

Obstetricia y Ginecología

Serie

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



Volumen 24, Número 5, Diciembre 2014

	Página
Índice, Conexiones Temáticas	3
Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas	4
Contacto directo	5

Artículos distinguidos

A - Información sobre la anticoncepción de emergencia entre los adolescentes y adultos jóvenes <i>Concepción Guijo García, SIIC</i>	6
---	---

Informes seleccionados Reseñas seleccionadas

1 - Riesgos y Beneficios del Rastreo del Cáncer de Ovario en Mujeres Asintomáticas: Revisión Sistemática y Metanálisis <i>Reade CJ, Riva JJ, Elit L y colaboradores Gynecologic Oncology 130(3):674-681, Sep 2013</i>	12
2 - Sinergismo entre la Hormona Luteinizante y la Hormona Foliculoestimulante: Revisión sobre su Papel en la Hiperestimulación Ovárica Controlada <i>Raju GA, Chavan R, Patki AS y colaboradores Journal of Human Reproductive Sciences 6(4):227-234, Oct 2013</i>	14
3 - La Influenza y las Anomalías Congénitas: Revisión Sistemática y Metanálisis <i>Lutejin JM, Brown MJ, Dolk H Human Reproduction 29(4):809-823, Abr 2014</i>	16
4 - Tratamiento de la Placenta Percreta: Revisión de los Casos Publicados <i>Clausen C, Lönn L, Langhoff-Ross J Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica 93(2):138-143, Feb 2014</i>	18
5 - Descubrimiento y Elaboración de los Moduladores Selectivos del Receptor de Estrógenos en la Práctica Clínica <i>Maximov PY, Lee TM, Jordan VC Current Clinical Pharmacology 8(2):135-155, May 2013</i>	20
6 - Índices Doppler Tridimensionales para las Masas Mamarias: Reseña Sistemática de la Exactitud Diagnóstica de la Prueba <i>Martinez GL, Nastri CO, Miyague AH, Martins WP Journal of Medical Ultrasound 21(3):126-131, Sept 2013</i>	22

Novedades seleccionadas

7 - La Proteína RhoC como Marcador de la Carcinogénesis en el Carcinoma de Ovario <i>Zhao Y, Zheng HC, Niu ZF y colaboradores Gynecologic Oncology 130(3):570-578, Sep 2013</i>	24
8 - Detección de Metástasis en el Ganglio Linfático Centinela en el Cáncer de Cuello Uterino <i>Okamoto S, Niikura H, Yaegashi N y colaboradores Gynecologic Oncology 130(3):530-536, Sep 2013</i>	25
9 - Costos y Eficacia de los Tratamientos Evaluados según la Calidad de Vida de las Pacientes con Cáncer de Ovario <i>Hess LM, Brady WE, Cella D y colaboradores Gynecologic Oncology 128(2):175-180, Feb 2013</i>	28
10 - Los Microbicidas de Aplicación Vaginal Disminuyen el Índice de Transmisión del VIH <i>Rosenberg ZF, Devlin B Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology 26(4):503-513, Ago 2012</i>	29

Más Novedades seleccionadas	30-33
Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas	34

Conexiones Temáticas

Los artículos de Trabajos Distinguidos, Serie Obstetricia y Ginecología, pueden ser aprovechados por otras especialidades. A continuación se citan las comprendidas en esta edición:

Especialidades	Artículos, números
Administración Hospitalaria	3
Análisis Clínicos	1, 3
Anatomía Patológica	1, 4, 8, 11
Atención Primaria	A, 1, 3, 5, 6, 10, 11
Bioquímica	1, 7
Cirugía	4, 11
Dermatología General	12
Diabetología	12
Diagnóstico por Imágenes	4, 6
Endocrinología y Metabolismo	A, 2, 12
Farmacología	A, 5, 10
Geriatría	5, 6, 11
Infectología	3, 10
Medicina Familiar	A, 6, 10, 11
Medicina Interna	12
Medicina Reproductiva	A, 2
Oncología	7-9
Osteoporosis y Osteopatías Médicas	5
Salud Pública	1, 9

Dirección Científica

Graciela Scagliotti, Roberto Elizalde

Directores Honorarios

Eduardo Mario Baldi †, Armando F. Mendizabal †

Comité de Expertos (OyG)

Lorenzo Abad Martínez, Carlos Abel, José Acosta, Arturo Alfonsín, Vardeli Alves de Moraes, Francisco Arcia Romero, Vicente Renato Bagnoli, Carlos Baistrocchi, Eduardo Juan Baldi, Mario Adolfo Baldi, Carlos Barbosa Montenegro, Susana Bassol Mayagoitia, Pedro Barri Ragué, Paulo Belfort, Edgardo Bernardello, Rodolfo Bértola, Héctor Bianconi, Germán Bluvstein, Ronald Bossemeyer, Grato Eleodoro Bur, Dante Calandra, Manuel Calbis Pascual, Luiz Camano, Aroldo Fernando Camarco, José Camavena, Thelma Canto de Cetina, Jesús Cárdenas Sánchez, Angel Carranza, José Carrera Maciá, Florencio Casavilla, Francisco Chagas Oliveira, Sonia Maria Coelho, Rafael Comino, Mario Comparato, Oscar Contreras Ortiz, Enrique Coppolillo, Elsmar Coutinho, Pedro Daguerre, José de Barros Leal, Jaime de la Garza, Laurival de Luca, René del Castillo, José María de Magalhães Neto, Gustavo de Souza, Jorge Dionisi, Gian Carlo Di Renzo, Néstor Dron, Enzo Dueñas, Roberto Julio Elizalde, Manuel Escudero Fernández, Ernesto Fabrè González, José Daniel Farah, Aníbal Faúndes, Mirta M. Fernández, Luiz Ferraz de Sampaio Júnior, Cícero Ferreira Fernandes, Pedro Figueroa Casas, Enrique Curt Gadow, Francisco E. Gago, Juan Marcos Garau, Tobias Goldsman, Francisco González Gómez, Antonio González González, Jesús González Merlo, Hans Wolfgang Halbe, Mónica Graciela Heredia, José Hernández García, José Hernández Martínez, Gerardo Hernández Muñoz, Javier Iglesias Guiu, Ricardo Illia, Javier Inglesi, Jorge Itala, Carlos Jakob, Ernesto Jordán, Graciela Keklikian, Eduardo Lane, Paulina Araceli Lantigua Cruz, Enrique H. R. Lastreto, Carlos Lavarello, Roberto Lede, Baltazar Lema, Leo Lencioni, Eduardo Lombardi, Antonio Lorusso, Guillermo Lovazzano, Marcelo Lumgruber, João Bosco Machado da Silveira, João Carlos Mantese, Carlos Marchese, Maribel Martínez Díaz, José María Méndez Ribas, Javier Moleón Alegre, José Antonio Nascimento Filho, J. Navarro Clemente, Bussamãra Neme, Roberto Nicholson, Jorge Novelli, Alejandro Novo Domínguez, Silvia Oizerovich, Carlos Ortega Soler, María Celeste Osorio Wender, Osvaldo Parada, Sérgio Pereira da Cunha, Rosires Pereira de Andrade, Bautista Pérez Ballester, Patricia Perfumo, Suzana Pessini, Rafael Pineda, Araken Irere Pinto, João Pinto e Silva, Mario Fábio Prata Lima, Miguel Prats Esteve, Héctor Rodríguez Mesa, Edgardo Daniel Rolla, Alberto Roseto, Antonio Rubino de Azevedo, Maurício M. Sabino de Freitas, Antonio Salomão, Carlos Salvatore, João Sampaio Goes, Carlos Sánchez Basurto, Juan San Román Terán, Jorge Souen, Giuseppe Sperotto, Gerardo Strada Sáenz, Carlos Alberto Tidone, José Savino Trezza, Graciela Scagliotti, Alberto Szereszewsky, Francisco Uranga Imaz, José Usandizaga, J. Vanrell Díaz, Umberto Veronesi, Luiz Carlos Viana, Raúl Winograd, Silvina Witis, Marcelo Zugaib

Fuentes científicas (OyG)

Acta Ginecológica	European Journal of Endocrinology	Lancet
Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica	European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology	Maturitas
Actualización Gineco Obstétrica	European Urology	Mayo Clinic Proceedings
Agencia Sistema de Noticias Científicas (aSNC)	Fertility and Sterility	Médecine et Hygiène
American Family Physician	Geriatrics	Medicina Clínica
American Journal of Clinical Nutrition	Gynaecology Forum	Medicina-Buenos Aires
American Journal of Clinical Pathology	Gynecologic and Obstetric Investigation	Menopausal Medicine
American Journal of Medicine	Gynecologic Oncology	Menopause
American Journal of Obstetrics and Gynecology	Gynecological Endocrinology	New England Journal of Medicine
Annals of Internal Medicine	Hormone Research	New Zealand Medical Journal
Annals of Pharmacotherapy	Hospital Practice	Nutrition
ANZJOG	Human Reproduction	Obstetrical and Gynecological Survey
Archives of Family Medicine	Hypertension	Obstetricia y Ginecología Latino-Americana
Archives of Internal Medicine	Hypertension in Pregnancy	Obstetrics & Gynecology
Archives of Medical Research	Infectious Diseases in Clinical Practice	Obstetrics and Gynecology Clinics of North America
Archives of Pediatric & Adolescent Medicine	International Journal of Cancer	Osteoporosis International
Arquivos da Maternidade Dr. Alfredo Costa	International Journal of Epidemiology	Pediatrics
Artemis	International Journal of Fertility	Perspectives on Sexual and Reproductive Health
Arthritis and Rheumatism	International Journal of Gynecological Cancer	Pharmacotherapy
Arzneimittel Forschung (Drug Research)	International Journal of Gynecological Pathology	Placenta
Atherosclerosis	International Journal of Obstetric Anesthesia	Plastic and Reconstructive Surgery
Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology	International Journal of Urogynecology and Pelvic Floor Dysfunction	Postgraduate Medicine
BMJ	International Urogynecology Journal	Prenatal Diagnosis
Brazilian Journal of Infectious Diseases	JAMA	Public Health
British Medical Journal of Obstetrics and Gynaecology (ex-BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology)	Journal of Bone and Mineral Research	QJM
Bulletin du Cancer	Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism	Radiotherapy and Oncology
Bulletin of the World Health Organization	Journal of Clinical Oncology	Reproduction
Calcified Tissue International	Journal of Endocrinology	Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders
Canadian Medical Association Journal	Journal of Family Planning and Reproductive Health Care	Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia
Cancer	Journal of Formosan Medical Association	Revista Colombiana de Menopausia
Cancer Causes and Control	Journal of Human Hypertension	Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología
Chinese Medical Journal	Journal of Infectious Diseases	Revista Cubana de Higiene y Epidemiología
Climateric	Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine	Revista de Colposcopia
Clinical Endocrinology	Journal of Medical Ultrasound	Revista de Obstetricia y Ginecología de Buenos Aires
Clinical Infectious Diseases	Journal of Nutrition	Revista del Instituto Nacional de Cancerología
Clinical Nutrition	Journal of Obstetrics and Gynaecology	Revista Ginecología y Obstetricia de México
Clinical Oncology	Journal of Obstetrics, Gynecology and Neonatal Nursing	Revista Panamericana de Salud Pública
Clinical Therapeutics	Journal of Pediatric Nursing	Salud(i)Ciencia
Contemporary Obstetrics and Gynecology	Journal of Perinatal Medicine	São Paulo Medical Journal
Contraception	Journal of Perinatology	Scandinavian Journal of Infectious Diseases
Critical Care Medicine	Journal of Reproductive Medicine	Sexually Transmitted Diseases
Current Obstetrics & Gynaecology	Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists	Southern Medical Journal
Current Therapeutic Research	Journal of the American Board of Family Practice	Time of Implantation of the Conceptus and Loss of Pregnancy
Current Women's Health Reports	Journal of the Society for Gynecologic Investigation	Trabajos Distinguidos Cardiología
Diabetes Care	Journal of Ultrasound in Medicine	Trabajos Distinguidos Cirugía
Drug Safety	Journal of Urology	Trabajos Distinguidos Clínica Médica
Drugs	Journal of Women's Health	Trabajos Distinguidos Factores de Riesgo
Endocrine Reviews	Journal of Women's Health & Gender-Based Medicine	Trabajos Distinguidos Pediatría
European Journal of Clinical Nutrition	Kaohsiung Journal of Medical Sciences	Toxicological Sciences
European Journal of Contraception and Reproductive Health Care		Ultrasound in Obstetrics and Gynecology
		West Indian Medical Journal



Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

Consultor Honorario
Carlos Bertolasi †



Información adicional en
www.siicsalud.com



Artículo completo en
www.siic.info

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Consejo de Dirección:
Edificio Calmer
Avda. Belgrano 430 (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina.
Tel.: +54 11 4342 4901,
comunicaciones@siicsalud.com
www.siic.info

Los artículos de Trabajos Distinguidos (TD) fueron seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por Laboratorios Bagó. Los artículos de la colección TD son objetivamente resumidos por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de TD es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. Laboratorios Bagó no se hace responsable por los conceptos que se expresan en esta publicación. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en la República Argentina, diciembre de 2014. Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11.723.

Contacto directo con expertos

Los lectores de *Trabajos Distinguidos* pueden formular consultas a los integrantes de los comités científicos, columnistas, corresponsales y consultores médicos de SIIC cuyos nombres se citan en la página www.siic.com/main/geo.htm.

Las consultas a expertos de habla no hispana o portuguesa deben redactarse en inglés. SIIC supervisa los textos en idioma inglés para acompañar a los lectores y facilitar la tarea de los expertos consultados.

Médico o institución consultante

Correo electrónico (e-mail).....

Domicilio profesional

C.P..... Localidad..... País..... Teléfono.....

desea consultar al Dr.....lo siguiente:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

(en caso de que el espacio de consulta resulte insuficiente, amplíela en una página adicional)

Firma

Aclaración

Las solicitudes de fotocopias, consultas a bases de datos, etc., no corresponde canalizarlas por Contacto directo.

con autores distinguidos

Para relacionarse con los autores cuyos artículos fueron seleccionados en esta edición, cite a la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), a la colección *Trabajos Distinguidos* y a esta serie temática específica.

