



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
SECRETARÍA DE SALUD
SUBSECRETARÍA DE LA PREVENCIÓN Y PROMOCIÓN A LA SALUD
DIRECCIÓN GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA

**FACTORES GINECOOBSTETRICOS EN MUJERES CON DIAGNOSTICO DE CANCER GASTRICO EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA Y EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y
NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN DEL 2004 AL 2010.**

TESIS

Para obtener el Grado como Especialista Médico en Epidemiología

PRESENTA

DRA. MARISOL MARTINEZ LOPEZ

DIRECTOR

DR. LUIS FERNANDO OÑATE OCAÑA

MEXICO D.F, JUNIO 2013.

Facultad de Medicina



DGE
DIRECCIÓN GENERAL
DE EPIDEMIOLOGÍA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



LIBERACION DE TESIS

TITULO: Factores gineco-obstetricos en mujeres con diagnóstico de cáncer gástrico en el Instituto Nacional de Cancerología y en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán del 2004 al 2010.

ALUMNO: Dra. Marisol Martínez López

DIRECTOR: Dr. Luis Fernando Oñate Ocaña.

LA TESIS PRESENTADA ES LIBERADA

DR. CHITLÁHUAC RUIZ MATOS

DIRECTOR GENERAL ADJUNTO DE EPIDEMIOLOGÍA Y
PROFESOR TITULAR DE LA RESIDENCIA EN EPIDEMIOLOGÍA

DR. FERNÁNDO MEMESES GONZALEZ

COORDINADOR DE LA RESIDENCIA
EN EPIDEMIOLOGÍA DGAE, DGE, SSA

DR. LUIS FERNANDO OÑATE OCAÑA

DIRECTOR DE TESIS

MEXICO D.F., JULIO 2013.

AGRADECIMIENTOS.

A Dios.

Por permitirme llegar hasta este punto y poder lograr todos mis objetivos.

A mis Padres.

Teresa López y Arnulfo Martínez por haberme apoyado en todo momento, por sus consejos y la motivación constante para salir siempre adelante y no dejarme vencer ante cualquier problema difícil que se me presente.

A mis Hermanas

Martha y Marbella con las que he crecido y por el apoyo constante que me han dado, las quiero mucho.

A mis Sobrinos.

Dany y Lalito sus sonrisas me han hecho crecer y me siento muy afortunada de que estén a mi lado.

Al Dr. Luis Oñate

Por ayudarme en la elaboración de esta tesis, por sus consejos.

A mis Amigos

Anita, Deidre, Ana, Lizbeth, Misael, Fátima, David, Liudmila por todo su apoyo y por haberme permitido compartir estos tres años con ustedes dentro y fuera del salón de clases.

INDICE

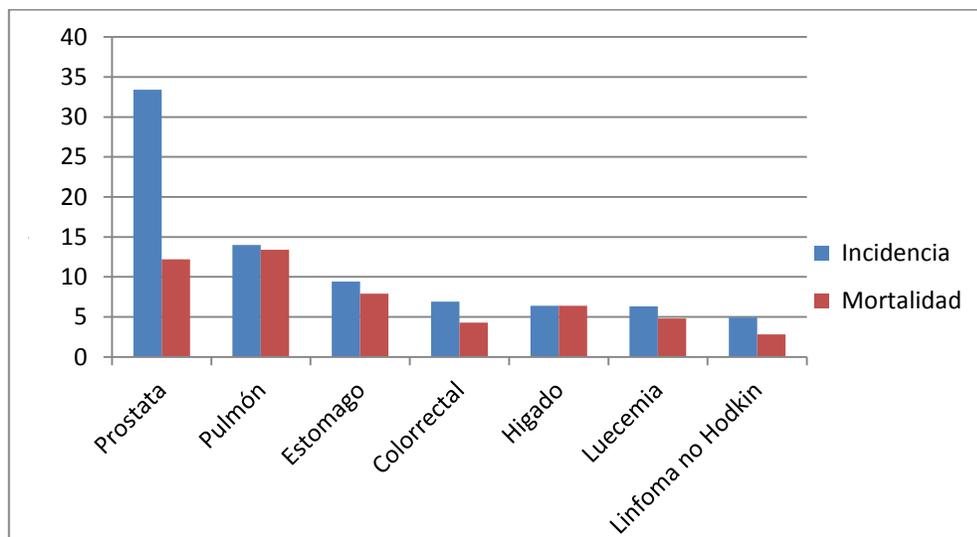
Introducción.....	5
Marco Teórico.....	7
Planteamiento del problema.....	14
Justificación.....	15
Objetivos Generales y específicos.....	16
Metodología.....	17
Consideraciones éticas.....	22
Resultados.....	23
Discusión.....	37
Conclusiones.....	38
Recomendaciones y limitaciones.....	39
Referencias bibliográficas.....	40

INTRODUCCION

A nivel mundial el carcinoma gástrico ocupa el cuarto lugar dentro de los diferentes tipos de neoplasias y es la segunda causa de muerte por cáncer en ambos sexos, más del 70% de los casos ocurren en países en desarrollo y la mitad del total al Este de Asia. Las tasa más altas de mortalidad las encontramos el Este de Asia con un 21.8 por 100000 habitantes en los hombres y de 13 por 100000 en mujeres y las tasas más bajas en América del Norte presentándose en los hombres en un 2.8 por 100000 habitantes y de 1.5 por 100000 habitantes en la mujer.

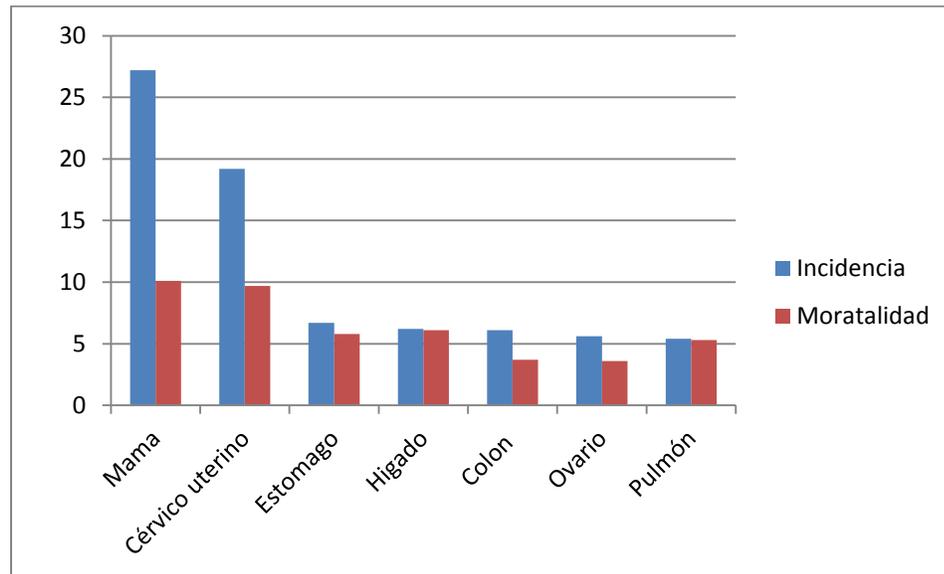
En México es la tercera causa de carcinoma gástrico más frecuente en ambos sexos, en hombres se presenta con una tasa de incidencia de 9.4 por 100000 habitantes y una tasa de mortalidad de 7.9 por 100000 habitantes y en mujeres con una tasa de incidencia de 6.7 por 100000 habitantes y una tasa de mortalidad de 5.8 por 100,000 habitantes en el 2008.¹

Tasa de Incidencia y Mortalidad de Cáncer en Hombres en la República Mexicana, 2008.



