

Gaceta Médica de Bilbao

REVISTA TRIMESTRAL • FUNDADA EN 1894
DECANA DE LAS REVISTAS MEDICAS DE ESPAÑA

PATROCINADA POR EL DEPARTAMENTO DE SANIDAD
DEL GOBIERNO VASCO

Volumen 98/Enero-Marzo 2001/Nº 1

EDITORIALES

- 1 **Requisitos uniformes de los manuscritos enviados a revistas biomédicas 2000.**
ICMJE (Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas).
- 8 **Revisores años 1999-2001.**
Academia de Ciencias Médicas de Bilbao.
- 9 **Cáncer de mama. Final.**
J. Ocharan-Corcuera.

ARTICULOS ESPECIALES

- 10 **Manifestaciones clínicas de las complicaciones emocionales del cáncer de mama y su tratamiento.**
I. Amayra, A. Etxeberria, M. Valdosedá.
- 16 **Tratamientos futuros del cáncer de mama.**
J.R. Barceló, A. Muñoz, J.M. Mañé, G. López.

REVISION

- 21 **p53, un gen supresor tumoral.**
M. López, M. Anzola, N. Cuevas-Salazar, J.M. Aguirre, M. Martínez.

CRITICA DE LIBRO

- 28 **Tratado de farmacoterapia en Urología.**
J. Ocharan-Corcuera.



GACETA MÉDICA DE BILBAO

REVISTA OFICIAL DE LA ACADEMIA DE CIENCIAS MEDICAS DE BILBAO

Volumen 98

Enero-Marzo 2001

Nº 1

Director:

Dr. Alfredo García-Alfageme

Jefe de Redacción:

Dr. Julen Ocharan Corcuera

Secretaría de Redacción:

Dra. M.^a Teresa Bahillo del Río

Consejo de Redacción:

Dr. Luis Alciturri Imaz
Dr. Guillermo Barreiro García
Dr. Gorka Barrenechea Ziarrusta
Dr. S. Eguiraun Elguezabal
Dr. L. Estrade Arluzea
Dr. Javier Gainza de los Ríos
Dr. Isidoro García Sánchez
Dr. J.C. Gómez Esteban
Dr. Alfonso Gutiérrez Macías
Prof. Dra. Carmen de la Hoz
Dr. Arsenio Martínez Alvarez
Dr. J. Ortiz de Urbina López
Dr. Iñaki Riaño Urieta
Dr. Alfredo Rodríguez-Antigüedad
Dr. Juan Carlos Sanz Prieto
Dr. Fernando Uresandi Romero
Dr. A. Valdivieso López
Dr. Javier Zumalde Otegui

JUNTA DIRECTIVA (2001-2003):

Presidente:

Dr. Alfredo García-Alfageme

Vicepresidentes:

Dr. Guillermo López Vivanco
Dr. Javier Sáenz de Buruaga Renobales
Dr. Federico Simón Salazar
Dr. Jon Tellería Elorza

Secretario General:

Dr. Juan Ignacio Goiria Ormazabal

Secretario de actas:

Dr. Lorenzo Rodríguez González

Bibliotecaria:

Dra. Isabel Forcadas Berdusan

Tesorero:

Prof. Dr. Juan José Goiriena de Gandarias

Vocales:

Dr. José M.^a Aguirre Salcedo
Dr. Ricardo Franco Vicario
Dr. Adolfo Momoitio Bárcena
Dr. Rafael Olalde Quintana
Dr. Roberto San Sebastián Chueca
Dr. Jesús Miguel Unda Urzaiz

Envío de manuscritos, correspondencia y publicidad:

GACETA MEDICA DE BILBAO

Jefe de Redacción

Academia de Ciencias Médicas de Bilbao

Lersundi 9 - 5.^a - 48009 BILBAO.

Teléfono 94 423 37 68

Fax 94 423 01 11

Preimpresión: BILTEX

Depósito legal BI 52-1958 – ISSN 0304-4858

FUNDADA EN 1894

TIRADA TRIMESTRAL: 5.000 EJEMPLARES

Tarifa de Suscripción:

Académicos: 6.000 ptas.

Bibliotecas catalogadas: Gratuita.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad
como Soporte Válido. Ref. S.V.R. Nº 35

© Copyright 2000 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao.
Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética ni registro por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

De acuerdo con lo contemplado en la Ley 15/1999, de 13 de diciembre, le informamos que sus datos personales forman parte del fichero automatizado de Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Ud. tiene la posibilidad de ejercer los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición, en los términos establecidos en la legislación vigente, dirigiendo su solicitud por escrito a nuestra gestión de bases de datos.

Gaceta Médica de Bilbao se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la medicina.

Esta publicación se imprime en papel no ácido.
This publication is printed in acid-free paper.

GACETA MEDICA DE BILBAO

REVISTA OFICIAL DE LA ACADEMIA DE CIENCIAS MEDICAS DE BILBAO

Volumen 98

Enero-Marzo 2001

Nº 1

ISSN 0304-4858

INDICE

EDITORIALES

- 1 **Requisitos uniformes de los manuscritos enviados a revistas biomédicas 2000.**
ICMJE (Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas).
- 8 **Revisores años 1999-2001.**
Academia de Ciencias Médicas de Bilbao.
- 9 **Cáncer de mama. Final.**
J. Ocharan-Corcuera.

ARTICULOS ESPECIALES

- 10 **Manifestaciones clínicas de las complicaciones emocionales del cáncer de mama y su tratamiento.**
I. Amayra, A. Etxeberria, M. Valdosedá.
- 16 **Tratamientos futuros del cáncer de mama.**
J.R. Barceló, A. Muñoz, J.M. Mañé, G. López.

REVISION

- 21 **p53, un gen supresor tumoral.**
M. López, M. Anzola, N. Cuevas-Salazar, J.M. Aguirre, M. Martínez.

CRITICA DE LIBRO

- 28 **Tratado de farmacoterapia en Urología.**
J. Ocharan-Corcuera.

BASES DEL «PREMIO ONCOLOGIA 2001»

La Academia de Ciencias Médicas de Bilbao y el Laboratorio Schering Plough convocan el “Premio Oncología 2001” de acuerdo con las siguientes bases:

Podrán optar al “Premio Oncología 2001” todos aquellos artículos científicos, que expresen aspectos oncológicos, publicados en GACETA MEDICA DE BILBAO, en los números correspondientes al año 2000.

El “Premio Oncología 2001” está dotado con 150.000 pesetas. Sin embargo, el Jurado queda facultado para repartir el importe del Premio, si hubiera a su juicio más trabajos susceptibles de ser premiados.

El Jurado estará compuesto por los miembros de la Junta de Gobierno de la Academia de las Ciencias Médicas de Bilbao, Consejo de Redacción de Gaceta Médica de Bilbao y Presidente de la Sección de Oncología de la Academia. Un representante del Laboratorio Schering Plough actuará como secretario, sin voto. Si alguno de ellos optara el premio quedará excluido como miembro del Jurado.

La entrega del importe de los premios se realizará al primer firmante de los trabajos premiados en Sesión Académica citada a este efecto.

El fallo del Jurado es inapelable.

Bilbao, 25 de octubre de 2001.

BASES DEL «PREMIO Dr. JULIAN GUIMON REZOLA 2001»

La Academia de Ciencias Médicas de Bilbao convoca el «PREMIO Dr. JULIAN GUIMON REZOLA» de acuerdo con las siguientes bases:

Podrán optar al «PREMIO Dr. JULIAN GUIMON REZOLA» todos aquellos artículos científicos publicados en GACETA MEDICA DE BILBAO en los números correspondientes al año 2001 que sean admitidos por el Consejo de Redacción bajo el epígrafe de «NOTAS CLINICAS» y «CARTAS AL DIRECTOR», según las normas de publicación habituales.

El «PREMIO Dr. JULIAN GUIMON REZOLA» está dotado con 150.000 ptas. a la mejor NOTA CLINICA y 100.000 ptas. a la Mejor CARTA AL DIRECTOR.

El Jurado está compuesto por los miembros del Consejo de Redacción de GACETA MEDICA DE BILBAO y la Junta de Gobierno de la Academia de Ciencias Médicas, bajo la presidencia del Presidente de la Academia. Si alguno de ellos optara al premio quedará excluido como miembro del Jurado.

Los premios podrán quedar desiertos, en cuyo caso el importe del mismo quedará acumulado para el año siguiente.

La entrega del importe de los premios se realizará al primer firmante de los trabajos premiados en Sesión Académica citada a este efecto.

El fallo del Jurado es inapelable.

GACETA MEDICA DE BILBAO

Gac Med Bilbao

Volume 98

January-March 2001

Nº 1

ISSN 0304-4858

CONTENS

EDITORIALS

- 1 **Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals 2000.**

ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors)-2000.

- 8 **Referees 1999-2001.**

Academia de Ciencias Médicas de Bilbao.

- 9 **Breast cancer. The end.**

J. Ocharan-Corcuera.

SPECIAL ARTICLES

- 10 **Clinical symptoms of emotional distress in breast cancer and its treatment.**

I. Amayra, A. Etxeberria, M. Valdoseda.

- 16 **Future directions in medical therapy for breast cancer.**

J.R. Barceló, A. Muñoz, J.M. Mañé, G. López.

REVISIONS

- 21 **p53, a tumor suppressor gene.**

M. López, M. Anzola, N. Cuevas-Salazar, J.M. Aguirre, M. Martínez.

BOOK CRITICAL

- 28 **Book of pharmaceuticals in the urology.**

J. Ocharan-Corcuera.

BASES DEL «PREMIO BANCO BILBAO VIZCAYA ARGENTARIA 2001»

La Academia de Ciencias Médicas de Bilbao convoca el «Premio Banco Bilbao Vizcaya Argentaria» de acuerdo con las siguientes bases:

Podrán optar al «PREMIO BANCO BILBAO VIZCAYA ARGENTARIA» todos aquellos artículos científicos publicados en GACETA MEDICA DE BILBAO en los números correspondientes al año 2001 que sean admitidos por el Consejo de Redacción bajo el epígrafe de «Originales» y «Revisiones», según las normas de publicación habituales.

El «PREMIO BANCO BILBAO VIZCAYA ARGENTARIA» está dotado con 400.000 pesetas que se repartirán en un Primer Premio de 250.000 y un Accésit de 150.000 pesetas. Sin embargo, el Jurado queda facultado para repartir tanto el importe del Primer Premio, como del Accésit, si hubiera a su juicio más trabajos susceptibles de ser premiados.

El Jurado está compuesto por los miembros del Consejo de Redacción de GACETA MEDICA DE BILBAO y de la Junta de Gobierno de la Academia de Ciencias Médicas, bajo la presidencia del Presidente de la Academia. Si alguno de ellos optara al premio quedará excluido como miembro del Jurado.

Los premios podrán quedar desiertos, en cuyo caso el importe del mismo quedará acumulado para el año siguiente.

La entrega del importe de los premios se realizará al primer firmante de los trabajos premiados en Sesión Académica citada a este efecto.

El fallo del Jurado es inapelable.

26. Material audiovisual

HIV/AIDS: the facts and the future [video-cassette]. St. Louis (MO): Mosby-Year Book; 1995.

27. Documento legal

Ley pública:

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

Proyecto de ley no aprobado:

Medical Records Confidentiality Act of 1995, S. 1360, 104th Cong., 1st Sess. (1995).

Código de Reglamentos Federales:

Informed Consent, 42 C.F.R. Sect. 441.257 (1995).

Audiencia:

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. Mapa

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. Libro de la Biblia

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

30. Diccionario y otras de consulta semejantes

Stedman's medical dictionary. 26th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995. Apraxia; p. 119-20.

31. Obra clásica

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

Trabajos inéditos o no publicados

32. En prensa

(Nota: La NLM prefiere la expresión "de próxima aparición", ya que no todos los trabajos acabarán siendo publicados). Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. N Engl J Med. In press 1996.

Material electrónico

33. Artículo de revista en formato electrónico

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]; 1

(1): [24 screens]. Available form: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

34. Monografía en formato electrónico

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

35. Fichero informático

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

TABLAS

Mecanografíe o imprima cada tabla a doble espacio y en hoja aparte. No presente las tablas en forma de fotografías. Numere las tablas consecutivamente en el orden de su primera citación en el texto y asígneles un breve título a cada una de ellas. En cada columna figurará un breve encabezamiento. Las explicaciones precisas de la tabla. En estas notas se especificarán las abreviaturas no usuales empleadas en cada tabla. Como llamadas para las notas al pie, utilícense los símbolos siguientes en la secuencia que a continuación se indica: *, †, ‡, —, ¶, **, ††, etc. Identifique las medidas estadísticas de variación, tales como la desviación estándar y el error estándar de la media.

No trace líneas horizontales ni verticales en el interior de las tablas. Asegúrese de que cada tabla se halle citada en el texto.

Si en la tabla se incluyen datos, publicados o no, procedentes de otra fuente se deberá de contar con la autorización necesaria para reproducirlos y debe mencionar este hecho en la tabla.

La inclusión de un número excesivo de tablas en relación con la extensión del texto puede dificultar la composición de las páginas. Examine varios números recientes de la revista a la que vaya a remitir el artículo y calcule cuántas tablas se incluyen por cada mil palabras de texto. Al aceptar un artículo, el director de la revista podrá recomendar que aquellas tablas complementarias que contienen datos de apoyo interesantes, pero que son demasiado extensas para su publicación, queden depositadas en un servicio de archivo, como el National Auxiliary Publications Service (NASP) en los Estados Unidos, o que sean proporcionadas por los autores a quién lo solicite. En este caso, se incluirá una nota informativa al respecto en el texto. No obstante, dichas tablas se presentarán a la revista junto con el artículo para valorar su aceptación.

ILUSTRACIONES (FIGURAS)

Envíe el número de juegos completos de figuras solicitado por la revista. Las figuras estarán dibujadas y fotografiadas de forma profesional; no se aceptará la rotulación a mano o mecanografiada. En vez de dibujos, radiografías y otros materiales gráficos originales, envíe positivos fotográficos en blanco y negro, bien contrastados, en papel satinado y de un tamaño aproximado de 127 x 17 mm (5 x 7 pulgadas), sin que en ningún caso supere 203 x 254 mm (8 x 10 pulgadas). Las letras, números y símbolos serán claros y uniformes en todas las ilustraciones; tendrán, además, un tamaño suficiente para que sigan siendo legibles tras la reducción necesaria para su publicación. Los títulos y las explicaciones detalladas se incluirán en las leyendas de las ilustraciones y no en las mismas ilustraciones.

En el reverso de cada figura se pegará una etiqueta que indique el número de la figura, nombre del autor, y cuál es la parte superior de la misma. No escriba directamente sobre la parte posterior de las figuras ni las sujete con clips, pues quedan marcas y se puede llegar a estropear la figura. Las figuras no se doblarán ni se montarán sobre cartulina.

Las microfotografías deberán incluir en sí mismas un indicador de la escala. Los símbolos, flechas y letras usadas en éstas tendrán el contraste adecuado para distinguirse del fondo.

Si se emplean fotografías de personas, éstas no debieran ser identificables; de lo contrario, se deberá anexar el permiso por escrito para poder utilizarlas (véase el apartado de protección del derecho a la intimidad de los pacientes).

Las figuras se numerarán consecutivamente según su primera mención en el texto. Si la figura ya fue anteriormente publicada, cite la fuente original y presente el permiso escrito del titular de los derechos de autor para la reproducción del material. Dicha autorización es necesaria, independientemente de quién sea el autor o editorial; la única excepción se da en los documentos de dominio público.

Para las ilustraciones en color, compruebe si la revista necesita los negativos en color, diapositivas o impresiones fotográficas. La inclusión de un diagrama en el que se indique la parte de la fotografía que debe reproducirse puede ser útil al director. Algunas revistas, únicamente, publican ilustraciones en color si el autor paga el coste adicional.

Requisitos uniformes de los manuscritos enviados a revistas biomédicas 2000

Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals 2000

CIDRM-2000 (Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas)-2000

ICMJE-2000 (International Committee of Medical Journal Editors)-2000

El Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas se reunió informalmente en Vancouver, Columbia británica, en 1978 para establecer las directrices que en cuanto a formato debían contemplar los manuscritos enviados a sus revistas. El grupo llegó a ser conocido como Grupo Vancouver. Sus requisitos para manuscritos, se incluían formatos para las referencias bibliográficas desarrollados por la National Library of Medicine (NLM) de EEUU, se publicaron por vez primera en 1979. El Grupo de Vancouver creció y se convirtió en el Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas (CIDRM), que en la actualidad se reúne anualmente. El Comité ha elaborado cinco ediciones de los requisitos uniformes. Con el paso del tiempo, han aumentado los temas incluidos que van más allá de la preparación del manuscrito. Algunos de estos temas se hallan incluidos, actualmente, en los requisitos uniformes; otros se encuentran en declaraciones adicionales.

La quinta edición (1997) supuso un esfuerzo para reorganizar y redactar con mayor claridad el contenido de la cuarta edición y centrar los intereses sobre los derechos, privacidad, descripciones de los métodos, y otras materias. El contenido de los requisitos uniformes pueden ser reproducido en su totalidad con fines educativos, sin afán de lucro, haciendo caso omiso de los derechos de autor; el comité alienta la distribución de este documento. A las revistas que accedan a aplicar los Requisitos Uniformes (unas 500 aproximadamente) se les solicita que citen el documento de 1997 en sus normas para los autores. Es importante destacar lo que estos requisitos implican.

En primer lugar, los requisitos uniformes son instrucciones a los autores sobre cómo preparar sus manuscritos, y no a los directores sobre el estilo de sus publicaciones (aunque muchas revistas los han aprovechado e incorporado en sus estilos de publicación).

En segundo lugar si los autores preparan sus manuscritos según el estilo especificado en estos requisitos, los directores de las revistas acogidas al mismo no devolverán los manuscritos para que se realicen cambios de estilo. Sin embargo, en el proceso editorial las revistas pueden modificar los manuscritos aceptados para adecuarlos a su estilo de publicación.

En tercer lugar, los autores que remitan sus manuscritos a una revista que participe de esta normativa, no deben preparar los mismo según el estilo de la revista en concreto sino que debe seguir los Requisitos Uniformes.

Los autores seguirán también las instrucciones de cada revista con respecto a qué temas son pertinentes y el tipo de artículos que admite: por ejemplo, originales, revisiones o notas clínicas. Además, es probable, que en dichas instrucciones figuren otros requisitos específicos de la publicación que deban seguirse, tales como el número de copias del manuscrito, los idiomas aceptados, la extensión del artículo y las abreviaturas admitidas.

Se espera que las revistas que hayan adoptado estos requisitos indiquen en sus instrucciones para los autores, que sus normas siguen "los requisitos uniformes para manuscritos enviados a revistas biomédicas", y se cite una versión publicada de los mismos.

CUESTIONES PREVIAS ANTES DEL ENVÍO DE UN ORIGINAL

Publicación redundante o duplicada

La publicación redundante o duplicada consiste en la publicación de un artículo que coincide sustancialmente con otro ya publicado. Los lectores de las revistas biomédicas deben tener la garantía de que aquello que están leyendo es original, a menos que se informe inequívocamente de que el artículo es una reedición, decidida por el autor o director de la revista. Esta decisión debe hallarse en consonancia con las leyes internacionales sobre los derechos de

autor, con la conducta ética y con el uso eficiente de los recursos.

La mayoría de las revistas no desean recibir artículos sobre trabajos de los que ya se ha publicado un artículo o que se hallen propuestos o aceptados para su publicación en otros medios, ya sean impresos o electrónicos. Esta política no impide que una revista acepte un original rechazado por otras, o un trabajo completo con posterioridad a la publicación de un estudio preliminar en forma de resumen o cartel presentado a un congreso científico. Las revistas pueden aceptar para su publicación un artículo que haya sido publicado en su totalidad, o que se esté en ese momento considerando su publicación en las actas u otro formato similar.

La publicación de información periodística sobre los congresos, generalmente, no se considera una infracción si la misma no se amplía con la inclusión de tablas, ilustraciones y datos adicionales.

Cuando se envíe un original, el autor deberá informar al director de la revista acerca de cualquier presentación del documento a otras revistas, o cualquier trabajo anterior que pudiera considerarse publicación previa o duplicada de un trabajo idéntico o muy similar. El autor, también, debe advertir al director de si el trabajo incluye cuestiones abordadas en trabajos ya publicados. Estos trabajos previos deben ser citados en el nuevo original y se incluirán copias, que junto con el manuscrito, se remitirán al director para ayudarle en la manera de abordar este asunto.

Si se intenta la publicación de un trabajo redundante o duplicado, sin la notificación antes indicada, lo lógico es esperar que el director de la revista de que se trate adopte ciertas medidas. Como mínimo, se rechazará de forma inmediata el original recibido. Si el director desconoce este hecho y el original ya se ha publicado, generalmente aparecerá una nota que informe de la publicación redundante con o sin la explicación o permiso del autor.

La divulgación preliminar, generalmente a través de los medios de comunicación, agencias gubernamentales, o fabricantes, de la información científica contenida en un artículo aceptado pero aún sin publicar,

Correspondencia:
Gaceta Médica de Bilbao
Lersundi, 9 - 5.^a
48009 Bilbao (BIZKAIA)

representa una infracción de la política editorial que siguen muchas revistas. Esta divulgación puede defenderse cuando el artículo describa avances terapéuticos importantes o riesgos para la salud pública tales como efectos adversos de fármacos, vacunas, otros productos biológicos, o instrumentos médicos, o enfermedades de declaración obligatoria. Esta divulgación no debe comprometer la publicación, si bien este aspecto ha de ser discutido y acordado previamente con el director.

Publicación secundaria aceptable

La publicación secundaria en el mismo u otro idioma, especialmente en otros países, se justifica y puede ser beneficiosa si se dan las siguientes condiciones:

1. Que se disponga de la autorización de los directores de ambas revistas; el director de la revista que vaya a realizar la publicación secundaria dispondrá de una fotocopia, reimpresión u original de la versión original.
2. Se respetará la prioridad de la publicación original dejando transcurrir un intervalo de al menos una semana antes de la publicación de la segunda versión (salvo que ambos directores decidan otra cosa).
3. Que el artículo de la publicación secundaria se dirija a un grupo diferente de lectores, una versión resumida suele ser suficiente.
4. La versión secundaria debe reflejar fielmente los datos e interpretaciones de la originalidad.
5. En una nota al pie de la primera página de la versión secundaria se debe informar a los lectores, revisores y centros de documentación de que el artículo ya ha sido publicado en todo o en parte y se debe hacer constar la referencia original. Un texto apropiado para dicha nota puede ser el que sigue: "El presente artículo se basa en un estudio publicado originalmente en (título de la revista y referencia completa)".

El permiso o autorización para la publicación secundaria debe ser gratuito.

Protección del derecho a la intimidad de los pacientes

No debe infringirse el derecho a la intimidad de los pacientes sin su consentimiento informado. Por ello, no se publicará información de carácter identificativa en textos, fotografías e historiales clínicos, a menos que dicha información sea esencial desde el punto de vista científico y el paciente (familiares o tutor) haya dado su consentimiento por escrito para su publi-

cación. El consentimiento al que nos referimos requiere que el paciente tenga acceso al documento original que se pretende publicar.

Se omitirán los datos identificativos si no son esenciales, pero no se deben alterar o falsear datos del paciente para lograr el anonimato. El total anonimato resulta difícil de lograr, y ante la duda se obtendrá el consentimiento informado. Por ejemplo, el hecho de ocultar la zona ocular en fotografías de pacientes no garantiza una adecuada protección del anonimato.

La obtención del consentimiento informado debe incluirse como requisito previo para la administración de artículos en las normas para autores de la revista, y su obtención ha de mencionarse en el texto del artículo.