TD N°	Título	Dirección
A	Información sobre la anticoncepción de emergencia...	• Dra. C. Guijo García, Avda. Atenas s/n, Alorcón, Madrid, 28922, España
1	Riesgos y Beneficios del Rastreo del Cáncer...	• Dra. C. J. Reade. University of Toronto, Toronto, Canadá
2	Sinergismo entre la Hormona Luteinizante...	• Dr. G. A. Raju, Division of Gynaecology Krishna IVF Clinic, Visakhapatnam, India
3	La Influenza y las Anomalías Congénitas: Revisión...	• Dr. J. M. Lutejin. Institute of Nursing Research/School of Nursing, University of Ulster, Jordanstown Campus, Shore Road, Newtownabbey BT37 OQB, Reino Unido
4	Tratamiento de la Placenta Percreta: Revisión...	• Dra. C. Clausen. Department of Cardiovascular Radiology, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Dinamarca
5	Descubrimiento y Elaboración de los Moduladores...	• Dr. V. C. Jordan. Lombardi Comprehensive Cancer Center, Georgetown University Medical Center, DC 20057, Washington DC, EE.UU.
6	Indíces Doppler Tridimensionales para las Masas...	• Dr. W. P. Martins. Department of Obstetrics and Gynecology, Medical School of Ribeirão Preto, University of São Paulo (DGO-FMRP-USP), CEP 14049-900, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil
7	La Proteína RhoC como Marcador...	• Dr. Y. Zhao. Department of Gynecology, China Medical University, 110001, Shenyang, China
8	Detección de Metástasis en el Ganglio Linfático...	• Dr. S. Okamoto. Department of Obstetrics and Gynecology, Tohoku University School of Medicine, 900-8574, Sendai, Aoba-Ku, Japón
9	Costos y Eficacia de los Tratamientos Evaluados...	• Dra. L. M. Hess. Indiana University School of Medicine, Department of Public Health and Obstetrics and Gynecology, IN 46202, Indianapolis, Indiana, EE.UU.
10	Los Microbicidas de Aplicación Vaginal Disminuyen...	• Dra. Z. F. Rosenberg. International Partnership for Microbicides, MD 20910, Silver Spring, Maryland, EE.UU.
11	Utilidad de la Citología por Aspiración con Aguja...	• Dr. I. Yusuf, Department of Pathology, Aminu Kano Teaching Hospital/Faculty of Medicine, Bayero University, Kano, Nigeria
12	Importancia de la Terapia Hormonal...	• Dr. S. Ghosh. Departments of Skin and V.D., PGIMS, Rohtak, Haryana, India

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena. Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos distinguidos aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

A - Información sobre la anticoncepción de emergencia entre los adolescentes y adultos jóvenes

Knowledge of emergency contraception among adolescents and young adults

Concepción Guijo García

Doctora, licenciada en Farmacia, profesora técnica de Formación Profesional, Área Sanidad, Madrid, España

Marta Elena Losa Iglesias, Doctora, Universidad de Oviedo;

profesora titular; directora, Departamento de Enfermería, Universidad Rey Juan Carlos; directora del Grupo de Investigación Consolidada IDRENF de la Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, España

Acceda a este artículo en
siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



Recepción: 21/12/2013 - Aprobación: 11/4/2014
Primera edición, www.siicsalud.com: 29/7/2014

Enviar correspondencia a: Concepción
Guijo García, Avda. Atenas s/n, Alcorcón,
Madrid, 28922, España
cguijogarcia@educa.madrid.org

Especialidades médicas relacionadas,
producción bibliográfica y referencias
profesionales de las autoras.

Abstract

Background: Following the possibility of acquiring the morning-after pill in Spanish pharmacies without a prescription, we studied the level of knowledge about this emergency contraceptive among adolescents and young adults. **Methodology:** Cross-sectional study, using surveys; Sampling: Intentional or convenience sampling of 906 students from four vocational training institutes of the Community of Madrid. **Data analysis:** SPSS 17. **Results:** 2.5% of the participants considered the morning-after pill to be a regular contraceptive method, while 4.6% did not use any contraceptive method, and 64.1% of the participants answered that they waited for menstruation to appear as scheduled. A total of 45.5% of participants answered that this method meant that a pregnancy already implanted could be interrupted without causing harm. Only 36% of respondents received information on contraception during their time in education, while 54.2% answered that they were aware of the side effects and contraindications. **Conclusions:** Groups having insufficient knowledge were detected, especially among the young. We observed that the fact that this method had been used implied better information. In relation to sex, women are the ones who seem to be better informed as to the administration of the morning-after pill, because of their greater involvement and the fact that they are the ones who have to take it.

Key words: morning after pill, postcoital pill, emergency contraception, young

Resumen

Fundamento: Tras la posibilidad de adquirir sin prescripción médica la píldora poscoital o píldora del día después en las farmacias españolas, se estudió el nivel de conocimientos sobre este método anticonceptivo de emergencia entre adolescentes y adultos jóvenes. **Metodología:** Estudio descriptivo, transversal, a través de encuestas; el muestreo es de tipo intencional o de conveniencia; incluyó 906 estudiantes de 4 institutos de Formación Profesional de la Comunidad de Madrid. El análisis de los datos se realizó con el programa SPSS 17. **Resultados:** Un 2.5% de los participantes consideró la píldora del día después como un método anticonceptivo habitual. El 4.6% no utilizaba método anticonceptivo alguno. El 64.1% de los participantes contestó que la menstruación debía aparecer en la fecha prevista. El 45.5% de los participantes respondió que el método permitía la posibilidad de interrumpir un embarazo ya implantado y de ocasionarle algún daño. Sólo un 36% de los encuestados recibió información a la largo de su período educativo. El 54.2% respondió que "sí" conocía los efectos secundarios y las contraindicaciones. **Conclusiones:** Se detectaron parcelas de conocimiento que resultan insuficientes, en especial entre los más jóvenes. Se observó que el haber utilizado este método implica una mejor información. Y en relación con el sexo, son las mujeres las que parecen estar mejor informadas en relación con la administración de la píldora del día después, por su mayor implicación, al ser ellas las que deben tomarla.

Palabras claves: píldora del día después, píldora poscoital, anticonceptivos de emergencia, jóvenes

Introducción

Las relaciones sexuales sin protección suponen un riesgo en cuanto al embarazo no deseado, además del riesgo de transmisión de infecciones. La anticoncepción de emergencia (AE) puede disminuir el riesgo de embarazo, pero debe ir acompañada de información para alcanzar una sexualidad saludable.¹

En septiembre de 2009, el Ministerio de Sanidad español autorizó la dispensación, sin receta médica, en las farmacias españolas, de la píldora con levonorgestrel, también conocida como píldora del día después o

píldora poscoital (PPC).² El objetivo de esta medida fue facilitar su adquisición, pues sólo es efectiva durante las primeras 72 horas luego de una relación sexual sin protección. La responsabilidad pasa ahora de los centros de planificación familiar y centros de salud u hospitales a los profesionales farmacéuticos, quienes deberán facilitar dicha píldora sin necesidad de preguntar la edad y facilitar, además, toda la información necesaria para su buen uso. Este hecho tuvo un gran impacto social y una gran controversia entre distintos sectores de la sociedad. La mayor disponibilidad de la píldora creó preocupaciones entre los

Tabla 1. Encuesta sobre utilización de la píldora del día después o píldora poscoital (PPC).

ENCUESTA				
1- Edad del encuestado:				
2- Centro educativo donde cursa los estudios y localidad:				
3- Rama profesional de los estudios cursados:	Opción a) Sanidad		Opción b) Otras	
4- Sexo	Opción a) Hombre		Opción b) Mujer	
Preguntas de conocimiento sobre la píldora del día después o PPC				
Ítem	Respuesta a)	Respuesta b)	Respuesta c)	Respuesta d)
5- ¿Conoces la existencia de la PPC?	Sí	No	-----	-----
6- ¿Cómo consideras la PPC?	Como método anticonceptivo regular para planificación familiar	Cómo método puntual y de emergencia utilizado en determinadas ocasiones: como el fallo del método anticonceptivo utilizado	No sabe /No contesta	-----
7- ¿Has utilizado o tu pareja ha utilizado la PPC?	Ninguna vez	De una a 5 veces	Más de 5 veces	-----
8- ¿Cuál fue la razón de utilización?	No la he utilizado	No se utilizó método anticonceptivo alguno	Rotura de preservativo o utilización incorrecta de un método anticonceptivo	-----
9- ¿Qué número de píldoras han de tomarse?	Una tras la relación sexual	Una cada día hasta el tercer día	Una cada día hasta el quinto día	No contesta
10- ¿Sabes en qué momento debe tomarse?	Inmediatamente o antes de las 72 horas	Pasadas las 72 horas	Lo importante es tomarla, no importa el momento	No contesta
11- ¿Existe posibilidad de embarazo tras su toma?	No existe posibilidad de embarazo	Será más o menos efectiva dependiendo del momento en que se tome	No sabe/No contesta	-----
12- ¿Sabes cuándo debe aparecer la menstruación tras su toma?	En la fecha prevista, aunque podría adelantarse o retrasarse algunos días	Aparecerá al día siguiente de su administración, en caso contrario existiría posibilidad de embarazo	No sabe/No contesta	-----
13- Si el embarazo se ha implantado, ¿lo interrumpe u ocasiona daño?	Sí	No	No sabe/No contesta	-----
14- ¿Has recibido información sobre la PPC a lo largo del período educativo?	Sí	No	-----	-----
15- Antes de su adquisición, ¿has recibido información por algún personal de salud?	Sí	No	No sabe/No contesta	-----
16- ¿Conoces los posibles efectos secundarios y contraindicaciones?	Sí	No	-----	-----
17- Tomar la PPC, ¿reduce la posibilidad de contraer enfermedades de transmisión sexual?	Sí	No	No sabe/No contesta	-----
18- ¿Has tenido problemas para adquirir la PPC en las farmacias?	Sí	No	No contesta	-----

proveedores, los responsables políticos, entre los padres de los menores y los medios de comunicación en cuanto a su impacto en la toma de decisiones del cliente y en su comportamiento sexual.

Ante esta nueva situación, la problemática que se desprende es si los adolescentes y adultos jóvenes en edad reproductiva tienen el conocimiento de que solamente debe utilizarse en una situación de emergencia, que evita un posible embarazo pero no evita el contagio de una enfermedad de transmisión sexual (ETS), si conocen los efectos secundarios y las contraindicaciones, si saben que solamente es efectiva en un 85% de los casos, que no es una píldora abortiva y si habían encontrado problemas de accesibilidad para adquirir la PPC en las farmacias españolas.

El objetivo de este estudio fue analizar el nivel de conocimiento acerca de la anticoncepción de emergencia entre los adolescentes y adultos jóvenes de 4 institutos de formación profesional de la Comunidad de Madrid ante la nueva situación de poder adquirir la PPC sin receta médica.

Materiales y métodos

Se trata de un estudio descriptivo, transversal, realizado mediante una encuesta autocumplimentada y anónima sobre conocimientos y prácticas relativas a la anticoncepción de emergencia.

Se realizó un muestreo intencional o de conveniencia entre 922 estudiantes con edades comprendidas entre

16 y 45 años. La investigación se centró solamente en 4 institutos de formación profesional de la Comunidad de Madrid por motivos de accesibilidad. Se descartaron las encuestas que no estuviesen totalmente cumplimentadas.

La encuesta constó de 18 ítems, que posteriormente fueron las variables a analizar (Tabla 1). Dicha encuesta fue elaborada y validada por el investigador en otro estudio realizado previamente con el objetivo de elaborar un proyecto final para un máster.

Para el análisis de los datos se utilizó el paquete estadístico comercial SPSS, versión 17. Para la comparación de proporciones se ha utilizado la prueba de chi al cuadrado, considerándose estadísticamente significativo un valor de p inferior a 0.05.

Consideraciones éticas

Se solicitó autorización a los directores de cada centro educativo para realizar el estudio. De forma verbal, a los diferentes profesores se les solicitó su colaboración para la entrega de encuestas. Para los alumnos menores de edad se elaboró una hoja de autorización. A todos los estudiantes se les recordó que la participación en el estudio era voluntaria y anónima.

Resultados

La muestra final estuvo integrada por 906 participantes, cuya media de edad fue de 22.98 años, la moda nos muestra que el valor que más se repite es la edad de 19 años.

Tabla 2. Resultados obtenidos en relación con las preguntas de conocimiento sobre la píldora del día después o píldora poscoital (PPC).

