó una tendencia ascendente del grado de positividad en cruces (una a tres cruces) en la prueba de VPH-AR con respecto al grado de NIC.

En el cuadro III se muestra el resultado del análisis de regresión logística para medir la asociación de VPH-AR con NIC ajustado por las variables que daban confusión. Se observó que la edad tenía un efecto modificador en dicha asociación: las mujeres más jóvenes presentaron un riesgo mayor que el riesgo global considerando la población sin estratificar por grupos de edad (OR = 196 contra OR = 40.6), además de mostrar una tendencia significativa con la edad ($p < 0.001$). Por otro lado, las variables que pesaron más en la asociación fueron el antecedente de cáncer familiar de cérvix en mujeres menores de 30 años, y el número de partos en los otros grupos de edad.

Cuadro I

Comparación de las características generales de las poblaciones de estudio

VARIABLES	HOSPITAL Casos X ± ds[1] N=102	HOSPITAL Controles X ± ds[1] N=192	U-Mann Whitney P
Edad	40.7 (11.7)	38.9 (11.6)	0.2
Ingreso mensual	2,972 (3,020)	2,946 (2,608.4)	0.8
Edad de inicio de vida sexual	18.8 (3.5)	19.9 (4.0)	0.02
Número de partos	3.0 (2.6)	1.7 (2.1)	0.07
Número de cesáreas	0.4 (0.9)	0.7 (1.0)	0.08
Presencia de leucorrea[2]	19.8 (38.7)	11.5 (24.2)	0.02
Edad de inicio de tabaquismo	20.3 (6.5)	20.1 (5.4)	0.8
Total Papanicolaous	5.6 (5.6)	6.5 (6.2)	0.4

[1]Media ± desviación estándar
[2]Meses

Cuadro II

Factores relacionados con NIC en la población de estudio

VARIABLES	HOSPITAL Casos/controles 102/192	RM (IC)[1]
Lugar de nacimiento		1.7
D.F.: otros estados	61: 41/139: 53	(1.0-3.0)
Tabaquismo		0.6
Negativo: positivo	65: 37/99: 93	(0.4-1.1)
Antecedentes de síntomas Cervicovaginales		4.6
Ausente: presente	54: 48/159: 32	(2.6-8.2)
Duchas vaginales		0.4
Negativo: positivo	86: 16/131: 61	(0.2-0.8)
Antecedentes familiares de cáncer		0.8
Negativo: positivo	73: 29/132: 60	(0.4-1.4)
Virus del papiloma humano		19
Negativo: positivo	17: 85/152: 40	(9.7-37.5)

[1]Razón de momios, intervalo confianza de 95%

■ DISCUSIÓN

Observamos que la frecuencia de VPH-AR en los casos de NIC I es alta, en comparación con la informada en otros estudios donde, en pequeñas series, no se encontró

Cuadro III

Análisis de regresión logística en la asociación de VPH-AR y NIC por grupos de edad en ambos hospitales

N=294	Hospital			
	Controles (% VPH+)	Casos (% VPH+)	Razón de momios ajustados	Intervalos de confianza 95%
EDAD (años)				
< 30	44 (9.0)	18 (83.3)	196.3[1]	(16.7-2,305.3)
30-39	59 (16.9)	32 (78.1)	76.4[2]	(11.8-494.3)
40-49	61 (22.9)	36 (86.1)	94.7[3]	(11.4-787.1)
50 y más	28 (42.8)	16 (87.5)	17.1[4]	(1.8-164.4)
Total	192 (6.2)	102 (83.3)	40.6[5]	(17.0-96.8)

Razón de momios ajustado por: [1]Antecedente familiar de cáncer cervical, [2]Número de partos y síntomas cervicovaginales, [3]Número de partos, [4]Tabaquismo y presencia de leucorrea, [5]Edad, número de partos y presencia de síntomas cervicovaginales.

evidencia de infección por VPH,[11] mientras que otros informan 33% de positividad al virus.[18] En el caso de NIC II-III las frecuencias fueron similares a las observadas en otros estudios estimadas por arriba de 80%.[18,22] Asimismo, en los controles la frecuencia de infección por VPH-AR es elevada respecto a otros informes de población anglosajona de 0 a 13%;[4,11] pero no mayor a las informadas en otras series de población latinoamericana 13.2-39%.[10,18,23]

Así, de acuerdo con los resultados obtenidos en este estudio, en la población la asociación observada entre VPH-AR y las lesiones precursoras de cáncer cervical fue alta como se esperaba,[4,11] siendo importante señalar como posible causa el contar perfectamente con un sistema definido de referencia de pacientes con citología anormal a NIC, las cuales son enviadas a la clínica de colposcopia de un tercer nivel de atención médica para confirmación colposcópica e histológica como para su tratamiento.

El grado de positividad a VPH-AR mostró un comportamiento que correlacionó con los hallazgos clínicos e histopatológicos: a mayor frecuencia de positividad, mayor grado de lesión. Este punto es de gran relevancia clínica, ya que en muchas ocasiones no se encuentra esta correlación de las lesiones con el diagnóstico molecular de VPH-AR (presencia de NIC = VPH positivas, sin NIC = VPH negativas), debido a que las pacientes que se están atendiendo pueden presentan características de riesgo que pueden influir en los hallazgos.

Se podría argumentar como posibilidad de error la detección del VPH-AR, sin embargo, en este estudio las personas responsables de tal medición desconocían el diagnóstico clínico e histopatológico de las mujeres y el lugar de donde procedían, garantizando que las mediciones fueran ciegas; además de utilizar paso a paso el método estandarizado bajo las mismas condiciones. Por otro lado se informa una alta sensibilidad y especificidad (> 95%) del método de captura de híbridos II para VPH.[24]

De acuerdo con las edades de presentación del NIC reconocidas actualmente, fue de interés en este estudio observar el efecto modificador de la edad en la asociación de VPH-AR con NIC en las mujeres menores de 30 años; este grupo puede tener un comportamiento diferente al resto de la población, ya que llama la atención que haya sido el antecedente familiar de presentar cáncer cervicouterino la variable que permitió el ajuste para una fuerza de asociación tan alta, aun cuando hay que considerar el bajo tamaño de la muestra en dicho estrato. Existen algunas propuestas de la influencia de la herencia que predispone a mayor susceptibilidad para el desarrollo de cáncer de cérvix, por lo que este hallazgo permite apoyar tal hipótesis.[13,25] ■

■ Referencias

1. Secretaría de Salud, SSA. Mortalidad 1994. Secretaría de Planeación. Dirección General de estadísitica e informática. México 1996: 44-5.
2. Bosch FX, De Sanjose S, Castellsague X, et al. Geographical and social patterns of cervical cancer incidence. In: Franco E, Monsonego J, eds. New developments in cervical cancer screening and prevention. Oxford: Blackwell Science, 1997; 23-33.
3. Richart RM, Wright TC. The pathology of cervical neoplasia. In: Luesley D, Jordan J, Richart R, eds. Intraepithelial neoplasia of the lower genital tract. London. Churchill-Livingston, 1995; 19-35.

4. Kjaer KS, Van Den Brule Adriaan JC, Bock E, Poll PA, Engholm G, Sherman ME, Walboomers JMM, Meijer CJLM. Human Papillomavirus - the most significant risk determinant of cervical intraepithelial neoplasia. Int J Cancer 1996; 65: 601-6.
5. González Sánchez JL, Pérez Guerrero C, Celorio Aguilera G, Chávez Brambila J, Ríos Montiel FA. Correlación citológica con el Sistema Bethesda y la biopsia dirigida por colposcopia. Ginec Obstet Mex 1998; 66: 330-4.
6. Mitchel MF, Tortolero-Luna G, Wright T, Sarkar A, Richards-Kartum R, Hong KW, Schottenfeld D. Cervical human papillomavirus and intraepithelial neoplasia. J Natl Cancer Inst. Monographs 1996; 21: 7-25.
7. Bosh FX, Muñoz N, De Sanjose S, et al. Human papillomavirus and cervical intraepithelial neoplasia grad III / Carcinoma in situ: a case control study in Spain and Colombia. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1993; 2: 415-22.
8. Olsen AO, Gjoen K, Sauer T, et al. Human papillomavirus and cervical intraepithelial neoplasia grade II-III; a population based case-control study. Int J Cancer 1995; 61: 312-5.
9. Palefski JM, Holly EA. Molecular virology and epidemiology of human papillomavirus and cervical cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1995; 4: 415-28.
10. Ferrera A, Velema JP, Figueroa M, Bulnes R, Toro LA, Claros JM, De Barahona O, Melchers WJ. Human papillomavirus infection, cervical dysplasia and invasive cancer in Honduras: a case-control study. Int J Cancer 1999; 82: 799-803.
11. Klaes R, Woemer SM, Ridder R, Wentzensen N, Duerst M, Scheneider A, Lotz B, Melsheimer P, Von Knebel DM. Detection of high-risk cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer by amplification of transcripts derived from integrated papillomavirus oncogenes. Cancer Res 1999; 59: 6132-6.
12. Berumen J, Unger RE, Casas L, Figueroa P. Amplification of human papillomavirus types 16 and 18 in invasive cervical cancer. Hum pathol 1995; 26: 676-81.
13. Koutsky LA, Holmes KK, Crithclow CW, Stevens C, Paavonen J, Beckmann AM, DeRouen TA, Galloway DA, Vernon D, Kiviat B. Cohort study of risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 associated with cervical papillomavirus infection. New Engl J Med 1992; 327: 1272-8.
14. Kiviat N. Natural history of cervical neoplasia: over view and update. Am J Obstet Gynecol 1996; 175: 1099-4.
15. Mosciki AB, Winkler B, Irwin CE, Schachter J. Differences in biologic maturation, sexual behavior and sexually transmitted disease between adolescents with and without cervical intraepithelial neoplasia. J Pediatr 1989; 115: 487-93.
16. Winkelstein W Jr. Smoking and cervical cancer-current status: a review. Am J Epidemiol 1990; 131: 945-57.
17. Phillips AN, Davey-Smith G. Cigarrette smoking as a potential cause of cervical cancer: has confounding been controlled. Int J Epidemiol 1994; 23: 42-9.
18. Torroela KM, Morsberger S, Carrillo A, Mohar A, Meneses A, Ibarra M, Daniel RW, Ghaffari AM, Solorza G, Shan KV. HPV prevalence among Mexican women with neoplastic and normal cervixes. Gynecol Oncol 1998; 70: 115-20.
19. Hernandez AM, Lazcano PEC, Berumen CJ, Cruz VA, Alonso de Ruiz PP, González LG. Human papillomavirus 16-18 infection and cervical cancer in Mexico: a case control study. Arch Med Res 1997; 28: 265-71.
20. Digene Corporation. Digene HPV test hybrid capture II. A signal amplification hybridization micropalte test for the chemiluminescent detection and quantitation of human papillomavirus (HPV) DNA. 1998.
21. Statistical Package for Social Sciences (SPSS), México. 1999.
22. Tabrizi SN, Fairley CK, Chen S, Borg AF, Baghurst P, Quinn MA, Garland SM. Epidemiological characteristics of women with high grade. CIN who do and do not have human papillomavirus. Br J Obstet Gynaecol 1999; 106: 252-7.
23. Giuliano AR, Papenfuss M, Schneider A, Nour M, Hatch K. Risk factors for high-risk type human papillomavirus infection among Mexican-American women, Cancer Epidemiol Biomakers Prev 1999; 8: 615-20.
24. Cox JT, Lorincz AT, Schiffman MH, Sherman ME, Cullen A, Kurman RJ. Human papillomavirus testing by hybrid capture appears to be useful in triaging women with a cytologic diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance. Am J Obstet Gynecol 1995; 172: 946-54.
25. Odunsi K, Terry G, Ho Linda, Bell J, Cuzick J, Ganesan TS. Susceptibility to human papillomavirus-associated cervical intraepithelial neoplasia in determined by specific HLA DR-DQ alleles. Int J Cancer 1996; 67: 595-602.

GINECOLOGÍA
Y OBSTETRICIA
DE MÉXICO

Angiogénesis en la fisiología reproductiva. Desarrollo folicular, formación y mantenimiento del cuerpo lúteo

■ M. en C. Román Espinosa Cervantes,[1] Dr. Adolfo Rosado García,[2]

■ **RESUMEN**

El proceso de formación de nuevos capilares sanguíneos a partir de los preexistentes en individuos sanos ha sido estudiado principalmente en el órgano reproductor de las hembras. Esta formación de capilares nuevos, se conoce como angiogénesis, la cual está relacionada con reguladores endógenos que la estimulan e inhiben. El conocimiento del papel de estos estimuladores e inhibidores en condiciones fisiológicas y patológicas acentúan principalmente el papel de VEGF, FGF, angiogenina y angiopoietina; así como de angiostatina y endostatina. En años recientes, ha sido ampliamente estudiada la angiogénesis en el ovario que conduce al crecimiento y desarrollo del folículo y el cuerpo lúteo. Últimamente se han identificado estimuladores e inhibidores endógenos, la liga molecular entre el sistema endocrino y vascular no está completamente entendida. Por esto, es importante la realización de esfuerzos para formular preguntas que necesitan solución.

Palabras clave: angiogénesis, desarrollo folicular, ovario, folículos ováricos, atresia, cuerpo lúteo.

(Espinosa Cervantes, *et al.* Angiogénesis en la fisiología reproductiva. Desarrollo folicular, formación y mantenimiento del cuerpo lúteo. Ginec Obstet Méx 2002; 70: 17).

■ **ABSTRACT**

The process of new capillary formations from previously existing mature vessels in healthy individuals has been mainly studied during cycles of the female reproductive tract. This new capillary formation, known as angiogenesis is related to endogenous regulators that both stimulates or inhibits it. Knowledge on the role of both stimulators and inhibitors under physiological and phatological conditions accentuates a main role of VEGF, FGF, angiogenin and angipoietins among the formers; and main role of angiostatin and endostatin among the laters. In recents years, angiogenesis in the ovaries that leads to follicular and luteal growth and development has been extensively studied. Whether a number of endogenous stimulators and inhibitors have been identified, the molecular link between the endocrine and vascular system is not fully understood. Therefore, efforts to formulate questions that need answers must be made.

Key words: angiogenesis, follicular development, ovary, ovulatory follicles, atresia, corpus luteum.

(Espinosa Cervantes, *et al.* Reproductive phisiology angiogenesis. Follicular development and luteal growth. Ginec Obstet Mex 2002; 70: 17).

■ INTRODUCCIÓN

El término angiogénesis fue propuesto en 1935 para describir la formación de nuevos vasos sanguíneos en la placenta.[1] La formación de nuevos vasos sanguíneos ocurre mediante dos procesos: vasculogénesis y angiogénesis. La vasculogénesis es la diferenciación *in situ* de plexos capilares primarios a partir de células precursoras, conocidas como angioblastos y ocurre primordialmente durante el desarrollo em-

[1]Alumno del Doctorado en Ciencias Biológicas. Profesor Titular del Departamento de Producción Agrícola y Animal. Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco. [2]Profesor Distinguido, Universidad Autónoma Metropolitana Iztapalapa. Investigador Emérito del Sistema Nacional de Investigadores.

brionario. Este proceso es distinto de la angiogénesis, la cual está caracterizada por el crecimiento capilar de nuevos vasos sanguíneos a partir de los ya existentes.[2]

El requisito para el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos es esencial en todos los órganos en crecimiento y refleja el hecho de que el aporte adecuado de nutrientes y oxígeno sólo puede proporcionarse a los tejidos a una magnitud muy limitada a través de difusión (v. gr. el tejido cartilaginoso). Por consiguiente cada aumento en la masa de los órganos o tejidos debe ser acompañado por un crecimiento adecuado de los vasos sanguíneos. Este hecho implica que en el animal adulto, debido a la escasez de procesos de crecimiento fisiológico y remodelación tisular que se requieren en condiciones normales, la angiogénesis es un proceso excepcional. En efecto, en los tejidos del mamífero adulto la vasculogénesis es un mecanismo excepcional, y la formación y el crecimiento de nuevos capilares a partir de capilares preexistentes (angiogénesis) se realizan normalmente sólo durante la cicatrización de los tejidos, como en heridas y fracturas, y en el órgano reproductor de las hembras, específicamente en el ovario y útero, así como en la placenta durante la gestación y en el tejido mamario durante la lactancia.[3,4]

Los órganos reproductivos de las hembras adultas exhiben ciclos de crecimiento y regresión periódicos que requieren ser acompañados por cambios cualitativos y cuantitativos en la intensidad del flujo sanguíneo, lo cual justifica que la angiogénesis ocurra durante estos procesos como un fenómeno normal.[5] Debe tenerse presente que en el adulto, el crecimiento vascular inapropiado está asociado con varios estados patológicos, tales como el crecimiento de tumores, algunas retinopatías, endometriosis, hemangiomas, fibrosis y artritis reumatoide.[4]

Es importante hacer notar que nuestro conocimiento acerca del proceso de la angiogénesis ha estado desde el principio íntimamente ligado con la fisiología reproductora de las hembras adultas, el primer factor angiogénico fue identificado en el ovario;[6] el ovario fue uno de los primeros órganos en donde se detectó la presencia del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF)[7] y finalmente, ha sido durante la luteólisis en el ovario donde se identificó al primer regulador endógeno del crecimiento vascular, la angiopoietina-2.[8] Por estos hechos consideramos que la elucidación del papel fisiológico específico que estos procesos desempeñan durante el crecimiento, desarrollo y función del endometrio, del folículo y del cuerpo lúteo llevará finalmente a mejorar el diagnóstico y el tratamiento de algunos procesos patológicos de la mujer adulta y a mejorar los métodos para regular la fertilidad en los mamíferos.

Fisiología de la angiogénesis

El proceso de angiogénesis inicia con la degradación de la membrana basal que rodea los vasos capilares. A través de la discontinuidad generada se produce la migración de células endoteliales que forman una yema vascular que posteriormente se organiza para formar un túbulo cuya maduración histológica termina por constituir un nuevo capilar. La proliferación e interconexión de los nuevos capilares sanguíneos culmina con la formación de una microcirculación compuesta de arteriolas, venas y capilares.[1] En los casos de angiogénesis normal, los factores de estímulo parecen ser la hipoxia y/o la acidosis tisular que inducen la liberación de factores estimuladores de la angiogénesis. Los tejidos enfermos o dañados producen y liberan factores de crecimiento angiogénicos que se difunden hasta los tejidos cercanos (efecto paracrino).

El proceso de angiogénesis ocurre como una serie de eventos perfectamente regulados:

1. Los factores de crecimiento angiogénico se fijan a receptores específicos localizados en las células del endotelio vascular de vasos sanguíneos preexistentes.
2. La fijación de los factores de crecimiento activa las células endoteliales (CE). Se envían señales desde la superficie celular hasta el núcleo. Las CE producen nuevas moléculas incluyendo enzimas.
3. Las enzimas metaloproteasas disocian la matriz extracelular y la membrana basal que rodea a todos los vasos sanguíneos.[2] La fragmentación de la lámina basal es mediada por dos grupos de proteasas, las metaloproteasas de la matriz (MMP) y las serinoproteasas. Las MMP degradan al colagéno y otros componentes de la matriz extracelular, el rompimiento del basamento de la membrana,[9] facilita que las células endoteliales migren de los vasos preexistentes hacia el origen del estímulo angiogénico y proliferen.[10]
4. Las células endoteliales se multiplican y emigran hacia los tejidos dañados o enfermos a tra-

vés de los poros formados en la MEC de los vasos sanguíneos.
5. Moléculas especializadas de la familia de moléculas de adhesión, integrinas (αvβ3, αvβ5) sirven como anclaje para las CE que forman nuevos vasos (gemación).[2]
6. Las matriz de metaloproteinasas continúa activa remodelando la MEC por donde deben crecer los nuevos vasos, permitiendo su crecimiento y dándole soporte adecuado.
7. Las gemas de CE se enrollan para formar nuevos túbulos vasculares.[1] Los capilares recién formados se comunican unos con otros para formar asas por donde pueda circular la sangre.
8. Finalmente, los capilares neoformados son estabilizados al ser soportados por pericitos (células de tejido muscular liso) que les proporcionan apoyo estructural. La sangre comienza a circular. Los vasos neoformados que no se rodean de pericitos son rápidamente destruidos.
9. La neovascularización es completada por la formación de capilares y diferenciación de éstos en arteriolas y venas.[11]

La angiogénesis es un proceso complejo donde existe un delicado balance entre promotores (factores angiogénicos) e inhibidores (factores antiangiogénicos). La perturbación de este equilibrio puede resultar en una falla del estado fisiológico y conducir a diferentes patologías.[12] Dentro de los promotores primarios de la angiogénesis encontramos los señalados en el cuadro I.[1] Los factores angiogénicos más importantes parecen estar ligados a dos familias de proteínas caracterizadas por su capacidad de fijar la heparina, éstas son la familia del factor de crecimiento fibroblástico (FGF) y la familia del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Además, los factores que regulan la comunicación intercelular, pueden jugar un papel importante en la coordinación de la interacción entre la vasculatura y el tejido no vascular.[6]

Aunque hasta el momento actual no es posible precisar cuáles de estos factores son específicamente determinantes del funcionamiento del aparato reproductor femenino durante el ciclo reproductor, en un trabajo reciente[13] se demostró que la inhibición selectiva del VEGF bloquea por completo el proceso de angiogénesis que acompaña a la formación del cuerpo lúteo y sugiere que es este factor de crecimiento el de mayor importancia durante la regulación de estas funciones. El VEGF, también conocido como factor de la permebilidad vascular (VPF), fue originalmente aislado por su capacidad de estimular la proliferación y migración de células endoteliales microvasculares, así como por su actividad estimulante de la permeabilidad vascular.[7]

El VEGF tiene tres receptores del tipo de tirosina cinasa que se localizan en las células endoteliales (Flt-1, KDR/Flk-1, y Fit-4), es un potente mitógeno, morfógeno, y quimioatrayente para las celulas endoteliales. La síntesis y liberación de este factor es estimulado por la hipoxia, por algunas citocinas y por varias hormonas. También parece ser importante la participación de la angiogenina durante la remodelación del tejido ovárico que acompaña al desarrollo folicular.[2]

Los factores antiangiogénicos específicos (Cuadro II) incluyen a la angiostatina (un fragmento interno del plasminógeno) y a la endostatina (un fragmento de colágeno 18 derivado de una línea celular de tumor humano.[14] Existen también inhibidores no específicos de la angiogénesis. Entre ellos es conveniente mencionar particularmente a los interferones y al factor plaquetario 4.[3]

La angiopoietina-1 (Ang-1),[16] es un factor angiogénico que inte-

Cuadro I

Lista de los factores de crecimiento angiogénicos conocidos

- Angiogenina
- Angiopoietina-1
- Del-1
- Factores de crecimiento fibroblástico: acídico (aFGF) y básico (bFGF)
- Factor estimulador del crecimiento de colonias de granulocitos (G-CSF)
- Factor de crecimiento de los fibroblastos (HGF)
- Factor de crecimiento placentario
- Factor de crecimiento de CE derivado de las plaquetas (PD-ECGF)
- Factor de crecimiento derivado de las plaquetas-BB (PDGF-BB)
- Folistatina
- Interleucina-8 (IL-8)
- Leptina
- Midcina
- Pleiotrofina (PTN)
- Proliferrina
- TGF-alpha
- TGF-beta TNF-alpha
- VEGF/(VPF) factor de crecimiento del endotelio vascular o factor de permeabilidad vascular

Cuadro II

Inhibidores fisiológicos de la angiogénesis

- Angiostatina (fragmento del plasminógeno)
- Antitrombina III antiangiogénica
- Inhibidor derivado del colágeno (CDI)
- Fragmento del factor CD59 del complemento
- Endostatina (fragmento del colágeno XVIII)
- Fragmento de la fibronectina
- Gro-beta
- Heparinasas
- Hexasacárido derivado de la heparina
- hCG
- Interferón alfa/beta/gamma
- Proteína inducible por el interferón (IP-10)
- Interleucina-12
- Kringle 5 (fragmento del plasminógeno)
- TIMP
- 2-Metoxi-estradiol
- Inhibidor placentario de la ribonucleasa
- Inhibidor del activador del plasminógeno
- Factor-4 plaquetario (PF4)
- Fragmento 16kD de la Prolactina
- Proteína relacionada con la proliferrina (PRP)
- Retinoides
- Tetrahidrocortisol-S
- Trombospondina-1 (TSP-1)
- TGF-b
- Vasculostatina
- Vasostatina (fragmento de la calreticulina)

racciona, a semejanza del VEGF, específicamente con las células endoteliales a través del receptor TIE-2. Como el VEGF se ha demostrado que la Ang-1 es esencial para el desarrollo normal de nueva vasculatura. Estudiando los factores que participan en la regulación de la angiogénesis y la vasculogénesis en el desarrollo embrionario,[8] identificaron la presencia de un factor muy semejante a la Ang-1, que denominaron Ang-2, el cual, sorprendentemente, se comporta como un antagonista natural, tanto de la Ang-1 como del receptor TIE-2. La sobreexpresión transgénica de la Ang-2 produjo la inhibición casi completa de la formación de nuevos vasos sanguíneos en el embrión del ratón. Estudios posteriores han llevado a identificar, hasta este momento, tres diferentes angiopoietinas en el ratón: Ang-1, -2 y -3 y una más en el humano, la Ang-4. Todas las angiopoietinas se unen al mismo receptor TIE-2 como un agonista natural (Ang-1 y Ang-4) o como un antagonista natural (Ang-2 y Ang-3).[8] Otros autores[15] mostraron que la Ang-1 funciona como un factor antiapoptósico en los cultivos de células endoteliales, mientras que su antagonista, la Ang-2, aumenta su actividad durante las fases de regresión de los cultivos.