Guías de Pautas para el diseño específico de estudios

Con frecuencia los investigadores en sus publicaciones omiten información importante. Los requisitos generales que se enumeran en la próxima sección hacen referencia a los elementos esenciales que debe contener el diseño de cualquier tipo de estudio. Se anima a los autores a que, además, consulten las guías de pautas relativas al tipo de diseño concreto de su investigación. En los ensayos clínicos aleatorios los autores deben hacer referencia al cuestionario CONSORT (www.consort-state-ment.org). Esta guía proporciona un conjunto de recomendaciones mediante una lista de ítems a recoger y un diagrama de flujo del paciente.

REQUISITOS PARA EL ENVÍO DE MANUSCRITOS

Resumen de los requisitos técnicos

- Doble espacio en todo el artículo.
- Inicie cada sección o componente del artículo en una nueva página.
- Revise la ordenación: página del título, resumen y palabras clave, texto, agradecimientos, referencias bibliográficas, tablas (en páginas por separado) y leyendas.
- El tamaño de las ilustraciones, positivo sin montar, no debe superar los 203 x 254 mm (8 x 10 pulgadas).
- Incluya las autorizaciones para la reproducción de material anteriormente publicado o para la utilización de ilustraciones que puedan identificar a personas.
- Adjunte la cesión de los derechos de autor y formularios pertinentes.
- Envíe el número de copias en papel que sea preciso.

- Conserve una copia de todo el material enviado.

Preparación del original

El texto de los artículos observacionales y experimentales se estructura habitualmente (aunque no necesariamente) en las siguientes secciones: Introducción, Métodos, Resultados y Discusión. En el caso de artículos extensos resulta conveniente la utilización de subapartados en algunas secciones (sobre todo en las de Resultados y Discusión) para una mayor claridad del contenido. Probablemente, otro tipo de artículos como los casos clínicos, las revisiones y las editoriales, precisen de otra estructura. Los autores deben consultar a la revista en cuestión para obtener una mayor información.

El texto del artículo se mecanografiará o imprimirá en papel blanco de calidad de 216 x 279 mm (8,5 x 11 pulgadas) o ISO A4 (212 x 297 mm), con márgenes de la menos 25 mm (1 pulgada). El papel se escribirá a una sola cara. Se debe utilizar doble espacio en todo el artículo, incluidas las páginas del título, resumen, texto, agradecimientos, referencias bibliográficas, tablas y leyendas. Las páginas se numeran consecutivamente comenzando por la del título. El número de página se ubicará en el ángulo superior o inferior derecho de cada página.

Artículos en disquete

Algunas revistas solicitan de los autores una copia en soporte electrónico (en disquete); pudiendo aceptar diversos formatos de procesadores o ficheros de textos (ASCII).

Al presentar los disquetes, los autores deben:

- Cerciorarse de que se ha incluido una versión del manuscrito en el disquete.
- Incluir en el disquete solamente la versión última del manuscrito.
- Especificar claramente el nombre del archivo.
- Etiquetar el disquete con el formato y nombre del fichero.
- Facilitar información sobre el software y hardware utilizado.

Los autores deberán consultar en la sección de normas para los autores de la revista, las instrucciones en lo que se refiere a qué formatos se aceptan, las convenciones para denominar los archivos y disquetes, el número de copias que ha de enviarse, y otros detalles.

Página del título

La página del título contendrá:

1. El título del artículo, que debe ser conciso pero informativo.
2. El nombre de cada uno de los autores, acompañados de su grado académico más alto y su afiliación institucional.
3. El nombre del departamento o departamentos e institución o instrucciones a los que se debe atribuir el trabajo.
4. En su caso, una declaración de descargo de responsabilidad.
5. El nombre y la dirección del autor responsable de la correspondencia.
6. El nombre y la dirección del autor al que pueden solicitarse separatas, o aviso de que los autores no las proporcionarán.
7. Origen del apoyo recibido en forma de subvenciones, equipo y medicamentos.
8. Título abreviado de no más de 40 caracteres (incluidos letras y espacios) situado al pie de la primera página.

Autoría

Todas las personas que figuren como autores habrán de cumplir con ciertos requisitos para recibir tal denominación. Cada autor deberá haber participado en grado suficiente para asumir la responsabilidad pública del contenido del trabajo. Uno o varios de los autores deberán responsabilizarse o encargarse de la totalidad del trabajo, desde el inicio del trabajo que el artículo haya sido publicado.

Para concederle a alguien el crédito de autor, hay que basarse únicamente en su contribución esencial en lo que se refiere a: 1) la concepción y el diseño del estudio, o recogida de los datos, o el análisis y la interpretación de los mismos; 2) la redacción del artículo o la revisión crítica de una parte sustancial de su contenido intelectual; y 3) la aprobación final de la versión que será publicada. Los requisitos 1, 2 y 3 tendrán que cumplirse simultáneamente. La participación exclusivamente en la obtención de fondos o en la recogida de datos o la supervisión general del grupo de investigación no justifican la autoría.

Los directores de las revistas podrán solicitar a los autores que describan la participación de cada uno de ellos y esta información puede ser publicada. El resto de personas que contribuyan al trabajo y que no sean los autores deben citarse en la sección de agradecimientos.

Cada vez con mayor frecuencia, se realizan ensayos multicéntricos que se atribuyen a un autor corporativo. En estos casos, todos los miembros del grupo que figuren como autores deben satisfacer totalmente los criterios de autoría anteriormente citados. Los miembros del grupo que no satis-

fagan estos criterios deben ser mencionados, con su autorización, en la sección de agradecimientos o en un apéndice (véase agradecimientos).

El orden de los autores dependerá de la decisión que de forma conjunta adopten los coautores. En todo caso, los autores deben ser capaces de explicar el mismo.

Resumen y Palabras Clave

La segunda página incluirá un resumen (que no excederá de las 150 palabras en el caso de resúmenes no estructurados ni de las 250 en los estructurados). En él se indicarán los objetivos del estudio, los procedimientos básicos (la selección de los sujetos del estudio o de los animales de laboratorio, los métodos de observación y analíticos), los resultados más destacados (mediante la presentación de datos concretos y, a ser posible, de su significación estadística), y las principales conclusiones. Se hará hincapié en aquellos aspectos del estudio o de las observaciones que resulten más novedosos o de mayor importancia.

Tras el resumen los autores deberán presentar e identificar como tales, de 3 a 10 palabras clave que faciliten a los indicadores el análisis documental del artículo y que se publicarán junto con el resumen. Utilícense para este fin los términos del tesoro Medical Subject Headings (MeSH) del Index Medicus; en el caso de que se trate de términos de reciente aparición que aún no figuren en el MeSH pueden usarse los nuevos términos.

Introducción

Se indicará el propósito del artículo y se realizará de forma resumida una justificación del estudio. En esta sección del artículo, únicamente, se incluirán las referencias bibliográficas estrictamente necesarias y no se incluirán datos o conclusiones del trabajo.

Métodos

Describa con claridad la forma como fueron seleccionados los sujetos sometidos a observación o participantes en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, también los controles). Indique la edad, sexo y otras características destacadas de los sujetos. Dado que en las investigaciones la relevancia del empleo de datos como la edad, sexo o raza puede resultar ambiguo, cuando se incluyan en un estudio debería justificarse su utilización. Se indicará con claridad cómo y por-

qué se realizó el estudio de una manera determinada. Por ejemplo, los artículos deben justificarse porqué en el artículo se incluyen únicamente sujetos de determinadas edades o se excluyen a las mujeres del mismo. Se evitarán términos como "raza" que carece de significado biológico preciso debiendo utilizar en su lugar las expresiones alternativas "etnia" o "grupo étnico". En el apartado de métodos se ha de especificar cuidadosamente el significado de los términos utilizados y detallar de forma exacta cómo se recogieron los datos (por ejemplo, qué expresiones se incluyen en la encuesta, si se trata de un cuestionario autoadministrado o la recogida se realizó por otras personas, etc.).

Describa los métodos, aparataje (facilite el nombre del fabricante y su dirección entre paréntesis) y procedimientos empleados con el suficiente grado de detalle para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Se ofrecerán referencias de los métodos acreditados, entre ellos los estadísticos (véase más adelante); se darán referencias y breves descripciones de los métodos que aunque se hallen publicados no sean ampliamente conocidos; se describirán los métodos nuevos o sometidos a modificaciones sustanciales, razonando su utilización y evaluando sus limitaciones. Identifique con precisión todos los fármacos y sustancias químicas utilizadas, incluya los nombres genéricos, dosis y vías de administración.

En los ensayos clínicos aleatorios se aportará información sobre los principales elementos del estudio, entre ellos el protocolo (población a estudio, intervenciones o exposiciones, resultados y razonamiento del análisis estadístico), la asignación de las intervenciones (métodos de distribución aleatoria, de ocultamiento en la asignación a los grupos de tratamiento), y el método de enmascaramiento.

Cuando se trate de artículos de revisión, se ha de incluir una sección en la que se describirán los métodos utilizados para localizar, seleccionar, recoger y sintetizar los datos. Estos métodos se describirán también en el resumen del artículo.

Ética

Cuando se trate de estudios experimentales en seres humanos, indique si se siguieron las normas éticas del comité (institucional o regional) encargado de supervisar los ensayos en humanos y la declaración de Helsinki de 1975 modificada en 1983. No emplee, sobre todo en las ilustraciones, el nombre, ni las iniciales ni el número de historia clínica de los pacientes. Cuando se realicen experimentos con animales, se indicará si se han seguido las directrices de la institución o

de un consejo de investigación nacional, o se ha tenido en cuenta alguna ley nacional sobre cuidados y usos de animales de laboratorio.

Estadística

Describa los métodos estadísticos con el suficiente detalle para permitir, que un lector versado en el tema con acceso a los datos originales, pueda verificar los resultados publicados. En la medida de lo posible, cuantifique los hallazgos y presente los mismos con los indicadores apropiados de error o de incertidumbre de la medición (como los intervalos de confianza). Se evitará la dependencia exclusiva de las pruebas estadísticas de verificación de hipótesis, tal como el uso de los valores P, que no aportan ninguna información cuantitativa importante. Analice los criterios de inclusión de los sujetos experimentales. Proporcione detalles sobre el proceso que se ha seguido en la distribución aleatoria. Describa los métodos y el grado de éxito alcanzado con los métodos de enmascaramiento utilizados. Haga constar las complicaciones del tratamiento. Especifique el número de observaciones realizadas. Indique las pérdidas de sujetos de observación (como los abandonos en un ensayo clínico). Siempre que sea posible, las referencias sobre el diseño del estudio y métodos estadísticos serán de trabajos vigentes (indicando el número de las páginas) en lugar de los artículos originales donde se describieron por vez primera. Especifique cualquier programa de ordenador, de uso común, que se haya empleado.

En la sección de métodos incluya una descripción general de los métodos empleados. Cuando en la sección de resultados resuma los datos, especifique los métodos estadísticos que se emplearon para analizarlos. Se restringirá el número de tablas y figuras al mínimo necesario para explicar el tema objeto del trabajo y evaluar los datos en los que se apoya. Use gráficos como alternativa a las tablas extensas. Evite el uso no técnico y por ello erróneo de términos técnicos estadísticos, tales como “azar” (alude al empleo de un método de distribución aleatoria), “normal”, “significativo”, “correlaciones” y “muestra”. Defina los términos, abreviaturas y la mayoría de los símbolos estadísticos.

Resultados

Presente los resultados en el texto, tablas y gráficos siguiendo una secuencia lógica. No repita en el texto los datos de las

tablas o ilustraciones; destaque o resuma tan sólo las observaciones más importantes.

Discusión

Haga hincapié en aquellos aspectos nuevos e importantes del estudio y en las conclusiones que se deriven de ellos. No debe repetir, de forma detallada, los datos u otras informaciones ya incluidas en los apartados de introducción y resultados. Explique en el apartado de discusión el significado de los resultados, las limitaciones del estudio, así como, sus implicaciones en futuras investigaciones. Se compararán las observaciones realizadas con las de otros estudios pertinentes.

Relacione las conclusiones con los objetivos del estudio, evite afirmaciones poco fundamentadas y conclusiones insuficientemente avaladas por los datos. En particular, los autores deben abstenerse de realizar afirmaciones sobre costes o beneficios económicos, salvo que en su artículo se incluyan datos y análisis económicos. No se citarán trabajos que no estén terminados. Proponga nuevas hipótesis cuando estén terminados. Proponga nuevas hipótesis cuando esté justificado, pero identificándolas claramente como tales. Podrán incluirse recomendaciones cuando sea oportuno.

Agradecimientos

Incluya la relación de todas aquellas personas que han colaborado pero que no cumplan los criterios de autoría, tales como, ayuda técnica recibida, ayuda en la escritura del manuscrito o apoyo general prestado por el jefe del departamento. También se incluirá en los agradecimientos el apoyo financiero y los medios materiales recibidos.

Las personas que hayan colaborado en la preparación del original, pero cuyas contribuciones no justifiquen su acreditación como autores podrán ser citadas bajo la denominación de “investigadores clínicos” o “investigadores participantes” y su función o tipo de contribución debería especificarse, por ejemplo, “asesor científico”, “revisión crítica de la propuesta de estudio”, “recogida de datos” o “participación en el ensayo clínico”.

Dado que los lectores pueden deducir que las personas citadas en los agradecimientos de alguna manera avalan los datos y las conclusiones del estudio, se obtendrá la autorización por escrito de las personas citadas en dicha sección.

Referencias bibliográficas

Numere las referencias consecutivamente según el orden en que se mencionen por primera vez en el texto. En éste, en las tablas y leyendas las referencias se identificarán mediante números arábigos entre paréntesis. Las referencias citadas únicamente en las tablas o ilustraciones se numerarán siguiendo la secuencia establecida por la primera mención que se haga en el texto de la tabla o figura en concreto. Se utilizará el estilo de los ejemplos que a continuación se ofrecen, que se basan en el estilo que utiliza la NLM en el *Index Medicus*. Abrevie los títulos de las revistas según el estilo que utiliza el *Index Medicus*. Consulte la *List of Journals Indexed in Index Medicus* (relación de revistas indicadas en el *Index Medicus*), que la NLM publica anualmente como parte del número de enero del *Index Medicus*, y como separata. Esta relación también puede obtenerse en la dirección web de la NLM (<http://www.nlm.nih.gov>). Evite citar resúmenes. Las referencias que se realicen de originales aceptados pero aún no publicados se indicará con expresiones del tipo “en prensa” o “próxima publicación”; los autores deberán obtener autorización escrita y tener constancia que su publicación está aceptada. La información sobre manuscritos presentados a una revista pero no aceptados cítela en el texto como “observaciones no publicadas”, previa autorización por escrito de la fuente.

Tampoco cite una “comunicación personal”, salvo cuando en las mismas se facilite información esencial que no se halla disponible en fuentes públicamente accesibles, en estos casos se incluirán, entre paréntesis en el texto, el nombre de la persona y la fecha de la comunicación. En los artículos científicos, los autores que citen una comunicación personal deberán obtener la autorización por escrito.

Los autores verificarán las referencias cotejándolas con los documentos originales.

El estilo de los Requisitos Uniformes (estilo Vancouver) en gran parte se basa en el estilo normalizado ANSI adoptado por la NLM para sus bases de datos. Se ha añadido unas notas en aquellos casos en los que el estilo Vancouver difiere del estilo utilizado por la NLM.

Artículo de revistas

1. Artículo de revista habitual

Se mencionan los seis primeros autores seguidos de la expresión et al. (Nota: en la actualidad la NLM incluye hasta 25 autores; si el número de autores es mayor, se

citan los 24 primeros, el último y la expresión et al.).

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

Opcionalmente, si una revista utiliza la paginación continua a lo largo de un volumen (como hacen muchas revistas médicas) podrán omitirse el mes y el número. (Nota: por coherencia, esta opción se utiliza en todos los ejemplos incluidos en los Requisitos Uniformes. La NLM no aplica esta opción).

Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann 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. Autor institucional

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

3. No se indica el nombre del autor

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

4. Artículo en idioma distinto al inglés

(Nota: la NLM traduce el título al inglés, cita la traducción entre corchetes, y añade una abreviatura del idioma).

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

5. Suplemento de un volumen

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

6. Suplemento de un número

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

7. Parte de un volumen

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

8. Parte de un número

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

9. Número sin volumen

Turan I, Wredmark T, Fellander-Tsai L. Arthroscopic ankle arthrodesis in rheuma-

toid arthritis. *Clin Orthop* 1995; (320): 110-4.

10. Sin número ni volumen

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

11. Numeración de las páginas con números romanos

Fisher GA, Sikic BL. Drug resistance in clinical oncology and the effects of blood transfusion on antitumor responses. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995 Apr; 9 (2): xi-xii.

12. Indicación del tipo de artículo según convenga

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

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

13. Artículo que contiene una retractación

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 objeto de retractación

Liou GL, 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 publicadas

Hamlin JA, Kahn AM. Hemiography in 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: en versiones anteriores de las normas Vancouver figuraba por error una coma, en lugar de punto y coma, entre el editor y la fecha).

16. Individuos como autores

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

17. Directores de edición o compilación como autores

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

18. Organización como autor y editor

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

19. Capítulo de un libro

(Nota: en versiones anteriores de las normas Vancouver figuraba una coma, en lugar de una p, delante de las páginas).

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. Actas de congreso

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. Original presentado a un congreso

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

22. Informe científico o técnico

Publicado por el organismo financiador o patrocinador.

Smith P, Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas (TX): Dept. of Health and Human Services (US), Office of Evaluation and Inspections; 1994 Oct. Report No.: HHSIGOE169200860.

Publicado por el organismo que lo realiza: 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 doctoral

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 5,529,067. 1995 Jun 25.

Otros trabajos publicados

25. Artículo de periódico

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

Leyendas de las ilustraciones

Los pies o leyendas de las ilustraciones se mecanografiarán o imprimirán a doble espacio, comenzando en hoja aparte, con los números arábigos correspondientes a las ilustraciones. Cuando se utilicen símbolos, flechas, números o letras para referirse a ciertas partes de las ilustraciones, se deberá identificar y aclarar el significado de cada una en la leyenda. En las fotografías microscópicas explique la escala y especifique el método de tinción empleado.

Unidades de medida

Las medidas de longitud, talla, peso y volumen se deben expresar en unidades métricas (metro, kilogramo, litro) o sus múltiplos decimales.

Las temperaturas se facilitarán en grados Celsius y las presiones arteriales en milímetros de mercurio.

Todos los valores de parámetros hematológicos y bioquímicos se presentarán en unidades del sistema métrico decimal, de acuerdo con el Sistema Internacional de Unidades (SI). No obstante, los directores de las revistas podrán solicitar que, antes de publicar el artículo, los autores añadan unidades alternativas o distintas de las del SI.

Abreviaturas y símbolos

Utilice únicamente abreviaturas normalizadas. Evite las abreviaturas en el título y en el resumen. Cuando en el texto se emplee por primera vez una abreviatura, ésta irá precedida del término completo, salvo si se trata de una unidad de medida común.

ENVÍO DEL MANUSCRITO A LA REVISTA

Envíe el número exigido de copias del manuscrito en un sobre de papel resistente; si es preciso, proteja las copias y las figuras introduciéndolas en una carpeta de cartón para evitar que las mismas se doblen. Introduzca las fotografías y las diapositivas aparte en su propio sobre de papel resistente.

Los manuscritos se acompañarán de una carta de presentación firmada por todos los autores. Esta carta debe incluir: 1) información acerca de la publicación previa o duplicada o el envío de cualquier parte del trabajo a otras revistas, como se ha indicado anteriormente; 2) una declaración de las relaciones económicas o de otro tipo que pudieran conducir a un conflicto de intereses (más adelante se comentará); 3) una declaración de que el manuscrito ha sido leído y aprobado por todos los autores, que se ha cumplido con los requisitos de autoría expuestos anteriormente y que cada autor cree que el artículo constituye un trabajo honesto; y 4) el nombre, la dirección y el número de telé-

fono del autor encargado de la coordinación con los coautores en lo concerniente a las revisiones y a la aprobación final de las pruebas de imprenta del artículo en cuestión. La carta deberá incluir cualquier información adicional que pudiera ser útil al director, tal como el tipo de artículo de que se trata y si el autor (o los autores) se hallan dispuestos a sufragar el coste que supondría la impresión en color de las ilustraciones. Junto con el manuscrito, se acompañarán copias de los permisos obtenidos para reproducir materiales ya publicados, utilizar ilustraciones, facilitar información identificativa de personas o citar a colaboradores por las aportaciones realizadas.

Agradecimientos

Traducción realizada por la revista Papeles Médicos.

Las consultas y observaciones sobre los Requisitos Uniformes deben dirigirse a: Kathleen Case at the ICMJE secretarial office, American College of Physicians-American Society of Internal Medicine, 190 N. Independence Mall West, Philadelphia, PA 19106-1572, USA.

Correo electrónico:
kathy@mail.acponline.org.

Se ruega no remitan a esta dirección consultas sobre el estilo y las normas de una revista biomédica en concreto.

Revisores años 1999-2001

Referees 1999-2001

La Junta de Gobierno de la Academia de Ciencias Médicas de Bilbao agradecen la eficaz y desinteresada colaboración en la evaluación de los manuscritos de la Gaceta Médica de Bilbao y las sugerencias para mejorar dicha revista.

Prof. Dr. José M^a Sanchez Fernandez

Prof. Dr. Javier Ausin Ulizar

Dr. Javier Sáenz de Buruaga Renobales

Dr. Jesús Llona Larrauri

Prof. Dr. Joseba Santamaría Zuazua

Prof. Dr. Juan Arechaga Martinez

Prof. Dr. Carlos Cortina Garaigorta

Dr. Santiago Isusi Camino

Prof. Dra. Carmen Camarero Salces

Prof. Dr. J. J. Goiriena de Gandarias

Dr. Angel Barba Vélez

Dr. José Angel Diez Lete

Prof. Dr. Roberto Matorras Weining

Dr. Enrique Moreno Alonso

Dr. Antonio Onzain Gutierrez

Dr. Julen Ocharan Corcuera

Dra. Ana Isabel Martinez Muruaga

Dra. M^a Teresa Bahillo del Rio

Dr. Juan José Alonso Alonso

Dr. Guillermo Barreiro García

Dr. Gorka Barrenechea Ziarrustia

Dr. Borja Barrios Treviño

Dr. Carlos Cela Echebarría

Dr. Cristóbal Esteban Gonzalez

Dr. Javier Gainza de los Ríos

Dr. Isidoro Garcia Sánchez

Dr. Alfonso Gutierrez Macias

Dr. Arsenio Martinez Alvarez

Dr. Pedro Martinez Odriozola

Dr. Enrique Ojembarrena Martinez

Dr. Juan Carlos Sanz Prieto

Prof. Dr. Daniel Solano López

Dr. Fernando Uresandi Romero

Dr. Francisco José Villaverde Amundarain

Dr. Alfredo Garcia- Alfageme

Dr. Jorge Ortiz de Urbina López

Dr. Javier Sáenz de Buruaga Renobales

Dr. Federico Simón Salazar

Dr. Jon Telleria Elorza.

Dr. Fco. Luis Dehesa Santisteban

Dr. Juan Ignacio Goiria Ormazabal

Dr. Lorenzo Rodriguez Gonzalez

Dra. Isabel Forcadas Berdusan

Dr. Adolfo Momoitio Bárcena

Dr. Iñaki Riaño Urieta

Dr. Jesús Miguel Unda Uraiz

Dr. Andrés Valdivieso Lopez

Dr. Javier Zumalde Otegui

Dr. Juan Luis Figuerido Poulainz

Dr. Alfredo Rodriguez-Antigüedad

Dr. Pedro Gonzalez de Zarate.

Dr. Antón Arizaga Maguregui

Dr. Fernando Torre Molinuevo.