Fuente: Globocan 2008. Organización Mundial de la Salud.
Tasa de Incidencia y mortalidad por 100,000 habitantes.

Tasa de Incidencia y Mortalidad de Cáncer en Mujeres en la República Mexicana, 2008.



Fuente: Globocan 2008. Organización Mundial de la Salud.
Tasa de Incidencia y mortalidad por 100,000 habitantes.

El carcinoma gástrico es muy importante en México por su frecuencia y mortalidad la cual ha ido en aumento principalmente en edades avanzadas. La mayoría de los pacientes son diagnosticados en etapas tardías, por lo que tienen un pobre pronóstico.

La sobrevida global es del 10 al 15% a 5 años dependiendo de la etapa clínica en la que la persona fue diagnosticada, ya que en etapas avanzadas existe una baja frecuencia de reseccabilidad, y por lo tanto, una alta mortalidad.^{2, 25}

MARCO TEORICO

El carcinoma gástrico es una enfermedad caracterizada por el crecimiento anormal y diseminado de células de la mucosa gástrica que al desarrollarse en forma incontrolada, avanzan entre los tejidos normales y los destruyen, en particular los órganos perigástricos. En la metástasis, las células tumorales infiltran los vasos linfáticos, se diseminan a los ganglios linfáticos y penetran a la circulación sanguínea para diseminarse a cualquier órgano del cuerpo.

La mayor parte de las neoplasias gástricas son adenocarcinomas, que desde un punto de vista histológico se siguen utilizando los criterios de Lauren para su clasificación en dos tipos: el intestinal y el difuso. El carcinoma gástrico de tipo difuso tiene una mayor predominancia en los pacientes más jóvenes y es particularmente más prevalente en pacientes femeninos en comparación con el carcinoma gástrico de tipo intestinal.⁵ El carcinoma de tipo difuso tiene un mayor potencial de metástasis en comparación con el carcinoma de tipo intestinal.

La etiología del carcinoma gástrico es multifactorial y a las diferentes exposiciones de una serie de factores de riesgos ambientales.

De acuerdo con los resultados en diversos estudios epidemiológicos, en 1994 la Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoció el factor de riesgo para desarrollar el cáncer gástrico: las infecciones por *Helicobacter pylori*.²

La infección gástrica por *H. pylori*, está presente en el 80% de la población adulta en México adquiriéndose en los primeros años de vida.²⁶ Por lo que el *H. pylori* es considerado un carcinógeno de tipo I para los seres humanos,² la acción de la infección *H. pylori* es probablemente indirecta provocando gastritis, un precursor de la atrofia gástrica, metaplasia y displasia.³

La vía cancerígena del carcinoma gástrico de tipo intestinal se desarrolla a través de varias etapas secuenciales por la infección del H. Pylori, seguida de la gastritis cónica, gastritis atrófica a través de los años, mientras que el carcinoma de tipo difuso parecen derivarse de células precursoras.

Además existen otros factores que influyen en su desarrollo como la historia familiar de carcinoma gástrico, el bajo nivel socioeconómico, consumo de tabaco, la dieta que juega un papel muy importante incrementando su riesgo: como son la alta ingesta de carnes y embutidos, alimentos ahumados, la pobre ingesta de verduras y frutas, alimentos salados.³

Diversos estudios epidemiológicos han demostrado relación entre los factores reproductivos y menstruales y el cáncer gástrico.⁹

Estrógenos.

Dentro de los factores gineco-obstétricos más importantes que están relacionados para que no se desarrolle los carcinomas gástricos, encontramos a los niveles normales de estrógenos en la edad reproductiva.⁹

Los estrógenos son hormonas esteroides que participan en el desarrollo y mantenimiento de las características sexuales secundarias en la mujer, siendo los responsables del control del ciclo menstrual-ovulatorio y de la modulación de algunos procesos metabólicos de minerales, lípidos, carbohidratos y proteínas.

Los estrógenos se producen principalmente en los ovarios pero también son sintetizados en las glándulas suprarrenales y en la placenta. Los principales estrógenos endógenos en el humano son el estradiol, estrona y estriol.¹²

Las acciones biológicas de estrógenos están mediadas a través de dos receptores específicos (RE) los RE α y RE β .¹⁰

Investigadores han encontrado receptores de estrógenos (RE) en el citoplasma de las células del carcinoma gástrico lo que sugiere que pueden ser controlados y regulados por las hormonas sexuales.

El Receptor específico alfa (RE α) puede ser expresado en las células del carcinoma gástrico teniendo una mayor expresión en el carcinoma de tipo difuso.¹⁷ El efecto del estrógeno sobre el carcinoma gástrico, así como en el estómago normal podría estar mediado por el receptor específico beta (RE β) y su papel puede diferir los diferentes subtipos del carcinoma gástrico, específicamente sobre los carcinomas de células de anillo de sello.⁴

Cuando los estrógenos entran en las células diana, combinan el receptor específico con el citoplasma celular formando un compuesto de receptor proteína-estradiol que entra en el núcleo celular, se une a la cromatina y afecta la transcripción de DNA a órganos sexuales y no sexuales, por lo que el estrógeno puede ser una hormona que promueve su división.³

Datos de estudios sugieren que una duración larga de años fértiles es asociada a mayores niveles de hormonas en la edad adulta, lo que confiere a una disminución del carcinoma gástrico.⁵

Las mujeres tienen una menor secreción de ácido gástrico que los hombres y los estrógenos reducen la secreción de ácido gástrico y el número de células parietales del estómago.^{7, 16} Los estrógenos pueden disminuir el cáncer de colon disminuyendo las concentraciones de ácidos biliares o por efectos directos de la mucosa del colon y esto también se puede aplicar en el carcinoma gástrico.