A diferencia del VEGF, las angipoietinas no son mitogénicas, sin embargo, son factores críticos para la angiogénesis tanto durante la etapa embrionaria como durante las etapas de angiogénesis normal, o patológica, en el adulto. Fue propuesto un modelo para describir la interacción de Ang-1, -2 y VEGF durante el desarrollo vascular embrionario.[16] Este autor propone que el VEGF estimula la iniciación de la proliferación y migración de las células endoteliales, además de la formación de tubos capilares. Posteriormente, las Ang-1 y -2 son involucradas en el mantenimiento, renovación y regresión de los vasos. Esto ha sugerido que la Ang-1 induce la formación de nuevos capilares y promueve la supervivencia de las células endoteliales, mientras que la Ang-2 es responsable de la desestructuración de la matriz celular e inhibe la etapa de maduración vascular de la angiogénesis. La Ang-1 parece ser indispensable, junto con el VEGF para la estimulación y migración de células endoteliales.[16]

La rapidez con la que el crecimiento y regresión de los tejidos del aparato reproductor en la hembra debe realizarse es extremadamente grande. Por ejemplo, en la vaca el folículo ovulatorio representa menos de 200 mg de tejido y debe formar un cuerpo lúteo maduro con un peso aproximado de 5-6 g en un periodo de 10 días.[11] De la misma manera un crecimiento rápido se observa durante el ciclo estral en el tejido endometrial y, sobre todo, durante el desarrollo de la placenta. El rápido crecimiento y regresión del tejido reproductivo de la hembra debe ser acompañado por cambios igualmente rápidos en la tasa de flujo sanguíneo.[11] Es conveniente además mencionar que las modificaciones del aparato reproductor de la hembra: crecimiento, diferenciación y regresión, son procesos muy dinámicos que nos ofrecen un modelo único para estudiar la regulación de la angio-

génesis en el animal adulto bajo condiciones normales.

La angiogénesis en los procesos patológicos

En un gran número de enfermedades importantes el organismo parece perder su capacidad de regular el proceso de angiogénesis. Durante estas enfermedades el desarrollo y la formación de nuevos vasos sanguíneos se convierte en un proceso excesivo o insuficiente separado de la cuidadosa supervisión que el organismo ha desarrollado para mantener su homeostasis.

En 1994, la Angiogenesis Foundation decidió considerar a las alteraciones en el proceso de angiogénesis como un factor común en la patogenia de las enfermedades más importantes de la actualidad e identificó al desarrollo de las terapias relacionadas con este proceso como uno de los aspectos más revolucionarios en el esfuerzo médico para la erradicación de algunos de los procesos patológicos más dramáticos e incapacitantes.

Angiogénesis excesiva

Se ha descrito su participación en más de 70 condiciones patológicas, aunque fundamentalmente se menciona su importancia en enfermedades como la ceguera debida a la presencia de diabetes o a la degeneración senil de la retina, el cáncer, la artritis reumatoide y la psoriasis.

- En estas enfermedades la neovascularización no sólo sirve para nutrir los tejidos neoformados, también induce la muerte celular y la degeneración tisular y, en el caso del cáncer, favorece la producción de metástasis debida a la diseminación de células tumorales por vía sanguínea.
- La angiogénesis excesiva se debe habitualmente a la autoestimulación producida por la producción anormal de factores de crecimiento angiogénico por el tejido enfermo mismo. Esta hiperproducción de estimulantes sobrepasa con mucho la presencia de factores inhibidores de la angiogénesis.
- Estos mecanismos de regulación han estimulado el desarrollo, con miras terapéuticas, de factores antiangiogénicos, enfocados a detener el crecimiento vascular anómalo y modificar el desarrollo patológico en estas enfermedades.

Angiogénesis insuficiente

- Se observa sobre todo en las enfermedades de las arterias coronarias, el infarto y el retraso en la cicatrización. Fundamentalmente es debida a una respuesta insuficiente en la producción de factores de crecimiento del endotelio vascular cuando la neovascularización es requerida para la nutrición de los tejidos isquémicos.
- También existe en este momento la tendencia a sustituir terapéuticamente esta deficiencia, mediante el desarrollo de factores angiogénicos que sustituyan o refuercen a los factores angiogénicos fisiológicos.

Angiogénesis y fisiología del ovario

En los primates, durante el ciclo estral, el ovario presenta periodos dinámicos cíclicos de crecimiento y regresión que acompañan los procesos de desarrollo folicular: crecimiento, maduración, ovulación (o atresia) y de crecimiento, mantenimiento y regresión del cuerpo amarillo. Acompañando a estos procesos de crecimiento y remodelación tisular durante el ciclo estral, la angiogénesis y la regresión vascular ocurren también cíclicamente.[11]

El control preciso de la angiogénesis durante el desarrollo del folículo ovárico y del cuerpo lúteo (CL) es crítico para la función reproductiva normal. Durante el crecimiento, el folículo dominante desarrolla una compleja red vascular en las capas de células de la teca. Estudios *in vivo* e *in vitro* sugieren que, durante la luteinización, las capas de células de la teca y de la granulosa son el sitio predominante de la actividad angiogénica dentro del folículo. Esta localización característica de la actividad angiogénica es consistente con la arquitectura vascular del ovario en donde la capa de células de la teca es abundantemente vascularizada, mientras que la capa de células de la granulosa se mantiene avascular durante la mayor parte del desarrollo folicular, hasta un poco antes de que ocurra la ovulación y la luteinización del folículo. Similarmente, explantes de cuerpo lúteo de diversas especies inducen angiogénesis en una variedad de bioensayos, indicando que el cuerpo lúteo es también un sitio de actividad angiogénica, y la necesidad de VEGF en la angiogénesis del cuerpo lúteo ha sido mostrada.[13] De hecho, cuantitativamente, la angiogénesis durante el crecimiento del cuerpo lúteo sólo es comparable a la que se observa durante el crecimiento neoplásico.

Fase folicular

Angiogénesis en el desarrollo folicular. Los folículos primordiales no

poseen una red vascular propia, la cual puede observarse más tarde en los folículos en desarrollo. En estos últimos, que se presentan después de la pubertad, el desarrollo de una red vascular incipiente puede ser observado en la teca de los folículos preantrales.[17] La densidad de esta red vascular crece con la formación del antro folicular pero se mantiene exclusivamente en la teca, la cual por este motivo ha sido llamada cubierta vascular del folículo.[4] Esta cubierta vascular está constituida por dos redes vasculares concéntricas en las tecas externa e interna. Los vasos no penetran la membrana basal que separa la teca de la capa de células de la granulosa que permanece avascular. Particularmente el crecimiento de la red de capilares en la teca interna coincide con el periodo de crecimiento rápido y la diferenciación del folículo.[18] Esta observación ha llevado a especular que el establecimiento de una red vascular adecuada en la parte más próxima a la membrana basal que permita la rápida difusión de oxígeno y nutrientes hacia la capa de células de la granulosa es indispensable para el desarrollo folicular normal y puede estar relacionado con el mecanismo de selección del (de los) folículo(s) dominante(s), (p.ej; los folículos que son destinados a ovular). A su vez, el insuficiente desarrollo de esta red vascular interna, sin modificación notable del resto de la circulación tecal, parece actuar como disparador de la atresia de los demás folículos en desarrollo.[4]

La regulación hormonal del desarrollo y la maduración folicular debe estar relacionada con los procesos angiogénicos. De los factores endocrinos presentes durante estos procesos, los estrógenos parecen tener una acción determinante.[4] Los estrógenos inducen activamente la angiogénesis *in vivo*. El 17β-estradiol estimula la proliferación y migración de las células endoteliales y promueve, *in vitro*, la formación de tubos capilares no sólo en el tejido ovárico sino en varios otros tipos de tejidos. Por el contrario los antiestrógenos, tanto *in vivo* como *in vitro*, inhiben específicamente la movilidad endotelial inducida por el VEGF y por el FGF-2.[4]

La expresión del VEGF durante el ciclo estral sugiere un papel importante de este factor en el crecimiento y maduración de los folículos antrales y en el desarrollo, mantenimiento y regresión del cuerpo lúteo. En el ovario de los primates, el RNAm del VEGF, y por lo tanto la proteína misma, están ausentes en las células de la granulosa de los folículos primordiales y primarios y presentes en las células de la teca y, ocasionalmente, en las células del *cummulus* que rodean a los ovocitos en los folículos preovulatorios. Durante la foliculogénesis, fundamentalmente durante los estadios preantrales se ha determinado la presencia del VEGF por técnicas de tinción inmunohistoquímica en las tecas.[7,17] Las células de la teca interna del folículo en desarrollo, se tiñen intensamente con anticuerpos contra el factor de crecimiento del endotelio vascular. Esta tinción es particularmente notable en el folículo dominante. En contraste, la tinción inmunohistoquímica de las células de la granulosa es débil en los folículos pequeños, y se hace notable sólo en los preovulatorios. Esto sugiere que la secreción paracrina del factor de crecimiento del endotelio vascular por las células de la teca interna y de la granulosa puede ser esencial para la angiogénesis durante las fases finales del desarrollo folicular y necesario probablemente en preparación para la luteogénesis.[3]

En folículos atrésicos el factor de crecimiento del endotelio vascular no es observable ni en las células de la granulosa ni en las células de la teca. Durante el crecimiento folícular, el folículo dominante desarrolla un complejo vascular de redes infiltrado en la capa de la teca.[18]

Debe señalarse que en los últimos años se ha demostrado que las células de la granulosa son las que activamente producen VEGF durante el desarrollo folicular inducido por la aplicación de gonadotropinas,[19] mientras que la producción de este factor de crecimiento por las células de la teca no se modifica por el estímulo de estas hormonas. Estos autores han demostrado que, durante el desarrollo folicular, las células de la granulosa son los mayores productores de VEGF lo cual puede demostrarse tanto por la determinación del RNAm encargado de codificar su producción, como por la determinación directa de la síntesis *in vitro* de este factor. Es posible que la síntesis de VEGF en las células de la teca parezca inferior debido a que es fácilmente arrastrado por la circulación, mientras que el producido por las células de la granulosa tiende a acumularse en el líquido folicular. También es posible aceptar que el VEGF producido en el interior del folículo bajo la acción de las gonadotropinas sea utilizado, sobre todo en las fases finales

del crecimiento folicular, como un factor paracrino que difunde a través de la membrana basal del folículo para estimular, en las tecas, la formación de las capas vasculares internas, próximas a la membrana basal, que parecen ser determinantes en la fisiología folicular.[18-20] Un hecho que apoya esta última posibilidad es que la presencia de receptores a FSH es particularmente notable en las células de la granulosa en este tipo de folículos.

En apoyo a estas especulaciones se ha observado que los folículos preovulatorios en los monos parecen tener concentraciones similares de sitios de unión-gonadotropina en las células de la granulosa, sin embargo, sólo los folículos destinados para ovular se marcaron después de la inyección intravenosa de gonadotropina marcada.[21] Estos hallazgos son consistentes con la observación de que en el folículo dominante se produce un incremento importante en la red vascular más próxima a la membrana basal que parecería depender de la difusión de VEGF a partir de la granulosa. La escasa formación, o la desaparición de esta red vascular interna es uno de los signos más tempranos de atresia folicular.[19] Estos informes nos permitirían concluir que el suministro vascular tiene un papel crítico no sólo en la selección del folículo dominante destinado a la ovulación, sino también de los folículos que deberán terminar su desarrollo en la atresia. Debe dejarse bien claro que en el momento actual ninguno de los cambios vasculares y/o endocrinológicos conocidos puede considerarse, todavía, como el mecanismo molecular preciso que conduce a la selección del folículo dominante.[4] Todos estos hallazgos pueden correlacionarse con los resultados recientemente publicados,[20] sugiriendo que el VEGF tiene un papel importante en la regulación del pO_2 intrafolicular y a través de este parámetro en la determinación del desarrollo folicular y, tal vez, en el establecimiento del (de los) folículo(s) dominante(s).

Fase lútea

Se ha estimado que más de 85% de las células proliferativas presentes durante el desarrollo del cuerpo lúteo son células endoteliales.[11] Estudios morfométricos han confirmado que las células endoteliales constituyen aproximadamente 50% de las células en el cuerpo lúteo maduro.[22] En varias especies de mamíferos, entre ellas el humano, se ha demostrado que la formación del cuerpo lúteo, después de la ovulación, está acompañada de un incremento notable del número de células endoteliales del folículo roto.[23] También se ha encontrado que la mayoría de células parenquimatosas (esteroidogénicas) están adyacentes a uno o más vasos capilares.[24] El cuerpo lúteo maduro requiere recibir, para su funcionamiento normal, un aporte creciente de sangre ovárica y se ha propuesto que la secreción de progesterona está altamente correlacionada con el flujo sanguíneo del ovario.[11] Por otro lado, una inadecuada función lútea ha sido asociada con un decremento de la vascularización.[25] Diversos investigadores han sugerido que la regulación del flujo sanguíneo del ovario tiene un papel de mayor importancia en la regresión o, en su caso, del mantenimiento del cuerpo lúteo durante el embarazo.[11] En el cuerpo lúteo, se ha demostrado que el factor de crecimiento del endotelio vascular es esencial para inducir la angiogénesis requerida para su desarrollo.[26]

Se ha identificado una correlación positiva entre el factor de crecimiento del endotelio vascular folicular y la progesterona folicular, así como también de los niveles de la hormona luteinizante (LH). Estos hallazgos sugieren que la concentración del factor de crecimiento del endotelio vascular en el líquido folicular del ovario humano está correlacionado con la luteinización durante el desarrollo del folículo.[27]

Durante la ovulación se produce el rompimiento de la membrana basal que separa las capas de células de la teca y de la granulosa. Esto coincide con un marcado incremento de la angiogénesis que ocurre de una forma centrípeta desde la teca hacia el interior del folículo roto. Esta etapa predominante de actividad angiogénica que comprende, tanto la capa de células de la teca como la capa de células de la granulosa luteinizadas, inicia y mantiene la luteinización folicular.[3]

En contraste, el factor de crecimiento del endotelio vascular que está presente en la capa de células de granulosa es mínimo. Utilizando la determinación de la densidad vascular con tinciones inmunohistoquímicas para CD34,[17] concluyen que la angiogénesis en el ovario es un requisito para los estados tempranos de la foliculogénesis y el crecimiento lúteo y que la disminución de la concentración del VEGF tiene una función importante en la atresia folicular y la regresión del cuerpo lúteo.

Existen dos formas del factor de crecimiento fibroblástico (FGF): el (FGF) ácido y el (FGF) básico. Am-

bos son promotores angiogénicos y podrían ser importantes en el desarrollo folicular y la formación del cuerpo lúteo.[6] Sin embargo, no se ha confirmado una correlación entre la proliferación de células del endotelio vascular y la inmunolocalización del factor de crecimiento fibroblastico básico. De mayor importancia es el hecho de que el factor de crecimiento fibroblástico básico es fuertemente expresado en células de la teca luteinizadas de folículos atrésicos en donde la angiogénesis es mínima.[11]

Es posible que la acción de bFGF sea controlada por el número de células endoteliales y en consecuencia por la expresión de los receptores al FGF en general.[28] Los receptores al FGF-2 parecen expresarse en los capilares largos del tejido lúteo de los ovinos durante la fase lútea tardía, mientras que los receptores al FGF-1 están presentes en la microvasculatura lútea a todo lo largo del ciclo luteal.[29] Así, se ha hipotetizado que el FGF podría mantener la red vascular, para evitar la reabsorción demasiado rápida del cuerpo lúteo en regresión.

Es importante considerar que un balance entre (VEGF) y el factor estabilizador (Ang-1) contra el desestabilizador (Ang-2) podría tener un papel importante en la formación y/o regresión de los capilares durante el desarrollo, mantenimiento y regresión del cuerpo lúteo durante el ciclo ovárico.[16] Recientemente, se han determinado las modificaciones del RNAm de las Ang-1 y -2 en el ovario de primates y no primates.[5] En el ratón, y en el humano adulto, la Ang-2 se expresa únicamente en sitios en que se realiza remodelación vascular. Según algunos autores,[8] el hecho de que se expresen al mismo tiempo agonistas y antagonistas del receptor TIE-2 es difícil de justificar y enfatizan la necesidad de un sistema exquisito de regulación del sistema de equilibrio angiogénico durante el funcionamiento del esquema reproductor en la hembra. Los resultados encontrados acerca de la expresión temporal de los mensajeros encargados de la síntesis del VEGF contra las Ang-1 y -2 durante la fisiología del cuerpo lúteo son consistentes con el modelo propuesto en el párrafo anterior. Sin embargo, estudios adicionales son necesarios para definir con precisión la importancia del sistema receptor-Ang en el control de la función-estructura del folículo ovárico y del cuerpo lúteo. También es necesario precisar el papel de otros factores angiogénicos endógenos (p.ej; angiogenina)[22] y de factores antiangiogénicos (p.ej; angiostatina y endostatina) en estos procesos.[1]

Hipoxia

Generalmente se piensa que la disminución de la concentración de oxígeno local (hipoxia) es una causa principal de angiogénesis en los tejidos en estado normal o patológicos. El VEGF es un factor inducido por la hipoxia, la cual provoca un incremento en la expresión del RNAm de este factor en regiones hipóxicas de tumores. Evidencias recientes sugieren que la expresión de Angiopoietina-2 también es inducida por la hipoxia. En cambio la regulación y expresión de Angiopoietina-1 es inhibida por la hipoxia en pequeños sistemas de cultivo celular.[30]

En la actualidad la investigación está dirigida a los efectos del estrés hipóxico en la regulación de los factores angiogénicos en folículos preovulatorios, con un enfoque específico en el desarrollo potencial de los ovocitos.[20,31] Se ha señalado que folículos con un alto contenido de oxígeno disuelto también contienen baja concentración de VEGF en el líquido folicular. Los ovocitos obtenidos de estos folículos bien oxigenados exhiben mejores tasas de fertilización y desarrollo embrionario que los ovocitos de folículos severamente hipóxicos.[20] En contraste, la presencia de niveles elevados de VEGF en líquido folicular son asociados con hipoxia y se acompañan de una pobre respuesta ovárica y bajas tasas de gestación.[19,32] Estos estudios que relacionan la tensión de oxígeno con la expresión de VEGF presentan una posibilidad de que los niveles de VEGF en el líquido folícular puedan ser usados como un marcador de hipoxia folicular para predecir la calidad de los ovocitos y por consecuencia las posibilidades de éxito en los procedimientos de reproducción animal asistida.[31] Se ha propuesto también que la hipoxia folicular puede tener una influencia adversa en la organización del huso y la normalidad de la segregación cromosómica durante la segmentación del ovocito fertilizado.[20]

Factores locales y endocrinos

Diferente a lo que ocurre en muchos otros tejidos, las hormonas gonadotrópicas, sobre todo la hormona luteinizante (LH), parecen ser los reguladores más importantes de la angiogénesis en el ovario. En la actualidad muchas investigaciones se han enfocado a eventos asociados con la ovulación.[12] Especialmente sobre la neovascu-

larización de la capa de células de la granulosa que ocurre durante la luteinización en respuesta al pico de secreción de la LH. Se ha observado que la LH/hCG estimula la producción de bFGF y de Ang-1, y la expresión del RNAm de la Ang-2 y del VEGF en células de la granulosa de varias especies de animales. Además, se ha demostrado una correlación positiva entre los niveles de LH en el suero y la concentración de VEGF folicular en folículos humanos en desarrollo.

La luteinización de las células de la granulosa por el estímulo-LH al momento de la ovulación incrementa la producción de VEGF, lo cual es consistente con el papel del VEGF en los procesos angiogénicos dentro del cuerpo lúteo de los primates. Es importante, mencionar que la regulación de LH en la producción de VEGF, no finaliza con la ovulación. Un grupo de investigadores[7] administraron antagonistas de GnRH a monos en la mitad de la fase lútea y observaron que la supresión del pico de LH reduce la expresión de VEGF en el cuerpo lúteo. Es necesario también determinar si la acción de LH es crítica para la vascularización de la teca en el desarrollo del folículo antral y si el rescate del cuerpo lúteo por la gonadotropina corionica (GC) al inicio de la gestación involucra acción de la vasculatura lútea. Con esto, se podría especular que el descenso en la expresión de VEGF en la fase lútea tardía del ciclo menstrual es debido a la reducción la sensibilidad del cuerpo lúteo a la LH, por lo que se piensa que sea un factor crítico en la luteólisis.[7]

La propuesta de que la LH funciona a través de la inducción de la síntesis de factores angiogénicos en los tejidos luteales ha sido sustentada[7] en sus estudios sobre la participación de la angiogenina como un factor de la mayor importancia en la fisiología ovárica particularmente durante la formación y el desarrollo del cuerpo lúteo. La angiogenina es un factor angiogénico potente que fue aislado originalmente de células de adenocarcinoma humano mantenidas en cultivo. La determinación del RNAm de esta proteína en las células ováricas ha demostrado que su síntesis se incrementa notablemente en las últimas fases del desarrollo folicular y se hace particularmente intensa en las fases tempranas de la formación del cuerpo lúteo, aparentemente bajo la estimulación de la LH. La disminución de la concentración del RNAm de la angiogenina es una de las evidencias más tempranas de la regresión del cuerpo amarillo.[7]

Patología

Alteraciones en la regulación de la angiogénesis ovárica han sido específicamente relacionadas con varios procesos patológicos que afectan a la hembra en general y a la mujer en lo particular. Estos aspectos fisiopatológicos acompañados de las implicaciones terapéuticas que originan, constituyen una de las orientaciones más fascinantes de la investigación acerca de la importancia de los procesos angiogénicos en la función reproductiva.[15]

Una de las causas más frecuentes de esterilidad anovulatoria es el síndrome de ovario poliquístico (SOP) el cual se caracteriza morfológicamente por el aumento en el tamaño del ovario producido por la presencia en la periferia del ovario de numerosos folículos antrales (< 10 mm de diámetro en la mujer) que no llegan a la ovulación y cuya apariencia le da el nombre a la enfermedad. Recientemente algunos hallazgos experimentales han permitido relacionar este síndrome con alteraciones en el proceso de la angiogénesis: a) la concentración del RNAm del VEGF, así como la actividad de este factor de crecimiento, se encuentran extraordinariamente elevadas en la zona de las tecas, en el líquido folicular y frecuentemente también en las células de la granulosa de los folículos antrales, b) la concentración sérica de este mismo factor se elevó anormalmente durante la estimulación con gonadotropinas, c) la utilización de agentes antiangiogénesis contribuye significativamente al tratamiento de este padecimiento.[12]

La participación del VEGF en el desarrollo de ovario poliquístico ha llevado a los investigadores a considerar que el VEGF participa de una manera muy importante en el llamado síndrome de hiperestimulación ovárica, el cual se manifiesta sobre todo en las mujeres bajo tratamiento hormonal para inducir la ovulación y se caracteriza por una acumulación masiva de trasudado extravascular, acompañado de disminución del volumen vascular y hemoconcentración. En efecto, se ha encontrado que la actividad de VEGF se encuentra muy elevada en el suero y en el líquido folicular de estas pacientes y que el tratamiento con anticuerpos anti-VEGF revierte la acumulación de trasudado y la hemoconcentración.[33]

La presencia de cantidades importantes de VEGF en las células

epiteliales de cistoadenomas serosos, encontrados frecuentemente en los ovarios de mujeres posmenopáusicas, y en los pericitos hiliares del ovario en los quistes de células epiteliales de estas mismas pacientes, ha sugerido a los investigadores la posibilidad de que la actividad estimuladora de la permeabilidad vascular del VEGF sea la causante de la acumulación de líquido en estas pacientes.[3]

El cáncer del ovario se acompaña frecuentemente de la formación de ascitis. Como sabemos que el VEGF juega un papel primordial en la regulación de la permeabilidad vascular y que la concentración de VEGF se encuentra aumentada durante el crecimiento del tejido neoplásico, la producción de ascitis se ha relacionado con la actividad estimuladora de la permeabilidad capilar del VEGF producido primordialmente en las células epiteliales del tejido neoplásico. Basados en estos hechos,[34] encontraron que la utilización combinada de anticuerpos anti-VEGF con un medicamento antiangiogénico produjo la regresión completa del estado ascítico y una mejoría notable en la sintomatología de las pacientes.