RESULTADOS				
Variables	Respuesta a)	Respuesta b)	Respuesta c)	Respuesta d)
1- ¿Conoces la existencia de la PPC?	Sí 99.7%	No 0.3%	-----	-----
2- ¿Cómo consideras la PPC?	Como método anticonceptivo regular para planificación familiar 2.5%	Cómo método puntual y de emergencia utilizado en determinadas ocasiones: como el fallo del método anticonceptivo utilizado 97%	No contesta 0.4%	-----
3- ¿Has utilizado o tu pareja ha utilizado la PPC?	Ninguna vez 67.4%	De una a 5 veces 32%	Más de 5 veces 0.6%	-----
4- ¿Cuál fue la razón de utilización?	No la he utilizado 67.4%	No se utilizó método anticonceptivo alguno 4.7%	Rotura de preservativo o utilización incorrecta de un método anticonceptivo 27.8%	-----
5- ¿Qué número de píldoras han de tomarse?	Una tras la relación sexual 82%	Una cada día hasta el tercer día 10.8%	Una cada día hasta el quinto día 1.5%	No contesta 5.6%
6- ¿Sabes en qué momento debe tomarse?	Inmediatamente o antes de las 72 horas 95.5%	Pasadas las 72 horas 2.1%	Lo importante es tomarla, no importa el momento 0.3%	No contesta 2.1%
7- ¿Existe posibilidad de embarazo tras su toma?	No existe posibilidad embarazo 11.3%	Será más o menos efectiva dependiendo del momento en que se tome 87.3%	No contesta 1.4%	-----
8- ¿Sabes cuándo debe aparecer la menstruación tras su toma?	En la fecha prevista, aunque podría adelantarse o retrasarse algunos días 64.1%	Aparecerá al día siguiente de su administración, en caso contrario existiría posibilidad de embarazo 29.6%	No contesta 6.3%	-----
9- Si el embarazo se ha implantado, ¿lo interrumpe u ocasiona daño?	Sí 45.5%	No 48.2%	No contesta 6.3%	-----
10- ¿Has recibido información sobre la PPC a lo largo del período educativo?	Sí 36%	No 64%	-----	-----
11- Antes de su adquisición, ¿has recibido información por algún personal de salud?	Sí 32.1%	No 61.8%	No contesta 6.1%	-----
12- ¿Conoces los posibles efectos secundarios y contraindicaciones?	Sí 54.2%	No 45.8%	No contesta 0.1%	-----
13- Tomar la PPC, ¿reduce la posibilidad de contraer enfermedades de transmisión sexual?	Sí 2.1%	No 96.8%	No contesta 1.1%	-----
14- ¿Has tenido problemas para adquirir la PPC en las farmacias?	Sí 10%	No 71%	No contesta 19%	-----

Los resultados sobre conocimiento de la PPC aparecen expuestos en la Tabla 2. Destacamos: un 2.5% de los participantes consideraba la PPC como un método anticonceptivo regular para la planificación familiar. El 4.6% no utilizó método anticonceptivo alguno. El 45.5% de los participantes respondió que "sí" existía posibilidad de interrumpir un embarazo ya implantado y de ocasionarle algún daño. Sólo un 36% de los encuestados recibió información a lo largo de su período educativo. El 54.2% respondió que "sí" conocía los efectos secundarios y las contraindicaciones. Un alto porcentaje de los participantes, el 96.8%, contestó que no reduce la posibilidad de contraer ETS. El 10% respondió que "Sí había tenido problemas para adquirir este medicamento en las oficinas de farmacias".

Para un estudio más detallado, se comparan las variables de conocimiento con la edad de los participantes, la rama profesional de los estudios que estaban cursando, el sexo y el haber utilizado o no la PPC.

Conocimientos en relación con la edad

Se dividió la muestra en tres intervalos: 16 a 20 años (n = 441), 21 a 30 años (n = 351) y 31 a 45 años

(n = 114). En este estudio no aparecen participantes menores de 16 años debido a que la investigación se centra en institutos de formación profesional, en donde el alumnado que acude debe haber superado la enseñanza secundaria obligatoria (ESO) o estudios equivalentes.

Se obtuvieron resultados estadísticamente significativos, con un valor de $p < 0.05$ en las siguientes variables:

El 84.4% del grupo de 16 a 20 años y el 84.3% del grupo de 21 a 30 años seleccionaron la respuesta "una tras la relación sexual", ante la pregunta acerca del número de píldoras que se deben tomar.

El 68.7% de los participantes de edades comprendidas entre 16 a 20 años y el 67.5% del grupo de 21 a 30 años seleccionaron la respuesta "la menstruación aparecería en la fecha prevista, aunque puede adelantarse o retrasarse algunos días".

El mayor porcentaje se obtuvo en la opción de respuesta "No recibieron información en el aula a lo largo de su período educativo", correspondiente al grupo de 31 a 45 años, con un 86.8%.

De los 295 participantes (32.6%) que utilizaron la PPC, el 36% del grupo de 31 a 45 años contestó que sí había recibido información por el personal de salud.

De los participantes que tuvieron la necesidad de adquirir la PPC (32.6%), el 13.2% del grupo de 31 a 45 años fue el que encontró mayores obstáculos al acceder a las farmacias.

Conocimiento en relación con la rama profesional de los estudios que estaban cursando

El 81.8% (n = 741) de los participantes estaba cursando estudios en ciclos formativos encuadrados en la rama profesional de sanidad, y solamente el 18.2% (n = 165) cursaba estudios pertenecientes a otras ramas. Solamente se obtuvieron resultados estadísticamente significativos ($p < 0.05$) cuando se hizo el estudio comparativo con la variable "razón de su utilización", en donde los participantes que estaban cursando estudios pertenecientes a la salud seleccionaron la opción de respuesta "rotura del preservativo" en un 29%.

Conocimiento en relación con el sexo de los participantes

En relación con el sexo, el 73% (n = 661) de los participantes eran mujeres y el 27%, hombres (n = 245). Se obtuvieron resultados estadísticamente significativos ($p < 0.05$) cuando se hizo el estudio comparativo con las siguientes variables:

El 5.3% de los hombres consideró la PPC como un método anticonceptivo habitual.

El 71.8% de los hombres respondió que no la utilizó.

El 84% de las mujeres respondió correctamente que la forma de tomar la PPC era una tras la relación sexual sin protección.

El 97.6% de las mujeres contestó que debía tomarse inmediatamente o antes de las 72 horas.

El 69.4% de los hombres respondió que no recibió información por parte del personal de la salud antes de su adquisición.

En relación con el conocimiento sobre los posibles efectos secundarios y contraindicaciones, el 58.7% de las mujeres sí los conocía.

Conocimiento en relación con si los participantes han usado o no la PPC

El 67.4% (n = 611) de los participantes no la ha utilizado, frente al 32.6% (n = 295) de los participantes que sí la ha utilizado. Se obtuvieron resultados estadísticamente significativos ($p < 0.05$) cuando se hizo el estudio comparativo con las siguientes variables:

El 89.8% de los participantes que la había usado respondió que se debía tomar una tras la relación sexual sin protección.

El 98.6% de los participantes que la había usado contestó que debía administrarse inmediatamente o antes de las 72 horas.

El 76.3% de los participantes que la había usado seleccionó la opción de respuesta correcta: "La menstruación aparecería en la fecha prevista, aunque podría retrasarse o adelantarse algunos días".

El 51.2% de los participantes que no la había usado respondió que sí ocasionaba interrupción o daño al embarazo implantado.

El 76.9% de los participantes que la usó contestó que "sí conocían los posibles efectos secundarios y las contraindicaciones".

Discusión

El perfil de usuario de la PPC es el de una mujer joven que conoce la existencia del método, resultados que han

ido mejorando si revisamos un estudio realizado en Barcelona en 2007.³

El 97% de los participantes consideró a la PPC como un método puntual y de emergencia ante una situación de fallo de algún método anticonceptivo. Solamente un 2.5% consideró que la PPC fuese un método anticonceptivo regular de planificación, siendo significativamente el sexo masculino con un 5.3%, lo que nos llevó a pensar que estos participantes pudiesen entender la PPC como un método anticonceptivo de rutina. Esto se confirma con un estudio realizado en Cataluña.⁴

Por otro lado, no se comprobó una gran utilización, al demostrarse que el 67.4% no la había utilizado ninguna vez.

De los participantes que utilizaron PPC (32.6%), la mayoría (27.8%) expuso rotura de preservativo como motivo para su empleo. El fallo del preservativo también fue la razón más alegada por los participantes en otro estudio.⁵ Este hecho llevó a plantearnos si en general sabían utilizarlos o simplemente no reconocían la ausencia de protección.^{6,7} Por lo tanto, cabe la duda de si la opción de respuesta "no se utilizó método anticonceptivo alguno" hubiese sido mayor, como se confirma en un estudio realizado en Minnesota, EE.UU.⁸ Además, a pesar de que las diferencias no son significativas ($p > 0.05$), llama la atención que los participantes más jóvenes no utilizaron método anticonceptivo alguno durante la relación sexual y, posteriormente, procedieron a la administración de la PPC, encontrándose resultados similares en otra publicación.⁹

Aunque el 64.1% de los participantes, más significativamente los más jóvenes (grupos de 16 a 20 años y de 21 a 30 años), quizá por el interés más acentuado en la etapa de sexualidad que estaban viviendo y los participantes que habían usado la PPC, seleccionaron con mayores porcentajes la respuesta correcta "la menstruación aparecerá en la fecha prevista...", todavía existía desconocimiento, corroborado con los resultados obtenidos en un instituto de Toledo.¹⁰ Este estudio también se utilizó para contrastar la variable "si los participantes conocían la pauta de administración", deduciendo que dicho conocimiento había mejorado. Por otro lado, se detectó que, significativamente, fueron las mujeres más jóvenes, de entre 16 y 30 años, quizá por ser ellas quienes toman dicha píldora, las que habían usado este recurso anticonceptivo, quienes muestran una mejor información en este aspecto, pudiéndose pensar que a ello contribuye una mayor utilización o simplemente un mayor interés por estar informadas en este tema.

El 96.8% de los encuestados consideró que la PPC, aunque previene los embarazos no deseados, no reduce la posibilidad de contraer ETS, debiéndose utilizar un método anticonceptivo de barrera. Es importante mencionar el pequeño porcentaje que contesta que sí protege, porque nos indica que algunos ignoraban la importancia de esta cuestión. En el estudio anterior¹⁰ se confirma esta preocupación.

También destacamos que el 95.5% de los participantes conocía correctamente el momento idóneo para la administración de la PPC "inmediatamente o antes de las 72 horas", encontrando datos similares en diferentes estudios.¹¹⁻¹⁵

En relación con la posibilidad de embarazo tras la administración de la PPC, el 87.3% de los encuestados contestó que sería más o menos efectiva dependiendo del momento en el que se tomase. Estos datos son positivos, en

comparación con otro estudio que se realizó en 2008,¹⁶ que mostró que los participantes eliminaban completamente la posibilidad de embarazo tras su toma.

El 45.5% de los encuestados y, más significativamente, el 51.2% de los participantes que la usó, pensaban que la administración de la PPC podría interrumpir u ocasionar daño al embarazo ya implantado. Esta necesidad de información se detectó también en otro estudio en donde sus participantes la consideraron un método abortivo,¹⁷ desconocimiento que podría limitar la utilización de este recurso de emergencia por motivos ideológicos o religiosos. Los consensos derivados de la información disponible establecen que los mecanismos prefecundación (inhibición de la ovulación o su retraso) son los que explican su efectividad.¹⁸

Con respecto a la pregunta acerca de si la información que tenían sobre los AE fue adquirida a lo largo de su período educativo, se observó que solamente el 36% de los encuestados respondió que "sí". Significativamente, destaca el grupo de mayor edad, cuyos integrantes contestaron que "no", lo que nos lleva a pensar que antiguamente la información en las aulas podría haber sido más reducida. Además, se podría pensar que esta carencia de información estaría más acentuada entre los varones, al ser las mujeres quienes tienen una mayor implicación personal en la prevención de un embarazo no deseado.¹⁹ Pero, en general, se detectó que todavía es un tema novedoso que aún tiene vacíos de información.²⁰ Por otro lado, no debemos olvidar Internet, el sistema educativo debería implicarse en orientar a localizar temas de salud de alta calidad en la red.²¹

En relación con si la información, antes de la adquisición de la PPC, fue facilitada por algún personal de salud, del 32.6% que la utilizó, la mayoría (el 32.1%) respondió que "sí"; se observa que fueron los participantes del grupo de mayor edad quienes reciben mayor información por parte de este personal, lo que nos lleva a pensar que muchas veces esta falta de información entre los más jóvenes viene motivada por el pudor que este tema representa, unido a la objeción de conciencia que genera en algunos profesionales de la salud. En relación con el sexo, son los varones, con un 69.4%, quienes contestaron que no recibieron información por el personal de salud, pudiéndose interpretar que son ellos los que menos acuden a solicitar la PPC. Antes de la entrada en vigor de la dispensación sin receta médica, la administración de la PPC se hacía en presencia del médico, quien era el encargado de informar. El conocimiento de los centros de planificación familiar (PF) se relacionaba principalmente con la obtención de la PPC.²² Tras la entrada en vigor de su dispensación sin receta médica, es el farmacéutico quien mayoritariamente va a ofrecer esta información. Se encontraron estudios que muestran que dicha información a veces era limitada por motivos de privacidad en estos establecimientos.²³⁻²⁵

El desconocimiento sobre los efectos secundarios y las contraindicaciones se hizo evidente, solamente el 54.2% de los participantes contestó que sí tenía dicha información. Esta opción de respuesta fue significativa entre los participantes que habían usado la PPC y entre las mujeres, lógicamente por ser ellas las más afectadas al emplear dicho método. Se encontraron estudios que confirman este desconocimiento.²⁶ Además, los usuarios de la PPC deben ser advertidos de que deben comenzar la anticoncepción regular después de su administración, y que cuando fracasa existe riesgo de embarazo ectópico,²⁷

aunque un estudio muestra que el embarazo ectópico, si bien es posible, la probabilidad de que se produzca es pequeña.²⁸

Por último, del 32.6% que utilizó este método, el 10% encontró problemas de adquisición en las farmacias. Los estudios sobre este tema confirman que existen algunos aspectos éticos relacionados con la PPC, como la objeción de conciencia y la edad de los solicitantes.²⁹

En la bibliografía no española se muestra que podría considerarse razonable para un farmacéutico que su religión pueda influir en sus prácticas de distribución de la PPC.³⁰ Este rechazo podría plantear un problema, pues la píldora es más eficaz cuando se toma dentro de las 72 horas.³¹ Otro estudio muestra que los farmacéuticos se habían negado a dispensar la PPC alegando problemas de seguridad de dicho método. Por lo tanto, se detecta una necesidad de educación para aumentar la disponibilidad de este recurso.³² En España, la dispensación sin receta médica es aún reciente y no se han encontrado estudios que nos permitan valorar cómo se realiza la dispensación de la PPC en las farmacias.