Climaterio.

El climaterio es el periodo en el que se produce el paso progresivo del estado productivo o fértil de la vida al no reproductivo como consecuencia del agotamiento folicular. En él se distinguen las siguientes etapas:

- Perimenopausia: periodo en meses o años que precede a la menopausia. Hay alteraciones del ciclo menstrual.
- Menopausia: cese definitivo de la menstruación.
- Postmenopausia: periodo que sigue a la menopausia. En esta fase aparecen las complicaciones y síntomas por falta de estrógenos que irán instaurándose en forma lenta y progresiva con el paso de los años.³²

Se ha observado que el riesgo de desarrollar carcinoma gástrico va aumentando después de la menopausia, esto puede deberse a que niveles endógenos de hormonas sexuales femeninas principalmente de estrógenos disminuyen sus niveles séricos.

En las mujeres perimenopáusicas hay una elevación de las concentraciones de hormona folículo estimulante (HFE) en la fase folicular que no siempre se acompaña de aumento de la hormona luteinizante (HL). La variación en los niveles de HFE con el aumento de la edad es debido a los cambios en la fisiología ovárica que afectan al patrón secretor de las gonadotropinas probablemente debido a una disminución del número de folículos que conduce a una disminución de estrógenos.³¹

Terapia hormonal de Reemplazo.

La terapia hormonal de reemplazo consiste en la administración oral de estrógenos exógenos.

Se ha visto que sobretodo en mujeres postmenopáusicas que no toman terapia hormonal de reemplazo para la menopausia tiene un mayor riesgo de tener estos tipos de carcinoma que en las mujeres que toman la terapia hormonal.^{11,17.}

Hay una asociación protectora entre la terapia de reemplazo hormonal y la incidencia de cáncer gástrico lo que sugiere que los estrógenos podrán proteger contra el cáncer gástrico e interferir con su desarrollo y progresión.^{5,7}

Este efecto parece ser mayor con la presencia de estrona, la cual es el principal constituyente de los estrógenos conjugados equinos. Pero habiendo un aumento en el cáncer de mama, ovario y endometrio con la administración de la terapia hormonal de reemplazo.

Esta terapia de estrógenos sin oposición es administrada principalmente a las mujeres con edad reproductiva que han experimentado la menopausia quirúrgica (histerectomía).

Cáncer de ovario

El tumor de Krukenberg es considerado un carcinoma metastásico derivado de un tumor primario, usualmente del tracto gastrointestinal, el cual es un carcinoma de estómago siendo el sitio primario más frecuente.

Es un tumor homogéneo, de tamaño de 5 a 10 cm, consistencia sólida y microscópicamente se caracteriza por presentar células de anillo de sello.

El tumor de Krukenberg se observa en el 17.8% de todos los tumores de ovario.²³ La metástasis a ovario del carcinoma gástrico es muy rara pero es la causa más importante del fracaso del tratamiento en las mujeres teniendo un mal pronóstico cuando es detectado.²⁴

Se han planteado cuatro posibles vías para lograr la metástasis ovárica a partir de las células tumorales del tejido gástrico, colonico u otro tumor: por diseminación por contigüidad, diseminación por vía peritoneal, diseminación linfática retrograda o la diseminación sanguínea.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha elaborado dos criterios básicos para el diagnóstico de tumor de Krukenberg:

- a) Metástasis ovárica caracterizada por la presencia de células malignas de estirpe epitelial mucosecretoras en «anillo de sello».

b) Existencia de proliferación pseudo-sarcomatosa del estroma ovárico.²⁷

Embarazo y Parto.

En el embarazo el carcinoma gástrico es poco frecuente.

Los cambios fisiológicos propios de la gestación pueden encubrir manifestaciones de enfermedad ácido péptica o de carcinoma gástrico por lo que su diagnóstico en la mayoría de los casos es tardío y tienen un pronóstico muy malo.

En diversos estudios la aceleración del carcinoma gástrico en el embarazo y parto fue influenciada por las condiciones de los niveles hormonales a corto plazo causadas por el embarazo y el parto. Además que en el embarazo hay una mayor predisposición de infección por H. pylori.

Además que en la lactancia hay un aumento en la producción de prolactina y disminución de los niveles de los estrógenos que llevaría a aumentar el riesgo para el carcinoma gástrico.⁶

Ooforectomía.

La ooforectomía es la extirpación de uno o dos ovarios.

Mujeres que han reportado haberse sometido a una ooforectomía principalmente bilateral y no haber tomado la terapia de reemplazo hormonal tienen un mayor riesgo de desarrollar el carcinoma gástrico, donde se encuentran los niveles de estrógenos disminuidos en comparación con las mujeres que tienen ovarios intactos y quienes usan terapia de reemplazo hormonal.

De esto podemos inferir que en algunos casos de carcinoma gástrico hormono dependientes se ha estimulado el uso de compuestos anti-estrógeno para su tratamiento.⁴

Tratamiento

La cirugía sigue siendo el tratamiento primario de elección. La cirugía para una enfermedad en una etapa temprana generalmente se puede realizar con intención curativa, pero la tasa de supervivencia a 5 años¹⁹ es baja, sin embargo cuando la enfermedad está muy avanzada solamente el 30 al 40% de los pacientes sometidos a cirugía tendrán un buen pronóstico.

La cirugía tiene como objetivo lograr resecciones sin márgenes positivos, pero esta se logra en general en un 40% de los casos.

Existe el debate si disecciones ganglionares extensas o D2 mejoran la supervivencia al compararlas a disecciones menores (D0 y D1), estudios sugieren que la disección D2 prolonga la supervivencia al compararlo con disecciones más limitadas de los carcinomas gástricos.

En búsqueda de opciones para reducir el riesgo de recaída y muerte posterior a la resección quirúrgica se ha utilizado la quimioterapia adyuvante ya que produce un beneficio para la supervivencia en pacientes con carcinoma gástrico resecado, pero este no se recomienda como un tratamiento de rutina.

Otra alternativa es la radioterapia administrada en el intraoperatorio o en el postoperatorio.¹⁹ El carcinoma gástrico ha llevado al uso de quimioterapia y radioterapia coadyuvante o paliativo pero tiene limitaciones por su alta toxicidad.³

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El carcinoma gástrico es una enfermedad frecuente con una alta mortalidad, con una mayor prevalencia en los hombres que en mujeres en la edad reproductiva, aunque esta es similar en ambos sexos en mayores de 60 años para el desarrollo del carcinoma gástrico la etiología es multifactorial y por la exposición a factores ambientales en diversos grados.