El funcionamiento inadecuado del cuerpo lúteo, acompañado de insuficiente producción de progesterona o regresión prematura del cuerpo amarillo, constituye una causa importante de infertilidad en la mujer que puede acompañarse frecuentemente de embarazos ectópicos o abortos espontáneos. Este síndrome de insuficiencia luteal ha sido relacionado con defectos en la angiogénesis necesaria para el desarrollo y mantenimiento del cuerpo amarillo normal.[4] Sin embargo, hasta ahora no se han realizado los experimentos clínicos necesarios para sostener esta hipótesis.

■ CONCLUSIONES

Es claro que por el momento ninguno de los cambios vasculares y/o endocrinológicos conocidos puede considerarse todavía como el mecanismo molecular preciso que conduce a la selección del folículo dominante. Todos estos hallazgos pueden correlacionarse con los resultados publicados, sugiriendo que el VEGF tiene un papel importante en la regulación del pO_2 intrafolicular y, a través de este parámetro, en la determinación del desarrollo folicular y tal vez, en el establecimiento del (de los) folículo(s) dominante(s). El hecho de que se expresen al mismo tiempo agonistas y antagonistas del receptor TIE-2 es difícil de justificar y enfatiza la necesidad de un sistema exquisito de regulación del sistema de equilibrio angiogénico durante el funcionamiento del esquema reproductor en la hembra. Sin embargo, estudios adicionales son necesarios para definir con precisión la importancia del sistema receptor-Ang en el control de la función estructural del folículo ovárico y del cuerpo lúteo. También es necesario precisar el papel de otros factores angiogénicos endógenos (e.g. angiogenina) y de factores antiangiogénicos (e.g. angiostatina y endostatina) en estos procesos. ■

■ Referencias

1. Folkman J, Klagsbrun M. Angiogenic factors. Science 1987; 235: 442-7.
2. Klagsburn M, Moses MA. Molecular angiogénesis. Chem Biol 1999; 6(8): 217-24.
3. Gordon JD, Mesiano S, Zaloudek CJ. Vascular endothelial factor localization in human ovary and fallopian tubes: possible role in reproductive function and ovary cyst formation. J Endocrin Metabol 1996; 81: 353-9.
4. Augustin HG. Vascular morphogenesis in the ovary. Bailliere's Clin Obstet Gynecol 2000; 14: 867-82.
5. Hazzard TM, Christenson LK, Stauffer RL. Changes in expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and angiopoietin-I (Ang-I) in the primnate corpus luteum (CL) during the menstrual cycle. Biol Reprod 1999; 60(supplement I): 279.
6. Gospodarowicz D, Cheng J, Lui G.M, Bohlen P. Corpus luteum angiogenic factor is related to fibroblast growth factor. Endocrinology 1985; 117: 2283-91.
7. Ravindranath N, Little-Ihrig L, Phillips HS. Vascular endothelial factor messenger ribonucleic acid expression in the primate ovary. Endocrinology 1992; 131: 254-60.
8. Maisonpierre PC, Suri C, Jones PF, Bartunkova S, Wiegand SJ, Radziejewski C, Compton D, McClain J, Aldrich T H, Papadopoulos N, Daly TJ, Davis S, Sato TN, Yancopoulos GD. Angiopoietin-2, a natural antagonist for Tie2 that disrupts in vivo angiogenesis. Science 1997; 277: 55-60.
9. García R, Ballesteros LM, Hernández-Pérez O, Rosales AM, Espinosa CR, Soto H, Diáz de León L, Rosado A. Metalloproteinase activity during growth, maturation and atresia in the ovarian follicles of the goats. Animal Reproduction Science 1997; 47: 211-28.

10. Moses MA. The regulation of neovascularization by matrix metalloproteinases and their inhibitors. Stem Cells 1997; 15: 180-9.
11. Reynolds LP, Killilea SD, Grazul-Bilska AT, Redmer DA. Mitogenic factors of corpora lútea. Prog Growth Factor Res 1994; 5: 159-75.
12. Abulafia O, Sherer DM. Angiogenesis of the ovary. Am J Obstet Gynecol 2000; 182: 240-6.
13. Ferrara N, Chen H, Davis-Smyth T. Vascular endothelial growth factor is essential for corpus luteum angiogenesis. Nature Med 1998; 4: 336-40.
14. O'Reilly MS, Boehm T, Shing Y, Fukai N, Vasios G, Lane WS. Endostatin: An Endogenous Inhibitor of Angiogenesis and Tumor Growth. Cell 1997; 88: 277-85.
15. Holash J, Maisonpierre PC, Compton D, Boland P, Alexander CR, Zagzag D, Yancopoulos G, D, Wiegand SJ. Vessel cooption, regression, and growth in tumors mediated by angiopoietins and VEGF. Science 1999; 284: 1994-8.
16. Hanahan D. Signaling vascular morphogenesis and maintenance. Science 1997; 277: 48-50.
17. Suzuki T, Sasano H, Takaya R, Fukaya T, Yajima A, Nagura H. Cyclic changes of vasculature and vascular phenotypes in normal human ovaries. Hum Reprod 1998; 13: 953-9.
18. Richards JS. Maturation of ovarian follicles: actions and interactions of pituitary and ovarian hormones on follicular cell diferentiation. Physiol Rev 1980; 60: 51-89.
19. Barboni B, Turriani M, Galeati G, Spinaci M, Baci ML, Forni M, Mattioli M. Vascular endotelial growth factor production in growing pig antral follicles. Biol Reprod 2000; 63: 858-64.
20. Van Blerkom J, Antczak M, Schrader R. The developmental potential of human oocyte is related to the dissolved oxygen content of follicular fluid: association with vascular endothelial growth factor levels and perifollicular blood flow characteristics. Human Reprod 1997; 12: 1047-55.
21. Zeleznik AJ, Schuler HM, Reichert LE. Gonadotropin-binding sites in the rhesus monkey ovary: role of the vasculature in the selective distribution of human chorionic gonadotropin to the preovulatory follicle. Endocrinology 1981; 109: 356-62.
22. Lee HS, Kang TC. Angiogenin is involved in morphological changes and angiogenesis in the ovary. Biochem Biophys Res Comm 1999; 257: 182-6.
23. Wulff C, Wilson H, Largue P, Colin-Duncan W, Armstrong DG, Fraser HM. Angiogenesis in the human corpus luteum: Localization and changes in angiopoietinas, Tie-2, and VEGF messenger RNA. J Clin Endocrinology 2000; 85: 4302-9.
24. Dharmarjaran AM, Bruce NW, Mayer GT. Quantitative ultrastructural characteristic relating to transport between luteal cell cytoplasm and blood in the corpus luteum of the pregnant rat. Am J Anat 1985; 172: 87-9.
25. Jones GS, Maffezzoli RD, Strott CA, Ross GT, Kaplan G. Pathophysiology of reproductive after clomiphene-induced ovulation. Am J Obstet Gynecol 1970; 108: 847-67.
26. Phillips HS, Hains J, Leung DW, Ferrara N. Vascular endothelial growth factors is expressed in rat corpus luteum. Endocrinology 1990; 127: 965-7.
27. Anasti JN, Kalantaridou SN, Kimzey LM, George M, Nelson LM. Human follicle fluid vascular endothelial growth factor concentrations are correlated with luteinization in spontaneously developing follicles. Hum Reprod 1998; 13: 1144-7.
28. Christenson LK, Stouffer RL. Follicle-stimulanting hormone and luteinizing hormone/chorionic gonadotropin stimulation of vascular endothelial factor production by macaque granulosa cells form pre and periovulatory follicles. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 2135-42.
29. Doriaswamy V, Knutson DL, Grazul-Bilska AT. Fibroblast growth factor receptor (FGFR)-1 and -2 in the ovine corpus luteum throughout the estrous cycle. Growth Factors 1998; 16: 125-35.
30. Enholm B, Paavonen K, Ristimarki A. Comparison of VEGF, VEGF-B, VEGF-C and Ang-I RNAm regulation by serum, growth factors, oncoproteins and hypoxia. Oncogene 1997; 14: 2475-83.
31. Barroso G, Barrionuevo M, Rao P. Vascular endothelial growth factor, nitric oxide and leptin follicular fluid levels correlate negatively with embryo quality in IVF patientes. Fertil Steril 1999; 72: 1024-26.
32. Battaglia C, Genazzani AD, Regnani G, Primavera MR, Petraglia F, Volpe A: Perifollicular Doppler flow and follicular fluid vascular endothelial growth factor concentrations in poor responders. Fertil Steril 2000; 74(4): 809-12.
33. Levin ER, Rosen GF, Cassidenti DL, Yee B, Meldrum D, Wisot A. Role of vascular endothelial cell growth factor in ovarian hyperstimulation syndrome. J Clin Invest 1998; 102: 1978-85.
34. Brown MR, Blanchette JO, Kohn EC. Angiogenesis in ovarian cancer. Bailliere's Clin Obstet Gynecol 2000; 14: 901-18.

GINECOLOGÍA
Y OBSTETRICIA
DE MÉXICO

Necesidades educativas en salud perinatal en madres de adolescentes embarazadas

■ Dr. Eduardo Ortigosa Corona,[1] Lic. Ped. Patricia Yolanda Padilla Jasso,[2] Lic. Enf. Rocío López Ortíz[2]

■ **RESUMEN**

Se presentan los resultados de un estudio transversal, descriptivo de 95 madres de adolescentes embarazadas usuarias del Instituto Nacional de Perinatología a quienes se aplicó una entrevista para conocer formalmente sus necesidades educativas en esa situación, ya que, a pesar de su buena fe o intención, sus consejos, acciones o la información necesaria pueden ser insuficientes o inadecuadas. Los programas para orientar a los padres durante el embarazo de sus hijas son prácticamente inexistentes. La finalidad del estudio es contar con información para diseñar una estrategia educativa que contribuya a fortalecer la red de apoyo psicosocial para las adolescentes embarazadas.

El cálculo aritmético en este estudio se expresa en proporciones ya que la muestra no llegó a 100. Se encontró que la mayoría de los padres tienen actividad laboral poco remunerada, con escolaridad promedio menor a 10 años; cerca de 0.40 no son casados, y que la ocupación materna predominante es ama de casa. Se documentó que la edad promedio cuando las madres tuvieron su primer embarazo fue 20 años. Sus conocimientos generales sobre reproducción y riesgos asociados mostraron deficiencias, especialmente en identificación oportuna de signos de alarma del embarazo y planificación familiar. La preexistencia de mitos y creencias populares riesgosas es frecuente. La mayoría aceptó no contar con información para brindar apoyo adecuado a sus hijas durante el embarazo; 0.86 aceptó que tal evento provocó cambios diversos en la dinámica familiar; 0.90 mostró buena disposición para asistir a cursos educativos.

Palabras clave: Salud perinatal, adolescentes embarazadas.

(Ortigosa Corona *et al.* Necesidades educativas en salud perinatal en madres de adolescentes embarazadas. Ginec Obstet Mex 2002; 70: 28)

■ **ABSTRACT**

This presents the results of a descriptive, transverse study of 95 mothers of pregnant adolescents users of the Instituto Nacional de Perinatología who were applied an interview to know formally their educational necessities in that situation, since, in spite of its good faith or intention, their advice, actions or the necessary information can be insufficient or inadequate. Programs to guide the parents during the pregnancy of their daughters are practically nonexistent. The purpose of the study is to have information to design an educational strategy that contributes to strengthen the psychosocial net of support for the pregnant adolescents.

It was found that most of the parents have labor activity low remunerated, with scholarship average smaller to 10 years; near the 0.40 they are not married, and that the predominant maternal occupation is housewife. It was documented that the average age when the mothers had their first pregnancy it was 20 years. Their general knowledge on reproduction and associate risks showed deficiencies, especially in opportune identification of signs of alarm of the pregnancy and family planning. The preexistence of myths and risky popular beliefs are frequent. Most accepted not to have information to of-

[1]Jefe del Departamento de Educación para la Reproducción. [2]Educadoras Perinatales del Departamento de Educación para la Reproducción. Instituto Nacional de Perinatología, S.S.A. México.

fer appropriate support to their daughters during the pregnancy. A 0.86 accepted that such an event caused diverse changes in the family dynamics. A 0.90 showed good disposition to attend educational courses.

Key words: Perinatal health, pregnancy in adolescents.

(Ortigosa Corona, *et al.* Educational necessities in perinatal health among mothers of pregnant adolescents. Ginec Obstet Mex 2002; 70: 28).

■ INTRODUCCIÓN

El embarazo en adolescentes puede apreciarse desde muy diversos puntos de vista; cada participante, incluyendo a los prestadores de servicios de salud, pueden tener una visión individual al respecto. Esta perspectiva puede cambiar de acuerdo con las circunstancias culturales, médicas o afectivas y con el papel que juegue cada persona respecto a la adolescente embarazada. Considerado por su magnitud como un problema de salud pública, se le ha puesto mucho énfasis tanto del punto de vista epidemiológico como clínico y se han incorporado muchos servicios tanto de tipo médico como atención psicológica, formación de clínicas, servicios especializados y extensas campañas preventivas. Incluso, existen innumerables modalidades de cursos de educación sexual, tanto para padres como para los propios adolescentes.[1-4] Sin embargo, prácticamente no existen programas educativos que atiendan a los padres de las adolescentes durante el curso del embarazo de sus hijas.

El embarazo no planeado de una adolescente puede provocarle serios trastornos biológicos, sobre todo si es menor de 15 años,[5] además de repercutir sobre su esfera social.[6] Se interrumpe el proyecto educativo y surge la necesidad de ingresar prematuramente a la actividad laboral, generalmente mal remunerada.[7] La censura social sobre la adolescente y su familia se hacen evidentes, se desencadenan matrimonios apresurados faltos de compromiso que conllevan, a corto plazo, ruptura del mismo y una larga lista de repercusiones personales, sociales, económicas y sobre la salud de los hijos.[8] El papel que juega la familia, y más específicamente la madre de la adolescente embarazada, como primer escalón de apoyo de la red social, será de gran importancia para procurar la adaptación de la adolescente a su maternidad y a su futuro inmediato.[9,10] Sin embargo, se desconocen formalmente las necesidades educativas que tienen las madres de estas pacientes durante ese periodo. En la vida cotidiana, las madres de adolescentes embarazadas, además de compartir la responsabilidad y la crítica social y familiar, adoptan la mayoría de las veces una función de guía o asesoría frente a las dudas y preocupaciones que el embarazo, el parto y la recuperación puerperal implican, pero, independientemente de la buena fe o intención que tengan, el grado de efectividad que puedan tener sus consejos o acciones y la información necesaria para ello, pueden estar muy lejos de las verdaderas necesidades que plantean tales situaciones. El concepto de riesgo reproductivo continúa siendo muy amplio y discutible, sin embargo, a nivel mundial, la UNICEF, la OMS y la UNESCO en colaboración con otras 107 organizaciones han resumido en seis mensajes básicos las acciones que, tanto prestadores de servicios de salud como la población en general deben aplicar para reducir los riesgos reproductivos. Éstos son: 1) Que los riesgos del parto se pueden reducir drásticamente acudiendo con el personal de salud más próximo para efectuar revisiones periódicas durante el embarazo. 2) Todos los partos deben ser asistidos por una persona capacitada. 3) Para reducir los riesgos del embarazo y del parto es importante que todas las familias conozcan los síntomas de alarma. 4) Una mujer embarazada, a menos que ya presente un exceso de peso, necesita más alimentos durante el embarazo. Todas las mujeres embarazadas tienen mayor necesidad de descanso. 5) Los riesgos asociados se reducen considerablemente si se espacian los embarazos al menos dos años y se evitan antes de los 18 y después de los 35 años de edad. 6) Las mujeres que han gozado de buena salud y han estado bien alimentadas en su infancia y adolescencia tienen menos riesgos durante el embarazo y el parto.[11]

La hipótesis que subyace al estudio consiste en que el riesgo perinatal de una adolescente cuya madre participa de un programa educativo similar (en objetivos) al que se le proporciona a la adolescente dentro de la institución, es menor al de adolescentes embarazadas cuya madre no participa del programa.

■ MATERIALES Y MÉTODO

Durante el año previo a este estudio asistieron 175 adolescentes al curso respectivo que imparte la institución desde hace ocho años; esta cantidad equivale a 6.6% del total de inscripciones de pacientes obstétricas al Departamento de Educación para la Reproducción. Tomando en cuenta este dato, se aplicó la fórmula propuesta por Daniels para calcular el tamaño de la muestra,[12] considerando un nivel de confianza de 95% y un tamaño de error de 0.05. El cuestionario fue elaborado por los autores a partir de revisiones de la literatura relacionada con el tema. Constó de 28 preguntas de opción múltiple, y ocho de tipo abierto correspondientes a cuatro áreas específicas: Características de los padres, conocimientos generales sobre el embarazo y riesgo perinatal, aspectos de la dinámica familiar relacionados con el embarazo de la adolescente y sugerencias de contenidos educativos para los padres. El cuestionario fue aplicado mediante entrevista por una educadora en área médica a 95 madres de adolescentes embarazadas usuarias de la institución, seleccionadas aleatoriamente con base a su número de filiación dentro de la institución, quienes voluntaria e informadamente aceptaron participar en el estudio el mismo día en que autorizaron a sus hijas la inscripción al curso gestacional para adolescentes. Como criterios de exclusión se consideraron adolescentes con antecedentes de alcoholismo, toxicomanías y la existencia de trastornos físicos o emocionales incapacitantes conocidos no relacionados con el embarazo. El periodo de recolección de información fue de noviembre de 1998 a noviembre de 1999.

■ RESULTADOS

El cálculo aritmético de este estudio se presenta en proporciones ya que la muestra no llegó a 100.

Datos generales de los padres:

Lugar de residencia. El 0.69 de los casos correspondieron al Distrito Federal. Las delegaciones políticas con mayores contribuciones fueron: Alvaro Obregón con 0.13, Iztapalapa con 0.12, Cuauhtémoc con 0.1 y Miguel Hidalgo con 0.06. Los lugares de residencia correspondientes al Estado de México fueron los municipios de Naucalpan con 0.05 y Atizapán de Zaragoza con 0.04.

La ocupación de los padres (varones) correspondió a oficiales, operarios, artesanos, y otros oficios con 0.18, le siguió el de empleados de oficina con 0.17, operarios de instalaciones, máquinas y montadores 0.15 y trabajadores no calificados con 0.13. La ocupación materna correspondió a amas de casa con 0.58, empleadas de oficina 0.17 y trabajadoras no calificadas con 0.13. El estado civil predominante fue casados con 0.58, separados y divorciados alcanzó 0.21, viudas y madres solteras 0.12 y unión libre 0.06.

La edad promedio de los padres varones fue de 43.38 con una mediana de 42 y una desviación estándar de 7.26. Para las madres el promedio fue de 41.26 con una mediana de 40 y una desviación estándar de 6.25. El promedio de años de escolaridad fue de 9.26 en los padres varones, mientras que en las madres fue de 8.35 años, no se consideró la educación preescolar en ningún caso. Entre los antecedentes de las madres de las adolescentes embarazadas, se encontró que su primer embarazo fue en promedio, a los 20 años de edad, la mediana fue a los 19 años y la moda de 17. La edad mínima y máxima en este sentido fue de 14 y 36 años respectivamente.

Conocimientos generales sobre embarazo y riesgo perinatal

Una proporción de 0.84 de la muestra tiene claro que tener relaciones sexuales durante el periodo fértil del ciclo menstrual puede tener como consecuencia un embarazo, el resto (0.15) al parecer, desconoce esta situación, ya que sus respuestas fueron incorrectas ante tal cuestionamiento.

En cuanto al reconocimiento de los datos de sospecha de un embarazo 0.45 de las madres respondió que son datos de embarazo cuando existe amenorrea; cuando se presenta náusea y mareo en 0.04, mientras que el crecimiento de los senos alcanzó 0.03. Ninguna participante eligió la respuesta correspondiente a los cambios de coloración en genitales. Por último, 0.47 eligió la respuesta que englobaba a las cuatro anteriores.

Una proporción de 0.90 respondió que se requiere de mayor cuidado durante el embarazo cuando éste se presenta en mujeres menores de 20 años o mayores de 35.

Las madres identificaron los signos de alarma durante el embarazo que requieren atención médica de urgencia en las siguientes proporciones: 0.39 correspondió a la hemorragia vaginal, 0.26 a las contracciones uterinas frecuentes antes del noveno mes. Síntomas como dolor de cabeza y zumbido de oídos, ausencia de los movimientos fetales a partir del quinto mes, así como al aumento brusco

de peso o falta de incremento del mismo, alcanzaron proporciones de 0.04, 0.02 y 0.01 respectivamente. La respuesta que incluía a todas las opciones previas, alcanzó 0.25.

Ante la pregunta de los tipos de cuidados que requiere una adolescente embarazada, 0.86 reconoce que debe ser familiar, médico y psicológico; 0.08 considera necesarios sólo a los de tipo médico; 0.01 de la pareja, 0.02 de tipo psicológico y 0.01 sólo familiar.

Respecto al uso de métodos anticonceptivos posterior al parto de la adolescente, 0.14 de las madres opinó que sí son necesarios, pues evitan un embarazo en corto tiempo, 0.70 considera que no hacen falta mientras se lacte al hijo, 0.02 opina que no importa si se usan o no, 0.01 consideró que no deben usarse y sólo 0.05 opina que causan problemas al niño.

Se les preguntó cuál era la razón por la que la hija acude a control médico prenatal y 0.44 respondió que su estado de salud lo ameritaba, 0.23 que fue decisión de ella, 0.19 argumentó ser consejo de los padres, mientras que 0.10 respondió que alguien fuera de la familia lo recomendó.

Cambios en la dinámica familiar

Ante la pregunta del grado de afectación de la dinámica familiar ante el embarazo de la hija, las respuestas correspondieron en 0.38 a "cambiaron un poco las cosas", 0.14 respondió que "cambiaron muchas cosas". Una proporción similar correspondió a la respuesta de "no hubo cambios, todo seguía igual"; 0.10 respondió que "casi todo cambió" y una proporción equivalente a 0.02 opinó que la vida familiar fue "totalmente diferente". La actitud del padre ante la noticia del embarazo de la hija fue de enojo en una proporción de 0.35, 0.23 de depresión, 0.14 de aceptación sin agrado, 0.11 se puso contento, 0.10 otro tipo de respuesta y 0.03 fue de violencia.

Al momento de aplicar el cuestionario, el tipo de relación que la madre dijo tener con su hija alcanzó 0.34 en el calificativo de "muy buena", 0.46 como "buena", 0.19 en el caso de "regular" y 0.05 dio otras respuestas.

La percepción del estado de ánimo de las hijas ante el embarazo, fue calificada por las madres como "muy contenta" en una proporción de 0.39, 0.37 la consideró "conforme"; 0.05, "muy triste"; indiferente, 0.02; y "triste", 0.02.

La sensación que le causa a la madre el embarazo de la hija se expresó como "preocupación" en 0.53 de la muestra, "contenta" en 0.24, 0.19 "preferiría que no estuviera embarazada" y el resto manifestaron "estar enojadas" así como otros sentimientos combinados (0.02 y 0.05 respectivamente).

Ante la pregunta de quién respaldaría económicamente a la adolescente: 0.65 contestó que los padres de ella; 0.15, el muchacho; 0.09: ambas familias, 0.05 respondió que otras personas; 0.03, los padres del muchacho y 0.01, la propia adolescente. Al cuestionar sobre quién cuidará al bebé, 0.25 respondió que los padres de la adolescente; 0.15, la hija; 0.09, otras personas o familiares; 0.02, no sabían aún; y 0.05, los suegros.

Las opiniones maternas sobre las actividades a que debe dedicarse la adolescente durante y después del embarazo se muestran en el cuadro I; las respuestas son literales.

Al preguntar sobre el motivo probable por el cual la hija se embarazó, las madres opinaron en 0.31 de los casos que se debió a "falta de orientación"; 0.28, "por descuido"; 0.25, consideró que "así lo deseaban"; 0.10, por "no saber usar métodos anticonceptivos"; 0.03 opinó que "fue forzada por alguna circunstancia" y 0.02, argumentó otras causas.

Una proporción de la muestra de 0.91 mostró aceptación para tomar un curso educativo exclusivo para madres; y en 0.04, la respuesta fue condicionada a conocer el contenido; 0.03, rechazó participar.

Cuando se les planteó a las madres si autorizarían a sus hijas embarazadas asistir a un curso educativo al cual no podrían asistir ellas mismas, la proporción de respuestas afirmativas fue 0.85, 0.12 deberían saber de qué se trata antes de aceptar y 0.02 respondieron negativamente.