Por todo ello, se plantea la posibilidad de realizar futuros estudios en el ámbito de las oficinas de farmacia, con diferentes propósitos. Por un lado, la investigación estaría dirigida concretamente a estos establecimientos, en relación con la dispensación de AE sin receta médica, para conocer opiniones y actitudes del profesional farmacéutico. Por otro lado, sería interesante transmitirle nuevos datos sobre la PPC, para mejorar aspectos éticos y con ello contribuir a mejorar su dispensación. Y, por último, al haberse detectado mayor requerimiento de información entre los más jóvenes, se plantearía acotar la muestra de estudio a una población de menor edad, debido a que el inicio de las relaciones sexuales se está realizando cada vez más temprano.

Conclusión

Al utilizar un cuestionario autocumplimentado por los participantes debe valorarse la validez de las respuestas. Por otro lado, podrían existir sesgos relacionados con el sexo masculino para el análisis de los resultados, especialmente en los encuentros sexuales más "casuales", donde puede ser poco probable que las mujeres informasen a sus parejas sexuales masculinas sobre el uso de la PPC. Además, la gran mayoría de los participantes estaba cursando estudios asociados con la sanidad, lo que podría limitar hacer generalizaciones para el resto de la población.

La principal fortaleza de este estudio se debe a la limitada información encontrada tras autorizarse su dispensación sin prescripción médica en las farmacias españolas.

Como punto final, se plantea mejorar parcelas de conocimiento que resultan insuficientes, especialmente en este momento que vivimos, cuando la dispensación de la PPC se realiza, en algunos países como España, sin receta médica y solicitantes de cualquier edad. Concretamente, se debería hacer hincapié entre los más jóvenes, como grupo de mayor riesgo, que inician sus relaciones sexuales cada vez más temprano, viviendo la sexualidad como una etapa de la vida en la que la madurez física se alcanza previamente a la psicológica, lo que los hace menos conscientes de sus actos, con el consiguiente riesgo de embarazos no deseados, abortos, ETS y uso indebido de la PPC. Por tanto, se pone en evidencia la necesidad de una adecuada educación anticonceptiva que fomente el correcto uso de los anticonceptivos de emergencia entre esta población de estudio y una necesidad de educación entre los proveedores de este medicamento para aumen-

tar su disponibilidad y la transmisión de información. Por otro lado, se observó que el haber utilizado este AE implica una mejor información. Y, en relación con el sexo,

son las mujeres las que parecían estar mejor informadas respecto de la administración de la PPC, por su mayor implicación personal, al ser ellas las que deben tomarla.

Las autoras no manifiestan conflictos de interés.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014
www.siicisalud.com

Lista de abreviaturas y siglas

PPC, píldora poscoital; AE, anticoncepción de emergencia; ETS, enfermedad de transmisión sexual; ESO, enseñanza secundaria obligatoria; PF, planificación familiar.

Autoevaluación del artículo

Tras la adquisición de la píldora poscoital o píldora del día siguiente en las farmacias españolas sin prescripción médica se va a estudiar el nivel de conocimientos sobre este anticonceptivo de emergencia entre los adolescentes y jóvenes adultos.

¿Qué nivel de conocimientos tienen los jóvenes españoles sobre el uso de la píldora del día después?

A, Se detectaron parcelas de conocimiento que resultan insuficientes, en especial entre los más jóvenes; B, Se observó que el haber utilizado esta anticoncepción de emergencia no implica una mejor información; C, En relación con el sexo, son los hombres los que parecen estar mejor informados; D, No hay necesidad de una adecuada educación anticonceptiva; E, No existe necesidad de educación entre los proveedores del medicamento para aumentar su disponibilidad.

Verifique su respuesta en www.siicisalud.com/data/evaluaciones.php/139162

Cómo citar este artículo

Guijo García C, Losa Iglesias ME. Información sobre la anticoncepción de emergencia entre los adolescentes y adultos jóvenes. *Trabajos Distinguidos Obstetricia y Ginecología* 24(5):6-11, Dic 2014.

How to cite this article

Guijo García C, Losa Iglesias ME. Knowledge of emergency contraception among adolescents and young adults. *Trabajos Distinguidos Obstetricia y Ginecología* 24(5):6-11, Dic 2014.

Bibliografía

- Escuret R, López E, Costa Y, Torrent A. Acceso a la contracepción de emergencia. Experiencia en Mollet del Vallés. *Matronas Prof* 8(3-4):12-16, 2007.
- Gabinete de prensa del Ministerio de Sanidad y Política Social. Los farmacéuticos informarán sobre métodos anticonceptivos a los jóvenes. Nota de prensa 13 de mayo 2009 [consultado 10 de abril de 2011]. Disponible en: http://www.la-moncloa.es/ServiciosdePrensa/NotasPrensa/MSC/_2009/ntp20090513_anticonceptivos.htm.
- Serra A, Montaner M, Sitjar S, Sisó A, Espanyol M, Devant M. Anticoncepción de emergencia: evaluación de los conocimientos de las mujeres, un requisito para la efectividad del tratamiento. *Aten Primaria* 39(2):87-91, 2007.
- Ros C, Miret M, Rué M. Estudio descriptivo sobre el uso de la anticoncepción de emergencia en Cataluña. Comparación entre una zona rural y una urbana. *Gac Sanit* 23(6):496-500, 2009.
- Vergara JC, López-Guerrero A, López F. Anticoncepción de emergencia: perfil de la usuaria en servicios de urgencias de atención primaria. *Aten Primaria* 34(6):279-85, 2004.
- Ruiz S, Güell E, Herranz C, Pedraza C. Anticoncepción poscoital. Características de la demanda. *Aten Primaria* 30(6):381-7, 2002.
- Fuentes MD, López A, Alonso MM. Demanda de anticoncepción de emergencia en el punto de atención continuada de Verín. *Cad Aten Prim* 15:189-192, 2008.
- Sidebottom A, Harrison PA, Amidon D, Finnegan K. The varied circumstances prompting requests for emergency contraception at school-based clinics. *J Sch Health* 78(5):258-263, 2008.
- Alford SMH, Lappin RE, Wells K, Barone AR, Dalton VK. Adolescent and young adult women's use of emergency contraception. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 23(5):279-284, 2010.
- Brasa J, Celada MS, Estepa AI, Menéndez MM. Contracepción de emergencia: Una perspectiva desde la adolescencia. *Index Enferm* 16(56):22, 2007.
- Sarrat MA, Yanez F, Vicente A, Muñoz S, Alcalá J, Royo R. Anticoncepción de emergencia en un servicio de urgencias hospitalario: la experiencia de un año de gratuidad. *Emergencia* 20(2):108-112, 2008.

- Martínez-Zamora MA, Bellar J, Coll O, Balasch J. Anticoncepción postcoital con levonorgestrel: estudios sociodemográfico. *Med Clin (Barc)* 125(2):75-76, 2005.
- Viudez C. Aspectos éticos-legales de la contracepción de emergencia. *Form Med Cont Atenc Prim* 12(5):277-80, 2005.
- Clemente C, Puente I, Puiggalí M, Laso S, Skaf E, Aranda D. Anticoncepción de emergencia en un servicio de urgencias de primer nivel: experiencia de 3 años. *Emergencias* 22(1):40-43, 2010.
- Santamaría T, Crespo AV, Cid A, Gontán MJ, González M, Baz C, et al. Anticoncepción de emergencia: perfil de las usuarias y características de la demanda. *Semergen* 32(7):321-4, 2006.
- Krishnamurti T, Eggers SL, Fischhoff B. The impact of over-the-counter availability of "Plan B" on teens' contraceptive decision making. *Soc Sci Med* 68:618-627, 2008.
- Hobbs MK, Taft AJ, Amir LH, Stewart K, Shelley JM, Smith AM, et al. Pharmacy access to the emergency contraceptive pill: a national survey of a random sample of Australian women. *Contraception* 83(2):151-158, 2011.
- Durand M, Larrea F, Schiavon R. Mecanismos de acción de la anticoncepción hormonal de emergencia: efectos del levonorgestrel anteriores y posteriores a la fecundación. *Salud Publica Mex* 51(3):255-261, 2009.
- López-Amorós M, Schiaffino A, Moncada A, Pérez G. Factores asociados al uso autodeclarado de la anticoncepción de emergencia en la población escolarizada de 14 a 18 años de edad. *Gac Sanit* 24(5):404-409, 2010.
- Tapia-Curiel A, Villaseñor-Farías M, Nuño-Gutiérrez BL. Conocimientos y actitudes hacia el uso de la anticoncepción de emergencia en jóvenes universitarios. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 46(1):33-41, 2008.
- Halpern CT, Mitchell EM, Farhat T, Bardsley P. Effectiveness of web-based education on Kenyan and Brazilian adolescents' knowledge about HIV/AIDS, abortion law, and emergency contraception: findings from teen web. *Soc Sci Med* 67(4):628-37, 2008.

- Luengo P, Ort MI, Caparrós RA, Arroyo OI. Comportamiento sexual, prácticas de riesgo y anticoncepción en jóvenes universitarios de Alicante. *Enferm Clin* 17(2):85-9, 2007.
- Queddeng K, Chaar B, Williams K. Emergency contraception in Australian community pharmacies: a simulated patient study. *Contraception* 83(2):176-182, 2011.
- Hussaini SY, Stewart K, Chapman CB, Taft AJ, Amir LH, Hobbs MK, et al. Provision of the emergency contraceptive pill without prescription: attitudes and practices of pharmacists in Australia. *Contraception* 83(2):159-166, 2011.
- Mohoric-Stare D, De Costa C. Knowledge of emergency contraception amongst tertiary students in far North Queensland. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 49:307-311, 2009.
- Miller LM. College student knowledge and attitudes toward emergency contraception. *Contraception* 83(1):68-73, 2011.
- Rosa G, Anrique D, Rodriguez P. Anticoncepción hormonal de emergencia y embarazo ectópico: caso clínico. *Rev Chil Obstet Ginecol* 74(1):39-41, 2009.
- Black KI. Developments and challenges in emergency contraception. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 23(2):221-231, 2009.
- Arribas L, Ordóñez MJ, Arribas B. Anticoncepción de urgencia 2010. *Aten Primaria* 42(3):129-131, 2010.
- Cooper RJ, Bissell P, Wingfield J. Ethical, religious and factual beliefs about the supply of emergency hormonal contraception by UK community pharmacists. *J Fam Plann Reprod Health Care* 34(1):47-50, 2008.
- Davidson LA, Pettis CT, Joiner AJ, Cook DM, Klugman CM. Religion and conscientious objection: A survey of pharmacists' willingness to dispense medications. *Soc Sci Med* 71:161-165, 2010.
- Yam EA, Gordon-Strachan G, McIntyre G, Fletcher H, Garcia SG, Becker D, et al. Jamaican and Barbadian health care providers' knowledge, attitudes and practices regarding emergency contraceptive pills. *Int Fam Plan Perspect* 33(4):160-167, 2007.

Curriculum Vitae abreviado de la autora



Concepción Guijo García. Licenciada en Farmacia. Doctora por la Universidad Rey Juan Carlos en 2012. Máster en Género y Salud en 2011. Profesora de Formación Profesional, Área de Sanidad, Madrid, España.

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional seleccionados de la literatura médica universal, resumidos en una o dos páginas. Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los resúmenes SIIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

1 - Riesgos y Beneficios del Rastreo del Cáncer de Ovario en Mujeres Asintomáticas: Revisión Sistemática y Metanálisis

Reade CJ, Riva JJ, Elit L y colaboradores

University of Toronto, Toronto, Canadá

[Risk and Benefits of Screening Asymptomatic Women for Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis]

Gynecologic Oncology 130(3):674-681, Sep 2013

En mujeres asintomáticas, el rastreo del cáncer de ovario no reduce la mortalidad ni el riesgo de diagnóstico de la enfermedad en estadios avanzados; por el contrario, ocasiona un número importante de cirugías innecesarias.

El cáncer de ovario (CO) se asocia con pronóstico muy desfavorable, con una supervivencia relativa a los 5 años de sólo 26.9% en las pacientes con enfermedad en estadios FIGO III a IV. Por lo tanto, el objetivo principal del rastreo del CO es diagnosticar la enfermedad en estadios tempranos, antes de la diseminación en la cavidad peritoneal. Sin embargo, el diagnóstico precoz no necesariamente reduce la mortalidad, el objetivo principal de cualquier programa de rastreo en oncología.

La ecografía transvaginal y los niveles séricos de CA-125 son algunos de los métodos que se utilizan más comúnmente para la pesquisa del CO; empero, ninguno de ellos es suficientemente específico y sensible. El diagnóstico definitivo sólo puede realizarse con el estudio anatomopatológico, luego de la extirpación de los ovarios. En realidad, la mayoría de los rastreos que muestran resultados alterados son falsos positivos, una situación que motiva conductas terapéuticas innecesarias.

A pesar de las limitaciones mencionadas y de las normativas de 2012 de la *US Preventive Services Task Force*, el rastreo del CO aún es común en la práctica diaria y en muchas circunstancias se solicita en respuesta al pedido de las pacientes.

Luego de la publicación de la última revisión sistemática se han realizado 3 estudios aleatorizados amplios para el rastreo del CO. En el *Shizuoka Cohort Study of Ovarian Cancer Screening* (SCSOCS) se evaluaron 82 487 mujeres de Japón, seguidas durante 9.2 años en promedio; en el *Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Screening* (PLCO) se incluyeron 78 216 mujeres estadounidenses controladas durante 12.4 años, mientras que en el *UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening* (UKCTOCS) fueron seguidos 202 638 pacientes durante 3 a 7 años.

La presente revisión sistemática y metanálisis de estudios clínicos controlados tuvo por finalidad

determinar los riesgos y los beneficios del rastreo del CO en mujeres asintomáticas; se prestó especial atención a los efectos del rastreo sobre la mortalidad, las cirugías innecesarias y las complicaciones asociadas con éstas.