Se ha identificado que los niveles de hormonas sexuales femeninas en la etapa reproductiva de la mujer pueden tener un efecto protector para el desarrollo del carcinoma gástrico, aumentando paulatinamente el riesgo de presentar el carcinoma gástrico con el transcurso de los años donde los niveles de las hormonas sexuales femeninas van disminuyendo con la edad.

Siendo indispensable conocer las diferentes características gineco-obstétricas en las mujeres con carcinoma gástrico, por lo anterior se realiza la siguiente pregunta de investigación.

¿Cuáles son las características gineco-obstétricas en las mujeres con diagnóstico de cáncer gástrico en el Instituto Nacional de Cancerología y el Instituto Nacional de Ciencia Médica y Nutrición “Salvador Zubirán” del 2004 al 2010?

JUSTIFICACION

El cáncer gástrico sigue siendo un problema de Salud pública. La incidencia de carcinomas gástricos es mayor en los hombres en comparación con las mujeres con una razón aproximada de 2:1 entre los 50 y 60 años de edad teniendo una tasa de supervivencia de 5 años.

Estas tasas de carcinoma gástrico en mujeres aumentan paulatinamente en comparación con los hombres llegando a ser muy similares el carcinoma gástrico tanto en mujeres como hombres en mayores de 60 años.⁵

Se han formulado hipótesis para el desarrollo de cáncer gástrico en las mujeres donde está influenciado a una duración larga de años fértiles, una probable explicación consistente en las diferencias biológicas está relacionada con las hormonas sexuales principalmente los estrógenos en los años fértiles de las mujeres, la edad de la menarquía, edad de la menopausia, paridad, edad al primer embarazo, el uso de anticonceptivos y en las que toman terapias hormonales para la menopausia.

Se han encontrado evidencias de que los estrógenos pueden prevenir o frenar el crecimiento de cáncer gástrico. Esto ha sido evaluado en diferentes estudios en los que las mujeres con exposiciones a hormonales tienen un menor riesgo de desarrollar el cáncer gástrico.

La relación entre hormonas sexuales y el pronóstico del carcinoma gástrico sigue siendo confusa. Por lo que en este estudio se pretende evaluar las características gineco-obstétricas en las mujeres con diagnóstico de carcinoma gástrico en este estudio.

OBJETIVOS

1.- Objetivo primario.

- Caracterizar los factores gineco-obstétricos en un grupo de mujeres con diagnóstico de cáncer gástrico en dos centros hospitalarios de tercer nivel en la ciudad de México.

2.- Objetivos Secundarios.

- Determinar la frecuencia de los diversos factores gineco-obstétricos.
- Conocer si los factores gineco-obstétricos se asocian con las diversas características histopatológicas del carcinoma gástrico y con diferentes grupos de edad.

MATERIAL Y METODOS.

Diseño de estudio

Se realizó un estudio retrospectivo de serie de casos.

Criterios de inclusión.

- Mujeres de cualquier edad que tengan diagnóstico histopatológico de carcinoma gástrico ya sea por biopsia endoscópica o por el estudio histopatológico de la pieza quirúrgica.

Criterios de exclusión.

- Mujeres sin historia clínica en los expedientes clínicos, o ausencia de descripción de factores gineco-obstétricos.

Material.

Se revisaron todos los expedientes clínicos de pacientes con carcinoma gástrico del Instituto Nacional de Cancerología y del Instituto Nacional de Ciencias Médica y Nutrición, después se selecciono solamente a las mujeres con diagnóstico confirmado de carcinoma gástrico, registrando en una base de datos los factores socio-demográficos, gineco-obstétricos y clasificación de carcinoma gástrico.

Variable Dependiente

Nombre	Definición Operacional	Tipo de variable	Escala de Medición
Cáncer gástrico	Displasia	Cualitativa, dicotómica	0=no 1= Si

Variable Independiente

Nombre	Definición Operacional	Tipo de variable	Escala de Medición
Edad de menarca	Edad de la primera menstruación	Cuantitativa discreta	Años
Edad de la menopausia	Edad en la que dejo de menstruar	Cuantitativa discreta	Años
Periodos menstruales regulares	Menstruaciones cada 25-35 días por 3-7 días	Cualitativa dicotómica	No=0 Si:1
Histerectomía	Extracción del útero	Cualitativa dicotómica	No=0 Si= 1
Número de embarazos	Número de embarazos	Cuantitativa discreta	Años

Número partos	Expulsión del feto y sus anejos a través de la vagina	Cuantitativa discreta	Número
Número de cesáreas	Fin de la gestación por medios quirúrgicos.	Cualitativa, discreta	Número
Número de abortos	Interrupción del embarazo antes de la semana 20ª que el feto pese menos de 500 grs.	Cualitativa, discreta	Número
Abortos inducidos	Interrupción voluntaria del embarazo	Cualitativa, dicotómica	Si No
Uso de DIU	Método anticonceptivo	Cualitativa, dicotómica	Si No
OTB	Oclusión tubaria bilateral	Cualitativa, dicotómica	Si No
Anticonceptivos parenterales	Aplicación de hormonales como método anticonceptivo	Cualitativa, dicotómica	Si No

Terapia de reemplazo hormonal	Administración de estrógenos exógenos	Cualitativa, dicotómica	Si No
Endometriosis	Crecimiento de tejido endometrial fuera del útero	Cualitativa, dicotómica	Si No
Vaginosis	Infección de tejidos vaginales	Cualitativa, dicotómica	Si No
Ooforectomía	Extirpación de ovario.	Cualitativa, dicotómica	Si No
Cáncer cervicouterino	Neoplasia	Cualitativa, dicotómica	Si No
Cáncer de mama	Crecimiento de células malignas en tejido mamario	Cualitativa, dicotómica	Si No
Otra enfermedad obstétrica		Cuantitativa	1. Tumor de Krukenberg 2. Cáncer de cérvix. 3. Miomatosis. 4. Diabetes Gestacional.
Clasificación de	Tipos de	Cualitativa	1.- Intestinal.

Lauren.	carcinoma gástrico	nominal	2.-Difuso.
Clasificación Japonesa	Diferenciación histopatológica.	Cualitativa nominal politémica.	1.- Bien diferenciado 2.-Moderadamente diferenciado 3.-Poco diferenciado 4.-Indiferenciado 5.-Anillo de células

Análisis Estadístico.

Se realizó un análisis descriptivo, sacando las proporciones de las características gineco-obstétricas en las mujeres de este estudio con carcinoma gástrico. Para la comparación de los grupos de edad con la clasificación de Lauren del carcinoma gástrico se utilizó Kruskal-Wallis. Y también se utilizó la prueba exacta de Fisher para ver la asociación entre el climaterio y la clasificación de Lauren.

Los análisis se realizaron con el programa software STATA, versión 10.1 (StataCorp, College Station, Texas, EUA).