Dra. Rosa Inés Muñoz Gonzalez

Prof. Dr. Ciriaco Aguirre Errasti

Prof. Dr. J.J. Zarranz Imirizaldu

Prof. Dr. Joaquín Losada

Dr. Luis Estrade Arluza

Dr. J.C. Garcia-Monco

Dr. J.C. Gomez Estebán

Dr. Mediavilla

Dr. Tomás Carrascosa

Dr. Koldo Atucha

Dr. Pedro Angulo

Dr. Fernando Sadaba

Dra. Valvanera

Dra. Carmen de la Hoz

Cáncer de Mama. Final

Breast cancer. The end

El cáncer de mama es una enfermedad de gran impacto en la sociedad. Sus repercusiones son evidentes. Según los datos del Instituto Nacional de Estadística, la tasa de mortalidad por cáncer de mama en 1999, fue la primera causa de muerte en la mujer en nuestro medio.

Diferentes especialistas del Hospital de Cruces, han analizado la situación actual de esta enfermedad.

Como ejercicio recordatorio, se ha iniciado en la **Gac Med Bilbao, 2000, volumen 97, número 2**, con las directrices del proyecto (1), con las bases históricas, que han servido para la obtención de mejores resultados en el diagnóstico y en el tratamiento del cáncer de mama (2), los aspectos epidemiológicos del cáncer de mama en el País Vasco (3), el aspecto hereditario y el consejo genético (4) y ha finalizado con el papel del patólogo en el manejo del cáncer de mama (5).

En el siguiente número **Gac Med Bilbao, 2000, volumen 97, número 3**, se había estructurado sobre la base del diagnóstico precoz, referido a los métodos de diagnóstico y tratamiento.

Se ha iniciado con el trabajo que explica como dentro del marco del diagnóstico precoz del cáncer de mama, el Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco diseñó un Plan de Salud, describiendo los resultados del programa de detección precoz del cáncer de mama en la Comunidad Autónoma del País Vasco (6).

Se ha continuado con todos los aspectos del diagnóstico por la imagen de las enfermedades de la mama con gran experiencia y detalle por la autora (7).

La cirugía del cáncer de mama referido, al tratamiento en estadios I y II, a los resultados de la cirugía conservadora a largo plazo y a la recidiva locoregional sobre la cirugía conservadora en los últimos quince años, mostrando los resultados del Servicio de Cirugía del Hospital de Cruces (8).

Cierra esta segunda parte, el manuscrito del Servicio de Radioterapia escribiendo sobre el papel adyuvante de la Radioterapia después de la cirugía conservadora y radical del cáncer de mama (9).

Los métodos de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad avanzada se han analizado en el último número **Gac Med Bilbao, 2000, volumen 97, número 4**.

Se ha iniciado con una descripción desde el papel de la Medicina Nuclear con el diagnóstico del carcinoma de mama y sus metástasis (10). En la misma línea pero con la utilización de la tomografía por emisión de positrones y sus posibilidades en la enfermedad cancerosa, es descrito por el Centro PET (11). La experiencia del Servicio de Oncología Médica se abordará en dos capítulos, las indicaciones del tratamiento quimioterápico (12), así como la consideración de los estadios pre y postmenopáusicos con o sin receptores hormonales

positivos (13). Para concluir, el Servicio de Cirugía Plástica nos describe las posibilidades con la cirugía reconstructiva tras la mastectomía (14).

Para finalizar, esta brillante actualización sobre el cáncer de mama, en este número aparecen estos dos manuscritos como son las complicaciones emocionales, desarrollado por **Dr. Imanol Amayra y cols.**, del Departamento de Psicología de la Universidad de Deusto y por último, se ha terminado con las perspectivas futuras del conocimiento biológico de la enfermedad así como de los posibles avances terapéuticos para los próximos años, por **Dr. J. Ramón Barceló y cols.**, del Servicio de Oncología Médica.

Ha sido deseo del consejo editorial, que el lector encuentre en esta revisión, una utilidad para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama.

Así mismo, queremos reconocer, al **Prof. Joaquín Losada**, la labor de impulso y el tiempo dedicado para desarrollar este excelente proyecto.

Julen Ocharan-Corcuera
Jefe de Redacción

Referencias Bibliográficas

1. Losada, J. Editorial. Introducción. Cáncer de mama. *Gac Med Bilbao* 2000; 97: 33.
2. Ruiz de Aguirre S, Villanueva-Edo A. Evolución del cáncer de mama a través de la historia. *Gac Med Bilbao* 2000; 97: 35-36.
3. Izarzugaza MJ, Audicana C, Espalza H, Natividad J. Aspectos epidemiológicos del cáncer de mama en la Comunidad Autónoma del País Vasco. *Gac Med Bilbao* 2000; 97: 37-40.
4. López MA. Genética y consejo genético en el cáncer de mama. *Gac Med Bilbao* 2000; 97: 41-43.
5. Rivera JM. Papel del patólogo en el manejo del cáncer de mama. *Gac Med Bilbao* 2000; 97: 45-55.
6. Sarriugarte G. Programa de detección precoz del cáncer de mama en la C.A.P.V. *Gac Med Bilbao* 2000; 97: 67-69.
7. Utrilla P. Diagnóstico por la imagen de las enfermedades de la mama. *Gac Med Bilbao* 2000; 97: 70-72.
8. Losada J, Fernández-Val JF, Iturriaga JM, Pinedo R, Múgica F, Alvarez E. Cirugía del cáncer de mama. *Gac Med Bilbao* 2000; 97: 73-78.
9. Casquero F, Ruiz B, Bilbao P. Cáncer de mama. Tratamiento radio-terápico. *Gac Med Bilbao* 2000; 97: 79-82.
10. Tobalina I, Genollá J, Ríos G, Llorens V, Fombellida JC. Papel de la medicina nuclear en el cáncer de mama. *Gac Med Bilbao* 2000; 97: 97-101.
11. Cabrera A. Tomografía por emisión de positrones (PET) en el manejo del paciente con cáncer de mama. *Gac Med Bilbao* 2000; 97: 102-104.
12. Ferreiro J, Fernandez R, Rubio I, Abón G. Indicaciones de quimioterapia en cáncer de mama. *Gac Med Bilbao* 2000; 97: 105-114.
13. López-Vivanco G, Viteri A, Pérez MT, Fuente N. Indicación de la hormonoterapia en el cáncer de mama. *Gac Med Bilbao* 2000; 119: 121.
14. Gabilondo FJ, Madariaga N, Ferreiro I, Iglesias C. *Gac Med Bilbao* 2000; 97:115-118.

Manifestaciones clínicas de las complicaciones emocionales del cáncer de mama y su tratamiento

Clinical symptoms of emotional distress in breast cancer and its treatment

I. Amayra, A. Etxeberria, M. Valdosedá

Departamento de Psicología de la Universidad de Deusto. Bilbao.

Resumen

El presente artículo realiza una revisión de diferentes estudios que analizan la incidencia y etiología de trastornos emocionales en la población de cáncer de mama y su tratamiento psicológico. Existe coincidencia en calificar de adaptativas las reacciones que las pacientes exhiben durante el proceso de enfermedad, si bien en un porcentaje de casos pueden alcanzar valor patológico. La vulnerabilidad mayor se daría en personas con edad inferior a 45 años, con una historia psiquiátrica y con estrategias de afrontamiento desadaptativas e inflexibles, como la claudicación y resignación. Para algunos de estos casos se han demostrado especialmente útil determinados tratamientos psicológicos. Por un lado, las intervenciones psicoeducativas reducen la incertidumbre y proporcionan recursos para afrontar los tratamientos médicos, por otro, las intervenciones psicoterapéuticas refuerzan los vínculos sociales, facilitan la expresión de las emociones y abordan cuestiones existenciales comunes al enfermo de cáncer.

Introducción

El cáncer de mama es, probablemente, el tumor maligno más ampliamente estudiado en relación con su impacto psicológico. En parte, por que es el más común entre la población femenina, por su naturaleza insidiosa y, además, porque simboliza a un órgano que está íntimamente asociado con la autoestima, la sexualidad y la femineidad. La experiencia del cáncer de mama no representa un único acontecimiento en el tiempo, sino más bien una serie de experiencias que se extienden por el continuum de la enfermedad (1). El conocimiento de padecer una enfermedad crónica, el impacto psicosocial de la cirugía, el desasosiego producido por las sen-

saciones de la quimioterapia o el temor a la recidiva (Síndrome de Damocles) son sólo algunos de los desencadenantes de las manifestaciones psicopatológicas. En el presente artículo describimos estas secuelas emocionales, analizando la prevalencia, etiología y sintomatología de trastornos psicológicos adaptativos y formales, a la vez que presentamos diferentes alternativas psicoterapéuticas para el control y/o remisión de los síntomas psicológicos.

Prevalencia y etiología de trastornos psicológicos

La prevalencia de trastornos psicológicos en población oncológica varía dependiendo de los estudios y de los síntomas investigados. En este sentido, durante la última década, varios autores (2-7) han señalado diferentes déficits metodológicos en la evaluación diagnóstica. Entre ellos: a) La escasa fiabilidad de ciertos criterios diagnósticos seguidos, como el DSM-IV y el ICD-10, que no consideran suficientemente que la sintomatología neurovegetativa de la ansiedad y depresión se solapa con frecuencia con los signos clínicos de la enfermedad tumoral y/o con los efectos secundarios de los tratamientos médicos (8). b) La deficiente conceptualización del constructo ansiedad o depresión: algunos autores los definen como síntomas y otros como síndromes. c) La no consideración de que los trastornos pueden ser preexistentes o concurrentes a la enfermedad. d) El tipo de muestra clínica analizada: algunos estudios incluyen pacientes con diferentes grados de enfermedad y tipo de tratamiento.

En los estudios clínicos que han superado estas limitaciones, una observación que puede resultar sorprendente es que casi la mitad de los pacientes no tiene síntomas psiquiátricos. El porcentaje de trastornos psicológicos adaptativos no supera el 30%, mientras que cerca de un 20% presentan un diagnóstico psicológico formal: trastornos de ansiedad no reactivos, depresión mayor, síndromes orgánicos cerebrales, y, en menor medida, trastor-

nos de personalidad y alimenticios relevantes (8-9). De esta última cifra, cuando se excluye a aquellas personas con psicopatologías preexistentes, el porcentaje final se sitúa entre el 6% y el 15% (10), aproximándose al de la población general (10-11). La única excepción a los datos mencionados cabe hacerla con las enfermas de cáncer de mama con enfermedad avanzada. En este grupo particularmente vulnerable la incidencia de trastornos psicológicos es concurrente a la debilidad física y a los síntomas de dolor. Así, aproximadamente el 77% de las pacientes con estadio avanzado sufren de depresión severa. Respecto a la etiología, y excluidas posibles causas orgánicas y yatrogénicas, la intensidad, frecuencia y duración de la afectación emocional parecen ser dependientes de la vulnerabilidad personal. En esto último parecen influir varios factores predictores, de entre los que sobresalen (8,12): el deterioro de la condición física, la menor edad (13), una historia familiar o personal de morbilidad psiquiátrica, la baja eficacia de los estilos de afrontamiento adoptados ante demandas previas a la enfermedad (ej.: negación, evitación y capitulación) (14-15), el grado de interiorización de las metáforas e imaginario social del cáncer (ej.: dolor, sufrimiento, soledad...), la experiencia indirecta previa con la enfermedad, la menor percepción de control sobre los acontecimientos (locus of control externo), el escaso grado de asimilación de la información médica proporcionada y la insatisfacción por el apoyo familiar, sanitario y social recibido.

Trastornos psicológicos adaptativos

No todo el distress emocional diagnosticado en enfermas de cáncer de mama puede o debería ser calificado como patológico sino más bien como transitorio o adaptativo. Sus reacciones son, en sustancia, similares a las observadas en otras personas que afrontan situaciones de crisis como: ansiedad, tristeza, indefensión y desesperanza (16). Dentro del proceso de enfermedad destacan cuatro momentos críticos: el impacto de la comu-

Correspondencia:
Imanol Amayra Caro
Departamento de Psicología de la Facultad de
Filosofía y Ciencias de la Educación de la Universidad
de Deusto. Bilbao.
Correo electrónico: iamayra@fice.deusto.es

nicación diagnóstica, la fase de los tratamientos, la aparición de signos de recidiva y/o progresión de la enfermedad y la fase terminal.

El diagnóstico

El diagnóstico representa para muchas personas el momento de mayor estrés emocional. Como tal, suele ser valorado como un acontecimiento traumático, en especial para las mujeres más jóvenes (<45 años) y con un locus of control externo (1). Durante este periodo es posible observar que las reacciones adaptativas atraviesan tres fases distintas: a) Una primera fase, o reacción inicial, en la que predominan los sentimientos y actitudes de incredulidad, negación o desesperación. Algunas pacientes describen un periodo de entumecimiento e incluso de alienación que les permite un cierto distanciamiento emocional de las implicaciones de la crisis. Otras pacientes experimentan una sensación inmediata de desesperación y desmoralización, que a menudo se expresa en frases como la siguiente: <<sabía que iba a ocurrir...>>. b) Una segunda fase, o disforia, en la que sobresalen signos clínicos de ansiedad, humor depresivo, problemas cognitivos (atención y concentración) y alteración de las actividades diarias. c) Una tercera fase, o adaptación, en la que se produce el ajuste a la nueva situación y se empiezan a atisbar razones de optimismo.

Fase terapéutica

Durante este periodo, el frágil equilibrio emocional logrado puede de nuevo quebrarse. En relación a la cirugía mamaria, los estudios comparativos efectuados sobre las repercusiones psicosociales del tratamiento conservador o radical no son concluyentes. Mientras que para algunos (3, 17) las mujeres con cirugía conservadora presentan una mejor autoimagen y ajuste marital, para otros no afecta a ciertos parámetros fundamentales del bienestar psicológico (14, 18, 5). En especial, no reduce el temor a la recidiva. Sin embargo, en lo que la mayoría parece estar de acuerdo es que la mastectomía produce sentimientos de pérdida, mutilación, desvalorización de la imagen corporal y pone a prueba la eficacia de estrategias de afrontamiento, como la negación o la evitación, adoptadas durante el periodo diagnóstico. La amenaza al autoconcepto de femineidad sería más intensa en las mujeres jóvenes cuyo atractivo y fertilidad está en auge, especialmente en aquellas que son solteras y no disponen de pareja (8). La experiencia de la quimioterapia parece ser más estresante en el caso de los casos de cáncer de mama recidivante. Cuando tiene carácter adyuvante, la percepción de control frente al desarrollo de la enfermedad permite paliar los síntomas de ansiedad y depresión reactiva relacio-

nados con la náusea, la émesis, la debilidad y el cansancio (16, 20). No obstante, se aprecia una vulnerabilidad psicológica mayor en: a) Personas con una discrepancia mayor de expectativas respecto a los efectos secundarios del tratamiento, lo que les lleva a interpretar signos yatrogénicos como indicativos de progresión de la enfermedad, y a presentar una mayor susceptibilidad de desarrollo de sensaciones de náusea o episodios de vómito pre y postquimioterápicos (20-22). b) Personas en las que la belleza física es primordial en su autoconcepto y que pueden interpretar la caída del cabello como un ataque intolerable a su identidad, llegando a experimentar sensaciones de desintegración corporal (23). c) Pacientes jóvenes que perciben la modificación parcial o total de los ciclos menstruales como signos de esterilidad definitiva.

Finalmente, la radioterapia es, según algunos autores (23), el tratamiento que está rodeado de un mayor misterio e incompreensión. A menudo, las pacientes se muestran temerosas de someterse a un tratamiento invisible que les obliga a permanecer inmóviles, en silencio y solas debajo de una gran máquina. Existen además otros prejuicios más específicos, como los de resultar quemadas, desfiguradas o perder funciones fisiológicas esenciales. A esto se añade la incertidumbre de poder resultar contaminadas, percepción que con frecuencia se acompaña de sentimientos de abandono, alienación y soledad.

Recidivas y enfermedad terminal

La recidiva es el signo más temido durante los cinco primeros años posteriores al periodo quirúrgico. La mayoría de las mujeres permanecen vigilantes durante este periodo y se sienten relativamente seguras cuando no aparecen signos clínicos de alarma. El diagnóstico de metástasis o de recidiva suele producir una serie de reacciones inmediatas (16): a) Disonancia cognitiva. Esto es, el cambio en el sistema de creencias para ajustarse a la nueva información, que suele ir acompañada, o bien de sentimientos de fracaso respecto a la elección terapéutica realizada, culpabilizando al médico y minimizando su propia responsabilidad, o, en cambio, de reacciones que niegan la severidad de la recurrencia. b) Pérdida de esperanza. La mujer puede creer que la recidiva indica la muerte inminente y, en consecuencia, sentirse desesperanzada, adoptando una actitud de resignación y abandono. c) Negación. Supone la reactivación de mecanismos psicológicos de defensa exhibidos durante la fase inicial de la enfermedad, manifestándose en forma de conductas de evitación como: no acudir a las citas médicas o demorar la verificación de una nueva lesión. Con el paso del tiempo, el valor adaptativo de la negación disminuye,

siendo sucedida por sentimientos depresivos en los que predomina la indefensión y la desesperanza. d) Aflicción y duelo. El duelo normal incluye reacciones de negación, ira, depresión y negociación. Comienza a aparecer durante el proceso de transición de la fase de recidiva a la fase de enfermedad terminal e inicialmente puede centrarse en un sentimiento de inadecuación personal por no haber logrado la curación.

Trastornos psicológicos formales

Son básicamente tres: el trastorno de estrés postraumático, la ansiedad y la depresión.

Trastorno de estrés postraumático

Como señalan algunos autores (24-25) un porcentaje reducido de pacientes de cáncer de mama reportan síntomas de estrés postraumático, oscilando entre un 6% (26) a los dos años y medio después del diagnóstico y un 22% (27) a los cinco años y medio después del diagnóstico. Entre las posibles causas sobresalen: el miedo y la reacción de pánico al diagnóstico; la sensación de indefensión y falta de control; la reexposición a estímulos asociados con el tratamiento; las sensaciones fantasmas y la incertidumbre y ambigüedad asociadas al temor a la recidiva (Síndrome de Damocles). En la mayoría de los casos, los síntomas predominantes serían: a) Pensamientos recurrentes e invasores que, según un estudio efectuado en 1996 (24), llegan a afectar al 50% de las pacientes en los días inmediatamente posteriores al diagnóstico, b) Pesadillas y episodios disociativos (flashbacks). c) Inhibición afectiva. d) Evitación de pensamientos o sentimientos asociados con el cáncer. e) Aislamiento. f) Alienación. Finalmente, los factores de riesgo serían (25, 28): la menor edad, la reactividad emocional, un peor ajuste familiar y marital, el escaso éxito en el afrontamiento de situaciones previas y la incidencia de estrés postraumático antes de la enfermedad.

Ansiedad

Un estudio efectuado en 1994 (4) divide los trastornos ansiosos en enfermos de cáncer en: ansiedad reactiva, ansiedad relacionada con factores médicos y trastornos ansiosos relacionados con ansiedad preexistente. La ansiedad reactiva, que en promedio llega a afectar a cerca de un 40% de las pacientes, está vinculada a momentos de crisis ya señalados en anteriores apartados. De entre ellos quizás merece señalarse el periodo quimioterápico. Dependiendo de la agresividad del protocolo, los niveles de ansiedad pueden afectar al 66% de las pacientes (29). Por otro lado, la ansiedad relacionada con fac-

tores médicos, o síndrome orgánico ansioso (4), está asociada a síntomas neoplásicos (dolor, distress respiratorio severo) y a efectos farmacológicos (corticoesteroides, antieméticos, analgésicos, broncodilatadores y estimulantes β adrenérgicos). Finalmente, los trastornos ansiosos relacionados con ansiedad preexistente más frecuentes son las fobias y el pánico.

Tanto en los casos de ansiedad reactiva, como en los de fobia y pánico, la etiología psicológica más frecuente suele ser (30): la amenaza a la integridad narcisística, el miedo a la mutilación, el miedo a la pérdida del control físico, el miedo a la pérdida de autonomía, el miedo a la muerte, la preocupación de dependencia y la angustia de abandono o separación. El colectivo más vulnerable es, sin duda, el de las mujeres con edad inferior a 45 años (13,31) que expresa entre sus preocupaciones: el no sobrevivir para ver crecer a sus hijos, la infertilidad, amenorrea y el impacto psicológico y sexual asociado al cambio en la apariencia física.

En opinión de la mayoría de los autores, un correcto diagnóstico de la ansiedad supone: a) No desatender el hecho del solapamiento de los síntomas físicos de la enfermedad y de los tratamientos con los síntomas neurovegetativos de este trastorno emocional, en especial: vértigo, palpitaciones, dolor de pecho, dolor abdominal, diarrea, dificultad de respiración, sudoración excesiva o náuseas. b) Centrarse en los signos cognitivos y conductuales: conductas de evitación (demora diagnóstica o terapéutica), pensamiento recurrente y negativo, hipervigilancia selectiva, inquietud e hiperactividad.

Depresión

El estado afectivo depresivo es una respuesta frecuente asociada a situaciones de pérdida. Por lo común, algunas enfermedades de cáncer de mama pasan por un periodo de depresión reactiva después del conocimiento diagnóstico. Esta respuesta puede cronificarse en forma de depresión mayor como consecuencia del estrés psicosocial producido por la quimioterapia o la progresión de la enfermedad. Desde el punto de vista diagnóstico, y al igual que en el caso de la ansiedad, una decisión relevante es la de la inclusión o no de síntomas neurovegetativos. El enfoque exclusivista (4, 6, 8, 10, 32), preocupado sobre todo por los falsos positivos, otorga preeminencia a los síntomas afectivos en detrimento de los síntomas neurovegetativos. Para estos clínicos, la tristeza, la anhedonia, los sentimientos de indefensión, desesperanza e inutilidad, la pérdida de la autoestima, los episodios de llanto y la ideación suicida son los predictores más sensibles de la depresión. Por su parte, el enfoque inclusivista (33), más centrado en los falsos negativos, considera que la

exclusión de los síntomas somáticos impide detectar formas ambiguas de depresión en las que predomina la somatización como signo cardinal del malestar emocional. Esta ausencia de consenso, y el hecho de la variabilidad de la depresión, dependiente de variables como el estadio de enfermedad, el tiempo transcurrido desde el diagnóstico, el momento de evaluación y el tipo de tratamiento médico, explicaría la disparidad de índices de prevalencia en población oncológica: del 1,5 al 50% (7). Actualmente se considera ajustado el dato que señala aproximadamente el 22% de prevalencia de depresión mayor en cáncer de mama (10). No obstante, este porcentaje se reduce sensiblemente –hasta el 8%– cuando se excluyen aquellos casos de condición depresiva preexistente o trastorno depresivo orgánico (7,10).

Los factores intrínsecos y extrínsecos de riesgo de depresión mayor serían (6-7,34): a) Intrínsecos: enfermedad avanzada, dolor e impacto de los tratamientos, y b) Extrínsecos: aislamiento, pérdidas recientes, actitud pesimista y resignada, historia familiar y/o personal psiquiátrica, especialmente de alcoholismo, trastornos de humor depresivo e intentos de suicidio.

Tratamientos

Durante los últimos veinte años se han diseñado diferentes líneas de intervención psicoterapéutica con pacientes de cáncer. Todas ellas parecen obedecer a un propósito común: ayudar a afrontar mejor los aspectos emocionales de la enfermedad. Otros objetivos secundarios serían: favorecer la expresión de los afectos e incrementar la percepción de control a través de programas educativos. Diferentes estudios efectuados (35) señalan que las personas con una probabilidad mayor de ser tratadas serían aquellas que reúnen algunas de las siguientes características: edad inferior a 50 años, desajuste emocional que persiste durante al menos 18 meses después del diagnóstico, historia personal y/o familiar psiquiátrica, aislamiento social, historia reciente de pérdidas, obligaciones múltiples y empleo inflexible de ciertas estrategias de afrontamiento, sobre todo claudicación y resignación. Desde un punto de vista formal, y atendiendo a diferentes criterios, es posible establecer una distinción en los tratamientos psicológicos entre intervenciones psicoterapéuticas e intervenciones psicoeducativas. A su vez, dentro de estas dos categorías, se pueden apreciar ciertas diferencias en función de su grado de estructuración, su aplicación individual o grupal y del propósito terapéutico que persiguen.