Métodos

Los artículos, publicados en cualquier idioma, se identificaron mediante una búsqueda en Medline, Cinahl, Embase y Central, desde 1979 hasta 2012. Se incluyeron los estudios realizados con mujeres asintomáticas, asignadas al rastreo del CO o a intervención alguna, a los cuidados habituales o a programas educativos destinados a que las participantes reconozcan los signos y los síntomas del CO. Se consideraron todas las formas de rastreo y se evaluaron mujeres con riesgo alto o bajo de presentar la enfermedad. Se tuvieron en cuenta las características demográficas, las intervenciones aplicadas para el rastreo, los grupos de control y las variables evolutivas. El riesgo de sesgo se determinó con la *Cochrane Risk of Bias Tool*, en tanto que la confiabilidad de las estimaciones se valoró con la *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

Los criterios principales de valoración para la presente revisión fueron la mortalidad por cualquier causa y la mortalidad por CO y el número de cirugías realizadas para detectar un caso de CO. Los índices de rastreos con resultados falsos positivos, las complicaciones atribuibles a las cirugías innecesarias, el porcentaje de CO diagnosticado en estadio avanzado (FIGO III o IV), la ansiedad y la preocupación vinculadas con el riesgo de CO y la calidad de vida fueron criterios secundarios de valoración.

Las variables evolutivas se expresaron como riesgos relativos (RR) con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Los efectos globales se estimaron con modelos de efectos fijos o aleatorios, según el número de estudios utilizados para la obtención de los datos. La heterogeneidad entre los trabajos se determinó con el estadístico *I*², según la *Cochrane Collaboration* (0% a 40%: heterogeneidad no relevante; 30% a 60%: heterogeneidad moderada; 50% a 90%: heterogeneidad sustancial y 75% a 100%: heterogeneidad considerable). El riesgo de CO, el estado menopáusico, el procedimiento de rastreo y la duración de los estudios (1 a 2 años, respecto de más de 2 años) fueron los factores evaluados para explicar la heterogeneidad.

El riesgo alto de CO se estableció en las mujeres portadoras de mutaciones en los genes *BRCA 1* y *BRCA 2*, en aquellas con síndrome de Lynch y en

las participantes con antecedentes familiares fuertes de CO, independientemente del genotipo. Mediante metanálisis se determinó el número de cirugías necesario para detectar un caso de CO; se calculó la proporción de cánceres diagnosticados según el número de intervenciones en cada estudio y, mediante transformaciones de Freeman-Tukey, el número de cirugías por cada caso detectado.

Resultados

En la búsqueda inicial se identificaron 5 841 estudios; 10 fueron aptos para la revisión. Nueve estudios fueron de grupos paralelos, mientras que en el estudio QUEST se aplicó un diseño factorial 2 x 2 (cuidados habituales, educación acerca del riesgo, sólo rastreo o rastreo más educación). En general, los ensayos fueron de buen diseño, con riesgo bajo de sesgo. Sin embargo, en los 3 estudios en los cuales se valoró la calidad de vida, los índices de abandono fueron del 9% a 22.6%. Algunos trabajos no refirieron variable evolutiva alguna para el grupo control, de modo tal que no fue posible realizar comparaciones.

Las pruebas de calidad moderada, aportadas por 2 estudios, no sugirieron beneficios del rastreo del CO, en términos de la reducción de la mortalidad específica (RR: 1.08; IC 95%: 0.84 a 1.38). La heterogeneidad fue elevada ($I^2 = 75\%$) y no pudo atribuirse a los factores especificados de antemano. La evidencia de calidad alta, en un estudio, tampoco sugirió beneficios del rastreo del CO sobre la mortalidad por cualquier causa (RR: 1.0; IC 95%: 0.96 a 1.06).

Ocho trabajos aportaron información sobre los rastreos con resultados falsos positivos; el 10.6% de las mujeres requirió estudios adicionales por los hallazgos con resultados alterados; se necesitaron 9 cirugías para detectar un caso de CO (IC 95%: 5.5 a 17). La heterogeneidad para la estimación global fue muy alta ($I^2 = 92\%$), pero fue esencialmente atribuible al tipo de rastreo (p para la interacción < 0.001).

El rastreo del CO con ecografía transvaginal motivó 38 cirugías para detectar un caso de CO (IC 95%: 15.7 a 178.1; $I^2 = 13\%$), mientras que la determinación de los niveles séricos de CA-125 ocasionó 4 cirugías para encontrar un caso de CO (IC 95%: 2.7 a 4.5; $I^2 = 0\%$). La utilización de los dos procedimientos de rastreo indujo 13 cirugías para detectar un caso de CO (IC 95%: 10.7 a 15.1; $I^2 = 0\%$).

Tres investigaciones comunicaron los índices de complicaciones, secundarias a la cirugía motivada por resultados falsos positivos. El riesgo de complicaciones graves fue del 6% (IC 95%: 1% a 11%; $I^2 = 94\%$); en el PLCO, la incidencia de complicaciones fue del 15.1%.

Tres estudios (con evidencia de baja calidad) comunicaron el estadio FIGO del CO diagnosticado en el contexto del rastreo; no se comprobó una disminución significativa del riesgo de diagnóstico de CO en estadios avanzados (RR de CO en estadio III o IV: 0.86; IC 95% 0.68 a 1.11). La heterogeneidad fue moderada a sustancial ($I^2 = 50\%$) y no fue atribuible a ninguno de los factores específicos considerados.

Dos estudios evaluaron el distrés emocional; para ello, se aplicó la *Impact of Event Scale*; la evidencia de calidad alta no sugirió diferencias, en términos del distrés, entre el grupo de rastreo y el grupo control (diferencia promedio estandarizada de -0.05; IC 95%: -0.20 a 0.10; $I^2 = 0\%$). Los pensamientos intrusivos y el distrés emocional, 1 a 2 años después de la pesquisa, fueron más frecuentes en las mujeres que presentaron resultados alterados en el rastreo, en comparación con aquellas que tuvieron hallazgos normales (*odds ratio* global: 2.2; IC 95%: 1.23 a 3.99; $I^2 = 0\%$). Tres estudios aportaron evidencia fuerte de que el rastreo no afecta la calidad de vida, valorada con la *Short Form-36* o la *Short Form-12*.

Discusión

Se identificaron 10 trabajos clínicos controlados en los cuales se comparó el rastreo del CO, respecto de la estrategia habitual. La evidencia encontrada, de alta calidad, indicó que el rastreo del CO en mujeres asintomáticas no reduce la mortalidad por cualquier causa; asimismo, los indicios de calidad moderada sugirieron que el rastreo tampoco afecta la mortalidad específica por CO. En este último caso, los resultados del UKTOCS, esperados para 2015, sin duda brindarán estimaciones más precisas. La información en conjunto, de baja calidad, también indicó que el rastreo no reduce la probabilidad de diagnóstico de CO en estadios avanzados. Los resultados falsos positivos se asociaron con distrés grave, que persistió hasta 2 años después.

En las mujeres sin CO, cualquier cirugía se considera innecesaria; en el 6% de las pacientes evaluadas en la presente ocasión, la intervención quirúrgica se asoció con complicaciones. Fue necesario realizar 9 cirugías para diagnosticar un caso de CO (evidencia de alta calidad). Incluso, los análisis por subgrupos revelaron que el rastreo inicial, con ecografía transvaginal o sin ésta, en combinación con la determinación de CA-125, genera más daño (cirugías innecesarias) respecto de la valoración exclusiva de CA-125.

Un estudio reciente de los EE.UU. demostró que, en el 97% de los casos, el rastreo se solicita por pedido de las mujeres. Sin embargo, los resultados de la presente revisión sistemática indicaron que la pesquisa, en las mujeres asintomáticas, se asocia con efectos deletéreos, sin beneficios en términos de la mortalidad o la calidad de vida. En opinión de los autores, los resultados del presente trabajo podrían ser de utilidad para que los profesionales expliquen a las mujeres por qué el rastreo sólo está indicado en casos específicos.

Si bien en el PLCO se comunicó el número de mujeres sometidas a ooforectomía en ambos grupos, no se dispuso de información acerca de cuántos procedimientos se practicaron por la sospecha de CO. Por lo tanto, los estudios futuros deberán informar la evolución en los dos grupos de pacientes.

Las mujeres asintomáticas son las que tendrían más posibilidades de beneficiarse con el rastreo, por la posibilidad de detección de CO potencialmente curable. De hecho, una vez que los síntomas aparecen, el estadio tumoral suele ser avanzado. Sólo en una

de las investigaciones se incluyeron mujeres de alto riesgo; sin embargo, los autores no refirieron el riesgo de mortalidad ni el estadio tumoral al momento del diagnóstico.

Las recomendaciones vigentes establecen que las pacientes portadoras de mutaciones en los genes *BRCA* deben ser sometidas a salpingo-ooforectomía después de completado el período de edad reproductiva. Según las normativas del *American Congress of Obstetricians and Gynecologists*, en las mujeres de riesgo alto, el rastreo debe continuar hasta la salpingo-ooforectomía. No obstante, los resultados de la presente investigación indicaron que dichas normativas se basan en evidencia de baja calidad y que se necesitan más estudios para establecer conclusiones firmes al respecto.

Conclusiones

Los trabajos clínicos controlados que analizaron los riesgos y los beneficios del rastreo del CO no sugieren ventajas, en términos del riesgo de mortalidad o el diagnóstico de la enfermedad en estadios avanzados. Los resultados falsos positivos motivan cirugías innecesarias, asociadas con un riesgo considerable de complicaciones y con consecuencias emocionales graves. La información obtenida en la presente revisión debe permitir un mejor asesoramiento de las pacientes en relación con la pesquisa del CO.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/138779

2 - Sinergismo entre la Hormona Luteinizante y la Hormona Foliculoestimulante: Revisión sobre su Papel en la Hiperestimulación Ovárica Controlada

Raju GA, Chavan R, Patki AS y colaboradores

Krishna IVF Clinic, Visakhapatnam; Fertility Associates, Maharashtra, y otros centros participantes; India

[*Luteinizing Hormone and Follicle Stimulating Hormone Synergy: A Review of Role in Controlled Ovarian Hyper-Stimulation*]

Journal of Human Reproductive Sciences 6(4):227-234, Oct 2013

La acción sinérgica entre las hormonas luteinizante y foliculoestimulante estimula el crecimiento folicular y la ovulación; además, la segunda se emplea para llevar a cabo estrategias de reproducción asistida, ya que su administración permite lograr una hiperestimulación ovárica controlada e inducir el crecimiento de múltiples folículos.

La acción sinérgica entre las hormonas luteinizante (LH) y foliculoestimulante (FSH) estimula el crecimiento folicular y la ovulación. Además, la FSH es empleada para llevar a cabo estrategias de reproducción asistida, ya que su administración diaria permite lograr una hiperestimulación ovárica controlada e inducir el crecimiento de múltiples folículos en el ovario. La

administración diaria de agonistas o antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) se emplea con el fin de prevenir el aumento de LH y la ovulación prematura; esto genera deficiencia de LH, que resulta contraproducente para la maduración de los folículos sanos. De hecho, la maduración de los folículos en crecimiento es sensible a la presencia de LH.

La LH recombinante humana (LHrh) puede emplearse como suplemento en pacientes que presentan un nivel bajo de la hormona. De acuerdo con la información disponible, la LH es fundamental para lograr la hiperestimulación ovárica controlada. El empleo de suplementos con la hormona parece ser de utilidad en subpoblaciones determinadas, como las pacientes de mayor edad y aquellas que no responden al tratamiento. A pesar de la información disponible, es necesario contar con estudios adicionales que permitan comprender mejor el empleo de LH y FSH en mujeres que requieren reproducción asistida.

La presente revisión se llevó a cabo con el objetivo de evaluar el efecto de la LH como complemento de la FSH y comprender el requerimiento de LH durante el empleo de técnicas de reproducción asistida.

Papel fisiológico de la LH

La síntesis de esteroides a nivel ovárico resulta de la estimulación independiente de sus dos componentes celulares por parte de la LH y la FSH. Ambas hormonas estimulan a las células de la teca, efecto que resulta en la síntesis de andrógenos a partir del colesterol y su liberación durante la foliculogénesis. Este proceso es clave para el crecimiento y la maduración folicular ovárica. La síntesis de esteroides ováricos durante la fase preovulatoria resulta de la estimulación de los receptores de LH a nivel de la teca y de los receptores de FSH sobre las células de la granulosa. La modulación de la síntesis de androstenediona tiene lugar mediante la acción de la proteína reguladora de la esteroidogénesis aguda (StAR). Una vez sintetizada, la androstenediona se disemina hacia las células de la granulosa y funciona como precursora de los estrógenos. El colesterol de las células de la teca del folículo preovulatorio proviene de las lipoproteínas circulantes y de la síntesis *de novo*. La FSH está involucrada en el crecimiento folicular y la síntesis de estrógenos y su acción parece fundamental durante los primeros estadios de maduración del folículo, cuando favorece la conversión de andrógenos en estradiol. Luego, en etapas posteriores de la fase folicular, tanto las activinas como el estradiol estimulan las acciones de la FSH.

Umbral de FSH y papel de la LH

Según el concepto de "umbral" de la FSH, durante el tratamiento con gonadotropinas, el ovario requiere un mínimo nivel de FSH para que tenga lugar la maduración folicular. La estimulación apropiada por parte de la FSH es seguida por el reclutamiento, el crecimiento, la selección y la dominancia folicular. La maduración folicular posterior dependerá de la estimulación continua por parte de las gonadotropinas; luego, el folículo maduro inhibe la secreción de FSH

con la consiguiente disminución de los niveles de la hormona. El umbral de FSH no se encuentra fijo, sino que depende del estadio madurativo y de la sensibilidad del folículo a la acción de la hormona.

La maduración folicular sólo es óptima en presencia de LH. Según lo informado, la ausencia de LH se asocia con el déficit madurativo del folículo ante la exposición a la gonadotropina coriónica humana (hCG). También se propuso que la FSH estimula la síntesis de progesterona a partir del colesterol. La exposición elevada a la progesterona puede generar una asincronía entre el desarrollo embrionario y la maduración del endometrio; en este contexto, el agregado de LH disminuiría el riesgo de aumento prematuro del nivel de progesterona y parece mejorar la probabilidad de implantación y embarazo.