CONSIDERACIONES ETICAS.

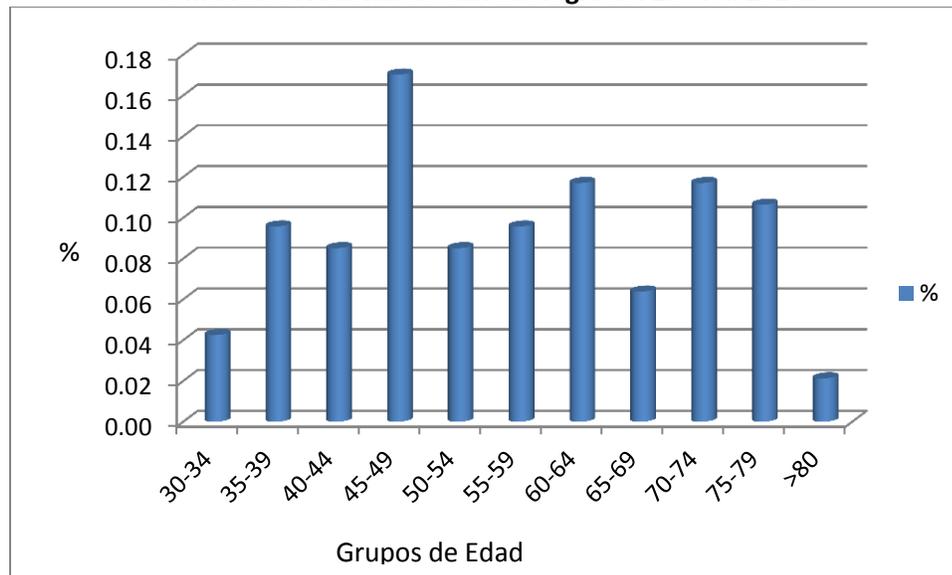
De acuerdo al artículo 17 de la Ley General de Salud, en materia de investigación, la presente investigación es considerada como “Investigación sin riesgo”, por lo cual no se requirió aprobación por Comité de Ética para el desarrollo del mismo.

RESULTADOS.

Se incluyeron en este estudio de serie de casos un total de 94 mujeres que tienen diagnóstico confirmado de carcinoma gástrico del año 2004 al 2010 del Instituto Nacional de Cancerología e Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

El grupo de edad donde fue diagnosticado el carcinoma gástrico se encuentra entre los 45 y 49 años de edad en un 17% seguido del grupo de edad de 60 a 64 años y de 70 a 74 años con un 10%.

Grafica 1. Proporción Características Demográficas en mujeres con Cáncer Gástrico en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán e Instituto Nacional de Cancerología del 2004 al 2010.



La edad media en las mujeres en este estudio fue de 55.3 con una desviación estándar de ± 13.2 .

Se observó que la ocupación de las mujeres eran amas de casa en un 80%, comerciantes en un 4.2% seguido de empleada doméstica en un 3.19%

En el estado civil la proporción de pacientes casadas es de 58.51%, divorciadas el 13.83% seguido de la unión libre en el 11.70%.

En lo que respecta al nivel educativo de las mujeres, el 28.72% cuenta con nivel primaria completa, el 21.28% con primaria completa, 19.15% son analfabetas y seguido del 11.70% con preparatoria (tabla 1).

Tabla 1. Características Sociodemográficas en Mujeres con Cáncer Gástrico en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" e Instituto Nacional de Cancerología del 2004 al 2010.

Variable	Media	Desviación Estándar
Edad	55.3	± 13.2
	n (94)	%
Ocupación		
Ama de casa	80	(85)
Comerciante	4	(4.20)
Empleada domestica	3	(3.19)
Desempleada	2	(2.13)
Jornalera	2	(2.13)
Secretaria	1	(0.01)
Contadora	1	(0.01)
Agricultora	1	(0.01)
Estado Civil		
Casadas	55	(58.51)
Divorciadas	13	(13.83)
Unión libre	11	(11.70)
Solteras	8	(8.51)
Viuda	7	(7.45)
Escolaridad		
Primaria Incompleta	27	(28.72)
Primaria Completa	20	(21.28)
Analfabeta	18	(19.15)
Preparatoria	11	(11.70)
Secundaria Incompleta	6	(6.38)
Secundaria Completa	5	(5.32)
Alfabeta	5	(5.32)
Licenciatura incompleta	1	(1.06)
Licenciatura	1	(1.06)

Fuente: Base de Datos del Instituto Nacional Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" y del Instituto Nacional de Cancerología.

Dentro de lo que se encontró en las características ginecológicas de las mujeres en estudio, fue que la edad media de la menarca fue a los 13 años con una desviación estándar de ± 1.4 (tabla 2).

Cuando se valoró la frecuencia de las menstruaciones en las participantes solamente tuvieron menstruaciones regulares un 91.49% de las mujeres y las que no tuvieron menstruaciones regulares fueron el 8.51%.

Las mujeres eran postmenopáusicas en un 52.13%, seguido de perimenopáusicas en el 35.11% y finalmente menopáusicas en el 12.77%.

Ninguna de ellas tomo terapia de reemplazo hormonal para la menopausia, tampoco tuvieron antecedentes de endometriosis, vaginosis y cáncer cérvico uterino.

Solamente se encontró que el 2.13% tenía el antecedente de cáncer de mama.

De ellas el 95.74% no tenía antecedente de ooforectomía, solamente el 4.26% tenía el antecedente de ooforectomía.

Dentro de otra enfermedades ginecológicas el 88.3% no tenía alguna otra patología, el 5.32 presentaban miomatosis uterina y con 1.06% tenía tumor de Krukenberg, diabetes gestacional, tumor de ovario.

Tabla 2. Características Ginecológicas en Mujeres con Cáncer Gástrico en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" e Instituto Nacional de Cancerología del 2004 al 2010.

Variable	Media	Desviación estándar
Menarca	13	± 1.41
	N	%
Menstruaciones regulares		
Si	86	(91.49)
No	8	(8.51)
Climaterio		
Postmenopáusica	49	(52.13)
Perimenopáusica	33	(35.11)
Menopáusica	12	(12.77)
Terapia Hormonal de Reemplazo		
Si	0	(0)
No	94	(100)
Endometriosis		
Si	0	(0)
No	94	(100)
Vaginosis		
Si	0	(0)
No	94	(100)
Ooforectomía		
Si	4	(4.26)
No	90	(95.74)
Cáncer cérvico uterino		
Si	0	(0)
No	94	(100)
Cáncer de mama		
Si	2	(2.13)
No	92	(97.87)
Otra enfermedad Ginecológica		
Ninguna	83	(88.3)
Miomatosis uterina	5	(5.32)
BIRADS 2	1	(1.06)
Cáncer de ovario	1	(1.06)
Diabetes Gestacional	1	(1.06)
Tumor de Krukenberg	1	(1.06)
Tumor de ovario bilateral	1	(1.06)

Fuente: Base de Datos del Instituto Nacional Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" y del Instituto Nacional de Cancerología.