Intervenciones psicoeducativas

Los programas psicoeducativos parten del presupuesto de que proporcionar información sobre la enfermedad y los tratamientos incrementa los recursos de afrontamiento propios y tiene el potencial de reducir la ansiedad asociada con la visita clínica y con eventos posteriores relacionados con el tratamiento y la recuperación (36). Además, con independencia de los beneficios obvios sobre la calidad de vida, algunos autores (36) afirman que también puede mejorar la satisfacción del paciente con la atención recibida y potenciar la adherencia a las recomendaciones médicas.

Dentro de esta línea es posible diferenciar entre métodos de intervención a corto y a largo plazo (más de tres meses). Entre los primeros, destacan los programas diseñados para que la persona tolere mejor ciertos tratamientos médicos. Por ejemplo, el método de preparación para el afrontamiento de la quimioterapia (PREP) fue creado en 1991 por un equipo de la Universidad de Vanderbilt (37). Durante un periodo de noventa minutos se realiza un programa de orientación en el que cada paciente: realiza una visita guiada a la clínica, asiste a la presentación de un vídeo sobre la quimioterapia, participa en una sesión de discusión y, finalmente, recoge un folleto explicativo. Este mismo procedimiento, pero en una versión grupal y de menor duración, ha sido posteriormente aplicado en otros centros (36) con idénticos resultados respecto a sus controles: incremento del conocimiento de la enfermedad y sus tratamientos, disminución apreciable de la ansiedad, menor número de pacientes que reportan sensaciones fantasma, menor incidencia de reacciones de náusea anticipatoria y mayor satisfacción por la atención sanitaria recibida.

Los programas psicoeducativos a largo plazo suelen inspirarse en los desarrollos y aplicaciones de la denominada Terapia Psicológica Adyuvante (TPA) ideada en 1989 por dos clínicos ingleses (38). La TPA es una técnica cognitivo-conductual breve que intenta identificar cuestiones significativas en el paciente de cáncer, a la vez que enseña estrategias cognitivas y conductuales para la resolución de problemas y favorece la aparición de actitudes positivas de lucha. Está indicada en casos clínicos en los que las reacciones desadaptativas persisten durante al menos dos semanas y están asociadas a un estresor ocurrido durante los tres meses previos. Entre sus objetivos principales están: a) La reestructuración cognitiva de patrones de pensamiento desadaptativo y de creencias irracionales sobre la enfermedad y los tratamientos. b) Aplicación de métodos conductuales como la relajación, técnicas de comunicación efectiva, fijación de metas y manejo del estrés mediante el

aprendizaje de estrategias eficaces de afrontamiento.

Los estudios efectuados con la TPA (39-42) coinciden en señalar su eficacia en: la reducción de la ansiedad y depresión, el incremento de la percepción de control, la mejor adaptación al cáncer y la adopción de estrategias de afrontamiento, alejadas de actitudes pesimistas y resignadas. Los estudios de seguimiento posteriores han revelado que las mejoras evidenciadas en la calidad de vida durante los tres primeros meses postratamiento, no se mantenían necesariamente en todos los casos a los seis y doce meses. Este hecho parece tener que ver con la modalidad de aplicación y con el tipo de paciente: los tratamientos grupales parecen ser menos eficaces que los individuales y los pacientes con puntuaciones más elevadas de ansiedad y depresión responden mejor.

Intervenciones psicoterapéuticas

La mayoría de estas intervenciones con pacientes de cáncer de mama utilizan un formato grupal. Además del inherente potencial de cambio psicoterapéutico, la experiencia grupal tiene beneficios adicionales: reducción del aislamiento, permite el intercambio de experiencias, estimula la aparición de sentimientos de empatía, los pacientes ganan autoestima en el proceso de ayuda mutua y, respecto a la psicoterapia individual, es económicamente más viable. Dentro de este epígrafe, destacan la psicoterapia expresiva de grupo de Spiegel y la psicoterapia cognitivo-existencial de grupo de Kissane. Estos procedimientos comparten la opinión de que evitar la discusión de una experiencia traumática favorece la inhibición afectiva, lo cual tiene consecuencias emocionales y fisiológicas negativas. Por eso, y dado que el distress emocional es común entre las pacientes, la posibilidad de compartir inquietudes y sentimientos puede ayudar a paliar el estrés ocasionado por la enfermedad.

La psicoterapia expresiva de grupo (43) fue ideada en principio como un programa dirigido a pacientes con cáncer de mama metastático. El tratamiento consiste en una sesión semanal de noventa minutos durante doce semanas, aunque puede extenderse hasta un año. Se pone el énfasis en la apertura y expresión honesta de sentimientos y en la recepción y oferta de apoyo social. Otros aspectos fundamentales serían: ayudar a que cada paciente enfrente y maneje sus propios temores, promover la transición de estrategias de afrontamiento pasivas a activas y el aprendizaje de técnicas de autohipnosis y de control del dolor. A diferencia de las psicoterapias de grupo tradicionales (35), en la psicoterapia expresiva se anima a las participantes a reforzar el vínculo fuera de las sesiones, todo gira en torno al ahora y al futuro y las personas que acuden al grupo

no lo hacen sólo debido a dificultades psicológicas, sino más bien a causa de su status físico y como medio para afrontar su enfermedad.

El papel del terapeuta es dirigir las conversaciones hacia aspectos emocionales, personales y de relevancia para el grupo. Si bien se permite la discusión de temas que preocupan al grupo, el terapeuta está también entrenado para explorar asuntos calificados como preocupaciones universales para las enfermas de cáncer de mama: a) Construcción de vínculos de apoyo y contrarrestar el aislamiento social. b) Afrontamiento de las sensaciones de incertidumbre, indefensión y falta de control. c) Desmitificación del temor a la muerte. d) Incremento de las relaciones con la familia y los amigos. e) Mejora de la comunicación con el equipo sanitario. f) Adaptación a los cambios producidos en el self y en la imagen corporal. g) Aprender a controlar el dolor y la ansiedad. Los diferentes estudios de seguimiento efectuados (35, 43) destacan la eficacia de la psicoterapia expresiva en la reducción de la ansiedad, depresión, confusión y fatiga, así como el menor empleo de estrategias de afrontamiento desadaptativas.

La psicoterapia cognitivo-existencial es un procedimiento dirigido a enfermas de cáncer de mama en el estadio inicial y que en ese momento están recibiendo tratamiento médico. Sus creadores (44) han identificado seis metas de mejora de la calidad de vida: 1) Promover un ambiente de apoyo. 2) Facilitar la elaboración del duelo de las múltiples pérdidas. 3) Modificar los patrones cognitivos desadaptativos. 4) Incrementar los recursos de afrontamiento y las habilidades de resolución de problemas. 5) Promover la percepción de dominio y autocontrol. 6) Anticipar las prioridades del futuro.

Cada grupo suele estar integrado por un total de seis a ocho personas, que se reúnen una vez a la semana, durante noventa minutos por sesión, hasta un total de 20 sesiones. El terapeuta, que realiza una labor directiva, coordina el progreso del grupo mediante el desarrollo de tres fases. Durante la fase inicial, se estimula de forma activa la autoreflexión, la cohesión y el reconocimiento de la universalidad de la experiencia de la enfermedad, superando de esta manera el sentimiento de soledad. En la fase intermedia, además de favorecer el aprendizaje vicario, se destaca cómo confrontar la angustia ante la muerte o el duelo por las pérdidas y cómo adquirir estrategias de afrontamiento adaptativas que inspiren sentimientos de esperanza y percepción de dominio. Asimismo, el intercambio de información, el altruismo y el apoyo mutuo son otros mecanismos terapéuticos en los que se trabaja en esta fase. En la fase final, se revisa el capítulo de pérdidas y de duelo a

la vez que se realiza la reevaluación de las prioridades y compromisos de futuro.

Hasta el momento, la psicoterapia existencial se haya en periodo de ensayo, si bien un reciente estudio (44) señala algunas ventajas respecto a procedimientos psicoeducativos como la Terapia Psicológica Adyuvante; en concreto, su mayor duración y el abordar un amplio número de temas centrales a la experiencia humana, como la ansiedad ante la muerte, la sexualidad o las relaciones familiares.

Por último, conviene mencionar otra modalidad terapéutica, como es la de los programas de autoayuda, integrada por personas que comparten una condición común. La mayoría de las experiencias se inspiran en los programas norteamericanos de voluntariado "Reach to Recovery" y "I Can Cope". Las principales razones de su existencia serían: a) Tratar necesidades no satisfechas por otras instituciones. b) Ofrecer un servicio acorde con el espíritu democrático e igualitarista de los tiempos actuales. c) Responder a la necesidad de afiliación personal. Asimismo, se subrayan la importancia de la autoconfianza y la necesidad de ofrecer una ayuda rápida basada en el altruismo y en la inculcación de sentimientos de esperanza. El proceso de cambio grupal está bajo el control de los mismos enfermos: los miembros dirigen la provisión de servicios y algunas de las técnicas terapéuticas empleadas surgen de su experiencia personal. La mayoría de las integrantes de los grupos de autoayuda son personas que presentan un adecuado apoyo social de familiares y amigos y que no acusan niveles mayores de psicopatología respecto a las que no son miembros (45). En opinión de algunos autores (45) los principales beneficios terapéuticos que se derivan de esa práctica serían: el establecimiento de vínculos sociales, el mayor insight o autoconocimiento y la atenuación del simbolismo estigmático que suele asociarse a la palabra cáncer.

En resumen, diversas intervenciones parecen ser efectivas en la mejora de múltiples problemas psicosociales de las enfermas de cáncer de mama. Cada programa terapéutico trata diferentes necesidades que en su conjunto contribuyen a una mayor calidad de vida (46). Las intervenciones psicoeducativas ayudan a las pacientes a afrontar la ausencia de información y las reacciones estresantes de los tratamientos médicos. Las intervenciones psicoterapéuticas, en cambio, parecen ayudar a las pacientes a confrontar las preocupaciones interpersonales y existenciales, a la vez que les proporcionan la oportunidad de obtener apoyo de otras personas que se encuentran en una posición similar. En términos generales, el éxito terapéutico no radica sólo en la experiencia y liderazgo del psicoterapeuta sino de otras variables

relativas al paciente: el nivel del conciencia respecto al diagnóstico, la edad, la recurrencia de la enfermedad y las preferencias hacia un enfoque terapéutico concreto. En cambio, el fracaso terapéutico en la mayoría de los casos, está relacionado con el desconocimiento de que el cáncer es una secuencia ininterrumpida de estresores que provocan reacciones psicológicas adaptativas que con frecuencia son mal interpretadas como signos de enfermedad. Paradójicamente, la excesiva psicologización que acompaña al proceso de enfermedad puede producir efectos perversos: estigmatizar las normales y esperadas reacciones de ansiedad y depresión, proyectar sobre el enfermo la angustia de soledad y de desintegración de una sociedad con frecuencia preocupada por la salud o inculcar como legítimas ciertas actitudes estándar ante la enfermedad que muy probablemente no se adecuen ni a la personalidad del paciente ni al momento de la enfermedad. En conclusión, el apoyo psicológico a las enfermas de cáncer de mama tiene lugar como una relación que proporciona sentimientos de confort y alivio y que las reasegura en la convicción de ser respetadas y estimadas por sus valores. Una relación de este género permite a la paciente mantener el control al menos sobre su vida afectiva, despertando la conciencia de sus vivencias existenciales y de sus vínculos afectivos.

Referencias bibliográficas

- Zabora JR, Blanchard CG, Smith DE, Roberts CS, Glajchen M, Sharp JW, et al. Prevalence of psychological distress among cancer patients across the disease continuum. *Journal of Psychosocial Oncology* 1997; 15: 73-87.
- Silberfarb PM, Maurer H, Crouthamel C. Psychosocial aspects of neoplastic disease: I. Functional status of breast cancer patients during different treatment regimens. *American Journal of Psychiatry* 1980; 137: 450-455.
- Kemeny MM, Wellisch D, Schain W. Psychosocial outcome in a randomized surgical trial for treatment of primary breast cancer. *Cancer* 1988; 62: 1231-1237.
- Breitbart W. *Psycho-Oncology: Depression, anxiety, delirium*. Seminars in Oncology 1994; 21: 754-769.
- Wolberg WH, Romsaas EP, Tanner MA, Malec JF. Psychosexual adaptation to breast cancer surgery. *Cancer* 1989; 63: 1645-1655.
- Mermelstein HT, Lesko L. Depression in patients with cancer. *Psycho-Oncology* 1992; 1: 199-215.
- McDaniel JS, Musselman DL, Porter MR, Reed DA, Nemeroff CB. Depression in patients with cancer. Diagnosis, biology and treatment. *Archives of General Psychiatry* 1995; 52: 89-99.
- Massie MC, Holland JC. Depression and the cancer patient. *Journal of Clinical Psychiatry* 1990; 51: 12-17.
- Derogatis LR, Morrow GR, Fetting J, Penman D, Piasetsky S, Schmale A, Henrichs M, Carnicke C. The prevalence of psychiatric disorders among cancer patients. *JAMA* 1983; 249: 751-757.
- Sellick SM, Crooks DL. Depression and cancer: An appraisal of the literature of detection, and practice guideline development for psychological interventions. *Psycho-Oncology* 1999; 8: 315-333.
- Wells KB, Golding JM, Burnam MA. Psychiatric disorder and limitations of the Los Angeles general population. *American Journal of Psychiatry* 1988; 145: 712-717.
- Weisman A. Early diagnosis of vulnerability in cancer patients. *American Journal of the Medical Sciences* 1976; 271: 187-196.
- Dunn J, Steginga SK. Young women's experience of breast cancer: Defining young and identifying concerns. *Psycho-Oncology* 2000; 9: 137-146.
- McCauley KD, Sandgren AK, King B, O'Donnell S, Branstetter A, Foreman G. Coping and adjustment to breast cancer. *Psycho-Oncology* 1999; 8: 230-236.
- Classen C, Koopman C, Angell K, Spiegel D. Coping styles associated with psychological adjustment to advanced breast cancer. *Health Psychology* 1996; 15: 434-437.
- Haber S. *Breast cancer. A psychological treatment manual*. 1ª ed. Nueva York: Springer Publishing. 1995.
- Steinberg MD, Juliano MA, Wise L. Psychosocial outcome of lumpectomy versus mastectomy in the treatment of breast cancer. *American Journal of Psychiatry* 1985; 142: 32-39.
- Fallowfield LJ, Baum M, Maguire GP. Effects of breast conservation on psychological morbidity associated with diagnosis and treatment of early breast cancer. *British Medical Journal* 1986; 293: 1331-1334.
- Amayra I. Calidad de vida y quimioterapia del cáncer de mama. Bilbao: Universidad de Deusto. 1994.
- Andrykowski MA, Gregg MA. The role of psychological variables in post-chemotherapy nausea: Anxiety and expectation. *Psychosomatic Medicine* 1992; 54: 48-58.
- Morrow G, Lindke J, Black PM. Anticipatory nausea development in cancer patients: replications and extension of a learning model. *British Journal of Psychology* 1991; 82: 61-72.
- Guep P. *Psicología e cancro. Un approccio globale al malato e alla sua famiglia*. 1ª ed. Milán: Franco Angeli. 1988.
- Tjemsland L, Soreide JA, Malt UF. Traumatic distress symptoms in early breast cancer I: Acute response to diagnosis. *Psycho-Oncology* 1996; 5: 1-8.
- Smith MY, Redd WH, Peyser C, Vogl D. Post-traumatic stress disorder in cancer: A review. *Psycho-Oncology* 1999; 8: 521-537.
- Alter CL, Pelcovitz D, Axelrod A, Goldenberg B, Harris H, Meyers B et al. Identification of PTSD in cancer survivors. *Psychosomatics* 1996; 37: 137-143.
- Cordova MJ, Andrykowski MA, Kenady DE, McGrath PA, Sloan DA, Redd WH. Frequency and correlates of posttraumatic stress disorder-like symptoms after treatment for breast cancer. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1995; 63: 981-986.
- Andrykowski MA, Cordova MJ, McGrath PC, Sloan DA, Kenady DE. Stability and change in posttraumatic stress disorder symptoms following breast cancer treatment: A 1-year follow-up. *Psycho-Oncology* 2000; 9: 69-78.
- Olafsdottir M, Sjöden PA, Westling B. Prevalence and prediction of chemotherapy-related anxiety, nausea and vomiting in cancer patients. *Behaviour Research and Therapy* 1986; 24: 59-66.
- Derogatis LR. *Anxiety and depressive disorders in the medical patient*. 1ª ed. Washington: American Psychiatric Press. 1989.
- Bloom JR, Kessler L. Risk and timing of counseling and support interventions for younger women with breast cancer. *J. Nat. Cancer Inst. Monogr.* 1994; 16: 199-206.
- Snaith RP. The concepts and assessment of depression in oncology. *Journal of Psychosocial Oncology* 1988; 5: 133-139.
- Rodin G, Craven J, Littlefield C. *Depression in the medically ill*. 1ª ed. Nueva York: Brunner-Mazel. 1991.
- Berard RMF, Boermeester F, Viljoen G. Depressive disorders in an out-patient oncology setting: prevalence, assessment and management. *Psycho-Oncology* 1998; 7: 112-120.
- Spiegel D, Morrow GR, Classen C, Raubertas R, Stott PB, Mudaliar N, Pierce I, et al. Group psychotherapy for recently diagnosed breast cancer patients: A multicenter feasibility study. *Psycho-Oncology* 1999; 8: 482-493.
- McQuellon RP, Wells M, Hoffman S, Craven B, Russell G, Cruz J, Hurt G, et al. Reducing distress in cancer patients with an orientation program. *Psycho-Oncology* 1998; 7: 207-217.
- Burish TG, Snyder SL, Jenkins RA. Preparing patients for cancer chemotherapy: effect of coping preparation and relaxation interventions. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1991; 59: 518-525.
- Moorey S, Greer S. *Psychological therapy for patients with cancer: a new approach*. 1ª ed. Oxford: Heinemann Medical Books. 1989.
- Edelman S, Kidman AD. Description of a group cognitive behaviour therapy programme with cancer patients. *Psycho-Oncology* 1999; 8: 306-314.
- Moorey S, Greer S, Bliss J, Law M. A comparison of adjuvant psychological therapy and supportive counselling in patients with cancer. *Psycho-Oncology* 1998; 7: 218-228.
- Bottomley A, Hutton S, Roberts G, Jones L, Bradley C. A pilot study of cognitive behavioral therapy with social support group interventions with newly diagnosed cancer patients. *Journal of Psychosocial Oncology* 1996; 14: 65-83.
- Watson M, Fenlon D, McVey G. A support group for breast cancer patients: development of a cognitive-behavioural approach. *Behavioural Cognitive Psychotherapy* 1996; 24: 73-81.
- Spiegel D, Bloom JR, Yalom I. Group support for patients with metastatic cancer. *Archives of General Psychiatry* 1981; 38: 527-533.
- Kissane DW, Bloch S, Miach P, Smith GC, Seddon A, Keks N. Cognitive-existential group therapy for patients with primary breast cancer: techniques and themes. *Psycho-Oncology* 1997; 6: 25-33.
- Lieberman MA. The role of self-help groups in helping patients and families cope with cancer. *Cancer Journal for Clinicians* 1988; 38: 162-169.
- Iacovino V, Reesor K. Literature on interventions to address cancer patients' psychosocial needs: what does it tell us?. *Journal of Psychosocial Oncology* 1997; 15: 47-71.

Tratamientos futuros del Cáncer de Mama

Future directions in medical therapy for breast cancer

J.R. Barceló, A. Muñoz, J.M. Mañé, G. López Argumedo

Servicio de Oncología Médica. Hospital de Cruces. Barakaldo. Bizkaia.

Introducción

Los cánceres de mama tienen una curabilidad global que supera el 85% (1). Las campañas de diagnóstico temprano, con mamografías a la población asintomática en una determinada franja de edad, sobre todo las comprendidas entre 50 y 65 años, hacen que el cáncer de mama se diagnostique en estadios más tempranos, y esto significa una menor mortalidad. Los tratamientos combinados incluyendo quimioterapia complementaria y hormonoterapia complementaria, son también causa del descenso de la mortalidad (2, 3). Por otro lado, en los casos en los que la enfermedad se disemina, los tratamientos médicos aportan un beneficio innegable en respuestas y en supervivencia, con ganancias así mismo en calidad de vida. Sin embargo todavía queda margen para mejorar los resultados del tratamiento del cáncer de mama (4). A continuación revisamos los principios en que se basa la investigación aplicada al tratamiento del cáncer de mama y la situación actual en que se encuentra su desarrollo en la práctica.

Principios

Al plantear los principios se suscitan una aclaración previa y cuatro grandes temas. La aclaración previa que nos surge es sobre si estas disquisiciones acerca del futuro caducarán con rapidez. El presente trabajo no pretende ser un ejercicio de adivinación, del que se puedan medir en corto plazo cuántas acertamos y cuántas fallamos. Mejor que eso, intenta ser un

ejercicio de reflexión acerca de cómo afronta hoy el mundo de la Oncología los retos de encontrar en un mañana no muy lejano tratamientos más eficaces y menos tóxicos para el cáncer de mama.

Los cuatro grandes temas a desarrollar son: 1.- Tratamiento preventivo del cáncer de mama. 2.- Tratamientos futuros de quimioterapia. 3.- Tratamientos futuros de hormonoterapia. 4.- Tratamientos "biológicos".

1.- Tratamiento preventivo del cáncer de mama.

El cáncer de mama es una enfermedad frecuente en los países desarrollados. Aunque puede aparecer en varones y en mujeres jóvenes, afecta sobre todo a mujeres a partir los 50 años, con un aumento exponencial de la incidencia con la edad. A lo largo de la vida se estima que entre una de cada ocho y una de cada once mujeres puede desarrollar un cáncer de mama. La historia hormonal es un factor epidemiológico, pero se desconoce la causa concreta de este tipo de cáncer. La edad, la menarquia temprana, la menopausia tardía, la nuliparidad, el primer hijo más tarde de los 30 años, la dieta rica en grasas, la incidencia de casos de cáncer de mama en la familia, la hiperplasia atípica, las radiaciones, e incluso la ingesta de alcohol tienen, con distinta fuerza, alguna implicación epidemiológica (5). Con las campañas de diagnóstico temprano con mamografías se puede llegar al diagnóstico en estadios iniciales de alta curabilidad.

Sin embargo, los mecanismos de **iniciación** y **promoción** del cáncer de mama no están todavía aclarados. Se sabe que en la **iniciación** puede tener un papel la irradiación, pero se desconoce su importancia real en la mayoría de los cánceres de mama. Igual ocurre con ciertas alteraciones genéticas, como las encontradas en los genes BRCA1 o BRCA2. En la prevención del cáncer de mama se están buscando otros puntos bioquímicos de actuación, como la inhibición de la metilación

del ADN, que disminuye la expresión de receptor beta del ácido retinoico, la expresión de p16 y la de receptores estrogénicos, aún muy lejos de la práctica clínica.