También se les preguntó a las madres si consideraban contar con suficientes elementos y conocimientos como para poder orientar correctamente a sus hijas durante el embarazo: 0.42 eligió la respuesta de tener conocimientos totalmente insuficientes; 0.37, medianamente adecuados; 0.14, adecuados. Las respuestas correspondientes a muy adecuados alcanzó una proporción de 0.02, y totalmente adecuados, 0.01.

Los temas o problemas que las entrevistadas consideraron necesarios como parte del contenido educativo de un curso para madres de adolescentes embarazadas se muestran en el cuadro II, las respuestas son literales.

Cuadro I

Opinión materna sobre las principales actividades a las que debe dedicarse la adolescente

DURANTE EL EMBARAZO		DESPUÉS DEL EMBARAZO	
Opinión	Frecuencia*	Opinión	Frecuencia*
"A cuidarse"	20	"Cuidar al bebé"	24
"Cuidarse y prepararse para atender al bebé"	46	"Estudiar"	15
"Tomar curso para el embarazo"	10	"Estudiar y atender a su hijo"	14
"Estudiar, cuidarse y atender al hijo"	9	"Trabajar, estudiar y cuidar a su bebé"	9
"Hacer su vida normal"	9	"Estudiar y prepararse"	7
"Estudiar"	7	"Estudiar y responsabilizarse"	3
"Reflexionar sobre su futuro"	4	"Cuidarse"	3
"Responsabilizarse de la situación"	4	"Prepararse"	3
"Prepararse como madre y ser humano"	3	"Salir adelante y motivarse"	2
"Asistir al médico"	3	"Responsabilizarse de ella y de su pareja"	2
"Hacer ejercicio"	3	"Descansar"	1
"Prepararse como madre y hacer quehaceres"	2	"Lo que ella decida, se le va a apoyar"	1
"Al hogar"	2	"Formar una familia adecuada"	1
"Descansar"	1	"Interesarse por su vida, por su hijo, por su pareja y por sí misma"	1
"Prepararse moralmente"	1	"Estudiar y llevar su vida normal"	1
"Adquirir madurez para el futuro"	1	"Acudir a control natal"	1
"A lo que ella quiera"	1	"Continuar con sus sueños porque el niño no es un obstáculo"	1
"Al bebé"	1	"Ayudar en todo"	1
"Convivir con familiares"	1	"Trabajar para mantener al hijo"	1
"No sé"	1	"No lo sé todavía, fue algo muy fuerte"	1

* Las madres tenían la libertad de proponer varias opciones

■ DISCUSIÓN

Dado que el diseño del estudio no consideró contar con grupos controles de otra institución o de otros niveles de atención y podría considerarse sesgado en este sentido, los resultados de esta muestra coinciden con la literatura respecto a las condiciones de dinámica familiar, nivel de información y condiciones socioeconómicas donde se presenta el embarazo adolescente. Se observó que se asocia con condiciones desfavorables (nivel socioeconómico bajo, baja escolaridad, familias desintegradas, padre ausente) así como a modelos reproductivos que tienden a repetirse; es decir, madres que también lo fueron a edades tempranas. La falta de información o su distorsión, es otro aspecto que se asocia con la problemática del embarazo adolescente, aunque su participación en términos unicausales no está muy clara, ya que como lo muestran las respuestas, a pesar de contar con información sobre planificación familiar, y de que las madres creyeron contar con suficiente información, el embarazo no deseado se presentó.

En lo que respecta a falta de información médica, los síntomas de alarma menos reconocidos fueron dolor de cabeza y zumbido de oídos, ausencia de movimientos fetales y aumento brusco o falta de incremento normal de peso, los cuales tienen gran trascendencia si consideramos que la mayor parte de la literatura médica informa, como principales complicaciones maternas de la adolescente embarazada la hipertensión inducida por el embarazo y como complicaciones del recién nacido la prematurez. En este punto, cabría hacerse las preguntas de ¿cuál es la instancia que tanto madres como adolescentes y pacientes en general tienen disponible para informarse al respecto o si los sistemas de salud están cumpliendo cabalmente con su función educativa en salud?

El tema de anticoncepción es otro de los rubros donde se observa que persisten creencias a pesar de que en muchos casos tanto madres como adolescentes declararon tener conocimientos al respecto. La fuerza del mito cultural supera a la de la información preventiva con relación a la práctica de la lactancia al seno materno para evitar un siguiente embarazo, trayendo consigo el riesgo de repetirlo con un periodo intergenésico corto.

En el área de dinámica familiar se corroboraron aspectos ya descritos por la literatura como es el hecho de que el ámbito familiar influye de manera importante sobre las expectativas y necesidades de sus miembros, necesidades que por supuesto son cambiantes en cada etapa o experiencia de la vida y que la mayoría de las veces

Cuadro II

Temas propuestos por las madres para conformar un programa educativo para padres de adolescentes embarazadas

ÁREAS	TEMAS	FRECUENCIA *
Comunicación con la familia, con la pareja y sobre sexualidad	Trato a la hija a partir de ahora	16
	Cómo ayudar a fomentar la responsabilidad sin dejar de apoyarlas	15
	Emociones de las adolescentes	13
	Comunicación con los hijos	11
	Cómo aceptar la situación	10
	Educación sexual	6
	Educación para padres	6
	Saber comprender a la hija	4
	Orientación sobre la pareja de la chica	4
	Orientación a madres solteras	4
	Apoyo sobre el manejo del conflicto en el padre de la adolescente	3
	Relación de pareja	3
	Cómo fomentar la confianza	3
	Orientación sobre la vida sexual	2
	Orientación ante el embarazo no previsto	2
	Impulsarlas para continuar sus estudios	2
	Orientación sobre la realidad que viven	2
	Cómo enfrentar los problemas	2
	Autoestima en las jóvenes	2
	Moral	2
	Cómo entender inquietudes	2
	Relación madre - hija	2
	Relación entre hermanos	2
	Demostrar a los hermanos que no hay preferencias	1
	Cómo inyectarles optimismo	1
	Cómo sobrellevar la presión social	1
	Cómo demostrar que se les sigue queriendo	1
	Cómo tratar problemas de alcoholismo	1
	Superación personal	1
	Cómo llevar un matrimonio	1
Temas relacionados con el embarazo, parto, puerperio y puericultura	Orientación durante el embarazo	23
	Cómo cuidar al bebé	8
	Alimentación	5
	Orientación del papá en los cuidados del bebé	3
	Lactancia	3
	Cuidados para la madre	3
	Riesgo perinatal y/o reproductivo	2
Enfermedades de transmisión sexual y anticoncepción	Métodos anticonceptivos	10
	Cómo evitar un próximo embarazo	3
	Enfermedades de transmisión sexual	3

* Las madres tenían la libertad de proponer varios temas

no son percibidas por la familia debido a circunstancias culturales, sociales, de dinámica familiar, etc. Esto por supuesto está relacionado con el papel que el padre y/o la madre jueguen en el interior de la familia (una madre dominante, competidora o bien un padre poco afectivo, ausente, etc.).[13]

En este sentido, el funcionamiento de la familia, más que los conocimientos que posean sobre el ámbito reproductivo, determinará en gran medida que se dé el embarazo adolescente, al no percibir las necesidades de cada uno de los miembros, particularmente de los jóvenes. Se observa cómo en algunas familias, se favorece una gran dependencia de sus miembros, que en el caso de la adolescente embarazada se prolonga durante el embarazo, el nacimiento y la crianza del hijo. Esto se evidencia cuando los padres de ella consideran por anticipado quién se encargará de proveer económicamente al bebé y a ella, así como también quién cuidará al recién nacido. El que los padres se encarguen de estos aspectos, provocará, en opinión de autores como Mercedes Arcelus,[13] ausencia

de responsabilidad de la hija frente al bebé, falta de autoridad y a largo plazo, un conflicto de jerarquías, lo cual desencadenará confusión y problemas de conducta en el hijo, sobre todo si la adolescente no tiene posibilidades de independizarse ya sea sola o con su pareja.

Llama la atención la respuesta que expresa la madre de "preocuparse y estar contenta a la vez" con el embarazo de la hija. Algo que se ha observado con frecuencia es el hecho de que la adolescente acude a control médico prenatal por la presencia de complicaciones médicas que requieren vigilancia, aspecto que influye para que la madre ponga en segundo plano o pase por alto el embarazo no previsto de su hija. Esta actitud también refleja la preocupación de la familia por no poner al descubierto el embarazo de la hija adolescente al medio social, cuestionando a su vez el papel que juegan como padres. Por otro lado, el que la madre exprese estar contenta con el embarazo de la hija nos habla del momento por el cual la madre está pasando. Al tiempo que la hija vive su adolescencia, la madre está en la mitad de su vida viviendo una serie de cambios biológicos y de dinámica familiar. El papel de madre se ha modificado, sus habilidades han disminuido y sus proyectos de vida —si es que los hay— comúnmente están centrados en los hijos o en la pareja; por lo que la llegada de un nuevo miembro de la familia es la oportunidad para reencontrar su papel, sólo que ahora, como abuela.

La respuesta del padre expresada como enojo y depresión ante el embarazo de la hija tampoco es casual. Éste se encuentra en una etapa donde su interés se centra en primer lugar en el ámbito laboral y en el grado o cantidad de satisfactores sociales y económicos alcanzados hasta ese momento. En segundo lugar, la aparente falta de tiempo para reflexionar sobre su papel como proveedor, esposo, padre, etc. dentro de la familia. En la medida que el padre y la madre estén insatisfechos con lo que han alcanzado, depositarán sus expectativas en los hijos, apareciendo o acentuándose sentimientos de fracaso o decepción hacia ellos cuando éstas no se cumplen. Por otro lado, la relación que se establece entre padre e hija y madre e hija es distinta, la participación del padre influirá de manera importante en la construcción de la futura pareja de la hija por lo que, no es de extrañarse, que la adolescente busque en sus parejas esquemas similares a los del padre.

Con respecto a la pareja de la adolescente embarazada se ha observado no sólo la ausencia de éste en la toma de decisiones dentro del evento reproductivo, sino falta de compromiso y hasta el rechazo de la respectiva familia. Debido a que la mujer tiene un papel protagónico en el evento reproductivo, la cultura actual fomenta la exclusión del varón dentro de este proceso, de aquí que toda la responsabilidad recaiga, en este caso, en la adolescente embarazada y su familia.

Los retos son aún grandes, se necesita investigar sobre el papel que juega la pareja de la adolescente durante el evento perinatal así como llevar a cabo un seguimiento del estado que guarda la adolescente con o sin pareja durante los primeros años de vida del hijo, aspectos fundamentales para comprender la problemática de la adolescente no sólo durante el embarazo sino en una etapa crucial de su vida: la crianza.

Se podría concluir que la madre, ante el embarazo de su hija adolescente, además de requerir conocimientos generales sobre embarazo y riesgo reproductivo, requiere reconstruir su propio papel, analizar y reflexionar sobre los factores o condiciones que la llevaron a ser también una adolescente con pocas oportunidades o bien que tuvo un embarazo a edades tempranas. Asimilar o superar su actitud defensiva y autojustificada será una condición indispensable para poder participar constructivamente en el apoyo y orientación de su hija adolescente durante y después del embarazo. En este sentido, la madre y la familia requieren estar inmersos en un proceso educativo y de tipo emocional que permita reconocer problemática derivada de la familia, el ámbito social y personal para con ello intervenir y proponer alternativas de verdadera solución y no sólo medidas paliativas. Otro de los retos es buscar una estrategia que permita romper o desligarse de los modelos reproductivos prevalecientes en su entorno cultural. Creemos que sólo la educación de alta calidad tiene la potencialidad de obrar este cambio. ■

Referencias

1. Molina CR. Salud reproductiva del adolescente. Rev Obst Gin Venezuela 1992; 52 (1): 17-22.
2. Pick de Weiss S, Aguilar Gil JR, Rodríguez G, Vargas Trujillo E, Reyes Pardo J. Planeando tu vida. México: Editorial Limusa; 1988.
3. Feinholz KD. Adolescencia. Para comprender los trastornos de la conducta alimentaria. Cuadernos de nutrición 1997; 20(5): 5-9.
4. Rizo GA, Prada SE. Un centro de atención de la adolescente embarazada. XIV Congreso Colombiano de Obstetricia y Ginecología. Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología 1981; 32(6): 357-61.
5. López GJR, Bracho de LC, Valderrama Inés, Silva R, Arenas C. La adolescente embarazada. Morbimortalidad materna y fetal. Rev Obst Gin Venezuela 1992; 52(1).
6. Fernández PF, Castro MA, Fuentes AS, et al. Características sociofamiliares y morbilidad materno-infantil del embarazo en adolescentes. Bol Med Hosp Infant Mex 1998; 55(8): 452-7.
7. Atkin CL, Pick de WS. Antecedentes psicosociales del embarazo en la adolescencia. Perinatol Reprod Hum 1989; 3(3): 152-8.
8. Stern C. El embarazo en la adolescencia como problema público: una visión crítica. Salud pública de México 1997; 39(2): 137-43.
9. Martínez S, Hernández D, Alatorre RJ, Picazo J, Atkin L., Givaudan M. Interacción materno infantil en madres adolescentes. Comparación con otros cuidadores (padres y abuelas). Perinatol Reprod Hum 1997; 11(4): 202-6.
10. Villanueva LA, Pérez MM, Fernando IL. Factores sociodemográficos asociados a depresión en adolescentes embarazadas. Gin Obst Mex 2000; 68: 143-8.
11. UNICEF/OMS/UNESCO. Para la vida. Un reto de comunicación. Título original: Facts for life. Producción y diseño: P&L Adamson, Benson, Oxfordshire, Reino Unido. Edición en español: J&J Asociados, Barcelona, España. p 8-13 s/a.
12. Daniel W. Bioestadística. Base para el análisis de las ciencias de la salud. México Editorial Limusa 1988.
13. Atkin CL, Arcelus M, Fernández MG. A, Tolbert K. La psicología en el ámbito perinatal. México. INPer, 1989.

Nota de los Editores: Se refiere al lector a Ginecología y Obstetricia de México 2001; 69: 363-370 para conocer el Diseño y evaluación de un curso educativo dirigido a madres de adolescentes embarazadas.

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Hace 55 años

Fisiopatología del embarazo ectópico*

■ DR. GENARO ZENTENO[1]

Artículo publicado en el número 3, julio-septiembre de 1946, páginas 163 a 178
El texto está reproducido de acuerdo a la versión original.

Estas líneas llevan el propósito de someter a la consideración de ustedes, la esencia de los fenómenos clínicos que se observan en el embarazo ectópico; en el desarrollo de el tema, no encontrarán nada extraordinario, sólo pretendo invitarles a que me acompañen en las reflexiones que despiertan el conocimiento de la doctrina y la observación práctica de las enfermas; así pues, procuraré no alejarme de ese propósito y evitar de una manera especial la exposición descriptiva que se encuentra en cualquier texto.

El término embarazo *ectópico*, creado por Barnes, en sustitución de *extrauterino*, me parece ventajoso porque comprende tanto las implantaciones del huevo fecundado en el ovario, cavidad peritoneal y trompa que son extrauterinos, como la del cuerno uterino, que sin ser extrauterino, es anormal, ectópico de lo normal y posee la misma capacidad patológica que las demás; es por eso que con él encabezamos nuestro tema.

En Ginecología, integra un cuadro nosológico desde el siglo XVII a partir de los trabajos de *Cyprianus, Manget, Duverney y Littre*. Conviene recordar además, que fue el hematocele pélvico el primer cuadro clínico que en Ginecología identificaron *Bourdon Bernutz y Kecamier* para llegar hasta la descripción magistral que de él hizo *Nélaton*. La implantación en el ovario que por mucho tiempo fue negada, se hizo indiscutible desde que *Mlle. Van Tussenbroek* presentó un caso probatorio en el Congreso de Amsterdam en 1899; la evidencia reciente podemos invocarla entre otros, en un caso descrito por la *Srita. Novakowsky* del H. de mujeres y niños de Chicago, tratado por *Gyrotas* del mismo H. y que aparece debidamente ilustrado con fotos y microfotografías en el "A. J. O. and G." de enero de 41-156. Y el caso citado en la última edición de *Novak*, igualmente ilustrado de un embarazo ovárico asociado con mola hidatiforme (pág. 491); ambos, sujetos al estudio critico de ser primitivos, llenan los requisitos sintetizados por *Spiegelberg*.

a) que la trompa incluyendo la fimbria ovárica esté totalmente libre y claramente separada del ovario.— **b)** que el saco de la gestación ocupe el ovario en su posición precisamente normal.— **c)** que el saco esté en relación con el útero por el ligamento útero ovárico y **d)**, que en la pared del saco se observe indiscutiblemente tejido ovárico.

Del embarazo peritoneal, hay ya muchos ejemplos y entre nosotros, de los trabajos más recientes, aprovechamos el del *Dr. Gustavo Gómez Azcárate* en el que expone 5 de ellos y que nos sirven más adelante para las consideraciones que nos ocupan.

Del embarazo tubario, es inútil decir más, que es el más frecuente y que de los segmentos de este órgano, es casi siempre en el ámpula donde se establece la implantación, después en el istmo y finalmente en el cuerno uterino.

[1]Profesor de la Facultad de Medicina.
Ginecólogo del H. General.
* Leído en la "Asociación Mexicana de Ginecología y Obstetricia" durante la sesión ordinaria del mes de Julio 1945.

Mencionadas las ectopias, recordemos que la fecundación nada tiene de anormal y que lo patológico está en que la implantación del huevo en un sitio impropio, lo condena casi fatalmente a que sea imposible su desarrollo y viabilidad: el ovárico nunca puede progresar; el peritoneal puede llegar a su término pero su evolución espontánea es a su muerte enquistamiento y transformación en litopedión y el tubario es común que termine o en aborto tubario o en hematosalpinx o en ruptura tubaria con hematocele. Por consiguiente, tarde o temprano el embarazo ectópico termina en un accidente, pero siempre transcurre un tiempo determinado en que la gestación sólo se puede manifestar como tal, sin diferencia con una implantación normal y sólo en contadas ocasiones se tiene la oportunidad de descubrir en un examen ginecológico los signos anatomo topográficos de la ectopia. Dicho de otra manera, desde un punto de vista estrictamente nosológico *el embarazo ectópico en su principio no tiene fisiopatología sino anatomía patológica*; circunstancia que explica que en la mayor parte de las veces sea sintomático, pues los matices clínicos no son los suficientes para identificarlo:

Compenetrados de este principio y después de revisar el capítulo correspondiente, vamos a ocuparnos de cuanto pueda explicar la fisiopatología al respecto; como hemos recordado que el tubario es con mucho el más frecuente, será del que primero nos ocupemos.

En la etiología, encontramos como factor principal, las lesiones crónicas que dejan los padecimientos inflamatorios crónicos o que pasan a la cronicidad pero, como también se atribuye a algunas anomalías congénitas de la trompa; para ser menos incompletos, diremos que contribuyen estas, para entorpecer las funciones del órgano, su mayor longitud, amplitud extraordinaria de la porción ampular y persistencia de la torción embrionana. Ejemplo de la realidad de esta causa, excenta de cualquier antecedente ginecológico, está manifiesto en una comunicación que el *Dr. J. C. Graham* hizo a la Sociedad Médica del H. General de un caso en el que la enferma sin antecedentes ginecológicos, sufrió un primer embarazo tubario derecho roto del que fue operada practicando amputación parcial de la trompa; ocho meses después, la paciente volvió a concebir y sufrió una nueva implantación tubaria del lado izquierdo que diagnosticada oportunamente, se le trató por salpingostomía y salpingorrafia verificadas por el *Dr. R. Amor* con tal éxito, que posteriormente tuvo un nuevo embarazo que llegó a su término felizmente. Cambiando impresiones con el *Dr. Graham* nos aseguró que en efecto la única causa a la que podía atribuirse la doble ectopia era una amplitud anormal de la porción ampular que estructuralmente era sana.

Volviendo ahora a las lesiones crónicas, inflamatorias, diremos que su esencia, como causa, sí es fisiopatológica. En efecto: normalmente la trompa posee tres propiedades que favorecen el descenso del óvulo fecudado al través de su conducto hasta el útero: *1° permeabilidad del canal, 2° preparación oportuna fisiológica de su mucosa y 3° movilidad.*

1°—PERMEABILIDAD. — Por permeabilidad, debemos entender en este caso, *no sólo la comunicación posible entre la cavidad abdominal y uterina*, que puede ser utilizada por el espermatozoide, que posee movilidad propia, *sino la conservación de la superficie de la mucosa continua*, sin accidentes y estos son los que se establecen en la trompa cuando ha sido afecta de un proceso inflamatorio que si bien le permite recuperar la continuidad de la luz del conducto, las lesiones de la pared lo hacen permanentemente anfractuoso. En período agudo, la inflamación hace casi imposible la fecundación y no es la condición que por el momento nos interesa sino la secuela que sigue al pasar a la cronicidad. La salpingitis gonocócica, por menos intensa que sea, lesiona la pared de acuerdo con el carácter que le es conocido al germen causal: llega por la superficie de la mucosa y penetra al través del cemento intercelular hasta la submucosa ocasionando un primer proceso de descamación que se prolonga transformando el epitelio cilíndrico en estratificado pavimentoso y una infiltración del corion que por su relación con la armazón fibromuscular, abarca el espesor de la pared; aun cuando por el hecho de no poseer esta mucosa glándulas, las inflamaciones benignas evolucionan de un modo favorable, no por eso dejan de haber determinado la transformación del epitelio y una reacción esclerosa que comprende los tejidos parietales formándose así nodulos, bridas pequeñas o aun plegaduras debidas a la retracción del conjuntivo y esto se agrava cuando se acompaña de bridas cicatriciales de la serosa.

2°—LA PREPARACION DE LA MUCOSA oportuna y fisiológi-

camente favorable al paso del óvulo fecundado.— El ciclo tubario sólo puede verificarse con la integridad funcional del epitelio y la expresión del mismo, la encontramos en las imágenes que proporcionan las fases de persecreción, secreción y excreción que sucesivamente adquieren, en una verdadera metamorfosis los elementos celulares funcionales que en un principio se creían distintos; a *Bouin y Limón;* a *Nicolás* y *Moreaux* debemos el conocimiento de las propiedades morfológicas de los elementos, que resumidas podríamos expresarlas de la manera siguiente: Son células ciliadas que forman una sola hilera, que no dibujan formaciones glandulares, son altas como de 15 a 20 mm.; la célula mucípara ciliada de protoplasma claro es la célula en reposo, en fase de persecreción. Las pestañas son dobles en dos hileras, las superiores de inserción en bulbos y las inferiores en granulaciones basales; cada bulbo se encuentra unido a la granulación basal correspondiente por un filamento que se le designa con el nombre de pieza intermediaria; se mueven de fuera a dentro. Al entrar en actividad, fase de secreción, hacen su aparición por delante del núcleo gránulos de mucígeno que en un principio raros, se multiplican hasta terminar por llenar el espacio entre el núcleo y el extremo libre superior de la célula, entonces, como si este estado no pudiera coexistir con la presencia de pestañas, estas con sus bulbos, se atrofian y desaparecen. Viene la tercera fase o de excreción, los gránulos acumulados, abomban la extremidad apical, la rompen dejando escapar su contenido del retículo citoplásmico y la célula se vacía, se adelgaza y alarga de un modo transitorio pues aparece una nueva fase de reconstrucción para adquirir todos los caracteres de reposo. *Troscher* piensa que estas metamorfosis son más abundantes en la porción ampular y discrepa de la opinión de *Snyder* de la *John Hopkins* que asegura que las células vierten su contenido en el momento de la ovulación para favorecer el paso del óvulo o aún como algunos piensan para su nutrición.

Por consiguiente, *el orden fisiológico depende de la integridad de las estructuras y lo fisiopatológico es en este caso, consecuencia de la pérdida de esa integridad*; no es forzoso que el epitelio mucoso pierda en su totalidad las propiedades, bastará que en una zona por la cual ha de transitar el óvulo, el epitelio transformado en pavimentoso constituya un obstáculo funcional para el progreso del huevo, para que éste se vea detenido en su marcha y se implante en una porción inmediata, propicia según esa misma preparación, para anidar y desarrollarse.

3°—MOVILIDAD. — Está condicionada por elementos contráctiles, fibras musculares lisas, longitudinales y circulares que forman dos capas poco distintas entre sí e hilitos nerviosos dependientes del plexo fundamental de la trompa que toma su origen del plexo espermático al llegar al extremo externo del hilio del ovario: dan terminaciones nerviosas submucosas al corión y a las células musculares constituyendo así el aparato neuromuscular encargado de la sensibilidad visceral y del movimiento peristáltico del órgano al responder a una excitante específico (Fig. 1).