Ventana terapéutica de la LH

Para lograr una maduración folicular óptima en ciclos en los que se suprimió la síntesis de LH endógena se requieren niveles de LH de 1.2 IU/l y 5 IU/l. El agregado de LH durante la técnica de reproducción asistida es necesario en presencia de una respuesta folicular insuficiente a la GnRH, en ausencia de folículos mayores de 10 mm, con un nivel de estradiol menor de 200 pg/ml, con un espesor endometrial menor de 6 mm o con niveles séricos iniciales de LH menores de 1.2 IU/ml el sexto día del ciclo. Si bien el agregado de LH durante las técnicas de reproducción asistida se ve favorecido por los resultados de un metanálisis reciente, es fundamental que los niveles de la hormona sean apropiados. En este sentido, debe tenerse en cuenta que el exceso de LH puede suprimir a las células de la granulosa y generar atresia folicular.

Farmacogenómica y estimulación ovárica

Polimorfismo de la FSH

Las características del gen que codifica para el receptor de FSH (FSHR) determinan en gran medida la eficacia de la estimulación ovárica; además, pueden utilizarse como marcador para predecir la función del receptor y la respuesta ovárica a la FSH. Existen genotipos desfavorables que se asocian con el requerimiento de dosis elevadas de la hormona, debido a que los ovarios presentan un nivel bajo de sensibilidad. El gen FSHR contiene dos polimorfismos de nucleótido único (SNP [*single nucleotide polymorphisms*]) de importancia, ubicados en el exón 10. Concretamente, las mujeres que poseen los SNP 307 Ala y 680 Ser presentan resultados más desfavorables ante la hiperestimulación ovárica controlada. Además, el SNP 680 Ser se asocia con un índice bajo de embarazos. Estas pacientes requieren niveles elevados de FSH durante las técnicas de reproducción asistida, aunque el riesgo de respuesta inadecuada es elevado.

Polimorfismo de la LH

El gen que codifica para el receptor de LH posee numerosos SNP, algunos de los cuales se asocian con trastornos de la ovulación, insuficiencia ovárica

prematura, hiperprolactinemia, insuficiencia lútea, trastornos menstruales, endometriosis e infertilidad. También se informó la asociación entre SNP determinados y la necesidad de recibir dosis mayores de LH durante el proceso de estimulación ovárica. Lo antedicho permite indicar que el estudio de los SNP del gen que codifica para el receptor de LH puede ser de utilidad para identificar a las pacientes que requerirán la administración de LH exógena durante la estimulación ovárica.

Tratamiento con FSH y LH

El riesgo de maduración multifolicular depende de la dosis inicial de FSH, la duración del tratamiento con esta dosis, el índice de aumento de la dosis y su disminución luego de la selección folicular. Con el fin de prevenir la estimulación excesiva y los embarazos múltiples resulta importante administrar una dosis inicial de FSH baja y aumentarla en forma paulatina.

El nivel adecuado de LH es fundamental para la maduración del oocito. De acuerdo con lo informado por el *Asia Pacific Fertility Advisory Group*, debe administrarse LH en pacientes que reciben FSH y no responden bien al tratamiento. La misma indicación es válida para las pacientes mayores de 35 años tratadas con agonistas o antagonistas de acción prolongada para la estimulación ovárica.

La disminución de la respuesta ovárica se relaciona con numerosos factores de identificación compleja. Entre los biomarcadores a considerar se encuentran las concentraciones de LH, los niveles de hormona antimülleriana y los polimorfismos de LH. La administración de LH y FSH en las pacientes con un nivel bajo de reserva ovárica puede ser beneficiosa para mejorar los índices de embarazo. Según los investigadores, es necesario contar con estudios adicionales para conocer la eficacia de la LH exógena en pacientes que no responden en forma adecuada a las técnicas de reproducción asistida.

Los resultados de una revisión sistemática y metanálisis reciente indicaron que el agregado de LH al tratamiento con FSH mejora los índices de embarazo e implantación en pacientes que reciben técnicas de reproducción asistida y tienen 35 años o más. Asimismo, la administración de LH resultó beneficiosa en pacientes con riesgo elevado de aborto. Los beneficios de la LH no parecen observarse en pacientes más jóvenes, probablemente debido a la disminución de los niveles de andrógenos y de la respuesta a la FSH a medida que aumenta la edad. Es posible indicar, señalan los autores, que el tratamiento con LH es apropiado en pacientes de edad avanzada o que no responden en forma adecuada a la terapia, ya que mejora las condiciones foliculares y endometriales.

Conclusión

La maduración folicular y la ovulación son procesos complejos en los cuales intervienen la FSH y la LH. Los niveles bajos de LH endógena se asocian con resultados desfavorables ante el empleo de técnicas de reproducción asistida. En

coincidencia, la administración de LH exógena en pacientes con hipogonadismo hipogonadotrófico o en mujeres mayores de 35 años mejora los resultados de la reproducción asistida. Los resultados de estas técnicas pueden ser más adecuados ante la optimización de la dosis de FSH y el empleo de suplementos con LH en los casos necesarios. Es necesario contar con estudios que permitan identificar los biomarcadores asociados con la necesidad de tratamiento con LH. Asimismo, el análisis genético parece útil para guiar la elección del tratamiento a administrar en pacientes que requieren técnicas de reproducción asistida. Por último, concluyen los expertos, deben evaluarse las características de las pacientes que se beneficiarán en mayor medida al recibir LH.

 + Información adicional en
www.siic.salud.com/dato/resiic.php/143666

3 - La Influenza y las Anomalías Congénitas: Revisión Sistemática y Metanálisis

Lutejin JM, Brown MJ, Dolk H

University of Ulster, Newtownabbey, Reino Unido

[Influenza and Congenital Anomalies: A Systematic Review and Meta-Analysis]

Human Reproduction 29(4):809-823, Abr 2014

La influenza en el primer trimestre de la gestación se asocia con el aumento del riesgo de anomalías congénitas no cromosómicas; por ejemplo, defectos del tubo neural, hidrocefalia, cardiopatías congénitas, labio leporino, trastornos del sistema digestivo y defectos de las extremidades.

En comparación con la población general, las embarazadas tienen índices más altos de morbilidad y mortalidad en asociación con la influenza estacional y durante los brotes epidémicos.

El potencial teratogénico de la influenza es complejo de analizar. La exposición a los virus de la influenza puede afectar directamente al feto, como también de manera indirecta, como consecuencia de los metabolitos tóxicos que se generan en el contexto de la hipertermia. El uso de antivirales y antitérmicos también puede inducir efectos adversos en la gestación. Los resultados de una revisión sistemática de 2005 sugirieron una fuerte correlación entre la hipertermia materna y los defectos del tubo neural; para otras anomalías congénitas (AC), en cambio, la información es mucho más escasa, aunque en los modelos con animales se han descrito diversas malformaciones congénitas.

La vacunación contra la influenza es la forma principal de protección. De hecho, cada vez son más los países que recomiendan la inmunización de las embarazadas. En Europa, sin embargo, las políticas relacionadas con la vacunación han variado

considerablemente, tanto para la influenza estacional como en la pandemia de 2009, causada por el virus H1N1. La variación tiene que ver, sobre todo, con el trimestre en el cual se recomienda la inmunización. Sin duda, el mayor conocimiento de las interacciones entre las AC y los virus de la influenza permitirá establecer mejores recomendaciones en relación con los riesgos y los beneficios de la vacunación durante el primer trimestre del embarazo y para las mujeres en edad reproductiva.

El objetivo de la presente revisión fue resumir la evidencia disponible en estudios epidemiológicos sobre el riesgo de AC en asociación con la exposición a los virus de la influenza durante el primer trimestre de la gestación.

Materiales y métodos

La revisión sistemática siguió las pautas PRISMA y MOOSE; los artículos, publicados hasta 2013, se identificaron mediante una búsqueda en PubMed y Embase. Se evaluaron estudios de casos y controles, de cohorte y ecológicos que analizaron la vinculación entre la exposición gestacional a los virus de la influenza y la aparición de AC. La infección se estableció en las pacientes con síntomas que sugerían gripe, con confirmación serológica o sin ésta. Se calcularon los *odds ratio* (OR) y los riesgos relativos (RR); sólo se analizaron los trabajos publicados en inglés. Se evaluaron, como grupo control, aquellos grupos en los cuales se refirieron AC, en ausencia de exposición a la infección, con la finalidad de reducir la posibilidad de sesgo por olvido.

Las AC se clasificaron según los subgrupos sugeridos por la *European Surveillance of Congenital Anomalies* (EUROCAT), con exclusión de las AC menores. La EUROCAT es una red para el registro de AC, en la cual se incluyen más de 1.7 millón de nacimientos por año en 23 países de Europa. Se excluyeron los síndromes cromosómicos. El riesgo de sesgo, en los estudios de casos y controles y en los trabajos de cohorte, se valoró con la escala *Newcastle-Ottawa*. En el metanálisis se estimaron los OR ajustados (ORA) y los RR ajustados; cuando no fue posible realizar estimaciones ajustadas se efectuaron estimaciones crudas. Se aplicaron modelos de efectos aleatorios de DerSimonian y Laird; se realizaron análisis por subgrupos según el tipo de estudio, la fecha de publicación, el riesgo de sesgo por olvido y los distintos factores de confusión considerados. La heterogeneidad entre los estudios se analizó con el estadístico I^2 (los valores de 25%, 50% y 75% reflejan heterogeneidad leve, moderada y alta, respectivamente). El posible sesgo de publicación se analizó con gráficos en embudo.

Resultados

Treinta y tres estudios (15 ensayos de casos y controles, 10 estudios de cohorte y 8 investigaciones ecológicas) se incluyeron en la revisión sistemática; 22 de ellos fueron aptos para el metanálisis. Los estudios analizados fueron publicados entre 1953 y 2013.

El gráfico en embudo no sugirió sesgo de publicación. En 10 de los 15 estudios de casos y controles no se realizó el ajuste según la edad materna o el nivel socioeconómico. En 10 trabajos, la exposición a los virus de la influenza se basó en la referencia de las pacientes; en 2 estudios se dispuso de confirmación serológica y en los 3 trabajos restantes se utilizó la información obtenida de las historias clínicas.

Ninguno de los 10 ensayos de cohorte incluyó el ajuste según la edad materna o el nivel socioeconómico. La posibilidad de sesgo por clasificación errónea no pudo descartarse, ya que, en 9 de ellos, el seguimiento de los recién nacidos fue inferior al año y es sabido que algunas AC no están presentes al momento del nacimiento.

En total, 22 trabajos fueron aptos para el metanálisis (grupos de 3 estudios o más independientes para los 24 subgrupos de AC definidos por el EUROCAT). En el metanálisis se incluyeron 29 542 casos de AC, 1 112 de las cuales aparecieron en los hijos de mujeres con exposición a los virus de la influenza en el primer trimestre de la gestación, y 53 089 controles, con 1 382 exposiciones.

A partir de los estudios de cohorte se analizaron 1 608 embarazos con exposición y 56 AC más 14 613 gestaciones sin exposición y 347 AC. Los estudios de cohorte incluyeron muestras de escaso número; sólo en el trabajo de Coffey y Jessop se analizaron 50 AC, incluidos AC menores, luego de la exposición viral, durante la gestación. Los trabajos de casos y controles fueron los que analizaron las muestras de mayor tamaño; en 6 de estos 15 estudios se evaluaron 500 casos.

En el metanálisis se identificaron asociaciones significativas entre la exposición a la influenza durante el primer trimestre de la gestación y las AC no cromosómicas en general (OR: 2; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.62 a 2.48). Se comprobó heterogeneidad intermedia para la estimación general del riesgo de todas las AC no cromosómicas (64%). Los análisis por subgrupos revelaron OR más bajos en las variables evolutivas conjuntas de los estudios de casos y controles (OR: 1.84; IC 95%: 1.49 a 2.27), en comparación con las estimaciones generales de los trabajos de cohorte (OR: 2.12; IC 95%: 1.20 a 3.75), en tanto que los ensayos realizados antes de 1970 refirieron OR más altos (2.47; IC 95%: 1.50 a 4.70), respecto de las investigaciones publicadas con posterioridad (OR: 1.71; IC 95%: 1.41 a 2.08). En general, los estudios con mayor probabilidad de sesgo por olvido refirieron menor riesgo (OR: 1.92; IC 95%: 1.35 a 2.72), respecto de los ensayos sin esa particularidad (OR: 2.12; IC 95%: 1.54 a 2.92). No se observaron diferencias entre las estimaciones generales con ajuste y aquellas sin ajuste.

Se observaron vinculaciones entre la influenza durante el primer trimestre de la gestación y todos los defectos del tubo neural (OR: 3.33; IC 95%: 2.05 a 5.40), como también para la anencefalia (OR: 3.52) y la espina bifida (OR: 2.20). La mayoría de los 2 500 defectos del tubo neural se informó en los estudios de Czeizel y col.

(n = 1 202; OR: 2.40), Li y col. (n = 344; OR: 3.06), Laurence y col. (n = 551; OR: 3.93) y Lynberg y col. (n = 331; OR: 1.70). En este último estudio se refirieron OR más altos, cuando para el análisis de los defectos del tubo neural se utilizaron controles sanos (OR: 3). Se encontró heterogeneidad significativa en los grupos combinados y en los grupos de defectos del tubo neural, anencefalia, encefalocele e hidrocefalia. La heterogeneidad en los resultados para los defectos del tubo neural, la anencefalia, el encefalocele y la hidrocefalia obedeció esencialmente a 5 trabajos, en los cuales se refirieron OR > 10, en al menos un subgrupo de AC. El estudio ecológico de la pandemia de influenza de 1957, realizado por Hakosalo y col., en el cual se incluyeron 27 defectos del tubo neural, sugirió una relación entre la influenza y estas AC; en cambio, 2 trabajos ecológicos más amplios no confirmaron dicha asociación. Cabe destacar que en sólo 3 de los 8 estudios ecológicos se incluyó el ajuste según la edad gestacional.