La promoción de las células cancerosas, de otro lado, depende de estímulos hormonales, estrogénicos. En mujeres sanas con un riesgo aumentado de desarrollar cáncer de mama, la utilización preventiva de un antiestrógeno, el tamoxifeno, ha demostrado un efecto beneficioso en un estudio aleatorizado, con una disminución del 50% en la incidencia de cáncer de mama, mientras que en otros dos estudios no se apreciaba tal beneficio. La causa de los resultados contradictorios puede estar en las diferencias entre la población de mujeres de riesgo seleccionada para los estudios, ya que los antiestrógenos parecen actuar frenando la promoción de cánceres hormono-sensibles y no la de los hormono-resistentes. Otro antiestrógeno, el raloxifeno, se está estudiando para la prevención del cáncer de mama, ya que tiene menos efectos secundarios. Actualmente sólo está aprobado para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica (6, 7).

Entre otras medidas de disminución del riesgo de cáncer de mama se están estudiando los retinoides, como la fenretinida, que parece reducir la incidencia de cánceres contralaterales en pacientes premenopáusicas, los inhibidores de la aromatasa, y los superagonistas LH-RH. También se está estudiando la utilidad de asociar varios de los agentes medicamentosos entre sí, o con otras medidas, como cambios en el estilo de vida, como la reducción de ingesta de grasa animal y de la ingesta de alcohol, el aumento de ejercicio y de ingesta de frutas y vegetales.

Se estima que la ingesta de cada 10 gramos de etanol/día aumenta en un 9% el riesgo de cáncer de mama. No se sabe si es porque el alcohol provoca un aumento de estrógenos endógenos, o porque contiene carcinógenos disueltos, pero sea por lo que sea, es probable que la reducción de la ingesta pueda asociarse a un moderado descenso en el riesgo (8).

Correspondencia:
J Ramón Barceló
Servicio de Oncología Médica
Hospital de Cruces
Pz Cruces s/n
48903 Barakaldo. Bizkaia
Tel: 94 600 6333
Fax: 94 600 6399
correo electrónico: jrbarcelo@hcru.osakidetza.net

Respecto al tabaco, el efecto parece neutro. Pero, dado que el tabaco reduce los estrógenos endógenos, y probablemente reduzca los cánceres hormono-dependientes, y dado que la incidencia global de cáncer de mama es similar en fumadoras y no fumadoras, es probable que los tumores de fumadoras sean hormono-independientes y por ello, más agresivos (8).

En personas con un riesgo muy elevado de desarrollar cáncer de mama, como las que hayan heredado mutaciones predisponentes, y tengan una historia familiar de muchos casos de cáncer de mama, las manipulaciones hormonales parecen menos efectivas, y se está estudiando, incluso, la cirugía profiláctica, que puede llegar a disminuir la mortalidad de cáncer de mama en un 90%. Por desgracia, se asocia a malos resultados de satisfacción en un elevado tanto por cien de casos (9). Hoy en día, el uso de medidas para reducir el riesgo de cáncer de mama no está consensuado. Ofrecer medidas para las que hay más evidencia, como el tamoxifeno, a mujeres con un riesgo de desarrollar cáncer de mama mayor del 1,7% en cinco años, según las tablas de riesgo, parece estar indicado (7). En la decisión debe intervenir la interesada, conocidos los “pros” y los “contras” del tratamiento. El tratamiento con tamoxifeno puede producir sofocos, sudoración, sequedad, picor o descarga vaginal, alteraciones menstruales, retención hidrosalina, procesos trombo-embólicos o cánceres de endometrio, además del posible riesgo de malformaciones en caso de embarazo (10). El desarrollo de tratamientos para disminuir el riesgo de cáncer de mama con un mecanismo más específico o con menos efectos secundarios tardará, todavía, en dar resultados.

2.- Tratamientos futuros de quimioterapia.

Una mayoría de pacientes con cáncer de mama tiene necesidad de recibir tratamiento con quimioterapia en algún momento de su enfermedad, 1) bien para eliminar las posibles micrometástasis, 2) bien para disminuir el tamaño del tumor primario antes de actuar contra él, 3) bien para reducir el tamaño y número de las metástasis, alargar la supervivencia, y/o controlar los síntomas. Las posibles indicaciones de quimioterapia en mujeres con cáncer de mama se recogen en la tabla 1.

1) Tratamiento de las micrometástasis.

Los diferentes factores de riesgo que tienen las mujeres, una vez desarrollado un cáncer de mama, permiten predecir un pronóstico individualizado, en donde el mayor peso recae en el estadio. Está demostrado que tratamientos a ciegas, una vez

Tabla 1

Indicaciones de quimioterapia en cáncer de mama

• Con intención curativa, como parte de tratamiento multimodal que además pueda incluir cirugía, radioterapia y hormonoterapia: Quimioterapia complementaria o adyuvante, tras el tratamiento local radical Estadios I y II Quimioterapia preoperatoria o neoadyuvante, previa al tratamiento local Estadios III, localmente avanzado o inflamatorio Quimioterapia a dosis altas con trasplante autólogo En evaluación para estadios II y III En evaluación para ciertos estadios IV
• Con intención paliativa Poliquimioterapia o quimioterapia secuencial Estadios IV

extirpada la enfermedad de la mama, puede reducir ese riesgo significativamente. Esto justifica la indicación de tratamientos complementarios. Este beneficio objetivo, sin embargo, todavía es susceptible de aumentar (2).

Aunque el beneficio relativo del tratamiento adyuvante pueda parecer pequeño, dado el elevado número de pacientes candidatas a tratamiento adyuvante, el beneficio absoluto del tratamiento es muy grande. De otro lado, la pequeña magnitud relativa de las ganancias de los diferentes tratamientos adyuvantes explica también la dificultad existente para detectar diferencias significativas frente a pacientes no tratadas, lo cual exige un elevado número de pacientes en cada estudio, y un largo intervalo de seguimiento (11).

La investigación en quimioterapia complementaria se dirige a aumentar la supervivencia en los diferentes grupos de pacientes o a disminuir la toxicidad de los tratamientos. Los planteamientos varían según el grupo de riesgo. En las pacientes **de bajo riesgo** se explora la posibilidad de tratamientos de más corta duración, o con menos fármacos. En los **de riesgo más alto** se está evaluando la incorporación de drogas nuevas, que ya han probado su actividad en enfermedad metastásica. Están en evaluación clínica el paclitaxel y el docetaxel; así, por ejemplo, en los estudios iniciales se constata un aumento en la supervivencia en el grupo de pacientes a las que se añade paclitaxel al tratamiento adyuvante de poliquimioterapia (12).

Además de la adición de nuevos citostáticos, otra innovación en el tratamiento adyuvante es la modificación de los esquemas de tratamiento. Los fármacos con diferente mecanismo de acción y diferentes toxicidades se suelen administrar jun-

tos, poliquimioterapia, para potenciar el efecto antineoplásico. Una sola administración no es capaz de erradicar todas las células tumorales. La necesidad de recuperación del organismo, exige que las dosis de las combinaciones sean algo más bajas que la dosis de cada fármaco en monoterapia y que las repeticiones del tratamiento se demoren, lo que puede permitir el recrecimiento tumoral y la aparición de clones celulares resistentes. Para evitar estos inconvenientes se está evaluando la administración de manera secuencial, que consiste en administrar dosis plenas de cada fármaco en intervalos más cortos. Se aumenta así la densidad de dosis, esto es, la cantidad de fármaco administrada por unidad de tiempo (13).

En las pacientes **de muy alto riesgo**, con infiltración ganglionar axilar importante, los resultados iniciales de los estudios fase III de quimioterapia a dosis altas con trasplante autólogo, aunque dan un beneficio menor de lo esperado inicialmente, indican que no es descartable que sean de utilidad en algunos subgrupos de pacientes, probablemente en combinación con otras medidas. Es imprescindible que aumente el nivel de evidencia basado en nuevos estudios aleatorizados, ya que en algunos estudios el seguimiento ha sido muy corto, o la relación beneficio/toxicidad pequeña, mientras que en otros estudios, los resultados iniciales son muy esperanzadores (14).

La integración de nuevos tratamientos citotóxicos con otros tratamientos más específicos, como es la combinación de quimioterapia con anticuerpos contra receptores de la membrana celular, hace esperable cambios muy importantes en la práctica estándar. Sin embargo, los tratamientos citostáticos seguirán siendo una parte fundamental del tratamiento del cáncer de mama.

Por último, no hay que perder de vista que algunos tratamientos pueden tener efectos tóxicos importantes, a veces con secuelas a largo plazo, lo que hace imprescindible que antes de su incorporación se contraste su utilidad en estudios clínicos amplios, serios y bien diseñados, y se anime a la población candidata a participar en ellos.

2) Tratamiento preoperatorio. Contra la enfermedad localmente avanzada se plantean dos retos: Aumentar el control local, y disminuir la mortalidad, en último término, debida a metástasis. Los fármacos usados y la indicación de adyuvancia llevan estrategias parecidas a las descritas para los estadios I y II, pero además ya hay estudios que demuestran la validez de los tratamientos preoperatorios y neoadyuvan-

tes. La administración de quimioterapia previa a la cirugía en tumores mayores de 3 cm permite cirugías menos agresivas sin comprometer los resultados (15). Además, los citostáticos pueden hacer operables tumores no abordables de inicio, además de mejorar la supervivencia global en estas pacientes. Están en evaluación la incorporación de citostáticos más activos como los taxanos en primera línea y el uso de dosis altas, con rescate o no de células progenitoras periféricas, y el uso de esquemas “más densos”, esto es, que administren mayores dosis por unidad de tiempo.

3) Tratamiento de la enfermedad metastática. El mal pronóstico de la enfermedad metastática hace perentoria la necesidad de aportar novedades terapéuticas. Se están incorporando al armamentario terapéutico en los últimos años nuevos citostáticos (tabla 2), como paclitaxel, doceta-

embargo, no se han visto confirmadas en los primeros ensayos fase III disponibles. Siguen las investigaciones en este campo, en el que todavía quedan preguntas sin responder (17).

3.- Tratamientos futuros de hormonoterapia.

La sensibilidad del cáncer de mama a las manipulaciones hormonales, y el demostrado beneficio del tratamiento adyuvante con tamoxifeno abren una vía de exploración de nuevas hormonas en adyuvancia. El beneficio demostrado por la ablación ovárica en mujeres premenopáusicas ha llevado a valorar la ablación farmacológica con superagonistas de la LH-RH, como el goserelin. En evaluación están también el toremifeno y el raloxifeno, que son análogos del tamoxifeno, con actividad parecida y menores efectos secundarios, pertenecientes al grupo de moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM). Otro grupo de sustancias hormonales es el de los inhibidores de la aromatasa, ya en su tercera generación. Ejemplos son el letrozol, el anastrozol, el vorozol, el fadrozol, el formestano y el exemestano.

Los tres grandes grupos, superagonistas de la LH-RH, moduladores selectivos del receptor de estrógenos e inhibidores de la aromatasa son objeto de evaluación para definir su utilidad en el tratamiento del cáncer de mama. Concretamente, se está ensayando la indicación de análogos del tamoxifeno en adyuvancia y en primera línea de enfermedad metastática. Los SERM también se han utilizado con éxito como tratamiento neoadyuvante en personas muy ancianas. Los inhibidores de la aromatasa se están ensayando en segunda línea de enfermedad metastática, donde demuestran ventajas frente a los progestágenos, en primera línea de enfermedad metastática, y en tratamiento adyuvante, bien solos, bien combinados a SERM en mujeres postmenopáusicas con receptores hormonales positivos. En el tratamiento paliativo de la enfermedad metastática se ha demostrado mayor actividad de la combinación de antiestrógenos y superagonistas en mujeres premenopáusicas con receptores estrogénicos positivos (19, 20).

Es interesante también la modulación hormonal del momento de la cirugía, ya que se postula que la situación del ciclo hormonal puede influir en el potencial metastatizante del cáncer de mama y también, que manipulaciones en el momento de la cirugía pueden tener efecto beneficioso en la supervivencia. En un meta-análisis de 37 estudios, la cirugía durante la fase lútea se acompañaba de una reducción relativa de

la mortalidad del 15% (CI $\pm$ 4%) (21). Todas estas innovaciones van a modificar en corto plazo los estándares de tratamiento hormonal del cáncer de mama.

4.- Tratamientos “biológicos”.

Pero donde se esperan los cambios más revolucionarios del tratamiento del cáncer de mama es en los tratamientos de base biológica (tabla 3). Algunos de estos tratamientos innovadores ya son parte de los

Tabla 3

Algunos enfoques “biológicos” del tratamiento del cáncer de mama

- Oncogenes y antioncogenes: terapia génica con p53, tratamientos anti-farnesilación...
- Receptores de membrana y otros factores de crecimiento: Trastuzumab, celecoxib, anticuerpos unidos a radio-isótopos, inmunotoxinas, interleukina 12...
- Inhibidores de angiogénesis, inhibidores de metaloproteinasas de la matriz...
- Transplante alogénico con inmunosupresión
- Dosis altas de quimioterapia con transplante autólogo
- Vacunas antitumorales: MAGE-12, EGF, HER2, Mucina...
- Células dendríticas

esquemas de tratamiento, de otros se espera que se incorporarán en enfoques multimodales (22, 23, 24). En este gran cajón de sastre incluimos:

Las medidas dirigidas contra los cambios genéticos que “cancerifican” las células, oncogenes y antioncogenes, como la terapia génica con p53, o los tratamientos contra la farnesilación

Las medidas dirigidas contra receptores de membrana y otros factores de crecimiento, donde destaca el trastuzumab, o anticuerpo anti-erbB2 (neu), que ya ha demostrado utilidad contra cáncer de mama metastático que expresa dicho receptor, sobre todo asociado a citostáticos, y está en evaluación en tratamiento adyuvante. También están en estudio otros anticuerpos, como el celecoxib, o anticuerpos unidos a radio-isótopos, o factores como la interleukina 12

Las medidas dirigidas contra la capacidad de invadir, metastatizar o autoabastecerse de vasos sanguíneos que tienen las células tumorales. Están en evaluación tratamientos antiangiogénicos como el TNP470, inhibidores de proteasas, etc.

Las manipulaciones del sistema inmune, donde destacan las vacunas antitumora-

Tabla 2

Nuevos citostáticos activos en cáncer de mama

Docetaxel	Tegafur
Paclitaxel	GW776C85
Vinorelbina	Raltitrexed
Antraciclina	Edatrexate
liposomales	LY231514
Losoxantrone	Topotecan
Gemcitabina	Irinotecan
Capecitabina	

xel, vinorelbina, losoxantrone, gemcitabina, capecitabina, uracil—tegafur, GW776C85, edatrexato, topotecán, irinotecán (16). Se buscan nuevos citostáticos que sean activos contra la enfermedad a una dosis determinada y con unos efectos secundarios determinados en ensayos fase I y II. Luego se compara con los tratamientos existentes en ensayos fase III, aleatorizados. El objetivo fundamental es paliativo, y por ello son atractivas las presentaciones por vía oral y las que tienen efectos secundarios menos intensos. Se están evaluando diversas combinaciones de estos fármacos entre sí o con otros tratamientos hormonales o biológicos.

El aumento del número de respuestas completas es un prerrequisito para llegar a curar el cáncer de mama. La importante actividad de los tratamientos de quimioterapia a dosis altas, seguido de rescate con transplante de células progenitoras periféricas ha reforzado las aspiraciones de conseguir curaciones con estos tratamientos. Las esperanzas iniciales, sin

les, con péptidos de origen tumoral como el MAGE-12, el dominio intracelular del HER2/neu, la inmunoterapia activa con células activadas, como las dendríticas, los trasplantes alogénicos después de inmunosupresión no mieloablative (quimerismo), etc.

Práctica

Los planteamientos esbozados en las líneas precedentes tienen su reflejo en los estudios en marcha. Así, en la base de datos sobre ensayos que recoge el Instituto Nacional del Cáncer americano (NCI), a nivel mundial se encuentran en marcha 139 ensayos clínicos sobre tratamiento médico del cáncer de mama (25). De ellos, 21 son de fase I, 14 de fase I/II, 62 de fase II, y 42 de fase III. Cuarenta y cinco son sobre quimioterapia en cáncer de mama metastático, 38 sobre tratamientos biológicos, 16 sobre tratamientos de quimioterapia complementaria, 14 sobre hormonoterapia, 9 sobre quimioterapia neoadyuvante o preoperatoria y 17 mixtos o combinados.

La mayor parte de los ensayos se centra en:

- El desarrollo de nuevos fármacos o combinaciones para **enfermedad metastática**: El paclitaxel en primera línea ofrece cerca del 50% de respuestas y demuestra actividad también en segunda línea tras el fallo de las antraciclinas. Se está evaluando su uso a dosis altas en combinación con ciclofosfamida y tiotepa, con trasplante autólogo de células progenitoras periféricas en el ensayo NU-96B1, también a dosis altas con trasplante en el ensayo CHNMC-IRB-99002, su combinación con capecitabina en el ensayo ROCHE-M66104, con capecitabina y trastuzumab en el ensayo UNC-9904, su modulación con PSC833 en el ensayo E-1195, su uso con trastuzumab en el ensayo MSKCC-99118 o en el NCI-99-C-0121, con trastuzumab y carboplatino en el NCCTG-983252, o con trastuzumab seguido de quimioterapia a dosis altas y trasplante en el ensayo FHCRC-1338.00. En los ensayos fase III CLB-9840, LILLY-B9E-MC-JHQG, y SWS-SAKK-22/99 se comparan diferentes combinaciones o diferentes pautas de paclitaxel, gemcitabina y/o trastuzumab. El docetaxel ofrece entre el 30 y el 60% de respuestas. Se está comparando con el paclitaxel en ensayos como el FRE-GER-COR-TAXMAX-SOO-1 o el AVENTIS-56976-TAX-311. También se evalúa su actividad en combinación con flavopiridol (NCI-00-C-0212), con epirubicina (CAN-NCIC-MA15),

con trastuzumab (VU-VCC-BRE-9823), con estramustina (CMPC-IRB-7929), con doxorubicina liposomal y trastuzumab (E-3198), con mitoxantrone (GER-AIO-01/92) o con vinorelbina (WHC-2000056). La vinorelbina, no disponible aún en Norteamérica ofrece un 35-53% de respuestas. Se evalúa en algunos estudios, como el RMNHS-TOPIC2 que compara con distintas antraciclinas

Además, están en marcha estudios fase I y II sobre irinotecán con gemcitabina (NU-98X3), SU5416 con doxorubicina (CWRU-5199), capecitabina con vinorelbina (SWS-SAKK-25/99), gemcitabina (MSKCC-98030), gemcitabina con doxorubicina liposomal (MDA-DM-97127), nitrocamptotecina (SUPERGEN-RFS2000-17), irinotecán (NCCTG-963255), oxaliplatino (EORTC-16001), antiplastos (BRI-BR-14), pirazoloacridina (OSU-9712), rebecamicina (DFCI-99283), temozolomida (CHNT-H98-198-50), entre otros.

- La incorporación de paclitaxel, docetaxel, y nuevas hormonas en el **tratamiento neoadyuvante y en el complementario**:

Los ensayos fase III EU-98053, NCI-F95-0036 y NSABP-B-27 exploran la utilidad del tratamiento preoperatorio con diversos esquemas de antraciclinas y taxanos.

Los ensayos CWRU-2199, YALE-HIC-7374 en fase II, y NSABP-B-30, INT-23/96, NSABP-B-31, E-1199 en fase III, valoran el papel de diferentes fármacos, dosis y secuencias, incluyendo taxanos en el tratamiento complementario.

Diversos ensayos fase III valoran manipulaciones hormonales con tamoxifeno, (ej. UKCCCR-ATLAS), letrozol (ej. IBSCG-1-98, CAN-NCIC-MA17), supresión ovárica (ej. EU-94002), así como un fase II de exemestano y raloxifeno (MSKCC-99017).

- La explotación de cambios en el ritmo de administración, con tratamientos secuenciales o la cronomodulación:

El ensayo de fase III SCTN-BR9601 intenta contestar qué aporta en adyuvancia la adición de epirubicina secuencial al tratamiento CMF, el CRC-TU-BR3015 estudia la quimioterapia sincrónica frente a la secuencial en estadios tempranos, y el EORTC-05971 el fluorouracilo cronomodulado con vinorelbina en estadios IV previamente tratados.

- El desarrollo de anticuerpos monoclonales en distintas situaciones y combinaciones, sobre todo el antiHER2 (trastuzumab herceptin®):

Además de los estudios de trastuzumab citados, el estudio de fase I/II BIH-99-12 valora este anticuerpo monoclonal después de quimioterapia a dosis altas y trasplante autólogo de células progenito-

ras periféricas; el UNC-9925 analiza el trastuzumab después de quimioterapia neoadyuvante en estadios III y IV que sobreexpresan HER2; y el MSKCC-00078 analiza la asociación celecoxib (antiCEA) y trastuzumab (antiHER2) en pacientes con metástasis que expresan HER2/neu y son refractarias a trastuzumab.

- La quimioterapia a dosis altas con rescate de células progenitoras periféricas autólogas:

Entre los ensayos destaca el de fase III de alta prioridad del NCI, SWOG-S9623, que compara quimioterapia secuencial intensiva frente a adriamicina y ciclofosfamida seguidos de altas dosis y trasplante en pacientes con axila positiva, 4 o más ganglios.

Otros estudios de fase III en tratamiento adyuvante de cáncer de mama además incluyen quimioterapia preoperatoria (SCTN-BR9810), o diferentes esquemas de movilización (MDA-DM-95047). En cáncer de mama metastático, estudios como el FRE-FNCLCC-PEGASE03 o el CAN-NCIC-MA16 intentan valorar el papel de la quimioterapia a dosis altas en esta situación.

- La quimioterapia inmunosupresora no ablative con trasplante alogénico de células periféricas de donante compatible:

Varios ensayos fase I y II (NU-99H2, FHCRC-1533.00, CWRU-1199, DUMC-1340-99-7, NHLBI-99-H-0064, NCI-00-C-0119) intentan demostrar la actividad de la inmunidad del donante contra el tumor de la paciente transplantada, en base a observaciones clínicas ocasionales y a un corto ensayo espectacular de este tipo de trasplante en cáncer de riñón metastásico, con remisiones de larga duración (26).

- El desarrollo de vacunas antitumorales, en ensayos fase I, completa las líneas de investigación sobre el tratamiento médico de los cánceres de mama:

El ensayo NCI-00-C-0182 utiliza el péptido MAGE-12, el ensayo DUMC-1528-99-9 administra células dendríticas autólogas pulsadas con la porción intracelular de la proteína HER2/neu, en pacientes en remisión completa. El ensayo NCI-99-C-0138 vacuna con el péptido (264-272) de la p53 a pacientes HLA-A2 con adenocarcinoma de mama estadio IV. El ensayo PPMC-IRB-94-78 vacuna a pacientes HLA-A2 con células alogénicas de cáncer de mama CD80 modificadas. El ensayo DFCI-97050 estudia la vacuna recombinante DF3/MUC1 en pacientes con cáncer de mama metastático, UWASH-103, péptidos HER2/neu en microesferas de PLG (polylactide-co-glycolide), el DUMC-97148 y el DUMC-96098, células dendríticas autólo-

gas pulsadas con ARN de CEA, y el MSKCC-99023, una vacuna basada en el antígeno MUC-1 glicosilado en pacientes de alto riesgo.

El mejor conocimiento de los factores pronósticos y predictivos de respuesta a los tratamientos que se espera de un mejor conocimiento de la biología del cáncer de mama permitirá aplicar tratamientos más específicos a cada paciente. Por último, el perfeccionamiento de medidas preventivas del cáncer de mama, se espera que contribuya también a disminuir la mortalidad por esta enfermedad.

En conclusión, el tratamiento médico del cáncer de mama, en continua evolución, incorporará en el futuro cercano cambios, entre los que destacamos: la incorporación de nuevos citostáticos y de nuevas maneras de administrarlos, la incorporación de nuevos tratamientos hormonales; y en un futuro algo más lejano, nuevos tratamientos más específicos y/o más inocuos.