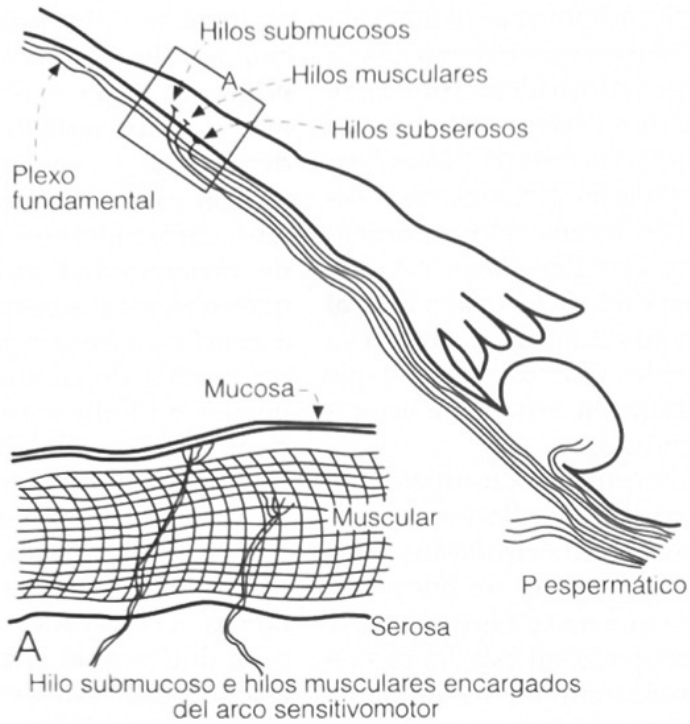
Aun cuando la fisiología experimental todavía se ocupa en aclarar el mecanismo de estos movimientos es evidente que se verifican en el momento de la puesta ovular para hacer progresar al óvulo, después de recogerlo hacia la cavidad uterina, cooperando así con la función cíclica encomendada a los elementos celulares.

De lo anterior se deduce, que *la movilidad es la resultante de la sensibilidad visceral tubaria,* respondiendo a un excitante específico, constituido por fenómenos complejos hormonales, la ovulación y la sensibilidad exquisita de un órgano que se prepara cíclicamente para esa excitación condicional y la respuesta motora encargada a un aparato neuromuscular del que la fina integridad es indispensable.

La fisiopatología del movimiento es también consecuencia del ataque a la estructura del armazón fibromuscular por las lesiones inflamatorias crónicas así como sobre los elementos tan finamente progresión del óvulo fecundado, progresión que según *Wolf* dura 8 días por término medio hasta llegar a la cavidad uterina, se verá interrumpida por pérdida del dinamismo tuvario, o por el obstáculo invencible de los pequeños accidentes en la superficie de la mucosa.

El óvulo debe ser fecundado durante las primeras 24 horas pues los investigadores no le conceden mayor vida por tratarse de una célula de elementos incompletos; la fecundación se lleva a efecto, según las teorías modernas, por diferencias de potencial eléctrico con el espermatozoide, que desaparecen al ser penetrado por uno de estos, evitándose así la polispermia. La penetración, se

Figura 1



Esquema que muestra la distribución de la inervación tubaria.

calcula que debe ser antes que sea envuelto el óvulo por los productos de secreción de la trompa, pues de esa manera, se haría impenetrable para el espermatozoide. Entonces, el recorrido deberá hacerse en el tiempo que se ha consignado para anidar en el útero pues si es detenido en su marcha, el progreso de la reproducción no se detiene y como la trompa también participa de las transformaciones del ciclo, a la aparición de las vellosidades coriales, habrá una mucosa propicia a su implantación; en otras palabras, *los fenómenos que cronológicamente se debieran verificar ya en el útero, se verifican estando alojado el huevo aún en la trompa*, cuya transformación se adapta viéndosela engrosar, particularmente por infiltración del corion y armazón fibromuscular.

Otra de las causas que actualmente llama poderosamente la atención es la ENDOMETRIOSIS, que cuando comprende la trompa, a más de poseer elementos tisulares en todo iguales al endometrio, se sabe que funcionalmente también llevan en potencia un pequeño órgano que sigue en el mismo orden las fases del ciclo uterino, estableciendo así una predisposición histopatológica y fisiopatología a la nidación del huevo.

Ahora es conveniente, puesto que ya hemos advertido que la fecundación nada tiene de anormal, asentar que en cuanto ésta se produce cualquiera que sea la implantación, los fenómenos hormonales correspondientes a una gestación se verificarán exactamente del mismo modo y las modificaciones en el aparato genital serán también las mismas. Este principio va a tener su aplicación para aclarar algunos trastornos que preceden al accidente, que lo acompañan y aún lo signen cuando el tratamiento no es oportuno. Recordemos entonces que en esta como en cualquier gestación en el ovario el c. a. (cuerpo amarillo) se transformará en el C. A. del embarazo y que el endornetrio llevado hasta fase glandular predecidual, se transforma en decidual. Estos hechos son la resultante de los cambios hormonales cuya condición es la fecundación y la puesta en relación del mismo con el organismo materno.

Los prolanes partiendo de la hipófisis aumentan extraordinariamente de dos mil unidades a veinte mil, y poco después de la falta de menstruación se hace ostensible por la positividad del Ascheim Zondek o sus derivadas. En el ectópico debe suceder lo mismo, sólo que se concede una positividad de la reacción en un 50%. Pero esto, sólo puede explicarse porque independientemente de otras causas de error comunes a cualquier reacción, el otro 50% de negativas se obtiene, porque se practica hasta cuando se ha establecido el escurrimiento sanguíneo del útero, que revela en la mayor parte de las veces el desprendimiento del huevo y por consiguiente, la pérdida de relación entre vellosidades coriales y organismo de la Madre y *a condición de que esa pérdida de relación sea completa*, pues aun cuando el huevo se hubiese desprendido parcialmente y el escurrimiento sanguíneo se hubiese establecido, la reacción seguirá siendo positiva

mientras haya implantados elementos coriales. De paso aclararemos que esta es también la razón de por qué aún después de la muerte del producto se obtienen A. Z. positivas y que para el diagnóstico de este accidente se recurra a la prueba de *Mazzer* y *Hoffman* prueba biológica que se basa en los cambios que produce en el tracto inferior genital de la rata castrada, la inyección de orina de embarazada que contenga al menos 1 unidad ratona de estrina por cada 15 c. c.; el examen se hace por el frotis vaginal de la rata inyectada y es negativa inmediatamente después de la muerte del producto.

La transformación de c. a. en C. A. del embarazo asegura por casi la mitad del embarazo una secreción continua de progesterón que, de acuerdo con *Novak*, se estima que debe ser mayor a 60 unidades coneja para asegurar la implantación del huevo.

La hormona estrógena del ovario, aumenta también en el curso del embarazo y exceptuando una elevación inicial a un grado extremo, en el principio, es equilibrada por la gran secreción de prolan B y de progesterón, hasta los últimos meses en que habrá un predominio marcado de estrina, para preparar la contractilidad uterina y el desarrollo de las glándulas mamarias.

La *fisiología delineada* en los datos precedentes, *es la misma*, como hemos dicho, *en la embarazada ectópica, mientras no se presente el accidente* inevitable, viéndose entonces aparecer la sintomatología que corresponde a la variedad del accidente y que viene a romper el equilibrio hormonal, para transformar la fisiología de la gestación en la fisiopatología de la interrupción extemporánea de la misma.

Comenzaremos ahora por tener en cuenta algunos de los trastornos, que ya habíamos anunciado que pueden preceder, acompañar y aún seguir al accidente principal. Me refiero *a síntomas dolorosos del vientre, de las mamas y regiones lumbares, vagos e inconstantes, puede haber calostro* inconstante y particularmente *pérdidas sanguíneas* que ponen en duda la gestación muy al principio de la misma o cuando ya es palpable el tumor anexial y que con toda razón exponen a errores de diagnóstico.

La interpretación fisiopatológica me parece sencilla y es que el endometrio hipertrofiado hasta ser una la decidual sin huevo, en un utero que no se cierra y que se siente ocupado sin estarlo, es susceptible de tradudar y sangrar, de contraer su miometro con dolor y cuando se comienza a verificar el desprendimiento ovular comienza a sufrir como si lo poseyeran en su cavidad; entonces, sangra, se contrae con dolor y dilata su cuello cuando se verefica el aborto tubario, tal como si fuese intrauterino, con lo que o se comete el error de creer esto último o queda, por oculto, completamente ignorado pensándose en un accidente dismenorréico.

Cuando el accidente se verifica en una edad ovular más avanzada, puede estar precedido de esas manifestaciones vagas que hemos señalado o bien, ser simultáneas al accidente, tomando entonces el aspecto de hemorragia sin serlo. A esta consideración la reservamos algunas lineas siguientes.

Cuando el aborto tubario ya se verificó, las molestias persisten hasta la renovación completa, de la arquitectura endometrial y entonces hacen pensar tan solo en una menstruación prolongada y cuando siguen a la producción de un hematosalpinx que se rompe o enquista, llegan a ser de tal magnitud que hasta se observa la eliminación de verdaderos colgajos deciduales.

Con este criterio ya no debemos sorprendernos que autores de prestigio indiscutible, publiquen observaciones que por llevar a conclusiones que bien pueden ser normas de conducta, las estimemos en todo su valer práctico científico. Por ejemplo: El *Dr. Daniel Mischell* del H. de Mujeres de N. Y., practicando biopsias de endometrio en mujeres que presentaban algunos de los síntomas que hemos considerado, con diagnósticos dudosos, al encontrar la estructura decidual sirvieron según sus propias palabras, para practicar intervenciones más o menos oportunas de embarazos ectópicos. El trabajo me sorprendió por su titulo, pues decía: *"La biopsia de endometrio en el embarazo extrauterino temprano"* y me parecía, antes de su lectura, irrealizable por que la indicación no puede ser sistemática y así lo aclara en sus conclusiones, pues advierte que no debe practicarse cuando se sospecha un embarazo intrauterino y en la práctica, me pregunto yo, quién no teme cuando sólo se presentan los síntomas pequeños y vagos al principio de la gestación en un intrauterino?

En otro trabajo de el *Dr. Roberto S. Millen* del H. Roosevelt de N. Y. que titula: *"Embarazos ectópicos inadvertidos"*, advierte que el error de diagnóstico de aborto incompleto, supuesto comprobado por la biopsia de los supuestos restos, con estructura decidual, ha correspondido en realidad a la biopsia

de un endometrio transformado en un embarazo extrauterino que ha sido necesario tratar después del fracaso y como aplicación práctica opina que la biopsia de un curetage no da evidencia de aborto, si no se encuentran los elementos coriales.

Considerado este primer episodio de los accidentes del embarazo ectópico tubario, pasemos a ocuparnos de otros occidentes también importantes y son: *el aborto tubario, el hematosalpinx y la ruptura de éste con hematocele*. Tienen de común en su origen, el desprendimiento del huevo y las lesiones de la pared tubaria que dependen de la manera de comportarse en ella los elementos coriales. El menos grave es el aborto tubario y lo es por la época en que necesariamente se ha de verificar, pues no puede ser después de la 5a. semana porque *Bland Sutton* ha creido comprobar que el ostium abdominal se cierra antes de esa semana; ya nos hemos ocupado de él en las consideraciones anteriores y sólo queda insistir en que su sintomatología y evolución benigna espontánea a la curación hizo que por mucho tiempo se creyera que el aborto se verificaba al exterior. Como excepción queda la posibilidad de que el huevo abortado de la trompa hacia la cavidad, encuentre un terreno inmediatamente propicio y la consecución como *embarazo peritoneal*.

El hematosalpinx y la ruptura puede decirse que *son grados sucesivos* en el orden que se han mencionado; el primero se produce cuando la trompa ocluida se distiende por las pequeñas hemorragias sucesivas que se verifican a partir de la inserción ovular y el segundo cuando la pared sufre una solución de continuidad que desencadena el drama peritoneal.

El determinismo en ambos se encuentra ya perfectamente demostrado por *Cestan y Pillet* al describir el curso de las *lesiones anatomopatológicas* que vamos a sintetizar: el huevo fecundado e implantado queda rodeado de sus membranas coriales como cuando se implanta en la cavidad uterina, la pared de la trompa que se encuentra en contacto del corion, sufre modificaciones profundas y rápidamente se hacen muy vasculares y toman un aspecto tomentoso con verdaderas vellosidades que se entremezclan con las coriales y más tarde las placentarias; la pared engruesa y vascularíza; la pared interna de los vasos arteriales engruesa; se forman verdaderos lagos sanguíneos que se comunican con venas y arterias ampliamente; si se examina la mucosa a nivel de las franjas, se descubre su aspecto decidual. En estas condiciones, el futuro de las vellosidades implantadas en la trompa está señalado por dos posibilidades: o bien al encontrar una nutrición deficiente, se atrofian y retraen produciendo pequeñas hemorragias sucesivas cuyo resultado será el desprendimiento del huevo para realizarse el aborto tubario si aun está permeable el ostium abdominal o bien el hematosalpinx si se ha constituido una cavidad cerrada; o de otro modo penetran en la pared de tal manera que la debilitan y hacen vulnerable a un aumento de la distensión que se va produciendo progresivamente a cada brote hemorrágico y cede al fin esa región donde se encuentra un trazo de perforación-ruptura que comúnmente es de a 3 centímetros. Esto acontece generalmente al tercer mes, aun cuando pueda llegar al 4° ó 5°. La importancia de la hemoragia dependerá entonces de la profundidad de las lesiones y la rapidez con se verifiquen antes de que un proceso de reparación pueda iniciarse.

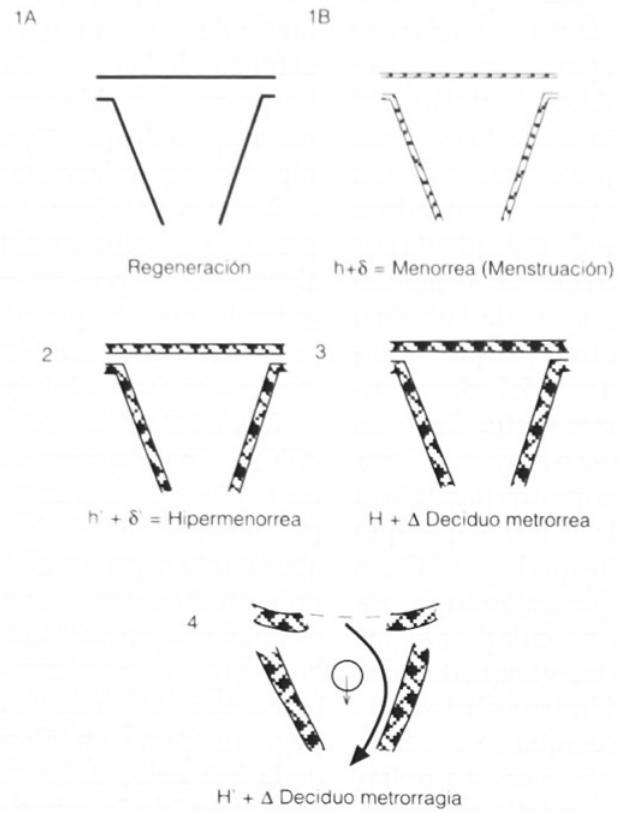
Con este origen lesional, se produce la sintomatología que ahora damos por conocida y siguiendo nuestro propósito interpretaremos cada uno de los síntomas por su fisiopatología.

ESCURRIMIENTO SANGUINEO.—Cuando precede a la ruptura, por lo general es escaso y permanente; cuando la acompaña, abundante y prolongado y es común en éste, como en otros casos de patología ginecológica, hablar de hemoragia uterina cuando en realidad esta sólo interviene en una pequeña parte en el mecanismo de la formación del escurrimiento si se atiende a la esencia del fenómeno fisiopatológica. En efecto: en un trabajo a propósito de estas consideraciones, he querido simbolizar la importancia de este concepto y aplicándolo al tema que nos ocupa, propongo la significación siguiente. (Fig. 2).

El producto de la menstruación es (h-δ es decir: h=pequeña hemoragia y principalmente extravasación fisiológica y δ desintegración de un endometrio construido con las transformaciones necesarias fisiológicas para la implantación de un huevo que no fué fecundado.

Cuando la arquitectura del endometrio sufre alteraciones biológicas, se modifican los caracteres de esos dos factores que en el evento que nos ocupa, conduce al símbolo (H+Δ) H significa la participación que toman rupturas vasculares y extravasaciones que aun cuando sean de mayor magnitud,

Figura 2



siguen siendo fisiológicas si guardan una relación ponderal con Δ que representa también la arquitectura fisiológica de un endometrio que ha seguido su transformación más allá de "d" es decir más allá de la fase predecidual o deciduoide de la menstruación hasta la correspondiente a la decidual franca de la concepción y esta al desintegrarse producirá una serie de fenómenos biológicos en relación con la importancia de esa transformación: escurrimiento sanguíneo más abundante y persistente pero siempre conservando caracteres muy semejantes. entre otros el de la casi incoagulabilidad. La diferencia entonces entre h+δ y H+Δ sólo es de grado, su esencia es la misma y se les puede nombrar *menorrea y deciduo metrorrea* respectivamente, en otras palabras, desintegración menstrual y desintegración decidual. Al verificarse esto en patología, casi da la impresión de un experimento fisiológico que realizara la transformación de el endometrio en la concepción sin huevo.

Cuando se trata de un aborto de embazo uterino, al desprenderse el huevo, deja una superficie cruenta que hace alterar el factor H y el símbolo queda integrado por H' + D siendo H' = H, más la hemorragia verdadera, cualquiera que sea su importancia y le llamamos *deciduo metrorragia*.

Si llevamos más adelante aún, nuestra comparación, se alcanzan analogías, hasta en el determinismo de su producción pues h+δ es consecutivo a la involución fisiológica del c. a. de la menstruación y H+D es consecutivo en los primeros meses, que son los que nos ocupan, a la supresión de la función de C. A. del embarazo al desaparecer la implantación corial.

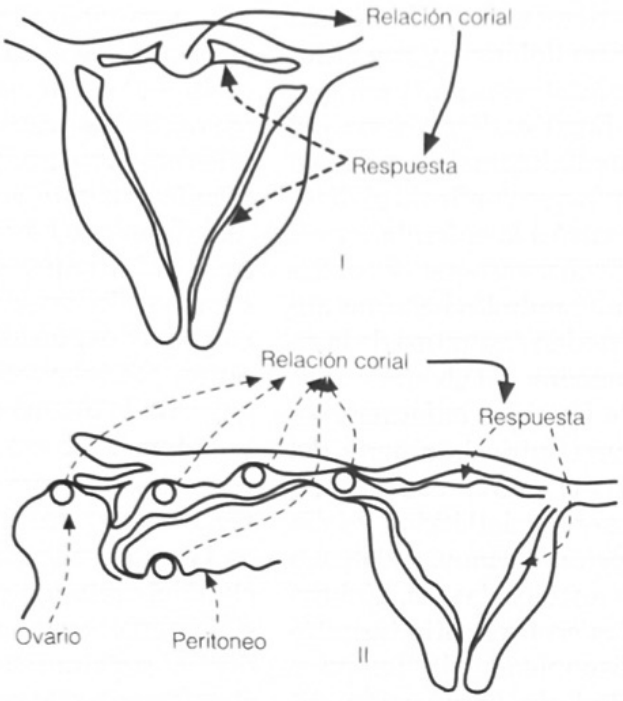
REBLANDECIMIENTO DEL CUELLO Y PERMEABILIDAD DEL MISMO.— Estos dos fenómenos y aún cierta dilatación del cuello se verifican tan pronto como se establece el escurrimiento sanguíneo y corresponden a los mismos fenómenos que se presentan en un aborto espontáneo e intrauterino. (Fig. 3).

La esencia de los mismos debe corresponder a una acción hormonal puesto que estando libre la cavidad del útero, no puede pensarse en un problema de evacuación mecánica, y así veremos que en los casos de embarazo peritoneal que forman parte del trabajo a que varias veces nos hemos referido, la historia señala la imitación de los fenómenos iniciales del parto hasta ser motivo de confusión, cuando al pretender practicar maniobras obstétricas encaminadas a resolver un supuesto parto distócico, se encontraron con el útero vacío (casos del Dr. Gonzalo Castañeda y Dr. Gómez Azcárate).

Para hacer más provechosa esta consideración, llevemos más adelante nuestras reflexiones, y veremos que pueden ser aplicadas hasta la comprobación experimental, natural, de que el determinismo del parto es un fenómeno fisiológico en el que el factor mecánico, que tanta importancia tuvo, ha pasado a un lugar muy secundario.

En efecto: el trabajo del Dr. Gómez Azcárate publicado en el órgano de la Academia Mexicana de

Figura 3



Cirugía consigna cinco casos de embarazo peritoneal, que para el fin que me propongo los divido en dos grupos: en el primero, sólo puede incluirse el caso N° 3 en el que la muerte del producto, llegado a su término, no se manifiesta más que por la falta de latidos y desaparición de los movimientos y al segundo corresponden los demás, que con algunas diferencias producen falsos trabajos de parto.

Para mayor claridad sintetizaremos las historias correspondientes pues su importancia es obvia.

Caso N° 3.— Enferma que se encama en la Maternidad del H. Juárez, multípara, con embarazo a término con producto vivo, en posisión transversa según el diagnóstico del Jefe de la Sala y a los 10 días de su ingreso, se hace constar solamente, que desaparecen los latidos y que la enferma manifiesta falta de movimiento. Se espera la aparición espontánea del trabajo de parto y no se presenta en 5 días, se toma la determinación de provocarlo con gasa intracervical y administración de quinina durante dos días, sin conseguirlo, y como el estado general de la enferma no era satisfactorio, y el Autor diagnosticó embarazo peritoneal, se practicó laparotomía que comprueba el diagnóstico, habiéndose encontrado feto a término muerto, bien conformado, pero macerado, líquido amniótico espeso verdoso y escaso y placenta que no pudo ser desprendida totalmente. La enferma murió 1 hora después de la intervención.

Enfermas 1-2-4 y 5 en las que se presentó *falso trabajo de parto.*

N° 1.— Paciente en quien se diagnostica fibroma uterino, multípara de 30 años, pero que al ser examinada por el propio Dr. Arzárate, encontró latidos y pensó en la coexistencia de fibroma y embarazo, con feto vivo de 5 meses intrauterino. Seis meses después regresa la enferma informando que el embarazo anunciado no había terminado pero que, dos meses antes había sufrido durante dos días flujo sangriento y dolores abdominales. Se pensó entonces en quiste del ovario, pero al practicar la intervención, se encontró un feto a término en la cavidad peritoneal, muerto y macerado. La enferma curó después de evacuación y marzupialización de la bolsa.

N° 2.— Enferma con embarazo a término que es atendida por el Dr. G. Castañeda, cuando llevaba 24 horas en trabajo de parto que no se realizó; es trasladada a un Sanatorio y en la mesa de operaciones, se encontró el útero vacío; se practicó laparotomía y se extrajo feto vivo. La enferma curó por evacuación y marzupialización de la bolsa.

N° 4.— Enferma asilada en una sala del H. Militar, con embarazo a término, que se encontraba desde hacía tres días en trabajo de parto y coincidiendo, un síndromo doloroso paroxístico del hipocondrio derecho que hizo pensar a los pasantes y jefe de Servicio que la atendían, en colecistitis aguda; se realizó la exploración ginecológica y el tacto permitió encontrar ausencia de borradura del cuello pero entreabierto y además ocupado por una masa carnosa que daba la impresión de cotiledón. Según esto, se hizo diagnóstico de placenta previa marginal y síndrome agudo abdominal por colecistitis aguda; se decidió la intervención obstétrica y al dilatar el cuello se encontró vacía la cavidad. Se practicó entonces laparotomía y se extrajo de

una bolsa que calificaron de amniótica, un producto vivo del sexo femenino perfectamente normal; se logró la extracción de la placenta. La enferma curó después de un postoperatorio accidentado.

N° 5.— Enferma, 32 años, multípara que es atendida por el A., por habérsela enviado para ser tratada de un tumor abdominal. La historia se refiere a los datos retrospectivos siguientes: A partir de marzo de 1938 presentó síndrome digestivo constituido por vómitos sin horario, extreñimiento, dolores abdominales de tipo cólico y con repercusión muy marcada sobre el estado general, particularmente astenia que la postró durante tres meses en cama y coincidiendo amenorrea; después mejoró y atribuyó sus males a embarazo, ya que poco después percibió movimientos fetales.

En julio tuvo un síndrome disenteriforme del que sanó en pocos días y en septiembre, al cumplir siete meses de embarazo, el volumen del abdomen era tan pronunciado que le eran insoportables las molestias que le causaba por lo que recurrió a un aficionado a los partos, quien le indicó que la criatura estaba en mala posición y que había que acomodarla para lo cual se le practicaron maniobras exteriores bruscas y la "mantearon, media hora después aparecieron dolores intensos abdominales, calosfríos y escurimiento sanguíneo por vagina; el mismo día expulsó tres fragmentos carnosos y por primera vez desde aparecidos, dejó de percibir los movimientos fetales.