En la utilización de métodos anticonceptivos encontramos que de las mujeres solamente el 3.19% utilizaban el Dispositivo intrauterino (DIU), mientras las que no utilizaban el DIU eran el 96.81% (Tabla 3).

Solamente el 20.21% tenían antecedente de Oclusión Tubaria Bilateral (OTB), y el 79.79 no tenían el antecedente de OTB.

Las mujeres que utilizaban anticonceptivos parenterales en algún momento de su vida fueron el 21.28% mientras que el 78.72 nunca lo utilizaron.

Tabla 3. Características de métodos anticonceptivos en mujeres con cáncer gástrico en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" e Instituto Nacional de Cancerología del 2004 al 2010.

Variable	n	%
DIU		
Si	3	3.19
No	91	96.81
OTB		
Si	19	20.21
No	75	79.79
Anticonceptivos parenterales		
Si	20	21.28
No	74	78.72

Fuente: Base de Datos del Instituto Nacional Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" y del Instituto Nacional de Cancerología.

Como no se obtuvo una distribución normal se sacó la mediana y el rango intercuartilico en las variables de parto, aborto y cesárea (tabla 4).

La mediana de número de partos es de 5 con ± 6 partos.

En cuanto al número de cesáreas realizadas en estas mujeres se encontró una mediana de 2 con ± 1 .

En las mujeres que sufrieron algún aborto se encontró que la mediana fue de 1.

Tabla 4. Características Obstétricas en mujeres con cáncer gástrico en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" e Instituto Nacional de Cancerología del 2004 al 2010.

Variable	Mediana	Rango intercuartílico(25-75)
Partos	5	± 6
Cesárea	2	± 1
Abortos	1	-
	Media	Desviación estándar
Primer embarazo	22	± 5

Fuente: Base de Datos del Instituto Nacional Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" y del Instituto Nacional de Cancerología.

Se encontró en este estudio que todos son adenocarcinomas en un 100% (tabla 5).

En la clasificación de Lauren se encontró que el carcinoma gástrico de tipo difuso estuvo en un 69.15%, seguido carcinoma gástrico de tipo intestinal en un 30.86%.

En la clasificación Japonesa fue más común el de tipo indiferenciado en el 55.32, el poco diferenciado con el 22.34%, el de tipo bien diferenciado y moderadamente indiferenciado con el 4.26%.

Tabla 5. Características de tipo de cáncer en mujeres con cáncer gástrico en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" e Instituto Nacional de Cancerología del 2004 al 2010.

Variable	n	%
Clasificación histológica		
Adenocarcinoma	94	100%
Variante		
Difuso	65	69.15
Intestinal	29	30.86
Clasificación Japonesa		
Bien diferenciado	4	4.26
Moderadamente diferenciado	4	4.26
Poco diferenciado	14	14.89
Indiferenciado	52	55.32
Anillo de células	1	1.06

Fuente: Base de Datos del Instituto Nacional Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" y del Instituto Nacional de Cancerología.

En la tabla 6 se puede observar que hay diferencia estadísticamente significativa entre la edad y la clasificación de Lauren.

También se observa que no hay asociación estadísticamente significativa entre el climaterio y la clasificación de Lauren.

Tabla 6. Climaterio y edad asociados a la clasificación de Lauren

Clasificación de Lauren	Intestinal	Difuso	P
Climaterio			
Postmenopausia	12	37	
Perimenopausia	8	25	* 1.000
Menopausia	2	10	
Edad	22	72	*0.003

Fuente: Base de Datos del Instituto Nacional Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" y del Instituto Nacional de Cancerología.

*Kruskall Wallis

* Prueba exacta de Fisher

DISCUSION.

Caracterizar los factores gineco-obstétricos en las mujeres con diagnóstico de carcinoma gástrico ayuda a permitir tener una mayor comprensión acerca de cómo pueden influir los niveles normales de hormonas femeninas para el desarrollo de estos carcinomas. En análisis de diferentes estudios las causas para su desarrollo es multifactorial en los que destacan antecedentes genéticos, dieta, consumo de sal, ingesta de carnes rojas, el tabaquismo, así como una dieta baja en verduras.

El riesgo de presentar carcinomas gástricos aumenta con la edad, observando que las mujeres de edad adulta mayor son las más afectadas en comparación a las mujeres jóvenes, esto tiene una vital importancia ya que dependiendo de los niveles de hormonas femeninas de las diferentes edad en que se presenta el carcinoma gástrico van a determinar el tipo histológico del carcinoma.

La educación esta fuertemente relacionada con el nivel socioeconómico de las mujeres en este estudio se observo carcinoma gástrico fue en una proporción mayor en las mujeres con un nivel educativo bajo.

Se tiene antecedente que en diversos estudios epidemiológicos los factores ginecológicos influyen para frenar el desarrollo del carcinoma gástrico, por lo que es más frecuente que se diagnostique en edades adultas.

Los estrógenos juegan un papel muy importante para evitar el desarrollo del carcinoma gástrico, ya que esta mediada por los niveles de los estrógenos en las diferentes edades de las mujeres. En este estudio se encontró que la mayor proporción se encuentra en las mujeres con menstruaciones regulares no coincidiendo con la literatura ya que el carcinoma es más frecuente en las mujeres con menstruaciones irregulares donde los niveles hormonales están fluctuando.

Fueron mayores las frecuencias en las mujeres postmenopáusicas y en las que no tomaron terapia hormonal de reemplazo, siendo esto un factor muy importante para el desarrollo del carcinoma.

Se encontró dentro de otras enfermedades ginecológicas relacionadas con el carcinoma gástrico que en el 1.06% de las mujeres en estudio tenían el tumor de Krukenberg ya que este es una metástasis de un tumor primario principalmente del carcinoma gástrico, por lo que es muy importante.

En el número de embarazos las condiciones hormonales a corto plazo de los estrógenos con un aumento de la prolactina con la lactancia pueden influir con el desarrollo del carcinoma gástrico, las mujeres tuvieron una media de embarazos de 5 lo que confiere que a mayor número de embarazos mayor probabilidad de desarrollarlo, en este estudio no tuvimos los datos si lactaron o no estas mujeres.