Se seguirá manteniendo la diferencia entre grupos pronósticos, pero con una previsible disminución en la mortalidad dentro de cada grupo: prevención, adyuvancia en cáncer de bajo riesgo, adyuvancia en el de alto riesgo, cánceres localmente avanzados, cánceres metastáticos. En estos últimos, el tratamiento sigue siendo fundamentalmente paliativo, pero se están consiguiendo aumentos de la supervivencia, y no es descabellado esperar un día una estrategia que cronifique el cáncer, con buena calidad de vida y largos supervivientes. Para avanzar, en todo caso, es fundamental contestar de manera seria a los interrogantes existentes hoy en día, y la única manera de conseguirlo es animando a las pacientes a participar en estudios clínicos controlados.

Referencias bibliográficas

1. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, et al. Cancer Statistics, 2000. *Ca Cancer J Clin* 2000; 50:7-33.
2. Ferreiro J, Fernández R, Rubio I, Abón G. Indicaciones de Quimioterapia en el cáncer de mama. *Gac Med Bilbao* 2000; 97: 105-114.
3. López Vivanco G, Viteri A, Pérez MT, Fuente N. Indicación de la hormonoterapia en cáncer de mama. *Gac Med Bilbao* 2000; 97: 119-121.
4. Barceló JR, Mañé JM, Rubio I, et al. Tratamiento adyuvante del cáncer de mama. Tratamientos futuros de quimioterapia. *Ann Oncol* (ed esp) 2000. En prensa.
5. Armstrong K, Eisen A, Weber B. Primary care: Assessing the risk of Breast Cancer. *N Engl J Med* 2000; 342:564-71.
6. Osborne CK. Drug Therapy: Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998; 339:1609-18.
7. Chlebowski RT. Primary care: Reducing the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2000; 343:191-8.
8. Jatoi A, Loprinzi CL. Nutritional determinants of survival among patients with breast cancer. *Surg Clin North Am* 1999; 79:1145-56.
9. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med* 1999; 340:77-84.
10. Burnstein HJ, Winer EP. Primary care: Primary care for survivors of breast cancer. *N Engl J Med* 2000; 343:1086-94.
11. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polichemotherapy for early breast cancer: An overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 352: 930-42.
12. Henderson I, Berry D, Demetri G, et al: Improved disease-free (DFS) and overall survival (OS) from the addition of sequential paclitaxel (T) but not from the escalation of doxorubicin (A) dose level in the adjuvant chemotherapy of patients (Pts) with node-positive primary breast cancer (BC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 17:101a, 1998 (abstr 390a)
13. Fizazi K, Zelek L. Is 'one cycle every three or four weeks' obsolete? A critical review of dose-dense chemotherapy in solid neoplasms. *Ann Oncol* 2000; 11:133-49.
14. McNamee D. High-dose chemotherapy positive in breast-cancer trial. *Lancet* 2000; 355:1978.
15. Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, Ferrari L, Moliterni A, Terenziani M, Zambetti M. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol* 1998; 16:93-100.
16. Vogel CL, Nabholz J-M. Monotherapy of metastatic breast cancer: A review of newer drugs. *Oncologist* 1999; 4:17-33
17. Peters W, Dansey RD, Klein JL, et al. High-dose chemotherapy and peripheral blood progenitor cell transplantation in the treatment of breast cancer. *Oncologist* 2000; 5:1-13
18. Osborne CK, Zhao H, Fuqua SA. Selective estrogen receptor modulators: structure, function, and clinical use. *J Clin Oncol* 2000; 18:3172-86.
19. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, et al. Anastrozol is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: Results of a north american multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2000; 18:3758-67.
20. Pritchard KI. Current and future directions in medical therapy for breast carcinoma: endocrine treatment. *Cancer* 2000; 88:3065-72.
21. Badwe RA, Mittra I, Havaladar R. Timing of surgery with regard to the menstrual cycle in women with primary breast cancer. *Surg Clin North Am* 1999; 79:1047-59.
22. Von Hoff DD. New agents with new mechanisms of action and clinical activity. *ASCO Fall Educational Conference Book*. 1999; pp 122-6.
23. Folkman J. Clinical applications of research on angiogenesis. *N Engl J Med* 1995; 333:1757-63.
24. Fentiman IS. Future prospects for the prevention and cure of breast cancer. *Eur J Cancer* 2000; 36:1085-8.
25. <http://cancertrials.nci.nih.gov/>, revisado diciembre 2000.
26. Childs R, Chernoff A, Contentin N, et al. Regression of metastatic renal-cell carcinoma after nonmyeloablative allogeneic peripheral-blood stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2000; 343:750-8.

dor. Estos genes mutados se manifiestan de forma recesiva (3, 4) de manera que, la pérdida o inactivación de ambos alelos conduce al fenotipo neoplásico (2,5). Se han utilizado varios criterios para definir los genes supresores de tumores.

- Un alto grado de conservación evolutiva.
- Habitualmente están implicados en el control del desarrollo de varias clases de tumores ya que su función normal es inhibir o poner freno al crecimiento celular, previniendo el desarrollo de la neoplasia.
- Tienden a ser recesivos, ambos alelos normales deben mutar para transformar células normales en tumorales.
- Están frecuentemente asociados con la pérdida de un alelo resultando en la homocigosidad del gen supresor del tumor, así como de los marcadores que le circundan.
- Las mutaciones en estos genes provocan que la célula ignore uno o más de los componentes de la red de señales inhibitorias, eliminando las barreras del crecimiento celular y resultando en una tasa más elevada de crecimiento canceroso controlado.
- Los productos de los genes supresores de tumores funcionan en muy diversas localizaciones celulares.

Tradicionalmente la inactivación de un gen supresor de tumor ha sido explicada por los mecanismos más sencillos que contribuyen a la perturbación de la función y de la estructura del gen que son las deleciones, mutaciones puntuales e inserciones. Pero existen otros muchos mecanismos que no afectan a la región codificante del gen pero sí a la expresión de la proteína supresora tumoral como son las alteraciones de otras regiones génicas: promotor, secuencias reguladoras, regiones implicadas en la maduración del ARN. Por otra parte la proteína puede no ser funcional debido al transporte inadecuado de la proteína supresora tumoral a la localización subcelular donde es funcional. Además oncoproteínas de origen vírico pueden inducir la degradación de la proteína supresora o inhibir la transcripción del propio gen. Estos mecanismos se muestran en la Tabla 1.

3. Caracterización de p53

La proteína codificada por el gen supresor de tumor p53, es una fosfoproteína que se localiza en el núcleo celular.

Esta proteína fue descubierta a finales de la década de los 70 e identificada como una fosfoproteína celular de 53 kD capaz de enlazarse al antígeno transformante SV40 T (6, 7), una propiedad que también es compartida por la proteína retinoblas-

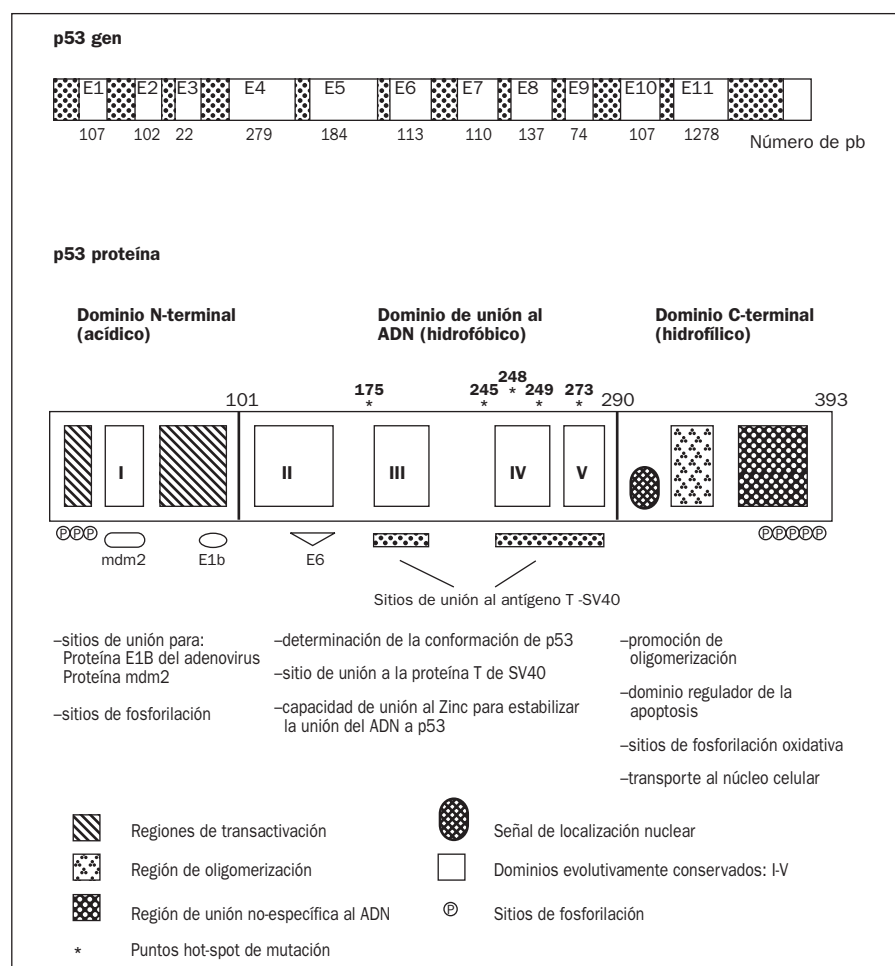


Fig. 1: Estructura del gen p53 y dominios funcionales de la proteína p53

toma, pRb. Inicialmente se sugirió que p53 era un oncogén (10) capaz de inmortalizar las células por sí mismo, o capaz de transformarlas en conjunción con el oncogén ras. Más tarde se demostró que la forma

mutante de p53 era responsable de los efectos descritos, mientras que la forma salvaje suprime la transformación (8). Una importante función de p53 es efectuar el control del ciclo celular en el paso de

TABLA 1

Mecanismos que contribuyen a la perturbación de la función o de la estructura de los genes supresores tumorales.

MECANISMO	
a) Mutación en la región codificante	Delección Inserción Mutación puntual Inserción Alu Expresión de mutantes negativos dominantes
b) Otras dianas de mutación	Mutación en el promotor Procesamiento alternativo Edición del RNA Variegación en el efecto de posición
c) Efectos modificadores	CpG hipermetilación Efectores negativos dominantes: –oncoproteínas virales –oncoproteínas celulares Transcritos antisentido
d) Localización subcelular	

p53, un gen supresor tumoral

p53, a tumor suppressor gene

M. López*, M. Anzola*, N. Cuevas-Salazar*, J.M. Aguirre**, M. Martínez de Pancorbo*

*Dpto. Z. y Dinámica Celular A., Facultad de Farmacia, Universidad del País Vasco/EHU. Vitoria-Gasteiz.

**Medicina Bucal, Dpto. de Estomatología, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad del País Vasco/EHU.

RESUMEN

Los genes supresores tumorales están implicados en diversos procesos de división celular como la regulación de la expresión génica, control del ciclo celular, programación de la muerte celular y estabilidad del genoma. La pérdida de actividad de estos genes provoca la incapacidad de respuesta a los mecanismos de control que regulan la división celular, de modo que se produce una proliferación más o menos incontrolada de la célula lo cual conduce en ocasiones al desarrollo de neoplasias y a la evolución de las mismas hacia procesos tumorales más agresivos.

El gen p53 pertenece al grupo de genes implicados en el control del ciclo celular. Este gen tiene múltiples funciones ya que aparece implicado no sólo en el control del ciclo celular sino también en la integridad del ADN y la supervivencia de las células expuestas a agentes que dañan el ADN. La alteración del gen p53 confiere un riesgo muy elevado de desarrollar cáncer y la mutación del mismo es uno de los cambios genómicos más frecuentes en el cáncer humano.

PALABRAS CLAVE: p53, mutación, apoptosis, gen supresor tumoral.

SUMMARY

Tumor suppressor genes are involved in several processes of cell division such as, transcriptional regulation, cell cycle control, programmed cell death and genome stability. Loss of activity of these genes causes the inability of response to the mechanisms of control that regulate cell division, so that an uncontrolled cell proliferation is caused which sometimes leads to the development of neoplasias.

p53 tumor suppressor gene is a multifactorial factor able to control cell cycle progression, DNA integrity and survival of the cells exposed to DNA damaging agents. p53 gene alteration confers a high risk of developing cancer and its mutation is one of the most frequent genetic changes in human neoplasia.

KEYWORDS: p53, mutation, apoptosis, tumor suppressor gene.

LABURPENEA

Gene supresore tumoralek zatiketa zelularren zenbait prozesutan parte hartzen dute, hala nola gene adierazpenaren erregulazioa, ziklo zelularren kontrola, heriotza zelularren programazioa eta genomaren egonkortasuna. Gene hauek beren jardura gaitzeak zatiketa zelularra erregulatzen duten kontrol mekanismoei erantzuteko gaitasuna ezeztatzen du, eta ondorioz, zelularon ugaltze gutxi-asko kontrolik gabea gertatzen da; beraz, zenbaitetan neoplasiak garatzen dira eta neoplasia horiek agresiboagoak diren prozesu tumoral bihurtzen dira.

p53 genea ziklo zelularren kontrolean parte hartzen duten geneen taldekoa da. Gene honek era askolako funtzioak ditu, ziklo zelularren kontrolean agertzeaz gainera, ADNaren integritatean eta ADNaren kalitatean duten agenteen eraginaren mende dauden zelulen biziraupenean ere zeresanik baitu, p53 genea aldatzeak minbizia garatzeko arrisku oso handia dakar eta haren mutazioa giza minbiziaren aldaketa genomiko sarrienetakoa bat da. **HITZ NAGUSIAK:** p53, mutazioa, apoptosis, gene supresore tumoralak.

Correspondencia:
Marian Martínez de Pancorbo
Dpto. Z. y Dinámica Celular
Facultad de Farmacia
Universidad del País Vasco
Paseo de la Universidad, 7
01006 Vitoria-Gasteiz
Fax: 945 13 07 56
Correo electrónico: gcpmagom@lg.ehu.es

Este trabajo ha sido subvencionado por el proyecto FIS/Dpto. de Sanidad del Gobierno Vasco 99/09409

1. Introducción

La prevalencia del cáncer es una característica de la época moderna. Durante las últimas décadas ha habido importantes contribuciones a la comprensión de los mecanismos tumorigénicos habiéndose llegado a la conclusión de que el cáncer es consecuencia de múltiples alteraciones del genoma. En un primer momento los oncogenes han atraído considerable atención. El descubrimiento de los genes supresores de tumores fue posterior a la caracterización de los oncogenes. Incluso su misma existencia fue puesta en duda durante cierto tiempo. Sin embargo, en la actualidad, el número de nuevos genes supresores tumorales identificados, relevantes para el desarrollo de tumores en humanos, crece a ritmo vertiginoso. Se sospecha que en el genoma humano existen al menos 50 genes supresores tumorales que están implicados en diversos procesos tales como el control del ciclo celular, regulación transcripcional, programación de la muerte celular (apoptosis) y estabilidad genética (1). En la presente revisión trataremos del gen supresor del tumor que codifica la proteína p53, gen también conocido como el guardián del genoma.

2. Genes supresores de tumores

El cáncer es el resultado de una serie de alteraciones genéticas que se producen al azar y conducen a la perturbación de los controles normales de la proliferación celular que está regulada por proto-oncogenes que promueven el crecimiento celular y contrabalanceada por genes supresores de tumores (2).

Los proto-oncogenes pueden volverse hiperactivos por mutaciones que tienen un efecto dominante generando los oncogenes que fuerzan al crecimiento de las células tumorales. Inversamente, las lesiones genéticas de los genes supresores de tumores tienen un efecto inactiva-

G1 a S. Cuando se han producido lesiones en el ADN, p53 para el ciclo celular en G1-S para dar tiempo a que actúen los sistemas de reparación del ADN y de esta forma asegura: la integridad genómica; la reparación y síntesis del ADN; la diferenciación celular; la represión de la transcripción; la plasticidad genómica y la apoptosis. Mientras la forma salvaje de p53 actúa como un gen supresor de tumor recesivo, la forma mutante tiene las características de un oncogén dominante (9-20).

La mutación en p53 es uno de los cambios genéticos más frecuentemente encontrados en el cáncer humano. El gen p53 no es requerido para el desarrollo normal, pero su falta de función confiere un riesgo enormemente elevado de desarrollar cáncer, por ello, parece actuar verdaderamente como un gen supresor de tumor. La proteína p53 está presente normalmente en cantidades muy pequeñas, pero cuando las células son expuestas a estímulos genotóxicos, los niveles de p53 se incrementan rápidamente e inician un programa de muerte celular mediado por la regulación de la transcripción. Esta respuesta se pierde en muchas células tumorales ya que tienen inactivado su gen p53 por mutación o bloqueada su actividad mediante proteínas que se enlazan a p53 y la neutralizan (21).

4. Localización subcelular y estructura de p53

El gen p53 está localizado en el brazo corto del cromosoma 17, banda 13 (17p13.1), y tiene aproximadamente 20 kb. Consta de 11 exones, siendo el primero no codificante y colocado a 8-10 kb de los exones 2-11, produce un transcrito de ARNm de 2,8 kb cuyo resultado es una proteína de 53 kD que tiene 393 aminoácidos. La estructura del gen p53 y de la proteína se describen en la Fig. 1.

El análisis de los niveles del ARNm de p53 sugiere que el gen se expresa en todos los tejidos corporales durante el desarrollo (21).

La proteína de tipo salvaje normalmente reside en el núcleo celular y tiene una vida media muy corta en los tejidos normales. Esta proteína está siendo producida constantemente pero es muy rápidamente degradada con lo que su *steady-state* permanece muy bajo (21). En tejidos normales está presente en cantidades muy pequeñas que no pueden ser detectadas por inmunohistoquímica. Los agentes que dañan el ADN inducen p53 que se hace muy estable por un mecanismo post-trans-

TABLA 2

Genes cuya transcripción está regulada por la proteína p53

REGULACION POSITIVA		REGULACION NEGATIVA	
GEN	FUNCION	GEN	FUNCION
waf1	progresión del ciclo celular G1/S	PCNA	replicación del ADN
Rb	progresión del ciclo celular G1/S	c-fos	regulación de la transcripción
GADD45	reparación del ADN	c-jun	regulación de la expresión génica
mdm2	vía de autorregulación de p53	mdm2	transducción
bax	apoptosis	IL-2	regula el crecimiento
fas	apoptosis	bcl	inhibición de la apoptosis
thrombospondina	inhibidor de la angiogenesis	genes virales	diferentes funciones
IGF-BP3	progresión del ciclo celular G1/M		

cripcional que induce un elevado aumento de la cantidad de proteína p53 en el núcleo (22-25). La proteína tiene varias regiones evolutivamente conservadas (>90%) en los exones 1, 4, 5, 7 y 8, como se muestra en la Fig. 1, las cuales son esenciales para la función normal de la proteína p53. La proteína incluye varios dominios, tales como la región ácida N-terminal para la transactivación, el dominio core contiene una secuencia enlazante al ADN y el dominio terminal tiene propiedades reguladoras. Las modificaciones post-transcripcionales de la región terminal por acetilación, fosforilación y O-glicosilación generan cambios conformacionales en p53 que regulan la unión específica a secuencias del ADN así como el reconoci-

miento de ADN dañado, aunque estos mecanismos no son del todo conocidos.

5. Funciones de la proteína p53

La proteína salvaje p53 es un factor de transcripción (9) capaz de activar y/o inhibir la transcripción de una amplia variedad de genes. Tabla 2.

Cuando el ADN está dañado p53 se activa para mantener la integridad de la secuencia del ADN bien por medio de la parada de la proliferación celular mientras el daño es reparado, o alternativamente, dirigiendo la célula hacia la apoptosis (5). Ver Figura 2.

La Fig. 2 muestra algunas de las principales funciones de la proteína p53 tales

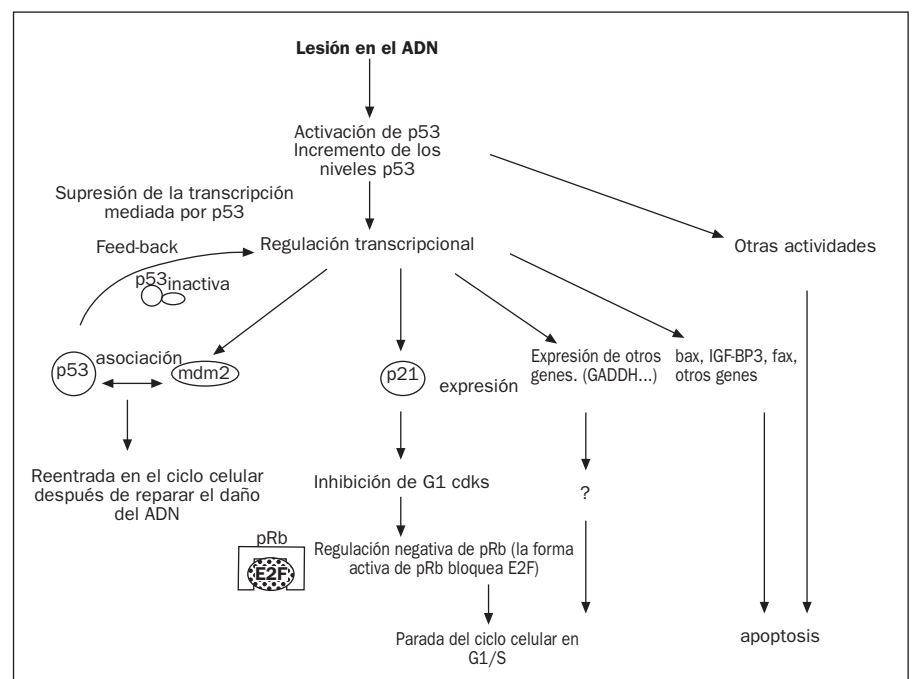


Fig. 2: Control de la progresión del ciclo celular en relación con p53.

como factor de transcripción, control del ciclo celular, inducción de la muerte celular programada y otras funciones relacionadas con la diferenciación neuronal, la supresión de la teratogénesis y el mantenimiento de la integridad genómica.

La proteína mutante pierde su función supresora de tumor, etapa clave que resulta en la cascada neoplásica. Además p53 es capaz de activar la vía apoptótica, por tanto su inactivación podría incrementar el grupo de células proliferantes así como su probabilidad de transformación neoplásica al inhibir la muerte celular programada (26).

Por tanto, p53 es un factor de transcripción multifactorial, implicado en el control de la progresión del ciclo celular, integridad del ADN y supervivencia de las células expuestas a agentes que dañan al ADN (9-12, 26, 27).

6. Regulación de la actividad de p53

El principal estímulo de respuesta de p53 es el daño celular. La proteína p53 es activada como consecuencia de diversas condiciones de stress celular, incluido el daño del ADN, cambios de potencial redox de la célula, una reducción en el pool de ribonucleótidos y expresión de oncogenes (25). La proteína p53 está regulada principalmente de dos maneras:

a) estabilidad de la proteína.

b) activación mediante el paso desde un estado latente a un estado activo.

La estabilidad de la proteína p53 está regulada principalmente por la proteína celular mdm2 la cual ha demostrado enlazarse en, o próxima al, dominio de activación transcripcional de p53 para bloquear su función como factor transcripcional (28, 29). Se establece así un mecanismo de *feed-back* negativo entre ambas proteínas (Fig. 2).