Permaneció en cama por diez días con fiebre que llegó hasta 400, continuando la salida de sangre y los dolores. El alivio fué después completo y le permitió dedicarse a sus labores. La menstruación reapareció un mes después siendo periódica no dolorosa y con algunos coágulos.

El A. llegó a diagnóstico del embarazo abdominal y practicó laparotomía que confirmó el diagnóstico y curó a la enferma.

Las enseñanzas que se obtienen considerando las historias anteriores pueden resumirse de la siguiente manera:

I.— De las cinco enfermas, solamente una sufrió la muerte del producto sin otra manifestación que la ausencia de latidos y falta de percepción de movimientos; a pesar de esto y las maniobras practicadas en un medio hospitalario y disponiendo de tiempo y oportunidad de observación directa de la paciente, no se logró inducir el parto. Esto nos recuerda la existencia de embarazos prolongados en que la muerte del producto es el peligro, pues la evacuación uterina tarde o temprano se habrá de verificar y la explicación fisiopatológica que priva actualmente, es la de que se trata de hipoestrinismo que no sensibiliza a la fibra muscular uterina y es incapaz de conservar la vida del producto. Las maniobras excitantes del cérvix y la administración de quinina, además de inadecuadas, fueron insuficientes para lograr la inducción del trabajo por la razón que hemos aducido.

II.— Es constante en los demás casos que llegado el término normal de la gestación se desencadene un trabajo de parto que es capaz de equivocar a Clínicos experimentados hasta el grado de pretender verificar maniobras obstétricas y encontrarse con el útero vacío y no es para menos pues se presentan contracciones dolorosas, intermitentes, progresivas, pero ineficaces que le dan la apariencia de un trabajo distócico.

III.— La semejanza es todavía mayor en los casos cuatro y cinco; pues en el cuatro, se aprecia el reblandecimiento y la permeabilidad del cuello hasta permitir tocar una caduca que es interpretada como cotiledón placentario; en el cinco hay expulsión de masas carnosas que no pueden ser sino colgajos de la misma caduca y en este además se ve prolongar un escurrimiento que tiene los caractes del escurrimiento loquial.

IV.— En el cinco, la interrupción del embargo por muerte, posiblemente traumática, del producto, suprime fisiológicamente el embarazo y la consecuencia, es la producción de un falso trabajo de parto, pues la sintomatología corresponde a éste y no a un síndromo traumático comun a los traumatismos del abdómen.

V.— En el mismo caso cinco, la muerte aséptica del producto, significa la desaparición del estado de embarazo, permitiendo la vuelta de las menstruaciones en la portadora de un tumor en que se ha convertido el producto de la concepción.

Desde el punto de vista que estamos tratando el tema, puede concluirse que lo fisiopatológico está, *en que el mecanismo endócrino que corresponde al final del embarazo obra sobre un utero vacío pero con todas las propiedades del gestante.* La conservación de la vida del producto que es la condición de la persistencia y progreso de los fenómenos, ha permitido que como en una gestación normal se llegue a la secreción de grandes cantidades de foliculina cuya monta al final

del embarazo ha de alcanzar cifras hasta de 10.000 unidades por litro, aumento progresivo que es anulado por el progesterón que parte de la placenta y Prolan B de la hipófisis, mientras se llega a la cifra consignada; cuando esto acontece la hipófisis pone en juego el oxitocín para la producción de las cotracciones de las fibras sensibilizadas por la tasa máxima de foliculina a que hemos aludido.

EL SINDROMO AGUDO DOLOROSO DE LA RUPTURA TUBARIA.— Si bien es cierto que puede presentarse en brotes sucesivos y no muy intensos, lo verdaderamente característico, es que se verifique en un accidente brusco e intenso y es de él que nos vamos a ocupar. Fundamentalmente comprende dos elementos principales: el colapso que se atribuía a la hemorragia interna y el dolor que es solo expresión de la sensibilidad visceral y peritoneal en general.

EL COLAPSO.— En un trabajo presentado a la A. M. de C. me ocupé detalladamente de este problema para tratar de demostrar que no es la hemorragia interna la que desencadena el colapso, sino el shok abdominal y en esta ocasión procuraré sintetizar, lo que mereció la aprobación de los comentaristas en aquella ocasión:

Comenzaremos por definir lo que es *sindromo de hemorragia interna*, ya que no he encontrado ninguna definición que invoque la esencia del mismo. Sindromo de hemorragia interna es el *constituido por los fenómenos resultantes de una hemorragia oculta en las cavidades que por su volumen, determina un trastorno en la hidráulica circulatoria que se manifiesta por síncope o colapso.*

En la inundación peritonal, con muerte por sincope, es indiscutible que la hemorragia es por sí misma culpable de la muerte y la ruptura clínicamente es accesoria, pero por fortuna ésto es exepcional en el embarazo tubario roto.

Cuando las hemorragias conducen al colapso, lo alcanzan por un mecanismo bien definido, cuyo análisis así como la discución en apoyo de atribuirlo al shok se desprende de las siguientes consideraciones.

I.— *Un principio fisiológico.*— La circulación es un circuito cerrado en aquel la masa circulante, parte del corazón y progresa hasta los copilares gracias a la contracción ventricular y elasticidad y contractilidad de los vasos arteriales. La vuelta al punto de partida se verifica por la "vis-a tergo", la aspiración torácica y cardiaca y por el corazón periférico de *Gallavardin.* Las barreras naturales periféricas bien conocidas son salvadas por el dinamismo de esos factores pero para que exista un ritmo perfecto y permanente es necesario que exista un equilibrio entre la masa circulante la capacidad del continente y como hay variaciones fisiológicas transitorias, en el volumen circulante, para conservar el equilibrio, el continente cuenta con verdaderos depósitos, los de *Krogh* y *Winthrop susceptibles* de aumentar o disminuir su capacidad según las circunstancias; esos depósitos, no son sino lagos venosos y capilares gobernados por los vasomotores. En esos depósitos queda almacenado el 50% de la sangre cuando se vacía al animal pues una hemorragia no puede llegar al volumen total de la masa circulante y es por la parálisis vasomotora que queda estancada en esa proporción a la muerte del animal.

II.— *Un principio experimental.*— *Tzank y Charrier* practican espoliaciones sanguíneas fraccionadas: sustraen y reponen inmediatamente con suero fisiológico el volumen correspondiente al 1/10 de la masa circulante; en cada vez practican un examen y encuentran una dilución proporcional de g. r. decreciendo así hasta 1.500.000 pero si las expoliaciones siguen adelante el descenso ya no es proporcional y bruscamente desciende el húmero a 800.00 400.000 y aún a 150.000 es decir como si el brassage de la sangre se bubiera suspendido. Con esto se prueba: 1° —que existe el mecanismo regulador, puesto que la sangre restante ya no circula para mezclarse con el suero que se inyecta y 2°— que la sobrevida del animal solo se logra en esos momentos restituyendo el tejido mismo.

Cuando la pérdida es brusca y abundante, el animal muere por síncope por anemia brusca y total del bulbo.

Cuando la pérdida sanguínea es progresiva, es bien soportada, hasta que alcanza un volumen tal, que sea capaz de producir la parálisiva somotora y entonces la manifestación es el colapso, que se instala progresivamente también.

En cambio, en el sindromo ruptura tubaria, sabemos que se encuentran las características de lo súbito", la enferma estando aparentémente en salud, es atacada de un dolor intenso en el bajo vientre que arranca gritos y postra a la enferma en decúbito, a la vez palidece, se siente desfallecer, se acelera el pulso etc. "tal como aparece en la descripción que Bernutz estableció y se conserva como clásica".

La observación clínica demuestra también la desproporción entre la gravedad de los fenómenos pues cuando se opera oportunamente se encuentra derramada en la cavidad una pequeña cantidad de sangre que de ninguna manera hubiera sido susceptible de desencadenar el colapso.

Además cuando no se opera, y aun enfermas sin asistencia médica en el momento del accidente, se reponen espontáneamente hasta la desaparición del colapso y asisten a los hospitales días después del accidente. *No hay hemorragia interna que llegue al colapso que cure sin la hemostasia oportuna.*

En nuestra experiencia contamos un caso en el que la intervención, se practicó por un sindromo agudo del que nos ocupamos y al practicar la laparotomía, nos encontramos con un embarazo excluido de la cavidad del útero por la presencia de fibromas, la pared estaba a punto de estallar, pues ya por transparencia eran perceptibles placenta y producto de cuatro meses y en una pequeña superficie equimótica, adherencias de epiplón, donde el adelgazamiento y destrucción parietal estaban haciendo ceder la integridad de la bolsa.

Una paciente que ingresó a la Maternidad del H. Gral. con diagnóstico de aborto incompleto de dos meses, fue atendida por la partera del Servicio, colocó tapón cervical y seis horas después logró practicar dilatación digital del cérvix y creyó practicar la evacuación de la cavidad ocupada por al parecer restos ovulares. La secuela demostró que había sido un falso aborto y que los supuestos restos ovulares eran fragmentos de decidua; conocimiento que se obtuvo, porque la evolución dió toda la apariencia de una infección de localización anexial derecha formando un tumor voluminoso en fosa iliaca derecha hasta el flanco del mismo lado solo que sorprendía la limitación precisa del tumor y a pesar del ascenso febril elevado, dolor intenso de la región, los fenómenos peritoneales no eran francos. Al practicar la laparotomía encontramos, embarazo tubario derecho roto al tejido subperitoneal, con un considerable hematoma que efectivamente llegaba hasta el flanco. La enferma curó después de practicar la extirpación del anexo enfermo.

La interpretación del caso y su aplicación a nuestro propósito son: A pesar de haberse comprobado la ruptura tubaria y el volumen del hematoma que corespondía al de los mayores que es comun encontrar, ni dió el cuadro agudo doloroso ni el colapso por hemorragia y esto se explica porque la ruptura fue extraperitoneal y el hemotoma progresivo. Y por tratarse de embarazo ectópico tampoco pudo ser aborto ni por consiguiente lo que se obtuvo fueron restos ovulares.

En un trabajo de revisión general como el que desarrollamos, no es posible entrar en más detalles, pero con lo expuesto creemos tener razón para decir que el colapso no siendo por hemorragia, deberá aplicarse a otro sindromo cuya fisiopatología es semejante y que por corresponder a la patología del abdómen podremos decir, *que se trata del shok abdominal por ruptura de una víscera.*

B.— DOLOR. Ya en líneas anteriores, hemos visto que el dolor en los embarazos abdominales tiene las características de la contracción dolorosa del útero en trabajo de parto y además en el último caso que consignamos, hemos visto que algo semejante aconteció, para hacer pensar en trabajo de aborto, el desprendimiento de un huevo implantado en la trompa durante dos meses de concepción; esto quiere decir que este síntoma debemos analizarlo y después de hacerlo habrá razón en decir el dolor intermitente y paroxístico corresponde al útero, según el mecanismo fisiológico que despierta las contracciones para evacuación de su contenido y en nuestro caso a pesar de no estar ocupado. Mientras el dolor intenso, damático de la ruptura, corresponde a la sensibilidad visceral de la trompa y sobre todo a la sensibilidad peritoneal y esto es tan cierto, que explica, que precisamente en el último caso clínico que tratamos, la enferma padeció dolor paroxístico contractil uterino, porque la ruptura tubaria se verificó por fuera de la cavidad peritoneal.

Ahora bien, la trompa posee dos modalidades de sensibilidad una cómo víscera hueca y otra como víscera cubierta por peritoneo.

La sensibilidad como víscera hueca es pobre, su aparato neuromuscular es delicado pero está hecho más bien para la sensibilidad condicional de la funcion a que nos referimos en su oportunidad, mientras que al dolor, como víscera hueca, en realidad no responde, pues sabemos que este síntoma aparece cuando la capacidad fisiológica se sobrepasa o quieren el carácter del paroxismo por contracción dolorosa de su pared pues ésta se deja distender considerablemente. Hasta en los piosalpinx, ya se sabe que el dolor paroxistico que se atribuía a las

descargas salpongíticas de *Katelbac* son descargas uterinas en realidad. (Como excepción a esta regla, se advierte que solo la distensión brusca y repentina de la trompa produce dolor, pero como no es el caso que nos ocupa no podremos detenernos para la explicación de este fenómeno) por consiguiente el dolor del sindromo agudo no es por distensión de la trompa.

La sensibilidad peritoneal.— Esta es la que explica la intensidad del dolor y la equipara en todos sus detalles a la de la perforación espontánea de la pared de otras vísceras tales como estómago, vesícula etc. y como en esos casos, se acompaña del shok abdominal y como en ellas es transitorio. El mecanismo fisiológico se inicia desde que la destrucción de la pared llega al subperitoneal y la numerosos casos como por ejemplo, en realidad clínica de esto, se comprueba en el que hemos mencionado del cuadro agudo doloroso con tendencia al colapso, cuando al abrir el vientre nos encontramos con un embarazo intrauterino pero excluido hacia el cuerno derecho, al parecer a punto de estallar pero que en realidad la lesión principal era esa pequeña zona equimótica hacia la que había sido ya atraído el epiplón. Este conocimiento nos ha permitido establecer diagnósticos preoperatorios de amenaza de ruptura como por ejemplo el correspondiente a la pieza anatómica que monstramos a usted es y en cuya historia clínica, se encuentran consignados los elementos que nos guiaron al diagnóstico que como es costumbre en nuestro servicio hospitalario, escribimos aun cuando la mucosa se inflama (vejiga, intestino estómago etc.) y vemos grandes hidrosalpinx que son bien tolerados y que las molestias, más que dolor, nunca antes de la intervención.

En cuanto a la esencia fisiopatológica del dolor peritoneal no puede ser tratada ampliamente en esta ocasión, las teorías que se consideraban como definitivas, establecidas por la escuela Inglesa representada por *Gaskell* y *Langley*, por *Lennadner* a propósito de los arcos dolorosos con la proyección metamérica del sitio del dolor ya no son aceptadas como definitivas, conocemos los trabajos de *Lewis y Kellgren*, fisiológos de la Clínica Mayo pretenden transformar el criterio fisiopatológico de la sensibilidad peritoneal al dolor, al grado de aseverar que las fibras simpático sensitivas, sólo pertenecen a la distribución anatómica del sistema autónomo pero que fisiológicamente pertenecen al cerebro espinal. ■

■ **BIBLIOGRAFIA:**

1.— Mischell Daniel.— American Journal of Obtetrics and Gynecology. Enero 1941, Pag. 129
2.— Robert S. Millen-Novakousky.— American Journal of Obstetric and Gynecology.— Enero 1945, Pag. 142 y Pag. 156
3.— Bland Sutton
4.— Cestans Pillet.— Begovin. T-V, Edic. Pubul 1934
5.— Genaro Zenteno.— Fisiopatología del embarazo tubario roto.— Cirugía y Cirujanos, Junio 30, 1941
6.— Gaskell y Langley.— G. Cotte "Chirurgie du Sim. Pelvien. Datos fisiológicos. 1932
7.— Lewis y Kellgren.— American Journal of Obstetrics and Gynecology. Nov. 1941 Pag. 759
8.— Nelaton-Van Tusserbröeck.— Ginecology.— Faure et Siredey, T-II, 1928 Pag. 1245
9.— Novak E. (libro).— Ginecology.—1944. Pag. 491
10.— Gómez Azcárate-Cinco casos de embarazo extrauterino abdominal a término.— Cirugía y Cirujanos, abril 1940
11.— Bouin-Limon.— Testut.— Anatomía humana, T-IV.
12.— Nicolás y Moreaux.— Investigación sobre morfología y función glandular del epitelio de la trompa uterina en los mamíferos.— Archivos de Anatomía Microscópica, 912-913, T-XIV, Pag. 515
13.— Snyder.— Changers in the human oviduct. "Boll of the John's Hopkins", 1923, Pag. 121.— 1924, Pag. 141
14.— Tzank y Charrier.— Trat. de las hemorragias graves en sus distintas formas. "Academie des Sciences".— 20 de enero, 1930.

MENSAJE DE LOS EDITORES

Los Editores de Ginecología y Obstetricia de México, miembros de la Asociación Mexicana de Editores de Revistas Biomédicas, A.C. (AMERBAC), con miras a facilitar el trabajo de los autores de artículos médicos, han decidido publicar en el número de enero los "Requisitos Uniformes para los Manuscritos Enviados a Revistas Biomédicas" (también conocidos como "Normas de Vancouver") en su versión competa, tal y como aparecen en la página de la World Association of Medical Editors (WAME) (www.wame.org). En los meses de febrero y agosto publicaremos la versión adaptada para Ginecología y Obstetricia de México, de la cual derivará el "Instructivo para los autores", mismo que será publicado los demás meses.

Esperamos con ello, contribuir a la búsqueda permanente de la calidad del escrito médico en nuestro país y solicitamos atentamente a los lectores de Ginecología y Obstetricia de México nos envíen sus comentarios.

Dr. Carlos Fernández del Castillo
Dr. Ernesto Castelazo Morales

■ REQUISITOS UNIFORMES PARA LOS MANUSCRITOS ENVIADOS A REVISTAS BIOMÉDICAS

- Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (CIERM)*

Las revistas representadas en el CIERM en 1996 fueron:

- Annals of Internal Medicine; BMJ; Canadian Medical Association Journal; Journal of the American Medical Association; Lancet; Medical Journal of Australia; New England Journal of Medicine; New Zealand Medical Journal; Tidsskrift for Den Norske Laegeforening; Western Journal of Medicine; Index Medicus.

- Introducción
- Cuestiones que se deben considerar antes de presentar un manuscrito
- Publicación redundante o duplicada
- Publicaciones secundarias admisibles
- Protección del derecho de privacidad de los pacientes
- **Requisitos para la presentación de manuscritos**
- Preparación del manuscrito
- Página titular
- Resumen y palabras clave
- Introducción
- Métodos
- Resultados
- Discusión
- Reconocimientos
- Referencias
- Artículos en revistas
- Libros y otras monografías
- Otros trabajos publicados
- Materiales inéditos
- Materiales electrónicos
- Cuadros
- Ilustraciones (grabados)
- Unidades de medida
- Abreviaturas y símbolos
- El envío del manuscrito a la revista
- Resumen de los requisitos técnicos
- **Declaraciones**
- Definición de una revista arbitrada
- Libertad e integridad editoriales
- Conflictos de interés
- Correcciones, retracciones y expresiones de interés acerca de resultados investigativos
- El carácter confidencial
- Revistas médicas y medios populares
- Publicidad
- Suplementos
- El papel de la columna de correspondencia
- Manuscritos discrepantes basados en un mismo estudio
- Políticas editoriales para insertar informaciones de revistas biomédicas en Internet*

■ INTRODUCCIÓN

Un pequeño grupo de editores de revistas médicas generales se reunió informalmente en Vancouver, Columbia Británica (Canadá), en 1978, para establecer las normas para el formato de los manuscritos presentados a sus revistas. El grupo llegó a ser conocido como Grupo de Vancouver. Sus requisitos para la presentación de manuscritos, incluido el formato para las referencias bibliográficas redactado por la Biblioteca Nacional de Medicina, se publicaron por primera vez en 1979. El Grupo de Vancouver creció y evolucionó para convertirse en el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (CIERM), que se reúne anualmente.

De manera gradual, el Comité ha ido ampliando su círculo de atención. El CIERM ha publicado ya cinco ediciones de los "Requisitos uniformes para los manuscritos enviados a revistas biomédicas". Con el paso de los años han surgido algunos aspectos que van más allá de la simple preparación de un manuscrito. Algunas de estas cuestiones son ahora tratadas en los requisitos uniformes. Otras han sido abordadas en documentos separados. Cada documento ha sido publicado en una revista científica.

La quinta edición (1997) es un esfuerzo por reordenar y renovar la redacción de la cuarta, para aumentar la claridad y abordar intereses acerca de los derechos autorales, la privacidad, las descripciones de los métodos y otras materias. El contenido total de los "Requisitos uniformes para los manuscritos enviados a las revistas biomédicas" pueden ser reproducidos con fines educativos -no lucrativos- sin tomar en consideración el copyright. El Comité estimula la distribución de este material. Se ha solicitado a las revistas que están de acuerdo con hacer uso de los requisitos uniformes (que suman más de 500) que citen la edición de 1997 de este documento en sus instrucciones a los autores.

Es importante enfatizar lo que estos requisitos implican y lo que no implican. En primer lugar, los requisitos uniformes son instrucciones a los autores acerca de cómo preparar sus manuscritos, no instrucciones a los editores de cómo publicarlos. (Aunque muchas revistas han extraído elementos de ellos para su estilo editorial.)

En segundo lugar, si los autores preparan sus manuscritos en el estilo especificado por estos requisitos, los editores de las revistas participantes no devolverán los manuscritos para que se introduzcan cambios de estilo editorial antes de considerarlos para su publicación. Durante el proceso de edición, sin embargo, las revistas pudieran modificar los manuscritos aprobados para adaptarlos a los detalles de las normas de su estilo editorial.

En tercer lugar, los autores que envían manuscritos a una revista participante no deben de tratar de prepararlos de acuerdo con el estilo editorial de esa publicación, sino que deben seguir los requisitos uniformes.

Los autores deben seguir, además, las instrucciones a los autores de la revista en cuanto a los temas que son adecuados para esa revista y los tipos de trabajos que deben presentar; por ejemplo, artículos originales o revisiones, o reportes de casos. Además, las instrucciones de la revista probablemente in-

ción). Coloque el número de la página en la esquina derecha superior o inferior de cada una.

Manuscritos en disquetes. En el caso de trabajos que estén próximos a ser aceptados, algunas revistas piden a los autores que entreguen una copia en medios electrónicos (en disquetes). Pueden aceptar una variedad de formatos de procesadores de textos o de códigos ASCII. Al presentar disquetes, los autores deben:

(a) Estar seguros de incluir una copia impresa del artículo del disquete.
(b) Incluir en el disquete sólo la última versión del manuscrito.
(c) Nombrar claramente el archivo.
(d) Rotular el disquete con el formato y el nombre del fichero.
(e) Ofrecer información sobre el hardware y el software utilizados.

Los autores deben consultar las instrucciones a los autores de la revista acerca de los formatos admisibles, formas convencionales de nombrar los archivos, cantidad de copias que se deben presentar y otros detalles.

Página titular

La página titular debe incluir: a) el título del artículo, que debe ser conciso pero informativo; b) el nombre con el cual se conoce a cada autor, con su más alto grado o grados académico(s) y filiación institucional; c) el nombre del o los departamento(s) e institución(es) a los cuales se debe acreditar el trabajo; d) descargos de responsabilidades si los hubiera; e) nombre y dirección del autor responsable de la correspondencia acerca del manuscrito; f) nombre y dirección del autor al cual se le deben solicitar las separatas o una declaración de que las separatas no se pueden solicitar a los autores; g) fuente(s) de apoyo en forma de financiamiento, equipamiento, medicamentos, o todos ellos y h) un breve cabezal, o folio explicativo al pie de la página, de no más de 40 caracteres (incluidos letras y espacios) al pie de la página titular.

Autoría. Todas las personas designadas como autores deben llenar los requisitos de autoría. Cada autor debe haber participado lo suficiente en el trabajo como para asumir responsabilidad pública por su contenido.

El crédito de autoría se debe basar sólo en las contribuciones sustanciales a: a) la concepción y el diseño, o al análisis y a la interpretación de los datos; b) a la redacción del artículo o a su revisión crítica en busca de un contenido intelectual relevante, y c) a la aprobación final de la versión que será publicada. Deben ser cumplidos todos los requisitos a), b) y c). La participación exclusivamente en la adquisición de fondos o la recopilación de datos no justifica una autoría. La supervisión general del grupo de investigaciones no es suficiente para otorgar autoría. Cualquier parte de un artículo que sea crítica para alguna de sus conclusiones principales, debe ser responsabilidad de por lo menos uno de los autores.

Los editores pueden pedir a los autores que describan lo que cada cual aportó. Esta información puede ser publicada.

Con frecuencia, los trabajos en los que participan varios centros se acreditan a un autor corporativo. Todos los miembros del grupo que aparecen acreditados como autores, ya sea en los créditos bajo el título o en una nota al pie de la página, deben cumplir totalmente los criterios de autoría mencionados arriba. Los miembros del grupo que no cumplen estos criterios deben relacionarse, con su autorización, en los reconocimientos o en un apéndice (vea "Reconocimientos").

El orden de aparición de los autores debe ser resultado de una decisión conjunta de los coautores. Como el orden se determina de diversos modos, su significado no puede inferirse con precisión a menos que sea expresado por los autores. Los autores pudieran querer explicar el orden de autoría en una nota al pie de la página. Al decidir el orden, los autores deben tener conciencia de que muchas revistas limitan la cantidad de autores relacionados en la tabla de contenido y que la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos relaciona, en Medline, sólo los primeros 24 autores, más el último.