El metanálisis reveló una asociación entre los defectos orofaciales y la exposición a la influenza en el primer trimestre de la gestación (OR: 1.96; IC 95%: 1.33 a 2.91). Se comprobó una vinculación significativa para el labio leporino, con paladar hendido o sin éste (OR: 3.12; IC 95%: 2.20 a 4.42), pero no para los defectos palatinos (OR: 1.05; IC 95%: 0.60 a 1.84). No se encontró heterogeneidad en los grupos generales. La mayoría de los defectos orofaciales (n = 2 773) fue referida en los estudios de Czeizel de 2008 (n = 1 956) y los 2 de Saxen y col. de 1975 (n = 591 y 194, respectivamente); en estos estudios, los OR estuvieron entre 1.90 y 2.32. Cuatro estudios ecológicos también revelaron una asociación entre los defectos orofaciales y la influenza; en 2 de ellos se observaron asociaciones con el labio leporino y el paladar hendido, pero no para los trastornos palatinos aislados.

Se observó una asociación entre la influenza en el primer trimestre de la gestación y las cardiopatías congénitas (OR: 1.56; IC 95%: 1.13 a 2.14). La mayoría de estas AC se refirió en el estudio de Botto y col. (n = 829; OR: 2.1; IC 95%: 0.8 a 5.5), en el trabajo de Czeizel y col. (n = 4 479; OR: 1.6; IC 95%: 1.3 a 1.9) y en el ensayo de Oster y col. (n = 2 361; OR: 1.11; IC 95%: 0.91 a 1.35).

La influenza se asoció específicamente con el riesgo de atresia o estenosis de la válvula aórtica y con defectos del tabique ventricular (OR: 2.59; IC 95%: 1.21 a 5.54 y OR: 1.59; IC 95%: 1.24 a 2.04, respectivamente).

Un estudio confirmó la ausencia de asociación con la tetralogía de Fallot y una investigación sugirió una vinculación fuerte con la atresia y la estenosis de la válvula tricuspídea (OR: 7.9 y OR: 6.04, respectivamente).

La influenza en el primer trimestre de la gestación se asoció con trastornos en las extremidades inferiores (OR: 2.03; IC 95%: 1.27 a 3.27); la asociación fue avalada en diversos estudios ecológicos. La relación con la anoftalmia y la microftalmia sólo se refirió en un trabajo. La infección no pareció aumentar el riesgo de

hipospadias (OR: 1.02; IC 95%: 0.75 a 1.39) o de pie zambo o equinovaro (OR: 1.03; IC 95%: 0.83 a 1.27). Por último, la influenza aumentó el riesgo de AC del sistema digestivo (OR: 1.72; IC 95%: 1.09 a 2.68).

Discusión y conclusión

El presente metanálisis confirmó el aumento del riesgo de un amplio espectro de AC graves, en relación con la exposición a la influenza durante el primer trimestre de la gestación. La duplicación del riesgo de AC no cromosómicas representa un incremento de la prevalencia de AC del 1.8% a 3.6%.

En los estudios de casos y controles y en los trabajos de cohorte se utilizaron las referencias maternas y los estudios serológicos; sin embargo, durante la época estacional de la influenza, el valor predictivo positivo de las enfermedades similares a la influenza es del 66% a 77%. Por otra parte, la serología detecta infecciones clínicas y subclínicas, que pueden afectar de manera distinta la evolución de la gestación.

En la revisión sistemática se incluyeron 5 estudios que aplicaron pruebas serológicas; 3 de ellos fueron aptos para el metanálisis. En los 2 restantes no se encontraron asociaciones entre la influenza y los defectos del tubo neural, como tampoco una mayor prevalencia de AC durante la pandemia asiática de 1957 por el virus de la influenza H2N2. En cambio, uno de los 3 trabajos incluidos en el metanálisis refirió una posible vinculación entre las AC y esa pandemia. Los otros 2 estudios no revelaron asociaciones. El escaso número de AC, en general, y de defectos del tubo neural, en particular, fue una limitación habitual en la mayoría de los trabajos. Sin embargo, cabe destacar que la prevalencia de AC en la población general es de sólo 2% a 3%. Para ciertas AC específicas se necesitan, incluso, números más altos para establecer vinculaciones precisas. Además, la detección de ciertas AC requiere de períodos más prolongados de seguimiento, en tanto que un mismo paciente puede presentar más de una AC.

Si bien se considera que, en comparación con los trabajos de cohorte y de casos y controles, los estudios ecológicos aportan evidencia más débil, tienen la ventaja de incluir un número importante de pacientes y no están sujetos a problemas vinculados con el sesgo por olvido. Por lo tanto, este tipo de trabajos brinda una oportunidad excelente para conocer el posible efecto teratogénico de ciertas infecciones.

Un metanálisis anterior refirió una asociación entre la hipertermia y los defectos del tubo neural. En los trabajos más recientes es posible que la frecuencia de estas anomalías haya sido subestimada, ya que el 88% de éstas se detecta antes del nacimiento y en el 88% de los casos motivan la interrupción de la gestación. En los estudios en los cuales se incluyó el ajuste según el uso de antivirales y antitérmicos, los OR para los defectos del tubo neural disminuyeron, pero persistieron significativos.

En conclusión, la prevención de la influenza en las embarazadas podría reducir el riesgo de ciertas AC y no sólo de los defectos del tubo neural. Se requiere más investigación para determinar si la influenza o los fármacos que se utilizan para el tratamiento de la influenza se asocian con efectos teratogénicos. También se deberá evaluar la posible influencia deletérea de la hipertermia y los efectos de los factores ambientales. El uso de antivirales y de fármacos antitérmicos es un aspecto que merece atención especial al momento de analizar las interacciones entre el riesgo de AC y la influenza; los metabolitos tóxicos que se generan durante la hipertermia y el pasaje del virus por la placenta son otros factores posiblemente vinculados con el riesgo de AC. De hecho, concluyen los autores, la hipertermia se ha relacionado con AC en diversos modelos con animales.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/143668

4 - Tratamiento de la Placenta Percreta: Revisión de los Casos Publicados

Clausen C, Lönn L, Langhoff-Ross J

Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Dinamarca

[Management of Placenta Percreta: A Review of Published Cases]

Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica 93(2):138-143, Feb 2014

La placenta percreta es la forma más grave de las anomalías de adherencia placentaria a la pared uterina; se asocia con morbilidad materna grave, en comparación con la placenta acreta y la placenta increta. La histerectomía o la resección local parecen ser las opciones terapéuticas más seguras.

La placenta acreta, increta y percreta son trastornos caracterizados por la invasión anormal de la placenta, definida en términos histopatológicos. Sin embargo, incluso después del parto, la distinción clínica de estas anomalías no es sencilla. El diagnóstico preciso sólo puede establecerse cuando el útero se extirpa y se somete a estudio anatómopatológico.

De hecho, es posible que los trabajos de casos de placenta acreta en realidad hayan incluido casos verdaderos de placenta acreta, así como también otras pacientes con placenta increta o placenta percreta. Esta última es la forma más grave, ya que se asocia con la mayor morbilidad materna, en comparación con los otros dos trastornos de adherencia placentaria a la pared uterina.

Las mujeres con placenta percreta por lo general requieren intervención endoscópica; por ejemplo, oclusión con balón o embolización de los vasos que irrigan la placenta y el útero. No obstante, la estrategia óptima en las pacientes con placenta percreta todavía no se estableció. Algunos grupos son partidarios de la

resección local, otros consideran la histerectomía como primera opción terapéutica y un tercer grupo prefiere el tratamiento conservador, es decir, dejar que la placenta se reabsorba *in situ* espontáneamente.

Debido a que no se dispone de estudios prospectivos, el análisis detallado de los casos comunicados puede ayudar a establecer la terapia óptima para las mujeres con placenta percreta. El objetivo del presente estudio fue identificar todos los casos de placenta percreta referidos en la bibliografía y analizar las complicaciones asociadas con las tres intervenciones habituales: la resección local, la histerectomía o el tratamiento conservador. Además, los autores analizaron la pérdida de sangre y la necesidad de transfusiones, en relación con los distintos abordajes endovasculares.

Pacientes y métodos

Los artículos correspondientes, publicados hasta abril de 2013, se identificaron a partir de una búsqueda en PubMed. Sólo se incluyeron los estudios en los cuales la placenta percreta se confirmó mediante estudio histopatológico o durante la cirugía. Los artículos debían aportar información acerca del procedimiento quirúrgico inicial, el tipo de radiología intervencionista, las complicaciones posquirúrgicas y la necesidad de transfusiones.

En la búsqueda se encontraron 246 trabajos; 52 reunieron los criterios de inclusión, con un total de 119 casos de placenta percreta. Ningún estudio fue de calidad superior a III, según la escala *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*.

Se tuvieron en cuenta la edad gestacional al momento del parto, el método de diagnóstico prenatal, los procedimientos radiológicos intervencionistas, el tipo de cesárea (programada o de urgencia), la cirugía inicial, las complicaciones posquirúrgicas y la pérdida de sangre en mililitros o las unidades de transfusión indicadas.

Las complicaciones posquirúrgicas se dividieron en dos grupos: inmediatas, es decir, aquellas que tuvieron lugar durante las primeras 24 horas posteriores a la cirugía inicial, y tardías, o sea, las que surgieron después de ese período. Se compararon los índices de complicaciones según el grupo de terapia (resección local, histerectomía o tratamiento conservador), en tanto que la pérdida de sangre se evaluó en relación con el tipo de intervención radiológica (ninguna, embolización, embolización y oclusión con balón, cateterismo de las arterias ilíacas internas con balones de oclusión u oclusión con balón de la arteria ilíaca común o de la aorta).

Las comparaciones estadísticas se efectuaron con pruebas de *chi* al cuadrado o de Fisher, según el caso.

Resultados

Sesenta y seis pacientes fueron sometidas a histerectomía, en 36 casos se optó por el tratamiento conservador, dejando la placenta *in situ*, en tanto que en 17 mujeres se practicó resección local. Las histerectomías se llevaron a cabo en 36 centros diferentes; el tratamiento conservador fue la modalidad

terapéutica adoptada en 36 instituciones, en tanto que las resecciones locales se llevaron a cabo en 4 centros. Todos los partos fueron por cesárea; en la mayoría de los casos, programada. En el 20% de los casos (24 de 119 partos), la cesárea se realizó de urgencia, por hemorragia grave ($n = 9$; 8%), sangrado y parto pretérmino, incluyendo ruptura prematura de membranas ($n = 4$; 3%) y parto pretérmino sin sangrado ($n = 5$; 4%). Cuatro mujeres (3%) presentaron ruptura uterina.

Los índices de complicaciones tempranas (en las primeras 24 horas) no difirieron en relación con el tipo de cirugía inicial; el 61% de las mujeres en quienes la placenta permaneció *in situ*, tuvo complicaciones más de 24 horas después de la intervención, en comparación con el 12% de las pacientes sometidas inicialmente a histerectomía o a resección local. La histerectomía secundaria y la hemorragia posquirúrgica fueron las complicaciones más comunes en las pacientes en quienes se adoptó el tratamiento conservador. Veintiuna de 36 mujeres (58%) fueron sometidas a histerectomía secundaria; en 3 de ellas, los procedimientos fueron programados, en tanto que en las 18 mujeres restantes se realizaron intervenciones de urgencia.

El 44% y 25% de las pacientes del grupo de tratamiento conservador (placenta *in situ*) presentaron hemorragia posquirúrgica e infecciones, respectivamente. Los índices de estas complicaciones no superaron el 12% en las mujeres sometidas inicialmente a histerectomía o resección local.

Once de las 66 mujeres sometidas a histerectomía presentaron lesiones vesicales o debieron ser sometidas a resección vesical; estas complicaciones se produjeron en 6 de las 36 pacientes asignadas a tratamiento conservador (17% en ambos grupos). Ninguna mujer sometida a resección local presentó complicaciones vesicales.

En el grupo de tratamiento conservador se realizaron cesáreas de urgencia en el 42% de los casos, en comparación con el 6% y 12% de las pacientes sometidas a resección local o a histerectomía programada, respectivamente.

La pérdida estimada promedio de sangre fue de 1 650 ml, en las mujeres en quienes se practicó oclusión endovascular con balón de la arteria ilíaca común o de la aorta. La oclusión distal con balón en las arterias ilíacas internas se asoció con pérdida de sangre de 3 550 ml en promedio. La pérdida estimada, en las pacientes sometidas a embolización o a embolización y oclusión con balón, fue de 2 350 ml y 2 950 ml, respectivamente, en comparación con 4 800 ml cuando no se indicó radiología intervencionista adyuvante.

Las mujeres en quienes se realizó oclusión con balón de la arteria ilíaca común o de la aorta requirieron 1.8 unidad de glóbulos rojos, en comparación con 4.4 unidades en las pacientes con oclusión distal con balón de la arteria ilíaca interna o con embolización y oclusión con balón, con 6 unidades en las mujeres sometidas sólo a embolización y con 9.5 unidades en aquellas en quienes no se practicaron intervenciones endovasculares.

Discusión y conclusión

Los resultados del presente trabajo indicaron que el tratamiento conservador, es decir, dejar la placenta *in situ* a la espera de la reabsorción espontánea, se asocia con un índice elevado de complicaciones graves a largo plazo, especialmente hemorragia e infecciones. El 61% de las mujeres de este grupo presentó, al menos, una complicación posquirúrgica tardía, en comparación con el 12% de las mujeres sometidas a resección local o a histerectomía inicial. Asimismo, el 58% de las mujeres del grupo de tratamiento conservador debieron ser sometidas a histerectomía, hasta 9 meses después del parto. En cambio, ninguna paciente del grupo de resección local requirió histerectomía con posterioridad.