En cuanto a la activación bioquímica de p53, el paso del estado latente al activo de la proteína, es controlado por la interacción con el ADN dañado mediante modificaciones postranscripcionales de p53 o bien por interacciones proteína-proteína (21). La proteína de tipo salvaje puede existir en una forma latente, incapaz de enlazarse al ADN, la cual puede ser modificada por cambios covalentes en el extremo amino-terminal y en el extremo C-terminal de la molécula (los últimos 30 aminoácidos). Este extremo C-terminal es un dominio regulador negativo, ya que su mera eliminación activa constitutivamente a la proteína (21). Por otra parte ciertas interacciones proteína-proteína afectan a la función de p53 como factor de transcrip-

ción así como a su capacidad de respuesta celular. Estas interacciones se producen entre p53 y reguladores tanto positivos de su actividad (HIF-a, c-abl, p300, PARP, WT-1, p19, pRB) como negativos (hsp70, BRCA 2, bcl-2, c-jun) (30). Aún se desconoce el modo en que algunas de estas proteínas regulan la actividad de p53.

Por último hay que tener en cuenta que además de que la proteína p53 sea estable y activa es necesario que se produzca un transporte adecuado de la misma del citoplasma al núcleo que es donde lleva a cabo sus funciones (31).

Todos estos mecanismos de regulación de p53 permiten que la proteína se torne estable y activa cuando la célula tiene lesiones en el ADN, siendo muy inestable en caso contrario.

7. Mutaciones de p53

Aproximadamente el 50% de los cánceres implican un gen p53 defectuoso, habitualmente inactivado por una mutación puntual o por delecciones génicas. Ambas lesiones impiden la oligomerización y formación de complejos tetraméricos capaces de enlazarse a secuencias específicas del ADN. Esto altera la función fisiológica normal de la proteína (32-36). La prevalencia de mutaciones de p53 varía entre tipos de tumores, de un 0 a un 60% en los principales tipos de cáncer y más del 80% en algunos subtipos histológicos (37).

El espectro de las mutaciones de p53 en los cánceres está proporcionando claves sobre la etiología y patogénesis molecular de las neoplasias (27). Los cánceres con mutaciones en p53 son más agresivos, con mayor capacidad metastática y a menudo fatales. Por tanto, la detección de las anomalías de p53 puede revelar aspectos del origen y evolución del cáncer humano (38, 39).

En la mayoría de los tumores humanos están inactivadas ambas copias de p53 (9, 20). El mecanismo más común de pérdida de funcionalidad de p53 es la mutación puntual de uno de los alelos y la delección del otro (5). La mutación de solamente uno de los alelos podría afectar a la respuesta de la célula mutante y podría quizá predisponer a la subsecuente inactivación del alelo restante (21). En este sentido cabe destacar que algunas mutaciones de p53 son dominantes (40) lo cual constituye una excepción a la norma que establece que los genes supresores manifiestan su acción cancerígena sólo si se produce una alteración de ambas copias del gen. Esto se debe a que

la proteína expresada en forma de tetramero presenta la máxima afinidad por las secuencias específicas de ADN a las cuales tiene que unirse para transactivar genes (41-43); un solo monómero defectuoso procedente de la mutación de uno de los dos alelos es suficiente para provocar la inactivación total de la proteína. Cuando los monómeros mutados forman complejos con los monómeros normales se alarga sensiblemente la vida de la proteína p53 (44).

8. Tipos y distribución de las mutaciones de p53

Han sido identificadas más de 4.200 mutaciones distribuidas a lo largo del gen p53 sobre más de 350 codones. Aproximadamente el 90% de las mutaciones reportadas se localizan en 190 aminoácidos centrales o dominio enlazante al ADN de la proteína (12). Esta proporción puede estar sobrestimada ya que muchos investigadores han limitado su análisis a los exones 5 a 8. En esta región muchas de las sustituciones de bases alteran la conformación de p53 (quizá por desnaturalización parcial) y su actividad de transactivación.

Los residuos más frecuentemente mutados en cánceres están todos en –o próximos a– la zona de interacción ADN-proteína. Aproximadamente el 20-30% de las mutaciones (45) ocurren en cinco codones *hotspots*: 175, 245, 248, 249 y 273. El porcentaje de mutaciones más elevado ha sido hallado en el codón 273.

El 80% de las mutaciones de p53 son de cambio de sentido por lo que provocan el cambio de un aminoácido por otro. Ello altera la conformación de la proteína y causa acumulación en el núcleo (46, 47). Tres cuartas partes de las sustituciones ocurren en pares de bases G:C (37). Otras mutaciones generan codones *stop* o desfase de lectura. Otros cambios en p53 consisten en delecciones, inserciones y LOH que ocurren también en un amplio abanico de tumores. Además existen otros mecanismos que pueden bloquear la actividad de p53, tales como el enlace a proteínas virales o la asociación a proteínas celulares como mdm2.

No todas las mutaciones son equivalentes. Las proteínas mutantes difieren en la extensión de la pérdida de su función supresora y en su capacidad de inhibir la actividad normal de p53 de forma negativa dominante (48).

Según su impacto sobre la estructura del dominio enlazante de ADN las mutaciones

pueden ser agrupadas en 3 grandes clases:

1. Clase I: las mutaciones afectan a los residuos de la superficie enlazante al ADN tales como Arg248 y Arg272, y perturban las uniones ADN-proteína.

2. Clase II: afecta a residuos cruciales para la orientación correcta sobre la superficie enlazante al ADN, tales como Arg175 y Arg 249, implicados en las conexiones entre el esqueleto y la superficie enlazante. Estas mutaciones pueden perturbar la flexibilidad de regulación de la proteína p53.

3. Las mutaciones de clase III se localizan dentro del esqueleto y perturban la estructura terciaria de todo el dominio enlazante del ADN.

Sin embargo, las propiedades de las mutaciones p53 dependen del tipo celular (49-51).

La clasificación de las mutaciones de p53 en grupos estructurales puede proporcionar una base molecular para explicar propiedades de los mutantes tales como la actividad negativa dominante, potencial oncogénico o sensibilidad a la temperatura. Además, las propiedades funcionales de un mutante particular dependen de la naturaleza de la sustitución aminoácida en un codón particular (52, 53).

9. Consecuencias celulares de las mutaciones de p53

Las mutaciones de p53 afectan directa, o indirectamente, a su interacción con el ADN demostrando que su enlace tiene un papel fundamental en el funcionamiento de p53 como un gen supresor tumoral. La mayoría de las mutaciones interfieren con la capacidad específica de p53 de enlazarse al ADN y por tanto, permiten la proliferación de células que, en condiciones de una función normal de p53 serían eliminadas o detenidas en su crecimiento. La mutación de p53 puede por tanto proporcionar una ventaja selectiva y favorecer la expansión clonal de células pre-neoplásicas y neoplásicas (45).

Algunas mutaciones producen una molécula de p53 capaz de estimular la división celular y provocan cáncer, ya que bloquean la actividad supresora de p53. Esta función puede verse alterada también por cambios en la localización subcelular de p53; como se ha mencionado previamente esta proteína no es funcional en el citoplasma ya que se trata de un factor transcripcional que ejerce su función reguladora negativa de la proliferación celular únicamente cuando está en el núcleo. El secuestro de la proteína p53 en el cito-

plasma impide por tanto su acción como supresor tumoral.

La proteína p53 mutante no tiene la capacidad de controlar el crecimiento celular ya que no puede detener el ciclo celular en G1 y pierde su capacidad de enlazarse al ADN para regular la transcripción (54).

Además algunas mutaciones del gen p53 producen una proteína que adquiere nuevas funciones con una implicación directa sobre la disregulación del ciclo celular (55). Este tipo de mutantes de p53 con carácter dominante positivo puede actuar en estado heterocigoto, y es por ello que las mutaciones de p53 llegan a ser tan comunes en los cánceres humanos.

Otra hipótesis es que las mutaciones también pueden ocurrir en un gen “corriente abajo” de p53, por ejemplo, WAF1 que es transactivado por p53 y es un inhibidor de CDKs (56, 57). La interrupción de la ruta de p53 podría interferir con el bucle *feed-back* que regula la expresión de la proteína p53.

Muchas proteínas p53 mutantes se acumulan en grandes cantidades en muchos tipos de células cancerosas y alcanzan concentraciones 10-100 veces más elevadas que en el tipo salvaje (21). Sin embargo, las mutaciones que resultan en delección o truncamiento (sin sentido y desfase de lectura) no causan acumulación de la proteína.

10. Diagnóstico de las mutaciones de p53

La alta incidencia de mutaciones de p53 en los cánceres humanos y las numerosas sugerencias (39, 53, 58) de varios grupos sobre las consecuencias tanto diagnósticas como pronósticas que la presencia o ausencia de mutaciones de p53 puede tener, señala la importancia de la optimización de los métodos para la determinación de p53.

Tradicionalmente, el análisis de p53 estaba basado en la detección de las proteínas p53 mutantes que tienen una vida media mucho más larga que las proteínas de tipo salvaje. Esta determinación es posible mediante técnicas inmunohistoquímicas que detectan la acumulación de p53 en las células. Las técnicas inmunohistoquímicas no pueden detectar los bajos niveles de p53 en las células normales, mientras que en células neoplásicas portadoras de mutaciones con cambio de sentido, la presencia de la proteína p53 es fácilmente observable ya que su elevada vida media aumenta la cantidad de la proteína.

Ocasionalmente, los tumores p53 histoquímicamente positivos no portan mutaciones (53, 59), lo que indica que existen otros mecanismos capaces de estabilizar a p53, tales como el enlace de proteínas celulares (28, 60). Por otro lado, ciertas mutaciones de desfase de lectura o de terminación de cadena resultan en la pérdida de expresión o inestabilidad de la proteína. Por tanto, estos tipos de alteraciones en la secuencia codificante de p53 son inmunohistoquímicamente indetectables. Estos cambios constituyen menos del 20% de las mutaciones de p53 descritas en tumores humanos (12). La concordancia entre mutación en el gen p53 y la acumulación de la proteína p53 no es perfecta, sin embargo, la inmunoreactividad es un indicador aproximado de los tumores con función p53 alterada (58).

Debido a que la inmunohistoquímica no siempre puede detectar las alteraciones de p53 en lesiones precancerosas, el estudio inmunohistoquímico debe ser complementado con el análisis genético para aumentar la sensibilidad de detección de los casos que progresarán hacia un tumor. Las alteraciones genéticas que surgen durante la tumorigénesis pueden ser de utilidad para la detección de células tumorales en muestras clínicas y su análisis tiene la ventaja de que se basa en el material genético. El ADN es un sustrato ideal para el diagnóstico molecular porque es el único material que sobrevive a las condiciones adversas experimentadas por muchos especímenes clínicos, además, la cantidad de material de partida necesario es muy reducida gracias a su amplificación mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (61).

El procedimiento más habitual para el análisis genético de p53 consiste en la extracción del ADN, amplificación de los exones 4-8, donde se acumulan la mayoría de las mutaciones en este gen, y la detección de las mismas mediante la técnica SSCP (single strand conformational polymorphism). La técnica SSCP se basa en el principio de que las hebras sencillas de ADN, bajo condiciones no desnaturalizantes, asumen conformaciones variables según las consecuencias de sus nucleótidos. El cambio de una sola base puede causar un cambio conformacional en la molécula de ADN (54). Cuando se detecta una posible mutación se realiza el subsecuente análisis de secuenciación para confirmarla y determinar el cambio de bases exacto así como su posición en la secuencia del gen.

Existen evidencias de que no todas las mutaciones de p53 pueden detectarse por SSCP y también hay casos de mutaciones que aparecen fuera de los exones 4-8.

La concordancia de resultados entre secuenciación del ADN y técnicas inmunológicas de detección de p53 es aproximadamente del 90% (54). Por tanto, el uso combinado de ambas técnicas es el método más fiable para el estudio de las mutaciones de p53.

Otro nivel de expresión del gen susceptible de estudio es el ARNm. El aislamiento del ARN de las muestras clínicas, su subsecuente conversión a cADN mediante RT-PCR es la aproximación más viable para evaluar la expresión génica en los pacientes de cáncer. Existen nuevas metodologías basadas en ARN para el descubrimiento de genes que pueden detectar estos cambios en la expresión, incluyendo sistemas de *cDNA chips* (62) y *serial analysis of gene expression* (SAGE) (63), que darán lugar a la detección de un número cada vez mayor de potenciales marcadores tumorales.

Las mutaciones no son los únicos mecanismos que pueden hacer perder la función normal de la proteína p53. Algunas oncoproteínas de origen viral son capaces de inducir la degradación de la proteína p53 o bien de reprimir su expresión a nivel transcripcional. La oncoproteína E6 sintetizada por ciertos papilomavirus humanos (HPV) (2), la oncoproteína X procedente del virus de la hepatitis B (64) y EBNA-5 codificada por el virus Epstein-Barr (65) son capaces de inducir la degradación de p53. Por otra parte el adenovirus E4orf6 es capaz de bloquear la transcripción del gen supresor tumoral p53 (66).

En pacientes que padecen un tipo de tumor relacionado con posibles infecciones víricas en los que además no se detecta ningún tipo de alteración en el gen p53 sería de gran interés clínico tanto la identificación del virus como el análisis de la expresión de proteínas oncogénicas.

11. Incidencia de las alteraciones de p53 en los tumores humanos

El análisis del gen y la proteína p53 en células tumorales muestra diferencias significativas entre los estadios de la tumorigénesis y los tipos tumorales, así como de sus tejidos de origen. En algunos tumores puede ocurrir la pérdida de uno de ambos alelos p53, reduciéndose así la concentración de p53 de tipo salvaje (67-69). En otros casos una mutación sin sentido resulta en p53 truncada (70).

Han sido descubiertos más de 100 genes relacionados con cáncer, varios de los cuales están implicados en la historia natural del cáncer humano puesto que se han hallado mutados en los tumores. El gen supresor de tumor p53 es el ejemplo más notable porque está mutado en aproximadamente la mitad de casi todos los tipos de cánceres originados en un amplio espectro de tejidos (62). Las mutaciones de p53 se encuentran en todos los grandes grupos histopatogénicos (12, 71-73). La Figura 3 muestra la incidencia de mutaciones de p53 en cánceres humanos según los datos de Greenblatt et al., 1994

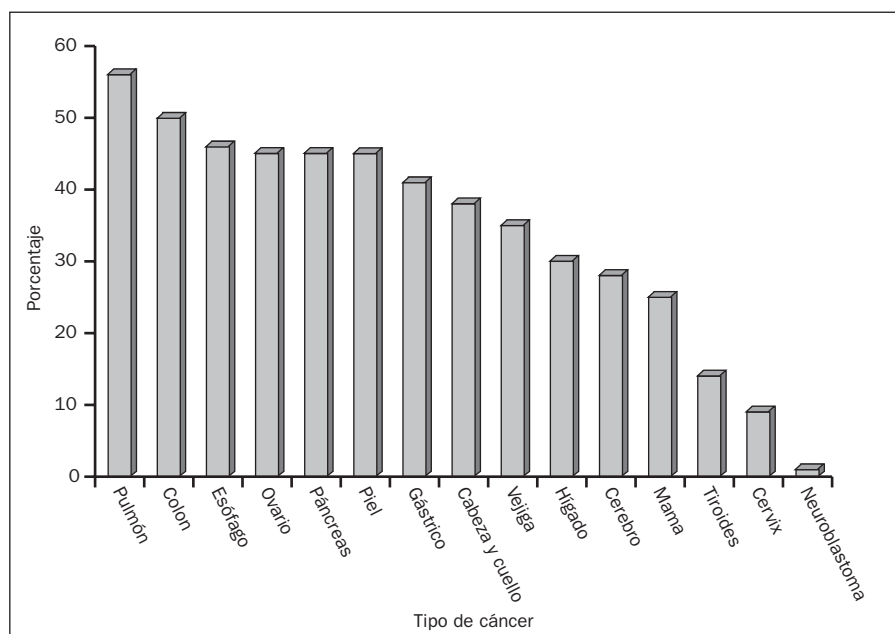


Fig. 3: Incidencia de mutaciones de p53 en cánceres humanos según los datos de Greenblatt et al. (1994) (37). En este estudio se evaluó la mutación de p53 con técnicas basadas en PCR. El screening corresponde a los exones 5-8 del gen p53.

(37). En este estudio se evaluaron las mutaciones de p53 analizando los exones 5-8 del gen con técnicas basadas en PCR. La identificación de los cambios genéticos que conducen a la progresión del cáncer ha proporcionado un conjunto de marcadores moleculares y test, como el diagnóstico de p53, que pueden redefinir los criterios para el diagnóstico del cáncer y abrir nuevas posibilidades para su detección precoz. A la espera de un procedimiento de cura, el diagnóstico molecular preciso puede cambiar la acción clínica y el tratamiento de estos pacientes (61).

Referencias bibliográficas

1. Rosell R. Molecular origins of human cancer. En: Rosell R, Abad A, Monzó M, Barnadas A. Manual de oncología clínica y molecular. Badalona, 2000: 1-15.
2. Weinberg RA. Tumor suppressor gene. Science 1991; 254: 1138-1146.
3. Bishop JM. Molecular themes in oncogenesis. Cell 1991; 64: 235-248.
4. Harris H. The genetic analysis of malignancy. J Cell Science 1986; 4: 431-444.
5. Brown MA. Tumor suppressor genes and human cancer. Advances in Genetics 1997; 36: 45-135.
6. Lane D, Crawford LV. T antigen is bound to a host protein in SV40-transformed cells. Nature 1979; 278: 261-263.
7. Linzer DI, Levine AJ. Characterization of a 54K dalton cellular SV40 tumor antigen present in SV40-transformed cells an uninfected embryonal carcinoma cells. Cell 1979; 17: 43-52.
8. Malkin D. Germline p53 mutations and heritable cancer. Annu Rev Genetics 1994; 28: 443-465.
9. Levine AJ, Momand J, Finlay CA. The p53 tumour suppressor gene. Nature 1991; 351: 453-456.
10. Vogelstein B and Kinzler KW. p53 function and dysfunction. Cell 1992; 70: 523-526.
11. Montanari M. Functional implications of the growth-suppressor/oncoprotein p53. Int J Oncol 1992; 1: 37-45.
12. Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris CC. p53 mutations in human cancers. Science 1991; 253: 49-53.
13. Roter V, Prokocimer M. p53 and human malignancies. Adv Cancer Res 1991; 57: 257-272.
14. Oren M. p53: the ultimate tumor suppressor gene? FASEB J 1992; 6: 3169-3176.
15. Caron C, Fromental C, Soussi T. TP53 tumor suppressor gene: a model for investigating human mutagenesis. Genes Chromosome Cancer 1992; 4: 1-15.
16. Dutta A, Ruppert JM, Aster JC, Winchester E. Inhibition of DNA replication factor RPA by p53. Nature 1993; 365: 79-82.
17. Pietsenpol JA, Vogelstein B. No room at the p53 inn. Nature 1993; 365: 17-18.
18. Levine AJ. p53, the cellular gatekeeper for growth and division. Cell 1995; 88: 323-331.
19. Cross SM, Sanchez CA, Morgan CA, Schimke MK, Ramel S, Idzerda RL, Raskind VH, Reid BJ. A p53-dependent mouse spindle checkpoint. Science 1995; 267: 1353-1356.