Resumen y palabras clave

La segunda página debe incluir un resumen (no mayor de 150 palabras en el caso de los resúmenes no estructurados y 250 en los resúmenes estructurados). El resumen debe declarar los propósitos del estudio o investigación, los procedimientos básicos (selección de los sujetos de estudio o animales de laboratorio, métodos de observación y analíticos), hallazgos principales (proporcionando datos específicos y su significación estadística, de ser posible) y las conclusiones principales. Se debe enfatizar los aspectos nuevos e importantes del estudio u observaciones.

Debajo del resumen, los autores deben incluir, e identificar como tales, entre 3 y 10 palabras clave o frases breves que puedan ayudar a los referencistas en la indización cruzada del artículo y que pudieran ser publicadas con el resumen. Deben ser empleados los términos de la lista de los Encabezamientos de Temas Médicos (Medical Subject Headings, MeSH) del Index Medicus. Si no hay aún términos MeSH disponibles para los términos de reciente introducción, se pueden emplear términos actuales.

■ INTRODUCCIÓN

Enuncie el propósito y resuma la exposición razonada del estudio u observación. Incluya sólo las referencias estrictamente pertinentes y no utilice datos o conclusiones del trabajo que se reporta.

■ MÉTODOS

Describa claramente su selección de los sujetos observados o experimentales (pacientes, o animales de laboratorio, incluidos los controles).

Identifique la edad, sexo y otras características importantes de los sujetos. La definición y la relevancia de la raza o características étnicas son ambiguas. Los autores deben ser particularmente cuidadosos con el uso de estas categorías.

Identifique los métodos, equipamiento (incluya el nombre y dirección del fabricante, entre paréntesis) y los procedimientos con detalle suficiente para permitir que otros investigadores puedan reproducir los resultados. De las referencias de los métodos establecidos, incluidos los métodos estadísticos (vea más abajo); incluya las referencias y descripciones breves de aquellos métodos que han sido publicados, pero que no son bien conocidos; describa los métodos nuevos o aquellos que han sido modificados sustancialmente, dé las razones para su empleo, y evalúe sus limitaciones. Identifique con precisión todos los fármacos y sustancias químicas, incluidos el (los) nombre(s) genérico(s), dosificación y métodos de administración.

Los reportes sobre ensayos clínicos al azar deben ofrecer información sobre todos los elementos principales de estudio, incluidos el protocolo de investigación (estudios demográficos, intervenciones o exposiciones, resultados y la exposición razonada del análisis estadístico), la asignación de las intervenciones (método aleatorio, el ocultamiento de la asignación a los grupos de tratamiento) y el método de enmascaramiento (a ciegas).

Los autores que presentan manuscritos de revisiones deben incluir una sección que describa los métodos empleados para localizar, seleccionar, obtener y sintetizar los datos. Estos métodos también deben presentarse de manera abreviada en el resumen.

Ética. Cuando se presenten reportes de experimentos con sujetos humanos, indique si los procedimientos seguidos estuvieron de acuerdo con los estándares éticos del comité responsable de experimentación en humanos (a nivel institucional o regional) y con la Declaración de Helsinki de 1975, revisada en 1983. No emplee los nombres de los pacientes, sus iniciales, números de inscripción hospitalaria y, especialmente, en los materiales ilustrativos. Cuando reporte acerca de experimentos con animales, señale si se siguió algu-

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

Como opción, si una revista tiene paginación continua por volumen (como acostumbran a hacer muchas revistas médicas), se puede omitir el mes y el número de edición. [Nota: Para ser consecuentes, esta opción se emplea en todos los ejemplos de los "Requisitos uniformes...". La BNM no utiliza esta opción.]

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

Más de seis autores:

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) Organización como autor

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

(3) Anónimo

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

(4) Artículo en otro idioma que no sea el inglés

[Nota: La BNM traduce el título al inglés y encierra la traducción entre corchetes, y añade un código abreviado para designar el idioma original.]

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

(5) Volumen con suplemento

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

(6) Número con suplemento

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

(7) Volumen con una parte

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

(8) Número con una parte

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

(9) Número sin volumen

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

(10) Sin número o volumen

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

(11) Con paginación en números romanos

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

(12) Tipo de artículo indicado según corresponda

Enzensberger W, Fischer PA. Metronome in Parkinson's disease [letter]. Lancet 1996; 347: 1337.

Clement J, De Bock R. Hematological complications of hantavîrus nephropathy (HVN) [abstract]. Kidney Int 1992; 42: 1285.

(13) Artículo con una retracción

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) Artículo retractado

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) Artículo con fe de erratas

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

Libros y otras monografías

[Nota: El estilo de Vancouver anterior normaba incorrectamente poner coma en lugar de punto y coma entre la editorial y la fecha.]

(16) Autor(es) individual(es)

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

(17) Editor(es) o compilador(es) como autor(es)

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

(18) Una organización como autor y como editorial

Institute of Medicine (US). Looking at the future of the medicaid program. Washington: The Institute; 1992.

(19) Capítulo de un libro

[Nota: El estilo de Vancouver anterior normaba una coma en lugar de una p antes del número de la página.]

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) Memorias de eventos

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) Trabajos presentados en eventos

Bengtsson S, Solgeim 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) Reporte científico o técnico

Publicado por una agencia financiadora o patrocinadora:

Smith P, Golladay K. Payment for durable medical equipement 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.: HHSIGOEI69200860.

Publicado por una agencia ejecutora:

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) Tesis de grado

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

(24) Patente

Larsen CE, Trip R, Johnson CR, inventors; Novoste Corporation, assignee. Methods for procedures related to the electrophysiology of the heart. US patent 5,559,067. 1995 Jun 25.

sas. Puede resultar útil para el editor que estas ilustraciones vengan acompañadas con dibujos que señalen la zona de la ilustración que se debe reproducir. Algunas revistas sólo publican ilustraciones en colores si el autor corre con los gastos del costo adicional.

Leyendas de los grabados. Mecanografíe e imprima las leyendas a dos espacios y en página aparte, con los números arábigos correspondientes al número de cada ilustración. Cuando se empleen símbolos, flechas, números o letras para identificar partes dentro de la ilustración, identifique y explique cada uno con claridad en la leyenda. Explique las escalas interiores e identifique el método de coloreado usado en las microfotografías.

Unidades de medida

Las medidas de longitud, altura, peso y volumen deben ser expresadas en el sistema métrico decimal (metro, kilogramo o litro) o sus múltiplos decimales.

Las temperaturas se deben expresar en grados Celsius. La presión sanguínea se debe expresar en milímetros de mercurio.

Todas las medidas hematológicas y de química clínica se deben expresar en unidades del sistema métrico decimal, en términos del Sistema Internacional de Unidades (SI). Los editores pudieran solicitar que los autores añadan unidades alternativas o diferentes del SI antes de la publicación.

Abreviaturas y símbolos

Utilice sólo abreviaturas estándar. Evite las abreviaturas en el título y en el resumen. El término completo representado por la abreviatura debe preceder dicha abreviatura la primera vez que aparece en el cuerpo del texto, a menos de que se trate de una unidad estándar de medida.

■ EL ENVÍO DEL MANUSCRITO A LA REVISTA

Envíe la cantidad requerida de copias del manuscrito en un sobre de papel grueso. De ser necesario, envuelva las copias y los grabados en cartón para impedir que las fotografías se doblen. Coloque las fotografías y las transparencias aparte en otro sobre de papel grueso. Los manuscritos deberán ir acompañados de una carta de envío firmada por todos los coautores. La carta debe incluir: a) información acerca de la publicación redundante o duplicada, o la presentación en otra revista de cualquier parte de dicho trabajo, tal como ha sido definido arriba en este mismo documento; b) una declaratoria de cualquier relación financiera o de otro tipo que pudiera llevar a un conflicto de intereses (vea más abajo); c) una declaratoria de que dicho manuscrito ha sido leído y aprobado por todos sus autores, que los requisitos de autoría, tal como se ha expuesto arriba en este mismo documento, se han cumplido y que cada autor considera que dicho manuscrito es representativo de un trabajo honesto, y d) el nombre, dirección y teléfono del autor corresponsal, quien será responsable de comunicarse con los otros autores acerca de las revisiones y la aprobación final de las pruebas de imprenta. La carta deberá dar informes adicionales que pudieran ser útiles para el editor, tales como el tipo de artículo según las características particulares de la revista a que se envía y si el autor (o los autores) está(n) en disposición de asumir los costos por la impresión de las ilustraciones en colores.

El manuscrito deberá ir acompañado de copias de cualquier permiso para reproducir materiales publicados, para utilizar ilustraciones o reportar informaciones sobre personas que puedan ser identificadas o para nombrar personas debido a sus contribuciones.

■ RESUMEN DE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

- Haga todos los manuscritos a doble espacio.
- Comience cada sección o parte en una página aparte.
- Revise el orden: página titular, resumen y palabras clave, cuerpo del texto, reconocimientos, referencias, tablas (cada una en página aparte), leyendas.
- Ilustraciones, impresiones sin montar, que no deben ser mayores de 203 x 254 mm (8 x 10 pulgadas).
- Incluya la autorización para utilizar materiales previamente publicados o para usar ilustraciones que permitan identificar a sujetos humanos.
- Adjunte la cesión de derechos autorales (copyright) y otras formas.
- Entregue la cantidad de copias impresas requeridas.
- Guarde copia de todos los elementos presentados.

■ DECLARACIONES

Definición de una revista arbitrada

Una revista arbitrada es aquella que ha sometido la mayoría de sus artículos publicados a la revisión de expertos que no forman parte del personal de la editorial. La cantidad y tipo de manuscritos enviados para su revisión, la cantidad de árbitros, los procedimientos de arbitraje y el uso que se da a las opiniones de los árbitros pueden variar y, por lo tanto, cada revista deberá anunciar públicamente su política editorial en sus instrucciones a los autores para beneficio de sus lectores y de sus autores potenciales.

Libertad e integridad editoriales

Los propietarios y los editores de las revistas médicas, tienen una tarea común: la publicación de una revista confiable y legible, producida con el debido respeto por los propósitos declarados de la revista y por sus costos. Sin embargo, las funciones de los propietarios y los editores son diferentes. Los propietarios tienen derecho a designar y a despedir a los editores y a tomar decisiones importantes de negocios en las que los editores deberán involucrarse en la máxima extensión posible. Los editores deberán tener la máxima autoridad para determinar el contenido editorial de la revista. Este concepto de libertad editorial debe ser defendido resueltamente por los editores, incluso hasta el punto de poner en peligro su cargo. Para asegurar el ejercicio práctico de esta libertad, el editor deberá tener acceso directo al más alto nivel empresarial y no sólo al gerente administrativo.

Los editores de revistas médicas deben tener un contrato que enuncie con claridad los derechos y los deberes del editor, además de los términos generales de la designación y que defina los mecanismos para resolver cualquier conflicto.

Un consejo editor independiente puede ser útil para ayudar al editor a establecer y mantener una política editorial.

Todos los editores y organizaciones editoriales tienen la obligación de apoyar el principio de la libertad editorial y llamar la atención a la comunidad médica internacional acerca de las violaciones de ese principio.

Conflictos de interés

Hay conflicto de interés en un determinado manuscrito cuando el participante en un arbitraje o en el proceso editorial -autor, árbitro o editor-, tiene vínculos con actividades que pudieran influir su juicio de manera inapropiada aunque de hecho el juicio se vea afectado o no. Las relaciones financieras con una industria (por ejemplo, a través de empleos, consultorías, participación en la propiedad de las acciones, cargos honoríficos, peritajes), ya sea directamente o a través de vínculos familiares inmediatos, se consideran generalmente como los conflictos de interés más importantes. Sin embargo, pueden producirse conflictos por otras causas, tales como las relaciones personales, la rivalidad académica y la pasión intelectual.

La confianza pública en el proceso de arbitraje y la credibilidad de los artículos publicados dependen en parte de cómo se maneje de bien un conflicto de interés durante la redacción, el arbitraje y la toma de decisiones editoriales. Los prejuicios se pueden identificar a menudo y pueden ser eliminados con la

posible. Los investigadores y las instituciones científicas a veces estimulan las noticias sobre las investigaciones en los medios de prensa antes de que una información completa se haga pública en una revista científica especializada, al dar conferencias de prensa o conceder entrevistas.

El público tiene derecho a tener importantes informaciones médicas sin que haya demoras injustificadas y los editores tienen la responsabilidad de desempeñar su papel en este proceso. Los médicos, sin embargo, necesitan disponer de reportes detallados antes de poder aconsejar a sus pacientes sobre las conclusiones de estos reportes. Además, las noticias en los medios de prensa acerca de investigaciones científicas antes de que un trabajo haya sido arbitrado y publicado totalmente, pudiera dar lugar a la difusión de conclusiones imprecisas o prematuras.

Los editores pudieran encontrar útiles las siguientes recomendaciones al buscar el modo de establecer políticas editoriales acerca de estas cuestiones.

(1) Los editores pueden promover la transmisión ordenada al público de información médica de los investigadores, a través de revistas arbitradas. Esto puede lograrse por medio de un acuerdo con los autores de que no harán público su trabajo mientras su manuscrito está siendo considerado para su publicación o está en espera de ser publicado, y mediante un acuerdo con la prensa de que no publicará la noticia antes de que se publique el trabajo en la revista, a cambio de que ésta cooperará con los medios de prensa en la preparación de noticias precisas (ver más abajo).

(2) Hay pocas investigaciones médicas que tengan una tan clara y urgente importancia en sus implicaciones clínicas en la salud pública como para que se publiquen noticias antes de una publicación completa en una revista científica especializada. En tales circunstancias excepcionales, sin embargo, las autoridades competentes responsables de la salud pública deberán tomar la decisión y deberán responsabilizarse con la difusión adelantada de la información a los médicos y a los medios de comunicación. Si el autor y las autoridades competentes desean que se considere un manuscrito por una revista en particular, se deberá consultar con el editor antes de cualquier divulgación pública. Si los editores aceptan la necesidad de una divulgación inmediata, deberán renunciar a su política de limitar la publicidad previa a la publicación del trabajo.

(3) Las políticas diseñadas para limitar la publicidad previa a la publicación no se deberá aplicar a los reportajes en los medios de comunicación sobre las presentaciones en los eventos científicos o a los resúmenes de estos eventos (vea "Publicación redundante o duplicada"). Los investigadores que presentan sus trabajos en un evento científico deben sentirse libres de discutir sus presentaciones con los periodistas, pero se les debe estimular para que no proporcionen más detalles sobre sus estudios que los que fueron discutidos durante su presentación oral.

(4) Cuando un artículo está próximo a ser publicado, los editores pudieran tener interés en ayudar a los medios de comunicación a preparar reportes precisos proporcionándoles notas de prensa, respondiendo cuestionarios, adelantando el envío de ejemplares de la revista o remitiendo los periodistas a los expertos adecuados. Esta asistencia deberá depender de la cooperación de los medios de comunicación en la coordinación de su divulgación de las noticias para que coincidan con la publicación del artículo.

Publicidad

La mayoría de las revistas médicas incluyen publicidad, la cual genera ingresos para sus editores, pero no se deberá permitir que la publicidad influya las decisiones editoriales. Los editores deberán tener toda la responsabilidad en cuanto a la política publicitaria. Los lectores deberán poder distinguir fácilmente entre los anuncios y la materia de contenido editorial. Se debe evitar la yuxtaposición de elementos editoriales y publicitarios sobre los mismos productos o sujetos, y la publicidad no se deberá vender sobre la base de la condición de que aparezca en la misma edición que un determinado artículo.

Una revista no deberá ser dominada por la publicidad, y los editores deberán tener cuidado de publicar anuncios de sólo uno o dos anunciantes, ya que los lectores pudieran percibir que el editor ha sido influido por estos patrocinadores.

Las revistas no deberán publicar anuncios de productos que han demostrado ser seriamente dañinos a la salud; por ejemplo, el tabaco. Los editores deberán asegurarse de que los estándares publicitarios vigentes sean cumplidos y deberán desarrollar sus propios estándares. Finalmente, los editores deberán considerar la publicación de toda crítica a los anuncios.

Suplementos

Los suplementos son colecciones de trabajos que tratan cuestiones o tópicos relacionados entre sí. Se publican como ediciones separadas de la revista o como una segunda parte de una edición ordinaria. Generalmente, los suplementos son financiados por otras instancias que no son el editor de la revista. Los suplementos pueden cumplir objetivos útiles: educar, intercambiar información investigativa, facilitar el acceso a contenidos de enfoque, y mejorar la cooperación entre entidades académicas y corporativas. Debido a las fuentes de financiamiento, los contenidos de los suplementos pueden reflejar parcialidad a la hora de seleccionar los temas y los puntos de vista. Los editores, por lo tanto, deberán considerar los principios siguientes:

(1) El editor de la revista deberá asumir toda la responsabilidad por las políticas, prácticas y contenido de los suplementos. El editor de la revista deberá aprobar la designación de cualquier editor del suplemento y conservar la autoridad para rechazar trabajos.

(2) Las fuentes de financiamiento de la investigación, reuniones y publicación deberán ser enunciadas claramente y ubicadas en un lugar destacado del suplemento, preferiblemente en cada página. Siempre que sea posible, el financiamiento deberá provenir de más de un patrocinador.

(3) La publicidad en los suplementos deberá seguir las mismas políticas editoriales que el resto de la revista.

(4) Los editores deberán permitir que los lectores distingan fácilmente entre las páginas editoriales ordinarias y las páginas correspondientes al suplemento.

(5) No se permitirá la edición por parte de la entidad financiadora.

(6) Los editores de la revista y los editores de los suplementos no deberán aceptar favores personales o compensación excesiva por parte de los patrocinadores del suplemento.

(7) La publicación secundaria en los suplementos se debe identificar con claridad por medio de la cita del trabajo original. Se debe evitar la publicación redundante.

El papel de la columna de correspondencia

Todas las revistas biomédicas deberán tener una sección para publicar comentarios, preguntas o críticas acerca de los artículos que han sido publicados y donde los autores puedan responder. General, aunque no necesariamente, esta sección puede ser una columna dedicada a la correspondencia. La ausencia de este tipo de sección niega a los lectores la posibilidad de dar respuesta a los artículos en la misma revista que publicó el trabajo original.

Manuscritos discrepantes basados en un mismo estudio

Los editores pudieran recibir manuscritos de diferentes autores que presentan interpreta-

cluirán otros requisitos específicos de esa publicación, tales como la cantidad de copias requeridas del manuscrito, los idiomas aceptados, la longitud de los artículos y las abreviaturas aprobadas.

Se espera que las revistas participantes declaren en sus instrucciones a los autores que sus requisitos están en consonancia con los "Requisitos uniformes para los manuscritos enviados a revistas biomédicas" y que citen una versión publicada.

■ CUESTIONES QUE SE DEBEN CONSIDERAR ANTES DE PRESENTAR UN MANUSCRITO

Publicación redundante o duplicada

La publicación redundante o duplicada es la publicación de un trabajo que repite sustancialmente otro ya publicado. Los lectores de publicaciones periódicas de fuentes primarias merecen poder confiar en que lo que están leyendo es original, a menos que aparezca una declaración clara de que el artículo está siendo reeditado por decisión del autor y del editor. Las bases que sustentan esta posición son las leyes internacionales que rigen los derechos de autor (copyright), la conducta ética y el costo real en el empleo de los recursos.

La mayoría de las revistas no desean recibir trabajos acerca de investigaciones que ya han sido reportadas en su mayor parte en un artículo ya publicado o que están incluidas en otro trabajo que ha sido presentado o aceptado para ser publicado en otra publicación, ya sea impreso o circulado por medios electrónicos. Esta política no impide que una revista tome en cuenta un trabajo que ha sido rechazado por otra publicación o un reporte completo que siga a continuación de la edición de un reporte preliminar como, por ejemplo, un resumen o un cartel expuesto para un grupo de colegas durante una reunión de carácter profesional. Ni tampoco evita que las revistas tomen en cuenta un trabajo que haya sido presentado en un evento científico, pero que no haya sido publicado en su totalidad o que esté siendo considerado para su publicación en las memorias o en un formato similar. Los reportes o notas de prensa acerca de eventos programados no serán considerados generalmente como violaciones de esta regla, pero esos reportes no deben ampliarse con datos adicionales o con copias de las tablas o de las ilustraciones.

Al presentar un trabajo, un autor debe hacer siempre una declaración completa al editor acerca de todas las presentaciones y reportes previos que pudieran considerarse como publicaciones redundantes o duplicadas del mismo trabajo o de uno muy parecido. El autor debe alertar al editor si el trabajo incluye sujetos sobre los cuales se haya publicado previamente un reporte. Cualquier trabajo así deberá ser mencionado e incluido en las referencias del nuevo trabajo. Se debe incluir una copia de esos materiales con el trabajo presentado para ayudar al editor a decidir cómo tratar el asunto.

Si se intenta una publicación redundante o duplicada o si se produce sin que medie este tipo de notificación, los autores deberán esperar que se tomen medidas editoriales. Por lo menos, se debe esperar el rechazo inmediato del manuscrito presentado. Si el editor no estuvo consciente de las violaciones y el artículo ya ha sido publicado, entonces es probable que sea publicado un aviso de trabajo redundante o duplicado con o sin la explicación o aprobación del autor.

Las declaraciones a la prensa, generalmente a los medios públicos, acerca de la información científica descrita en un trabajo que ya ha sido aceptado, pero que aún no ha sido publicado, viola la política editorial de muchas revistas. En unos pocos casos y sólo mediante un acuerdo con el editor, puede ser aceptable la entrega preliminar de los datos; por ejemplo, si hubiera una emergencia pública de carácter sanitario.

Publicaciones secundarias admisibles

La publicación secundaria en el mismo u otro idioma, especialmente en otro país, es admisible, y puede resultar beneficiosa, siempre que se cumplan todas las condiciones siguientes:

(1) Los autores han obtenido la aprobación de los editores de ambas revistas. El editor interesado en la publicación secundaria deberá tener una fotocopia, reimpresión o manuscrito de la versión primaria.
(2) Se respeta la prioridad de la publicación primaria con un intervalo de por lo menos una semana (a menos que se haya negociado de otra manera por ambos editores).
(3) El trabajo de la publicación secundaria está destinado a un grupo diferente de lectores. Una versión resumida pudiera ser suficiente.
(4) La versión secundaria refleja fielmente los datos y la interpretación de la primera versión.
(5) Una nota al pie de la primera página de la versión secundaria informa a los lectores, colegas y agencias de documentación que el trabajo ha sido publicado en su totalidad o en parte, y declara cuál es la fuente primaria. Una nota al pie adecuada pudiera decir: "Este artículo se basa en un estudio reportado por primera vez en [título de la revista con la referencia completa.]. La autorización para ese tipo de publicación secundaria debe ser gratuita.

Protección del derecho de privacidad de los pacientes

Los pacientes tienen derecho a una privacidad que no debe infringirse sin obtener su consentimiento una vez informados. La información identificativa no se debe publicar por medio de descripciones escritas, fotografías, y genealogías, a menos que la información resulte esencial para los fines científicos y el paciente (o sus padres o tutores) una vez informado, haya dado por escrito su consentimiento para la publicación. El consentimiento del paciente para estos fines, una vez informado, requiere que el manuscrito que va a ser publicado le sea mostrado.

Se deben omitir los detalles identificativos si no son esenciales, pero los datos de los pacientes no se deben alterar o falsificar en un intento por lograr el anonimato. El total anonimato es difícil de alcanzar y si existe alguna duda el consentimiento del paciente previamente informado debe ser obtenido de él. Por ejemplo, enmascarar la región de los ojos en las fotografías de los pacientes es un medio inadecuado para proteger el anonimato.

Los requisitos para el consentimiento de los pacientes previamente informados deben ser incluidos en las instrucciones a los autores de la revista. Cuando se ha obtenido el consentimiento de los pacientes previamente informados, se debe indicar dicho consentimiento en el artículo publicado.

■ REQUISITOS PARA LA PRESENTACIÓN DE MANUSCRITOS

Preparación del manuscrito

El texto de los artículos sobre observaciones de experimentación se divide habitualmente (aunque no necesariamente) en secciones con los titulares siguientes: Introducción, Métodos, Resultados y Discusión. Los artículos largos pudieran necesitar subtítulos dentro de las secciones (especialmente en las secciones "Resultados" y "Discusión") para aclarar sus contenidos. Es probable que otros tipos de artículo, tales como los reportes de caso, revisiones y editoriales, requieran de otros formatos. Los autores deberán consultar las revistas para más orientación.

Mecanografíe e imprima el manuscrito en papel bond blanco de 216 x 279 mm (81/2 x 11 pulgadas), o ISO A4 (212 x 297 mm), con márgenes de al menos 25 mm (1 pulgada). Mecanografíe e imprima por una sola cara del papel. Use siempre el doble espaciado, incluida la primera página, en el resumen, el cuerpo del texto, los reconocimientos, las referencias, las tablas individuales y las leyendas.