Otro factor importante que mencionar son los tipos de métodos anticonceptivos utilizados por estas mujeres, ya que se ha visto que los anticonceptivos de tipo hormonal pueden tener un efecto protector en el carcinoma gástrico, en este estudio las proporciones de mujeres que estuvieron con anticonceptivos parenterales y DIU fueron mínimas por lo que no coincide con la literatura, además de que no se conto con los datos por cuánto tiempo estuvieron con el método anticonceptivo.

Con resultados obtenidos en este estudio se obtuvo que todas estas mujeres tenían adenocarcinoma con una mayor proporción en el de tipo difuso, seguido del tipo intestinal, de acuerdo con la literatura se tiene que el carcinoma gástrico de tipo difuso es más frecuente en las mujeres pero va a depender de los niveles hormonales en que se desarrollo el carcinoma teniendo una mayor predominancia en las mujeres jóvenes y una mayor posibilidad de desarrollar metástasis.

Y de estas en la clasificación japonesa fue más frecuente el de tipo indiferenciado seguido con el poco diferenciado lo que concuerda con la literatura.

CONCLUSIONES

El carcinoma gástrico se presenta en adultos mayores de 45 a 49 años.

Intervienen diversos factores para su desarrollo, en los que encontramos los factores gineco-obstétricos en las mujeres.

Es una enfermedad frecuente que presenta en un nivel socioeconómico bajo y en un nivel de educación en bajo.

Los estrógenos juegan un papel importante para el desarrollo del carcinoma gástrico ya que puede frenar su desarrollo en la edad reproductiva de la mujer.

Entre los factores gineco-obstétricos de riesgo para desarrollar el carcinoma gástrico es más frecuente en las mujeres postmenopáusicas donde los niveles hormonales están disminuidos y asociado a que la mujer no toma terapia hormonal de reemplazo.

Puede presentarse también en mujeres con múltiples embarazos donde los estrógenos disminuyen por plazos cortos.

La administración de los anticonceptivos hormonales puede intervenir o frenar el desarrollo del carcinoma gástrico.

El adenocarcinoma de tipo difuso poco diferenciado, es el más frecuente de los carcinomas en las mujeres.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Organización Mundial de la Salud [Globocan 2008] <http://globocan.iarc.fr/>
2. Rojas O, Sobrino s, Hernández A, Alonso JO, Zeichner I. Supervivencia de cáncer gástrico en el Instituto Nacional de Cancerología. *Endoscopía* 2007. 19(4): 329-338.
3. Parkin DM, Bray F, Ferlav J, Pisani P. Global cancer Statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005. 55: 74-108
4. Zhao XH, Gu SZ, Liu SX. Expression of estrogen receptor and estrogen receptor messenger RNA in gastric carcinoma Tissues. *Worlds J Gastroenterology* 2003. 9(4): 665-669.
5. Freedman ND, Chow WH, Gao YT, Shu XO, Ji BT, yang G, et al. Menstrual and reproductive factors and gastric cancer risk in a large prospective study of women. *Gastric cancer* 2007. 56 (10): 1671-1677.
6. Inoue M, Ito LS, Tajima K, Yamamura Y, Kodera Y, Takezaki T, et al. Height, weight, menstrual and reproductive factors and risk of gastric cancer among Japanese postmenopausal women: analysis by subsite and histologic subtype. *Int. J. Cancer* 2002. 97(10): 833-838.
7. Lindblad ML, García LA, Chandanos G, LAgergren J. Hormone replacement therapy and risk of oesophageal and gastric adenocarcinomas. *British Journal of cancer* 2006. 94:136-141.
8. Bahmanyar S, Lambe M, Zendejdel K, Nyren O, Boffetta P Ye W. Parity and risk of stomach cancer by sub-site: a national Swedish study. *Critish Journal of cancer* 2008. 98:1295-1300.
9. Duell EJ, Travier N, Lujan L, Ruault B, Clavel F, Palli D, et al. Menstrual and Reproductive Factors, Exogenous Hormone use, and Gastric Cancer Risk in a Cohort of Women from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol* 2010. 172: 1384-1393.

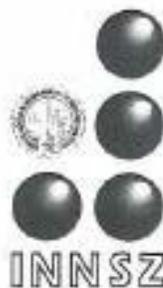
10. Kameda C, Nalcamura M, Tanaka H, Yamasaki A, Kubo M, Tanaka M, et al. Oestrogen receptor- α contributes to the regulation of the hedgehog signaling pathway in ER α -positive gastric cancer. *British Journal Cancer* 2010. 102(4); 738-747.
11. Green j, Roddman A, Pirie K, Kirichek O, Reeves G, Beral V. Reproductive factors and risk of esophageal and gastric cancer in the Million Women Study cohort. *British journal Cancer* 2012. 106(1); 210-216.
12. Nicandro Mendoza Patiño. *Farmacología médica*. Editorial Panamericana 2008. 2a edition.
13. Camargo C, Goto Y, Zabaleta J. Sex hormones, hormonal interventions, and gastric cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prev.* 2012. 21(1): 20-38.
14. Freedman N, Ahn J, Lissowska J, Hou L, Zatonski W, Yeager M, et al. Polymorphismo in estrogen and androgen metabolizing genes and the risk of gastric cancer. *Carcinogenesis* 2009. 30(1); 71-77.
15. Kaurah P, MacMillan A, Boyd N, Senz J, Luca A, Chun N, et al. Founder and recurrent CDH1 mutations in families with hereditary diffuse gastric cancer. *JAMA* 2007. 297 (21).
16. Freedman N, Lacey J, Hollenbeck A, Leitzmann M, Schatzkin A, Abnet C. The association of menstrual and reproductive factors whit upper gastrointestinal tract cancers in the NIH-AARP cohort. *Cancer* 2010. 116(6); 1572-1581.
17. Camargo C, Goto Y, Zabaleta J, Morgan D, Correa P, Rabkin Ch. Sex hormones, hormonal interventions and gastric cancer risk: A Meta-Analysis. *Cancer Epidemiology Biomarkers* 2012. 21(1); 20-38.
18. Jong K, Yoon B, Joong P, Sung P, Seung K, Chong K, et al. Incidence and long-term outcome of young patients with gastric carcinoma according to sex. *Arch Surg* 2008. 143(11); 1062-1067.
19. The Gastric Group. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer. *JAMA* 2010. 303(17); 1729-1737.