20. Lane DP and Benchimol S. p53: oncogene or anti-oncogene? *Genes Dev* 1990; 4: 1-8.
21. Lane DP. p53 and human cancers. *British Medical Bulletin* 1994; 50: 582-599.
22. Maltzman W, Czyzyk L. UV irradiations stimulates levels of p53 cellular tumor antigen in nontransformed mouse cells. *Mol Cell Biol* 1984; 4: 1689-1694.
23. Kastan MB, Onyekwere O, Sidransky D, Vogelstein B, Craig RW. Participation of p53 protein in the cellular response to DNA damage. *Cancer Res* 1991; 51: 6304-6311.
24. Lu X, Lane DP. Differential induction of transcriptionally active p53 following UV or ionising radiation: Defects in chromosome instability syndromes. *Cell* 1993; 75: 765-778.
25. Fritsche C, Haessler C, Brandner G. Induction of nuclear accumulation of the tumor suppressor protein p53 by DNA-damaging agents. *Oncogene* 1993; 8: 307-318.
26. Harris CC and Holstein M. Clinical implications of the p53 tumor-suppressor gene. *N Engl J Med* 1993; 329: 1318-1327.
27. Harris CC. The p53 tumour suppressor gene: at the crossroads of molecular carcinogenesis and risk assessment. *Science* 1993; 262: 1980-1981.
28. Momand J, Zambetti GP, Olson DC, George D, Levine AL. The mdm-2 oncogene product forms a complex with the p53 protein and inhibits p53-mediated transactivation. *Cell* 1992; 69: 1237-45.
29. Oliner JD, Pietenpol JA, Thiagalingam S, Gyuris J, Kinzler KW, Vogelstein B. Oncoprotein MDM2 conceals the activation domain of tumor suppressor p53. *Nature* 1993; 362: 857-860.
30. Sionov RV, Haupt Y. The cellular response to p53: the decision between life and death. *Oncogene* 1998; 18: 6145-6157.
31. Hansen R and Oren M. p53; from inductive signal to cellular effect. *Curr Op Genet & Dev* 1997; 7: 46-51.
32. Mowat MA, Cheng A, Kimura N, Bernstein A, Benchimol S. Rearrangements of the cellular p53 gene in erythroleukaemia cells transformed by friend virus. *Nature* 1985; 314: 633-636.
33. Prokocimer M, Shaklai M, Bassat HB, Wolf D, Goldfinger N, Rotter V. Expression of p53 in human leukemia and lymphoma. *Blood* 1986; 68: 113-118.
34. Masuda H, Miller C, Koeffler H, Battifora A, Cline MJ. Rearrangement of the p53 gene in human osteogenic sarcomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 7716-7726.
35. Ahuja H, Bar-Eli M, Advani SH, Benchimol S, Cline MJ. Alterations in the p53 gene and the clonal evolution of the blast crisis of chronic myelocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci. USA* 1989; 86: 6783-6787.
36. Takahashi T, Nau MM, Chiba I, Birrer MJ, Rosenberg RK, Vinocour M, Levitt M, Pass H, Gazdar AF, Minna JD. P53: a frequent target for genetic abnormalities in lung cancer. *Science* 1989; 246: 491-494.
37. Greenblatt MS, Bennet WP, Hollstein M, Harris CC. Mutations in the p53 tumor suppressor gene: clues to cancer etiology and molecular pathogenesis. *Cancer Res* 1994; 54: 4855-4878.
38. Soussi T. The p53 tumour suppressor gene: a model for molecular epidemiology of human cancer. *Mol Med Today* 1996; 2: 32-37.
39. Harris CC. The 1995 Walter Hubert Lecture- molecular epidemiology of human cancer: insights from the mutational analysis of the p53 tumor-suppressor gene. *Br J Cancer* 1996; 73: 261-269.
40. Benito de las Heras M. Implicaciones de los oncogenes en el cáncer de colon. *Rev Cáncer* 1992; 6: 156-159.
41. Hupp TR, Lane DP. Allosteric activation of latent p53 tetramers. *Curr Biol* 1994; 4: 865-875.
42. Hainault P, Hall A, Milner J. Analysis of p53 quaternary structure in relation to sequence-specific DNA binding. *Oncogene* 1994; 9: 299-303.
43. Wang Y, Schwedes JF, Parks D, Mann K, Tegtmeyer P. Interaction of p53 with its consensus DNA binding site. *Mol Cell Biol* 1995; 15: 2157-2165.
44. Davidoff AM, Humphrey PA, Iglehart JD, Marks JR. Genetic basis for p53 overexpression in human breast cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 50006-5010.
45. Hainault S, Soussi T, Shomer B, Hollstein M, Greenblatt M, Hovig E, Harris CC, Montesano R. Database of p53 gene somatic mutations in human tumors and cell lines: updated compilation and future prospects. *Nucleic Acids Res* 1997; 25: 151-157.
46. Gannon JV, Greaves R, Iggo R, Lane DP. Activating mutations in p53 produce a common conformational effect: a monoclonal antibody specific for the mutant form. *EMBO J* 1990; 9: 1595-1602.
47. Bartek J, Bartkova J, Vogtšek B. Aberrant expression of the p53 oncoprotein is a common feature of a wide spectrum of human malignancies. *Oncogene* 1991; 6: 1699-1703.
48. Ko LJ and Prives C. p53: puzzle and paradigm. *Genes Dev* 1996; 10: 1054-1072.
49. Ory K, Legros Y, Auguin C, Soussi T. Analysis of the most representative tumour-derived p53 mutants reveals that changes in protein conformation are not correlated with loss of transactivation or inhibition of cell proliferation. *EMBO J* 1994; 13: 3496-3504.
50. Forrester K, Lupold SE, Ott VL, Chay CH, Band V, Wang XW, Harris CC. Effects of the p53 mutants reveals that changes in protein conformation are not correlated with loss of transactivation or inhibition of cell proliferation. *EMBO J* 1994; 13: 3496-3504.
51. Forrester K, Lupold SE, Ott VL, Chay CH, Band V, Wang XW, Harris CC. Effects of the p53 mutants on wild-type p53 mediated transactivation are cell type dependent. *Oncogene* 1995; 10: 2103-2011.
52. Rolley N, Butcher S, Milner J. Specific DNA binding by different classes of human p53 mutants. *Oncogene* 1995; 11: 763-770.
53. Greenblatt MS, Grollman AP, Harris CC. Deletions and insertions in the p53 tumor suppressor gene in human cancers: confirmation of the DNA polymerase slippage/misalignment model. *Cancer Res* 1996; 56: 2130-2136.
54. Harris CC. p53 tumor suppressor gene: from the basic research laboratory to the clinic an abridged historical perspective. *Carcinogenesis* 1996; 17: 1187-1198.
55. Diamandis EF. Clinical applications of the p53 tumor suppressor gene. *Clinica Chimica Acta* 1995; 237: 79-90.
56. De Mendoza G, Barberá G. P53: factores que modulan su actividad reguladora. *Rev Diagn Biol* 1999; 48: 51-61.
57. El-Dairy WS, Tokino T, Velculescu VE, Levy DB, Parsons R, Trent JM, Lin D, Mercer E, Kinzler KW, Vogelstein B. WAF1, a potential mediator of p53 tumor suppression. *Cell* 1993; 75: 817-825.
58. Harper JW, Adami GR, Wei N, Keyomarsi K, Elledge SJ. The p21 Cdk-interacting protein Cip1 is a potent inhibitor of G1 cyclin-dependent kinases. *Cell* 1993; 75: 805-816.
59. Harris CC, Hollstein M. Clinical implications of the p53 tumor suppressor gene. *N Engl J Med* 1993; 329: 1318-26.
60. Lehman TA, Bennett WP, Metcalf RA, Welsh JA, Ecker J, Modali RV, Ullrich S, Romano JW, Appella E, Testa JR. p53 mutations ras mutations, and p53 heat shock 70 protein complexes in human lung carcinoma cell lines. *Cancer Res* 1991; 51: 4090-6.
61. Oliner JD, Kinzler KW, Meltzer PS, Geore DL, Vogelstein B. Amplification of a gene encoding a p53 associated protein in human sarcomas. *Nature* 1992; 358: 80-83.
62. Sidransky D. Nucleic acid-based methods for the detection of cancer. *Science* 1998; 278: 1054-1058.
63. DeRisi J, Penland L, Brown PO, Bittner ML, Meltzer PS, Ray M, Chen Y, Su YA, Trent JM. Use of a cDNA microarray to analyse gene expression patterns in human cancer. *Nature Genet* 1992; 14: 457-460.
64. Zhang L, Zou W, Velculescu VE, Kern SE, Hruben RH, Hamilton SR, Vogelstein B, Kinzler W. Gene expression profiles in normal and cancer cells. *Science* 1997; 276: 1268-72.
65. Feitelson MA, Zhu M, Duan LX, London WT. Hepatitis B X antigen and p53 are associated in vitro and in liver tissues from patients with primary hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 1993; 8: 1109-1117.
66. Szekely L, Selinova G, Magnusson KP, Klein G, Wiman KG. EBNA-5 an Epstein Barr virus encoded nuclear antigen, binds to the retinoblastoma and p53 proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 5455-5459.
67. Dobner T, Horikoshi N, Rubenwolf S, Shenk T. Blockage by adenovirus E4orf6 of transcriptional activation by the p53 tumor suppressor. *Science* 1996; 272: 1470-1473.
68. Khine K, Smith DR, Goh HS. High frequency of allelic deletion on chromosome 17p in advanced colorectal cancer. *Cancer* 1994; 73: 28-35.
69. Kohler MF, Marks JR, Wiseman RW, Jacobs JJ, Davidoff AM, Clarke-Pearson DL, Soper JT, Bast RC Jr, Berchuck A. Spectrum of mutation and frequency of allelic deletion of the p53 gene in ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1513-1519.
70. Jegu N, Thomas G, Mahemil R. Short direct repeats flanking deletions, and duplicating insertions in p53 gene in human cancers. *Oncogene* 1993; 8: 209-213.
71. Davidoff AM, Humphrey PA, Iglehart JD, Marks JR. Genetic basis for p53 overexpression in human breast cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 5006-5010.
72. Chang F, Syrjanen S, Kurvinen K, Syrjanen K. The p53 tumor suppressor gene as a common cellular target in human carcinogenesis. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 174-186.
73. Chang F, Syrjanen S, Tervahauta A, Syrjanen K. Tumorigenesis associated with the p53 tumor suppressor gene. *Br J Cancer* 1993; 68: 653-661.
74. Levine AJ, Perry ME, Chang A, Silver A, Dittmer D, Wu M, Welsh D. The 1993 Walter Hubert Lecture: The role of the p53 tumor suppressor gene in tumorigenesis. *Br J Cancer* 1994; 69: 409-416.

Tratado de Farmacoterapia en Urología

Book of pharmaceuticals in the urology

Autor: Ander Astobieta, José M. Rodríguez-Sasiain y Luis Resel
Editorial: Luzán 5. Madrid. 2000. ISBN 84-7989-983-2.
Distribuidor Yamanouchi Pharma. S.A.. Madrid.
Capítulos: 29. Páginas: 1.014.

El "Tratado de Farmacoterapia en Urología" es un libro que aborda un área de actuación importante en la práctica del urólogo, que ayudará a aumentar los conocimientos básicos de la materia que nos ocupa, por ello, felicitar a los autores de Bilbao (Dr. Astobieta y Dr. Rodríguez-Sasiain) al coordinar la realización en este libro.

En líneas generales, se inicia con unos capítulos dedicados a la farmacineética y farmacodinamia (mecanismo de acción y relación entre la concentración y el efecto de los fármacos) y los fundamentos de terapéutica y los cuadros clínicos nefrourológicos asociados con los medicamentos.

El cáncer urológico se aborda con los principios de quimioterapia, la farmacoterapia en el carcinoma renal, vesical, prostático, testículo, pene y cáncer adrenocortical.

La infección urinaria se aborda con las bases y conceptos actuales del tratamiento, se especifica en concreto en la tuberculosis genitourinaria, la terapia de las enfermedades de transmisión sexual. Agentes terapéuticos antifúngicos, farmacología de las parasitosis y los antibióticos utilizados en el tratamiento de las infecciones urinarias y la profilaxis antimicrobiana en urología.

Con detenimiento, se aborda la farmacología de los trastornos de la eyaculación y el tratamiento de la disfunción eréctil masculina y la farmacología de la reproducción masculina (capítulo 26).

Por su relevancia actual, en el tratamiento ambulatorio, el tratamiento farmacológico de la hiperplasia benigna de próstata y en un servicio de urgencias, los fármacos analgésicos para el tratamiento en el cólico nefrítico y el tratamiento médico de la litiasis urinaria.

Para completar, este tratado con la farmacología del tracto urinario inferior, tratamiento farmacológico de la incontinencia urinaria, fármacos de contraste utilizados en Urología y los fármacos utilizados en el trasplante renal.

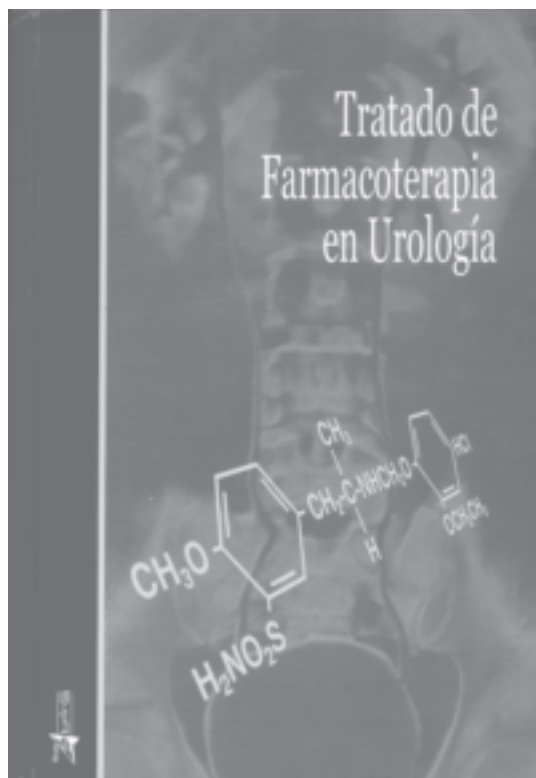
Por último, la investigación farmacológica en urología: el ensayo clínico, como instrumento de trabajo, para lo cual debemos tener una definición precisa, clasificación operativa, variedad de diseño, etapas de realización y fases, estar sujeto a normas éticas y a una buena práctica clínica.

Se ha iniciado fundamentalmente con los estudios relacionados con la infección urinaria. Posteriormente, se centró el interés de los ensayos clínicos en los fármacos neurohumorales capaces de modificar las disfunciones miccionales. El mayor auge ha sido la investigación farmacológica del prostatismo. Simultáneamente la investigación clínica en la oncología y sobre todo en el cáncer de próstata, intentando contestar al dilema de la castración aislada frente a la castración más bloqueo de los andrógenos adrenales. Actualmente, se mantiene

con la llegada de nuevas moléculas, fundamentado en estrategias terapéuticas del cáncer de próstata sin castración. Junto a ello la terapéutica de la vejiga hiperactiva, arranca con la incorporación de nuevos fármacos. El urólogo ve así progresivamente su acción soslayar sus responsabilidades quirúrgicas. Es precisamente en este campo, en la creatividad quirúrgica, donde pueden aparecer modelos experimentales de investigación de nuevos fármacos que en su día tendrán aplicación clínica, y en este diseño el urólogo tiene que estar presente. La actualización que realiza este libro, mejora las necesidades creadas en el momento actual por el aumento de las afecciones urológicas y de un elemento de formación continuada para manejar los diversos fármacos en la Urología.

Existe un ejemplar en la

Biblioteca de la Academia de Ciencias Médicas de Bilbao.



Julen Ocharan-Corcuera
Especialista en Nefrología

INDICE DE ANUNCIANTES

Academia de Ciencias Médicas	Academia de Ciencias Médicas	28
Astra-Ifesa	Pulmicort-Terbasmin	20-21
BBK	Ahorro-inversión a su medida	2
Ferrer Internacional	Adofen	Contraportada
Laboratorios Robert - Grupo Ferrer	Vaslip 0,2	3.ª Cubierta
Osakidetza	Urgencias sanitarias de Bizkaia	2.ª Cubierta

.....

Boletín de inscripción ACADEMIA CIENCIAS MEDICAS DE BILBAO

Nombre y apellidos

Dirección nº piso puerta teléfono

Población Código postal Provincia

Abonaré la cuota anual de 6.000 pesetas por:

☐ Banco

☐ Caja de Ahorros

Sucursal nº (4 dígitos)

Cuenta corriente o de ahorro nº (10 dígitos)

* Rellene este boletín, recórtelo por la línea de puntos y envíelo a Academia Ciencias Médicas de Bilbao, Lersundi, 9, 5º - 48009 BILBAO. Teléfono 94-423 37 68. Fax 94-423 01 11

Gaceta Médica de Bilbao.

Normas para la presentación de trabajos

1. ASPECTOS GENERALES

1.1.—Gaceta Médica de Bilbao considerará para su publicación aquellos trabajos relacionados directamente con la Medicina y Cirugía en sus diferentes manifestaciones clínicas.

1.2.—No se aceptarán trabajos publicados anteriormente o presentados al mismo tiempo en otra revista. Todos los originales aceptados quedan como propiedad permanente de Gaceta Médica de Bilbao y no podrán ser reproducidos total o parcialmente sin permiso de esta Revista.

2. ORIGINALES

2.1.—Aspectos generales

La revista consta fundamentalmente de las siguientes secciones:

- 1) Originales
- 2) Notas clínicas
- 3) Cartas al Director

La revista incluye otras secciones como Editoriales, Revisiones, ¿Cuál es su diagnóstico?, Actualizaciones terapéuticas. Estos trabajos son escritos por el Comité de Redacción o por encargo a un cierto autor. Los autores que espontáneamente deseen colaborar en alguna de estas Secciones deben consultarlo previamente.

Los manuscritos deben presentarse mecanografiados a doble espacio, en papel blanco de tamaño folio o DIN A4, siendo papel de buena calidad y escrito por una sola cara, con un máximo de 30 líneas de 70 pulsaciones por línea.

Todas las hojas irán numeradas correlativamente en el ángulo superior derecho..

2.2.—Ordenación del material

Según sus características los trabajos seguirán el siguiente esquema:

- 1) Originales: introducción, material y métodos, resultados, discusión, agradecimientos y bibliografía.
- 2) Notas clínicas: introducción, observación clínica, discusión y bibliografía.
- 3) Cartas al Director: no precisan una división tan neta como en los anteriores apartados.

Como orientación general para cada una de ellas, el Comité de Redacción aconseja:

- a) Originales: 12 folios y un máximo de 12 ilustraciones o tablas.
 - b) Notas clínicas: 6 folios y un máximo de 4 ilustraciones o tablas.
 - c) Cartas al Director: 3 folios y un máximo de 2 ilustraciones o tablas.
 - d) Revisiones: 12 folios y un máximo de 6 ilustraciones o tablas.
- En el caso de los trabajos originales y las notas clínicas, se deben incluir los siguientes componentes dispuestos según el orden que se indica: a) primera página; b) resumen en castellano de extensión aproximada de 150 palabras y palabras clave; c) resumen en inglés y palabras clave; d) texto ordenado según el tipo de trabajo; e) agradecimientos; f) bibliografía. Cada uno de estos apartados debe iniciarse en hoja nueva sin perderse el orden correlativo de numeración de los mismos en su conjunto.

En todos los casos y en la primera página del trabajo se indicarán los siguientes datos y en este orden: título en castellano y en inglés, apellidos de los autores e inicial del nombre, nombre y dirección del centro donde se ha realizado. Si se desea se puede hacer mención de los cargos de los autores mediante la correspondiente llamada a pie de página.

El resumen debe ser de una extensión aproximada de 150 palabras e incluirá:

- a) el propósito del estudio.
 - b) los procedimientos utilizados y los hallazgos principales.
 - c) las conclusiones más relevantes poniendo énfasis en lo que de nuevo o relevante aporta al mismo.
- Debe permitir comprender la esencia de los propósitos, resultados y conclusiones del trabajo sin necesidad de leerlo en su totalidad y no incluirá material o datos no contenidos en el mismo. Las palabras clave son de 3 a 10 palabras o frases cortas, siempre que sea posible deben utilizarse términos empleados en el Index medicus (Medical Subject Headings). Las palabras clave se situarán después del resumen.

2.3.—Estructuras de los trabajos

Los trabajos originales se estructuran en los siguientes apartados:

- a) INTRODUCCION. Constituye la explicación necesaria para comprender el texto que sigue a continuación, debe ser lo más breve posible, no es una revisión del tema ni una discusión adelantada.
- b) MATERIAL Y METODOS. Deben indicarse en este apartado el centro donde se ha realizado el experimento o investigación, el tiempo que ha durado, las características de la serie estudiada, el criterio de selección empleado y las técnicas utiliza-

das, proporcionando los detalles suficientes para que una experiencia determinada pueda repetirse sobre la base de esta información. Deben referenciarse los métodos estadísticos utilizados, conviene indicar, cuando se trate de experimentos realizados en humanos, que los procedimientos seguidos estaban autorizados por el Comité de Ensayos Clínicos e Investigación de la Institución correspondiente o la normativa ética observada. Los fármacos y productos utilizados deben citarse con nombres genéricos, vía de administración y duración de la misma. No deben utilizarse nombres de pacientes ni iniciales ni números de historia que puedan permitir la identificación de las personas. Se recomienda realizar un esfuerzo en el intento de referenciar el tipo de búsqueda y selección bibliográfica seguido para justificar la bibliografía aportada.

c) RESULTADOS. Relatan, sin interpretar, las observaciones efectuadas y deben presentarse en una secuencia lógica con el apoyo de tablas y figuras. Deben evitarse repeticiones innecesarias de los resultados en el texto que ya figuren en las tablas y limitarse a resaltar los datos más relevantes.

d) DISCUSION. Debe focalizarse en los aspectos más importantes del estudio y en las conclusiones que se derivan del mismo, no extendiéndose en conceptos o hipótesis que no son objeto del propio estudio realizado. Es el apartado en que los autores ofrecen sus opiniones sobre el estudio realizado en base a:

—comentario del significado y aplicación práctica de los resultados.

—valoración de la posible inconsistencia de la metodología y razones por las que pueden ser válidos los resultados.

—la relación con publicaciones similares y comparación entre áreas de acuerdo y desacuerdo, evitando una innecesaria repetición de datos ya aportados en los resultados.

—las indicaciones y directrices para ulteriores investigaciones.

e) AGRADECIMIENTOS. Cuando se considere necesario se citará a las personas, centro o entidades que hayan colaborado o apoyado la realización del trabajo. Los autores son responsables de la obtención del permiso necesario de las personas o entidades citadas, dado que los lectores pueden inferir que estas respaldan los datos y conclusiones del trabajo.

3. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

Las referencias bibliográficas se presentarán en hojas aparte, con numeración correlativa por orden de citación en el texto. En el texto del manuscrito constará siempre la cita en números arábigos situados entre paréntesis. Los nombres de las revistas deben abreviarse de acuerdo con la List of Journals Indexed del Index Medicus (publicadas en cada número de enero). No se emplearán frases imprecisas como citas ni "observaciones no publicadas", "comunicación personal" o similares, aunque pueden citarse en el texto (entre paréntesis). Las citas deberán comprobarse sobre los artículos originales y se ordenarán según los "Requisitos de uniformidad para manuscritos presentados a revistas biomédicas" (1).

Entre las citas más habituales:

A) REVISTAS

1. Artículo habitual de revista.
Citar todos los autores si son seis o menos, si son siete o más, citar los seis primeros y añadir et al.
Jacobs NF, Kraus SJ. Gonococcal and nongonococcal urethritis in men: clinical and laboratory differentiation. Ann Intern Med 1975; 82: 7-121.
2. Trabajo publicado por una corporación.
Working Group of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection. Neurology 1991; 41: 778-85.
3. Autor desconocido (anónimo).
Epidemiology for primary health care. Int J Epidemiol 1976; 5: 224-5.
4. Suplemento de un volumen.
Carpenter YA. Indications for nutritional support. Gut 1986; 27 Suppl 1: 14-7.
5. Artículo aceptado pendiente de ser publicado.
Ponder BAJ. Molecular genetics of cancer. Br Med J. En prensa.

B) LIBROS Y OTRAS MONOGRAFIAS

1. Autor(es) personal(es):
Eissen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5.ª ed. Nueva York: Harper & Row, 1974: 406.
2. Editor(es), recopilador(es) como autor(es):
Dausset J, Colombani J, editores. Histocompatibility testing 1972. Copenhagen: Munksgaard, 1973: 12-8.

3. Capítulo de un libro:

Johnson WG. Genetic principles. En: Gomez MR, editor. Neurocutaneous diseases: a practical approach. Boston: Butterworths, 1987: 1-8.

4. Actas de conferencias:

Vivian VL, editor. Child abuse and neglect: a medical community response. Proceedings of the First AMA National Conference on Child Abuse and Neglect; 1984 Mar 30-31; Chicago. Chicago: American Medical Association, 1985.

C) PUBLICACIONES DE OTRO TIPO

1. Artículo de un periódico:

Rensberger B, Specter B. CFCs may be destroyed by natural process. The Washington Post 1989 Ag 7; Secc A: 2 (col. 5).

4. MATERIAL ICONOGRAFICO

—Tablas

Mecanografiar cada tabla en hojas individuales a doble espacio. Numerar las tablas consecutivamente, en números arábigos, según el orden de mención en el texto. Situar el texto explicativo de la tabla a pie de página y no en la cabecera. Explicar en las notas al pie todas las abreviaturas y siglas utilizadas. Debe procurarse que sean claras y que contengan el mínimo de datos imprescindibles para su comprensión. Comprobar que las tablas se citan en el texto. Para emplear datos de otra fuente, se debe obtener el permiso y mencionarlo en el agradecimiento.

—Figuras

Numerarlas de manera correlativa y conjunta como figuras. Las fotografías sólo se aceptarán en blanco y negro, en papel satinado y preferentemente en tamaño 9x12 centímetros. Para la publicación de fotografías en color consultar con la secretaría de la Academia de Ciencias Médicas. El límite para el número de las mismas se ha especificado al exponer las características de cada Sección de la Revista. Debe buscarse un máximo de contraste para lograr una buena reproducción. Al dorso de cada fotografía se anotará en una etiqueta adhesiva o suavemente con lápiz el número de la figura, apellido del autor y título abreviado del trabajo. No se aceptarán xerocopias, diapositivas ni negativos de radiografías.

Los gráficos deben ser de excelente calidad, ya que en caso contrario no serán admitidos. El límite de número ha sido también especificado anteriormente.

Tanto gráficos como fotografías se remitirán en sobre aparte, acompañados de una hoja, en los que se incluirán los pie de cada gráfico o fotografía, identificándolos convenientemente mediante el número de figura correspondiente a cada una de ellas.

5. ENVIO DEL MANUSCRITO

Enviar por correo el original y dos copias (salvo de fotografías) en un sobre de papel grueso junto a una carta dirigida al Redactor Jefe de la Gaceta Médica de Bilbao. Academia de Ciencias Médicas. c/ Lersundi, 9 - 48009 Bilbao. Se agradecerá asimismo el envío del artículo en soporte informático, bien en formato PC o MAC, asimismo indicando el programa con el cual está hecho y versión del programa.

El Comité de Redacción acusará recibo de los trabajos enviados a la Revista e informará a los autores acerca de la aceptación de los originales o de las modificaciones que juzgue necesario que deban introducirse para poder ser publicados.

Todos los artículos originales, así como los solicitados por encargo serán revisados anónimamente por el Comité de Redacción y/o por autores expertos designados por éste. En base a esta revisión el Comité de Redacción se reserva el derecho de rechazar aquellos originales que no juzgue apropiados, así como proponer modificaciones de los mismos cuando lo juzgue necesario. En caso de aceptación el autor firmante en primer lugar recibirá una prueba impresa del artículo para su corrección, que deberá devolver, una vez revisada, al Redactor Jefe en el periodo de siete días.

Una vez publicado el artículo se enviará al autor firmante en primer lugar 10 separatas del mismo libres de todo gasto. Para recibir un número superior se requiere un acuerdo previo con el Jefe de Redacción.

(1) Para una mayor información el Comité de Redacción aconseja consultar los: "Requisitos de uniformidad para manuscritos presentados a revistas biomédicas" Med Clin (Bar) 1997; 109: 756-763.