Numere las páginas consecutivamente a partir de la página titular (página de presenta-

na guía de la institución o del consejo nacional de investigaciones, o alguna legislación nacional, sobre el cuidado o empleo de animales de laboratorio.

Estadísticas. Describa los métodos estadísticos con suficiente detalle como para permitir que un lector documentado con acceso a los datos originales, pueda comprobar los resultados obtenidos. Cuando sea posible, cuantifique los hallazgos y preséntelos con los indicadores adecuados de medición de error o inseguridad (tal como los intervalos de confianza). Evite confiar exclusivamente en las pruebas de hipótesis estadísticas, tales como el empleo de valores de p, que no ofrecen información cuantitativa de importancia. Someta a discusión la elegibilidad de los sujetos de experimentación. Dé detalles sobre la aleatorización. Describa los métodos para, y los éxitos del, enmascaramiento a ciegas de cualquier observación. Reporte las complicaciones del tratamiento. Dé la cantidad de observaciones. Reporte las pérdidas en las observaciones (como los casos de pacientes que causan baja en un ensayo clínico). Las referencias sobre el diseño del estudio y los métodos estadísticos deben ser, siempre que sea posible, de fuentes que sean obras estándar (con las páginas incluidas) y no de otros trabajos donde se hayan reportado originalmente los diseños de investigación o los métodos. Especifique cualquier uso general de programas computadorizados.

Incluya una descripción general de las metodologías en la sección "Métodos". Cuando se resuman los datos en la sección "Resultados", especifique los métodos estadísticos utilizados para analizarlos. Limite los cuadros e ilustraciones a los necesarios para explicar los argumentos del trabajo y para evaluar su fundamentación. Utilice gráficos como sustitutos de los cuadros con muchas entradas. No duplique datos en gráficos y cuadros. Evite el empleo no técnico de términos técnicos en las estadísticas, tales como: al azar (que implica el empleo de un procedimiento aleatorio), normal, significativo, correlaciones y muestra. Defina los términos estadísticos, las abreviaturas y la mayoría de los símbolos.

■ RESULTADOS

Presente sus resultados en una secuencia lógica en el cuerpo del texto, los cuadros y las ilustraciones. No repita en el cuerpo del texto todos los datos incluidos en los cuadros o en las ilustraciones. Enfatice o resuma cualquier observación importante.

■ DISCUSIÓN

Haga énfasis en los aspectos nuevos o importantes del estudio y en las conclusiones que se derivan de él. No repita datos en detalle u otro material presentado en la introducción o en la sección "Resultados". Incluya, en la sección "Discusión", las implicaciones de los hallazgos y sus limitaciones, incluidas las implicaciones para futuras investigaciones. Relacione las observaciones con otros estudios relevantes.

Vincule las conclusiones con los objetivos del estudio, pero evite planteamientos injustificados y conclusiones que no estén totalmente fundamentadas por los datos. Los autores deben evitar, en particular, hacer planteamientos sobre beneficios económicos y costos, a menos que su manuscrito incluya datos o análisis económicos. Evite reclamar precedencia o hacer alusión a trabajos inconclusos. Mencione hipótesis nuevas cuando sea necesario, pero califíquelas como tales con claridad. Cuando sea adecuado, se pueden incluir recomendaciones.

■ RECONOCIMIENTOS

En un lugar adecuado del artículo (nota al pie de la página titular o en un apéndice del cuerpo del texto; vea los requisitos de la revista), se debe especificar con uno o más enunciados: a) aquellas contribuciones que requieran un reconocimiento, pero que no justifiquen la autoría, como, por ejemplo, el apoyo general brindado por un jefe de departamento; b) el reconocimiento por las asistencias técnicas; c) los reconocimientos por el apoyo material y financiero, que deben especificar la naturaleza del apoyo, y d) las relaciones que puedan plantear un conflicto de intereses (vea "Conflicto de intereses").

Aquellas personas que han contribuido intelectualmente al trabajo, pero cuyos aportes no justifican la autoría, pueden aparecer mencionadas y sus funciones o contribuciones aparecer descritas como, por ejemplo, la asesoría científica, la revisión crítica de un proyecto de estudio, la recopilación de datos o la participación en un ensayo clínico. Estas personas deben dar su consentimiento para ser mencionadas. Los autores son los responsables de obtener autorización por escrito de las personas reconocidas nominalmente, pues los lectores pueden inferir que estas suscriben los datos y las conclusiones.

La asistencia técnica debe ser reconocida en un párrafo aparte de los reconocimientos a otro tipo de contribución.

■ REFERENCIAS

Las referencias se deben numerar consecutivamente en el mismo orden en que se mencionan dentro del cuerpo del texto. Identifique las referencias dentro del cuerpo del texto, los cuadros y las leyendas, con llamadas con números arábigos entre paréntesis. Las referencias citadas sólo en los cuadros o en las leyendas, deben ser numeradas de acuerdo con la secuencia establecida por la primera llamada dentro del texto de cada cuadro o grabado particular.

Utilice el estilo editorial de los ejemplos que siguen más abajo, que están basados en los formatos empleados por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos en el *Index Medicus*. Los nombres de las revistas se deben abreviar de acuerdo con el estilo editorial utilizado en el *Index Medicus*. Consulte la *List of Journals Indexed in Index Medicus* (Lista de revistas indizadas en Index Medicus), que se publica anualmente como separata de dicha revista de la Biblioteca o en forma de lista en la edición de cada enero del *Index*. Esta lista también se puede obtener a través del espacio insertado de la red de la Biblioteca (http://www.nlm.nih.gov).

Evite utilizar resúmenes como fuentes de referencia. Las referencias a trabajos aceptados, pero aún inéditos, se deben designar como "en imprenta" *(in press)* o "de próxima aparición" *(forthcoming)*. Los autores deberían obtener autorización escrita para citar dichos trabajos, así como una comprobación de que realmente han sido aceptados para su publicación. La información extraída de los manuscritos sometidos a arbitraje, pero aún no aceptados, debe ser citada en el texto como observaciones inéditas con la autorización escrita de la fuente.

Evite citar una comunicación personal a menos que brinde una información esencial que no esté disponible en una fuente pública. En tal caso, el nombre de la persona y la fecha de la comunicación deben ser acreditadas entre paréntesis en el cuerpo del texto. En el caso de los artículos científicos, los autores deben obtener autorización escrita, y la confirmación de la precisión de los datos, de la persona que ha sido la fuente de la comunicación personal.

Las referencias deben ser cotejadas por el (o los) autor(es) con las fuentes originales. El estilo de presentación de los requisitos uniformes (estilo de Vancouver) se basa, en su mayor parte, en un estilo estándar de la American National Standards Institution, que ha sido adaptado por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (BNM) para sus bases de datos. Se añaden notas aclaratorias en aquellos casos en que el estilo de Vancouver difiere del estilo empleado en la actualidad por la BNM.

Artículos en revistas

(1) Artículo estándar de revista

Relacione los seis primeros autores, seguidos por et al. [Nota: la BNM relaciona actualmente hasta 26 autores. Si hay más de 26, la BNM relaciona los 25 primeros, después el último y, finalmente, et al.]

Otros trabajos publicados

(25) Artículo de prensa
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) Material audiovisual
HIV+/AIDS: the facts and the future [videocassette]. St. Louis (MO): Mosby-Year Book; 1995.

(27) Documentos jurídicos

Legislaciones:
Preventive Health Ammendments of 1993, Pub. L. No. 103-183, 107 Stat. 2226 (Dec. 14, 1993).

Proyectos de ley:
Medical Records Confidentiality Act of 1995, S. 1360, 10th Cong.,1st Sess. (1995).
Códigos legales federales:
Informed Consent, 42 C.F.R. Sect. 441.257 (1995).

Audiencias legislativas:
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) Mapas
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) Libros de la Biblia
The Holy Bible. King James version. Grand Rapids (MI): Zondervan Publishing House; 1995. Ruth 3:1-18.

(30) Diccionarios y obras de referencia similares
Stedman's medical dictionary. 26th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995. Apraxia; p. 119-20.

(31) Materiales clásicos
The Winter's Tale: act 5, scene 1, lines 13-16. The complete works of William Shakespeare. London: Rex; 1973.

Materiales inéditos

(32) En imprenta (in press)
[Nota: La BNM prefiere emplear "de próxima aparición" (forthcoming) porque no todas las entradas de las referencias serán impresas.]
Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. N Engl J Med. In press 1996.

Materiales electrónicos

(33) Artículo de revista en formato electrónico
Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis [serial online] 1995 Jan-Ma [cited 1996 Jun 5];1(1):[24 screens]. Available from: URL: http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm

(34) Monografía en formato electrónico
CD1, 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) Archivo de ordenador
Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [computer program]. Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.

Cuadros
Mecanografíe e imprima cada cuadro a dos espacios en hojas aparte. No presente los cuadros en papel fotográfico. Numere los cuadros consecutivamente por el orden de aparición de las menciones en el cuerpo del texto y dele un breve título a cada uno. Encabece cada columna con un texto breve o abreviado. Ubique todo el material explicativo en notas al pie del cuadro y no en su cabeza. Explique en las notas al pie del cuadro todas las abreviaturas no estandarizadas que se empleen en cada cuadro. Utilice los símbolos siguientes, y en este mismo orden, como llamadas para las notas al pie del cuadro: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡, etc.

- Identifique las variables de mediciones estadísticas, tales como la desviación estándar o el error estándar de la media.
- No utilice líneas horizontales o verticales dentro del cuadro.
- Asegúrese de que cada cuadro ha sido mencionado en el texto.
- Si se utilizan datos de otra fuente publicada o inédita, pida autorización y exprese totalmente su reconocimiento.
- El uso excesivo de cuadros con respecto a la longitud del cuerpo del texto puede plantear dificultades en el diseño interior de las páginas. Revise ejemplares de la revista a la cual presentará su trabajo para calcular cuántos cuadros se pueden incluir por cada 1 000 palabras en el cuerpo del texto.

El editor, al aceptar el trabajo, pudiera recomendar la preparación de cuadros adicionales que contengan datos importantes de apoyo, pero que son demasiado extensos para ser publicados, para que sean introducidos en un servicio de documentación, tal como el National Auxiliary Publications Service, de los Estados Unidos, o puestos al alcance del público por los propios autores. En tales casos, se añadirá una información al respecto en el cuerpo del texto del trabajo. Presente esos cuadros a consideración del editor junto con su trabajo.

Ilustraciones (grabados)
Presente un juego completo con la cantidad de grabados requeridos. Los grabados deben ser ilustrados o fotografiados profesionalmente. No se aceptan rotulaciones a mano alzada o textos mecanografiados. En sustitución de dibujos originales, placas de rayos X y otros materiales, remita impresiones fotográficas nítidas, esmaltadas, en blanco y negro, generalmente de 127 x 173 mm (5 x 7 pulgadas), pero no mayores de 203 x 254 mm (8 x 10 pulgadas). Las letras, los números y los símbolos deben ser claros y parejos en todo el material y de tamaño suficiente como para ser legibles después de su reducción con fines de impresión gráfica. Los titulares y las explicaciones detalladas en las ilustraciones forman parte de las leyendas y no de las ilustraciones mismas. Cada grabado deberá llevar pegada una etiqueta al dorso que indique el número de la ilustración, el nombre del autor y cuál es la parte superior de la ilustración. No escriba el dorso de los grabados. No los ralle ni los dañe con el empleo de presillas para papeles. No doble los grabados ni los monte sobre cartulina.

Las microfotografías deben tener marcadores internos de su escala. Los símbolos, flechas o letras empleados en las microfotografías, deben contrastar con el fondo.

Si se usan fotografías de personas, los sujetos no deben ser identificables o sus fotos deben ir acompañadas de una autorización escrita que permita el empleo de las fotografías (ver "Protección del derecho de privacidad de los pacientes").

Los grabados se deben numerar consecutivamente de acuerdo con el orden de aparición de sus menciones en el cuerpo del texto. Si un grabado ha sido publicado ya, se debe acreditar la fuente original y presentar una autorización escrita del que posea el derecho (copyright), para reproducir el material. Se requiere esa autorización, independientemente del autor o del editor, excepto en los casos de documentos del dominio público.

En cuanto a las ilustraciones en colores, asegúrese de si la revista solicita negativos, transparencias positivas o fotografías impre-

atención cuidadosa a los métodos científicos y a las conclusiones de los trabajos. Las relaciones financieras y sus efectos son más difíciles de detectar que otros conflictos de interés. Los participantes en los arbitrajes y en la edición debieran declarar sus conflictos de interés y esa información debe estar disponible para que otros puedan juzgar sus efectos por sí mismos. Como los lectores pudieran ser menos capaces de detectar parcialidad en los artículos arbitrados y en los editoriales que en los reportes de investigaciones originales, algunas revistas no aceptan arbitrajes y editoriales de autores con conflictos de interés.

Los autores. Cuando los autores presentan un manuscrito, sea artículo o carta, tienen la responsabilidad de reconocer y revelar cualquier conflicto de interés financiero o de otro tipo que pudiera prejuiciar su trabajo. Deberán reconocer en su manuscrito todo apoyo financiero a su trabajo y cualquier otra relación financiera o personal con su trabajo.

Los árbitros. Los árbitros externos deben revelar a los editores cualquier conflicto de interés que pudiese prejuiciar sus opiniones sobre un manuscrito y deben descalificarse a sí mismos del arbitraje de cualquier manuscrito específico, si lo consideran oportuno. Los editores deben estar conscientes de cualquier conflicto de interés de sus árbitros para poder interpretar los arbitrajes y juzgar por sí mismos si los árbitros deben ser descalificados. Los árbitros no usarán el conocimiento de los trabajos arbitrados para favorecer sus propios intereses antes de que los artículos sean publicados.

Los editores y el personal editorial. Los editores que toman la decisión final acerca de la publicación de un manuscrito no deberán tener ningún tipo de relación financiera personal en ninguna de las cuestiones que deberán enjuiciar. Los otros miembros del equipo editorial, si participan de las decisiones editoriales, deberán presentar a los editores una descripción actualizada de sus intereses financieros (en tanto estos pueden afectar sus juicios editoriales) y descalificarse a sí mismos de cualquier decisión en que pudieran tener un conflicto de interés. Los artículos y cartas publicados deberán incluir una descripción de todo apoyo financiero y cualquier conflicto de interés que, según el juicio del editor, debiera ser del conocimiento de los lectores. El personal editor no deberá utilizar en su propio beneficio las informaciones obtenidas durante su trabajo con los manuscritos.

Correcciones, retracciones y expresiones de interés acerca de resultados investigativos

Los editores deberán presuponer desde el inicio que los autores están reportando trabajos basados en observaciones honestas. Sin embargo, pueden surgir dos tipos de dificultad.

En primer término, pueden observarse errores en trabajos ya publicados que requieren la publicación de una corrección o fe de erratas sobre una parte del trabajo. Es concebible que un error pueda ser tan grave como para viciar todo el trabajo, pero esto es poco probable y deberá ser manejado por los editores y los autores sobre bases individuales. Ese tipo de error no debe confundirse con las imprecisiones reveladas por el surgimiento de nuevas informaciones científicas durante el curso normal de una investigación. Este último caso no requiere de una corrección o de retirar el trabajo.

El segundo tipo de dificultad es el fraude científico. Cuando surgen dudas sustanciales sobre la honestidad de un trabajo, ya sea presentado o ya publicado, es responsabilidad del editor asegurar que la cuestión sea adecuadamente atendida (incluida la posible consulta con los autores). Sin embargo, no es tarea de los editores llevar a cabo una investigación a fondo o tomar una decisión. Esa responsabilidad compete a la institución donde se realizó el trabajo o a la agencia que proporcionó los fondos. El editor deberá ser informado de inmediato sobre la decisión final. Y, si se ha publicado un trabajo fraudulento, la revista deberá publicar una retracción. Si este método de investigación no resulta en una conclusión satisfactoria, el editor podrá optar por publicar una expresión de interés, con una explicación.

La retracción o la expresión de interés, así denominada, deberá aparecer en una página numerada y en una sección prominente de la revista, deberá estar incluida en la tabla de contenido e incluir el título original del artículo en su titular. No deberá ser simplemente una carta al editor. Sería ideal que el primer autor de la retracción sea el mismo primer autor del artículo, aunque en ciertas circunstancias el editor podrá aceptar una retracción de otras partes responsables. El texto de la retracción deberá explicar por qué el artículo es objeto de tal retracción e incluirá una referencia bibliográfica a él.

No se puede asumir la validación del trabajo previo de un autor de un trabajo fraudulento. Los editores pueden pedir que la institución de dicho autor le garantice la validez de otros trabajos publicados anteriormente en su revista o que se retracte. Si esto no se realiza, los editores pueden optar por publicar un anuncio de que la validez de los trabajos previamente publicados no está garantizada.

■ EL CARÁCTER CONFIDENCIAL

Los manuscritos deberán ser arbitrados con el debido respeto por el carácter confidencial del trabajo de los autores. Al someter sus manuscritos a arbitraje, los autores confían a los editores los resultados de su trabajo científico y su esfuerzo creativo, sobre los cuales pudiera depender su reputación y su carrera profesional. Los derechos de un autor pudieran ser violados con la revelación de los detalles confidenciales del arbitraje de sus manuscritos. Los árbitros también tienen derecho al carácter confidencial de su trabajo, que debe ser respetado por el editor. El carácter confidencial pudiera tener que ser violado si se alega fraude o deshonestidad, pero de otro modo deberá ser respetado.

Los editores no deberán revelar información acerca de los manuscritos (incluidos su recepción, su contenido, su estado durante el proceso de revisión, los juicios críticos de los árbitros o su destino final) a ninguna persona que no sean los propios autores o los árbitros.

Los editores deberán aclarar a sus árbitros que los manuscritos enviados a arbitraje son una información privilegiada y que son propiedad personal de los autores. Por lo tanto, los árbitros y los miembros del equipo editorial deben respetar los derechos del autor al no discutir públicamente el trabajo de los autores y al no apropiarse de sus ideas antes de que el manuscrito haya sido publicado. A los árbitros no se les permitirá sacar copia de los manuscritos para sus propios archivos y se les prohibirá compartir con otros el manuscrito, excepto con la autorización del editor. Los editores no deberán conservar copias de los manuscritos rechazados.

Hay opiniones diferentes acerca de si los árbitros deben permanecer en el anonimato o no. Algunos editores requieren que los árbitros firmen los comentarios que se devuelven a los autores, pero la mayoría o bien solicitan que los comentarios de los árbitros no aparezcan firmados o lo dejan al criterio del árbitro. Cuando los comentarios no se firman, la identidad del árbitro no deberá ser revelada ni al autor ni a ninguna otra persona.

Algunas revistas publican los comentarios de los árbitros junto con el manuscrito. No se deberá adoptar este tipo de procedimiento sin el consentimiento de los autores y de los árbitros. Sin embargo, los comentarios de los árbitros sí pueden ser enviados a otros árbitros del mismo manuscrito y los árbitros pudieran ser informados de esta decisión del editor.

Revistas médicas y medios populares

El interés del público en las noticias sobre las investigaciones médicas ha llevado a los medios de prensa a competir enérgicamente para obtener información acerca de la investigación científica tan pronto como les sea

ciones discrepantes de un mismo estudio. Tendrán entonces que decidir si se van a arbitrar los manuscritos discrepantes que les han sido sometidos más o menos simultáneamente por diferentes grupos de autores, o se les pudiera solicitar la consideración de uno de esos manuscritos mientras otro manuscrito discrepante ha sido o será presentado a otra revista. Dejando a un lado la cuestión pendiente por resolver de la propiedad de los datos, lo que aquí se discute es lo que deben hacer los editores cuando se enfrentan con una presentación de manuscritos discrepantes basados en el mismo estudio.

Se consideran dos tipos de presentaciones múltiples de manuscritos: las presentaciones de colaboradores que están en desacuerdo con el análisis y la interpretación de su estudio, y las presentaciones de colaboradores que están en desacuerdo acerca de cuáles son los hechos y qué datos se deben reportar. Las observaciones generales que siguen a continuación, pudieran ayudar a los editores u otros que tengan que afrontar este problema.

Diferencias en los análisis o la interpretación. Normalmente, las revistas no desearían publicar artículos separados de miembros discrepantes de un equipo de investigaciones que han hecho análisis e interpretaciones de los datos contrapuestos y no se debe estimular la presentación de tales manuscritos. Si los colaboradores no pueden resolver sus diferencias de interpretación antes de presentar un manuscrito, deberán considerar la presentación de un manuscrito que incluya las múltiples interpretaciones y llamar la atención acerca de su discrepancia al editor para que los árbitros puedan concentrarse en el problema. Una de las funciones de importancia del arbitraje es la evaluación del análisis de los autores y su interpretación, y sugerir los cambios adecuados en las conclusiones antes de que sean publicadas. Como alternativa, después que la versión discrepante ha sido publicada, los editores querrían considerar una carta al editor o un segundo manuscrito de los autores discrepantes. Las presentaciones múltiples le plantean a los editores un dilema. La publicación de manuscritos discrepantes para ventilar los desacuerdos autorales pudieran malgastar espacio en la revista y confundir a los lectores. Por otra parte, si los editores publican conscientemente un manuscrito redactado solamente por algunos miembros de un equipo de colaboradores, estarían negándole al resto del equipo sus derechos legítimos de coautoría.

Diferencias en los métodos reportados o en los resultados. Los investigadores difieren a veces en sus opiniones acerca de lo que fue realmente hecho u observado y cuáles son los datos que se deben reportar. No se debe esperar que el arbitraje de las revistas resuelva estos problemas. Los editores deberán rechazar ulteriores consideraciones de tales presentaciones múltiples hasta que el problema sea resuelto. Es más, si hubiese alegatos de deshonestidad o fraude, los editores deberían informar a las autoridades competentes.

Los casos descritos arriba deben diferenciarse de los casos en que autores independientes, no colaboradores, presentan manuscritos diferentes por separado, basados en distintos análisis de datos que están disponibles públicamente. En estas circunstancias, pudiera justificarse considerar editorialmente la presentación múltiple, y pudiera hasta haber una buena razón para publicar más de un manuscrito porque los análisis con enfoques analíticos diferentes pudieran complementarse y ser igualmente válidos.

Revistas de todo el mundo han publicado los "Requisitos uniformes para los manuscritos enviados a revistas biomédicas" y las declaraciones adjuntas (y varios espacios insertados en red incluyen el documento). Para citar la versión más reciente de los requisitos uniformes, asegúrese que cita una versión publicada en, o después del 1 de enero de 1997.

■ POLÍTICAS EDITORIALES PARA INSERTAR INFORMACIONES DE REVISTAS BIOMÉDICAS EN INTERNET*

Publicar electrónicamente (incluido el sistema Internet) también es publicar. Los autores y editores de revistas biomédicas que insertan información médica en Internet vinculada con estas publicaciones, deben cumplir las políticas establecidas por el Comité Internacional de Editores de Revistas Biomédicas[2] en "Requisitos uniformes para los autores que presentan artículos a revistas biomédicas" y otras comunicaciones relacionadas con ella.

La naturaleza de Internet requiere algunas consideraciones especiales dentro de estas políticas ya aceptadas y bien establecidas.

Como mínimo, los espacios insertados deberán indicar los nombres de los editores, autores y colaboradores, así como sus filiaciones; los créditos pertinentes, los conflictos de interés correspondientes; la documentación y atribución de referencias y fuentes de todo el contenido; la información sobre el derecho autoral (copyright); la declaración de la propiedad del espacio insertado y la declaración de patrocinadores, publicidad y financiamiento comercial.

El enlace de un espacio insertado de Internet de salud o médico con otro, pudiera percibirse como una recomendación de la calidad del segundo. Las revistas, por lo tanto, deberán ser cautelosas al establecer enlaces con otros espacios insertados. Se debe indicar claramente si los enlaces con otros espacios insertados se insertan como resultado de consideraciones de tipo financiero.

Se deben señalar todas las fechas de inserción del contenido y de su actualización. En el diseño electrónico, como en las impresiones, los mensajes publicitarios y promocionales no se deberán yuxtaponer con el contenido propiamente editorial.

Todo contenido de carácter comercial deberá identificarse claramente como tal.

Este documento no está amparado por copyright. Puede reproducirse y distribuirse sin costo alguno con fines no lucrativos.

***Adoptado como política el 7 de mayo de 1997.**

Los miembros del Comité Internacional de Editores de Revistas Biomédicas son: Frank Davidson, *Annals of Internal Medicine*; Richard Smith, *BMJ*; John Hoey, *Canadian Medical Association Journal*; George Lundberg, JAMA; Richard Horton, *Lancet*; Martin VanDer Weyden, *Medical Journal of Australia*; Robert Utiger, *New England Journal of Medicine*; Magne Nylenna, *Tidsskrift for Den Norske Laegeforening*; Lois Ann Colaianni, US National Library of Medicine; Linda Hawes Clever, *Western Journal of Medicine*; and Patricia Woolf, Princeton University. ■