20. Garrido M, Bustos M, Galindo H, Sánchez C, Pimentel F, Guzman S, et al. Radioquimioterapia postoperatoria en cáncer gástrico localmente avanzado. Rev Med Chile 2008. 136; 844-850.
21. Karamouzis M, Grandis J, Argiris A. Therapies Directed against epidermal growth factor receptor report in aero-digestive carcinomas. JAMA 2007. 298(1); 70-82.
22. Anderson W, Camargo C, Fraumeni J, Correa P, Rosenberg P, Rabkin A. Age- Specific Trends in incidence of noncardia gastric cancer in US adults. JAMA 2010. 303(7); 1723-1728.
23. Kobayashi O, Sugiyama Y, Cho H, Tsuburaya A, Sairenji M, Motohashi A, et al. Clinical and pathological study of gastric cancer with ovarian metastasis. Int. J Clin Oncol 2003. 8;67-71.
24. Glisic A, Atanackovic J. Krukenberg tumor in pregnancy, The lethal outcome. Pathology oncology research 2006. 12(2).
25. Ocaña LF, Aiello V, Mondragón R, Ruíz JM, Gallardo D. Factores pronósticos en 793 casos de cáncer gástrico en un centro de referencia oncológico. Revista gastroenterol Mex 1999. 63(3); 114-121.
26. Oñate LF. Gastric cáncer in México. Gastric cáncer, 2001. 4; 162-164.
27. Varela C, Castro P, Labra A, Bravo J. Tumor de Krukenberg; historia, definición actual y manifestaciones morfológicas en tomografía computada. Revista Chilena de Radiología, 2006. 12(1); 12-14.
28. Martínez Gilberto. Terapia hormonal de reemplazo y cáncer. Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología, 2004. 55(1); 40-59.
29. Fuentes A, Ve la I, Hernández N. Receptores hormonales del tubo digestivo. Cancerología 2008. 3; 171-182.

30. Cosme A, Ojeda E, Bujanda L, Torrados J, Barrio J. Tumor de Krukenberg secundario a carcinoma gástrico en una gestante de ocho meses. *Gastroenterología y Hepatología*, 2001. 24(2);63-65.
31. Landgren B, Collins A, Csemicz G, Burger H, Baksheev L, Robertson D. Menopause Transition: Annual Changes in Serum Hormonal Patterns over the Menstrual Cycle in Women during a Nine-Year Period Prior to Menopause. *The journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008. 89(6); 2763-2769.

ANEXOS.

Este estudio se realizó con la misma base de datos de Cáncer Gástrico de la tesis: Cáncer gástrico en México: Descripción de los casos atendidos en dos hospitals de alta Especialidad durante el periodo 2004-2010. Por lo que se anexan los siguientes oficios.



Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública
Departamento de Estadística y Archivo Clínico

Fecha de Clasificación: 24 de abril de 2013
Clasificación de este documento: Confidencial
Fundamento Legal: LFTAIPG Artículo 18 Fracción II
Fecha de Desclasificación: No aplica

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

"2013, Año de la Lealtad Institucional y Contorno del Ejército Mexicano"

CARTA COMPROMISO PARA EL MANEJO DE EXPEDIENTES CLÍNICOS



México DF, a 24 de Abril de 2013

Dr. David Kershenovich Stalniko
Director General
Instituto

El (la) suscrito (a), adscrito al Departamento de Patología y Anatomía Patológica, autorizado (a) para el manejo de expedientes clínicos dentro del Instituto, con motivo del desarrollo de mis actividades.

Por medio de esta Carta Compromiso, asumo la responsabilidad que adquiera respecto al uso adecuado que debo dar a los expedientes clínicos a los que tenga acceso y de cumplir todas las normas establecidas por el Departamento de Estadística y Archivo Clínico al respecto.

Reconozco que la información ahí contenida es personal, privada y por lo tanto debe ser manejada con plena confidencialidad, de conformidad con lo establecido en el numeral 5.7 de la Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, del Expediente Clínico y el artículo 18, fracción II, de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental.

Lo anterior para los efectos legales de índole administrativa, civil, laboral y penal vigentes en la materia.

Sin más por el momento, le saludo.

Atentamente

Lidyma Villegas Acosta
Alumno

Verbo

Dr. Arturo Angeles Angeles
Jefe del Departamento de Patología y Anatomía
Patológica

Investigación C. C. Lic. Fermín Álvarez Hernández.- Jefe del Departamento de Estadística y Archivo Clínico

Tradición Servicio

Asistencia

LFTAIPG - Artículo 18 Fracción II. Se considerará información confidencial: Los datos personales que requieran su confidencialidad, distribución o comunicación en los términos de esta Ley.
NOM-004-SSA3-2012 Numeral 5.7. En los establecimientos para la atención médica, la información contenida en el expediente clínico será manejada con discreción y confidencialidad, por todo el personal del establecimiento, atendiendo a los principios científicos y éticos de la práctica médica, así como, las disposiciones establecidas en la Norma Oficial Mexicana, referida en el numeral 3.14 de esta norma, y demás disposiciones jurídicas aplicables. Solo será dada a conocer a las autoridades judiciales, órganos de procuración de justicia y autoridades administrativas.

• Vasco de Quiroga 15,
• Delegación Tlalpan
• C. P. 14000 México, D. F.
• Tel. 54-87-09-00

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
FORMATO DE SOLICITUD PARA LA REVISIÓN DE EXPEDIENTES CLÍNICOS

SR0/GISIC/01-2002

FECHA: 13-AGOSTO-2012

Nº. DE REGISTRO: REV/007/12.

TÍTULO: CANCER GASTRICO EN MEXICO. DESCRIPCION DE LOS CASOS ATENDIDOS EN DOS HOSPITALES DE ALTA ESPECIALIDAD DURANTE EL PERIODO 2004-2010

AÑOS: 2004 A 2010

PROPOSITO DE REVISION: INVESTIGACION RETROSPECTIVA

FECHA DE INCIO (PROBABLE): AGOSTO 2012

FECHA DE TÉRMINO (PROBABLE): AGOSTO 2013

INVESTIGADOR PRINCIPAL: DR. LUIS F. OÑATE OCAÑA

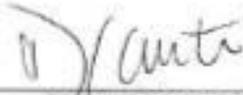
COLABORADORES: DRA. LIUDMILA VILLEGAS ACOSTA

Me comprometo a entregar a la Subdirección de Investigación Clínica, copia de resultados obtenidos al finalizar la revisión de expedientes; así como el informar la publicación de los mismos.

ATENTAMENTE



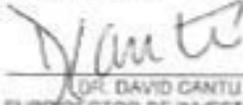
DR. LUIS F. OÑATE OCAÑA
INVESTIGADOR



DR. DAVID CANTU DE LEON
SUBDIRECTOR DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA



DR. ALBERTO ARRANO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE EPIDEMIOLOGÍA



DR. DAVID CANTU DE LEON
SUBDIRECTOR DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

NOTA: ANOTAR HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS QUE SE VAN A INVESTIGAR. RESUMEN DEL PROYECTO Y PRODUCTOS ESPERADOS

ÚLTIMA VERSIÓN: 01/2002