Los autores destacan que la elección de alguna de las tres estrategias mencionadas se basa ampliamente en la experiencia del centro, especialmente si se tiene en cuenta que la placenta percreta no es una enfermedad frecuente. No todas las instituciones disponen de departamentos de radiología intervencionista; la histerectomía en las mujeres con placenta percreta y con hemorragia intensa debe realizarla sólo cirujanos con nivel elevado de experiencia; incluso, así, ésta fue la estrategia más frecuentemente aplicada en la presente serie.

El 42% de las pacientes del grupo de tratamiento conservador requirió cirugía de urgencia o subaguda en algún momento, en comparación con el 6% de las mujeres sometidas a resección local y el 12% en el grupo de histerectomía. El índice más bajo de complicaciones posquirúrgicas inmediatas, del 12%, se comprobó en el grupo de resección local, en comparación con 25% a 30% en los otros dos grupos. Debido a que la mayoría de las complicaciones secundarias al tratamiento conservador se produce después de las primeras 24 horas, cabe considerar la posibilidad de que estas pacientes hayan sido derivadas a centros especializados, para ser sometidas a resección local en un segundo paso.

El 17% de las pacientes sometidas inicialmente a histerectomía o a tratamiento conservador presentó complicaciones vesicales (lesiones y resecciones).

Sólo en el 8% de los casos de esta serie, el diagnóstico de placenta percreta no se realizó en forma prenatal. Los otros tipos de alteraciones de invasión placentaria, menos graves, son más difíciles de diagnosticar antes del parto. Incluso así, alrededor de la cuarta parte de las cesáreas se efectuó en situación de urgencia. Cabe destacar, sin embargo, que el momento más oportuno para la intervención todavía no se ha definido.

Si bien la menor pérdida de sangre, de 1 650 ml, se comprobó en las pacientes sometidas a oclusión endovascular con balón de la arteria ilíaca común o la aorta, el escaso número de casos no permitió establecer conclusiones definitivas al respecto. Además, los protocolos para la indicación de transfusiones y la manera de estimar la pérdida intraquirúrgica de sangre difieren considerablemente de un estudio a otro.

En la mayoría de los trabajos se incluyeron pacientes con los tres tipos de trastornos placentarios; sin embargo, el presente ensayo

abarcó solamente las pacientes con placenta percreta. Sin duda, la estrategia óptima sólo podrá conocerse a partir de la realización de estudios prospectivos futuros, con colaboración internacional; la *International Network of Obstetrics Survey Systems* y el *European Working Group* están llevando a cabo investigaciones que seguramente aportarán información muy útil en este sentido. Mientras tanto, el tratamiento conservador, es decir, dejar la placenta *in situ*, se asocia con el índice más alto de complicaciones graves a largo plazo, en comparación con la histerectomía o la resección local, como opciones terapéuticas primarias.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/143667

5 - Descubrimiento y Elaboración de los Moduladores Selectivos del Receptor de Estrógenos en la Práctica Clínica

Maximov PY, Lee TM, Jordan VC

Georgetown University Medical Center, Washington DC, EE.UU.

[The Discovery and Development of Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs) for Clinical Practice]

Current Clinical Pharmacology 8(2):135-155, May 2013

En esta revisión se describen los primeros moduladores selectivos del receptor de estrógenos –tamoxifeno y raloxifeno– y los nuevos: ospemifeno, lasofoxifeno, bazedoxifeno y arzoxifeno.

Los moduladores selectivos del receptor de estrógenos (MSRE) son compuestos estructuralmente diferentes que interactúan con los receptores estrogénicos intracelulares en diversos órganos y pueden funcionar como agonistas o antagonistas de los receptores estrogénicos.

El primer MSRE elaborado fue el tamoxifeno, que constituyó la terapia de referencia antihormonal durante dos décadas. Actualmente, es la terapia estándar para las mujeres premenopáusicas con cáncer de mama (CM) y para la reducción del riesgo, tanto en aquellas premenopáusicas como en las posmenopáusicas; además, puede utilizarse hasta por 5 años. A la elaboración del tamoxifeno le siguió la del raloxifeno, que puede utilizarse de manera indefinida para la disminución del riesgo de CM en las mujeres posmenopáusicas, con útero o sin él. Recientemente, se desarrollaron nuevos MSRE, cuyo fin es el tratamiento de diversos cuadros posmenopáusicos asociados con la deficiencia de estrógenos, como la osteoporosis. En esta revisión se describen los primeros MSRE elaborados –tamoxifeno y raloxifeno– y los nuevos: ospemifeno, lasofoxifeno, bazedoxifeno y arzoxifeno.

Tamoxifeno y raloxifeno

Hay dos clases químicas principales de MSRE aprobados para uso clínico: los derivados

del *trifeniletileno*, de primera generación, como el tamoxifeno y el toremifeno, y los derivados del benzotiofeno, de segunda generación, como el raloxifeno. El tamoxifeno está indicado para la prevención del CM; el toremifeno, para el tratamiento, y el raloxifeno, para el tratamiento y la prevención de la osteoporosis y la reducción de la incidencia de CM en las mujeres posmenopáusicas de alto riesgo. Los tres compuestos demostraron efectos beneficiosos sobre el perfil lipídico, pero se asocian con efectos adversos, tales como sofocos y el incremento en el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV).

El raloxifeno es el único MSRE aprobado en todo el mundo para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica y las fracturas por fragilidad. El ensayo central para el registro del raloxifeno fue el *Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation* (MORE), cuyo diseño fue multicéntrico (25 países), aleatorizado, enmascarado, controlado con placebo e incluyó a 7 705 mujeres de entre 31 y 80 años. En esa investigación se encontró una disminución significativa en las fracturas vertebrales en el grupo de raloxifeno (*relative risk*: 0.60; intervalo de confianza del 95%: 0.50 a 0.70; $p < 0.01$), mientras que no se registró una reducción significativa en las fracturas no vertebrales con dosis de 60 o 120 mg/día.

En el estudio *Continuing Outcomes Relevant to Evista* (CORE) se observó un aumento del 0.4% a 1.20% de la densidad mineral ósea (DMO) en la columna lumbar, que persistió por 7 años. El tratamiento continuo con raloxifeno logró un control eficaz de la aparición de CM. Este fármaco carece de actividad estrogénica en el útero y no demostró efectos similares al tamoxifeno, en los aspectos histológicos o ecográficos, en el útero. El tamoxifeno produjo aumento en el riesgo de cáncer de endometrio en las mujeres posmenopáusicas. Los efectos adversos del raloxifeno y el tamoxifeno comprenden el TEV y los síntomas vasomotores, como los sofocos, así como el incremento en el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) (con el tamoxifeno).

Tanto el tamoxifeno como el raloxifeno disminuyeron los niveles de colesterol total circulante en ratas ovariectomizadas, en tanto que las concentraciones de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad en mujeres posmenopáusicas no se tradujeron en el descenso de la enfermedad coronaria.

MSRE de nueva generación

Los MSRE de nueva generación se diseñaron para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. Comprenden el ospemifeno, lasofoxifeno, bazedoxifeno y arzoxifeno.

El ospemifeno es un antiestrogénico derivado del trifeniletileno con una estructura similar al tamoxifeno y al toremifeno. Este agente se diseñó inicialmente para el tratamiento de la atrofia vaginal en las mujeres posmenopáusicas, aunque puede ser útil en la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. Se une a los receptores estrogénicos alfa y beta, pero su unión es más sólida con los primeros. De modo similar al 17beta-estradiol y el tamoxifeno, los

efectos similares a los estrógenos del ospemifeno en el hueso se deben al aumento en la proliferación y la diferenciación osteoblástica, pero no a la apoptosis osteoclástica, mientras que el raloxifeno induce la apoptosis osteoclástica. El ospemifeno demostró evitar la pérdida ósea y aumentar la fuerza ósea en el cuello femoral y las vértebras lumbares, con efectos similares a los observados con el estradiol, el raloxifeno y el droloxifeno. El ospemifeno parece tener efectos estrogénicos sobre el útero, similares a los observados con el tamoxifeno en dosis de 1 mg/kg.

Los datos agrupados provenientes de 7 ensayos clínicos demostraron un buen perfil de seguridad del ospemifeno; el efecto adverso más frecuente fue la cefalea, con tasas similares al placebo. Los efectos endometriales del ospemifeno fueron similares a los del raloxifeno e inferiores a los encontrados con tamoxifeno, mientras que, en la vagina, el ospemifeno demostró más efectos estrogénicos, con mejoría de la sequedad. El ospemifeno tuvo efectos neutros o positivos sobre los sofocos; sin embargo, a pesar de los datos promisorios en ratonas ovariectomizadas, no se cuenta con datos a largo plazo sobre los efectos protectores óseos en los seres humanos. Tanto las pruebas *in vitro* como *in vivo* indicaron que el ospemifeno pueden tener actividad quimiopreventiva en el tejido mamario, similar al toremifeno o el raloxifeno, pero no se cuenta con ensayos clínicos aleatorizados al respecto.

El lasofoxifeno deriva de la nafoxidina, un compuesto antiinfertilidad descubierto en los roedores. Se considera un MSRE de tercera generación, con afinidad sumamente selectiva para los receptores estrogénicos alfa y beta. Este agente tiene mayor potencia que el tamoxifeno y el raloxifeno y mayor biodisponibilidad oral que el raloxifeno. El lasofoxifeno fue capaz de inhibir la osteoclastogénesis, disminuir el recambio óseo y evitar la pérdida ósea en los estudios preclínicos. En un estudio en fase III se observó que aumentó significativamente la DMO en comparación con el placebo, sin efectos endometriales ni asociación con trastornos tromboembólicos. En otra investigación en fase III, el lasofoxifeno redujo la incidencia de CM con receptores estrogénicos positivos en comparación con placebo y disminuyó levemente el riesgo de enfermedad coronaria y de fracturas vertebrales y no vertebrales. Este agente también disminuyó los marcadores de recambio óseo, la incidencia de enfermedad coronaria y de ACV y el perfil lipídico, sin efectos sobre el endometrio, pero con riesgo de TEV. El lasofoxifeno redujo el pH vaginal y la sequedad vaginal. Según los investigadores, es necesaria la realización de estudios de eficacia a largo plazo que comparen el lasofoxifeno con el raloxifeno y la terapia de reemplazo hormonal para determinar si es superior en la prevención y el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica y de las fracturas osteoporóticas, así como para el control de los síntomas menopáusicos.

El bazedoxifeno es un ligando del receptor estrogénico indólico, con una estructura similar al raloxifeno. Se diseñó para la prevención y el tratamiento

de la osteoporosis en las mujeres posmenopáusicas, como monoterapia o en combinación con estrógenos equinos conjugados para los síntomas menopáusicos. Se une a los receptores estrogénicos alfa y beta, aunque su unión es más sólida con los primeros, pero es menos selectivo para los receptores estrogénicos alfa que el raloxifeno y tiene una afinidad 10 veces inferior que el 17beta-estradiol. Los datos preclínicos, tanto *in vitro* como *in vivo*, demostraron efectos positivos sobre el perfil lipídico y los marcadores esqueléticos, con efectos antirresortivos e incremento en la DMO. No produjo estimulación del endometrio, proliferación de células mamarias o efectos adversos sobre el sistema nervioso central. Los ensayos en fase III demostraron una disminución en la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales y del engrosamiento endometrial. El bazedoxifeno parece un agente promisorio para el tratamiento de la osteoporosis, como monoterapia o en combinación con estrógenos conjugados, con un mejor perfil de reacciones adversas que otros MSRE debido a menores efectos vasomotores y uterinos. El principal efecto adverso del bazedoxifeno es el TEV, que se observa en los primeros 2 años, mientras que su riesgo a 5 años fue similar al del raloxifeno. Diversas investigaciones demostraron un perfil favorable de seguridad sobre la mama y el endometrio. El bazedoxifeno también demostró efectos favorables sobre los parámetros óseos en mujeres posmenopáusicas, con buena tolerabilidad.

El arzoxifeno es un análogo del benzotiofeno. Tiene propiedades antiestrogénicas, mayor biodisponibilidad y mayor afinidad de unión al receptor estrogénico alfa en comparación con el raloxifeno. Los datos preclínicos demostraron efectos estrogénicos favorables sobre el metabolismo lipídico y óseo y efectos antiestrogénicos sobre la mama y el tejido uterino. Es más, en comparación con dosis equivalentes de tamoxifeno y raloxifeno, el arzoxifeno demostró mayor inhibición del crecimiento tumoral. Los ensayos en fases III y I demostraron, respectivamente, que fue inferior al tamoxifeno y que tuvo baja toxicidad. Los efectos adversos principales del arzoxifeno son el TVE, los sofocos, los calambres musculares, el flujo vaginal y la vulvovaginitis. Al igual que otros MSRE, el arzoxifeno redujo el riesgo de CM invasivo, disminuyó la resorción ósea, incrementó levemente la DMO y redujo el riesgo de fracturas vertebrales, pero no el de fracturas no vertebrales.

Conclusión

El tamoxifeno, el primer MSRE elaborado, actualmente constituye la terapia estándar para las mujeres premenopáusicas con CM y para la reducción del riesgo, tanto en aquellas premenopáusicas como posmenopáusicas. Los beneficios del tamoxifeno superan los riesgos en las mujeres con diagnóstico de CM, mientras que para la protección ósea, los riesgos de efectos adversos endometriales superan los beneficios en la osteoporosis posmenopáusica.

El raloxifeno tiene un buen perfil de seguridad endometrial y es el único MSRE aprobado para

la prevención y el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, con eficacia comprobada en la prevención de la pérdida ósea y las fracturas y beneficios adicionales en la prevención del CM.

Otros MSRE demostraron ser promisorios en el tratamiento de los síntomas menopáusicos como la atrofia vaginal. El bazedoxifeno mostró mantener o incrementar la DMO, reducir el recambio óseo y el riesgo de nuevas fracturas vertebrales en las mujeres posmenopáusicas, sin evidencias de estimulación mamaria o endometrial en estudios prospectivos amplios en fase III.



+ Información adicional en

www.sicisalud.com/dato/resiic.php/143676

6 - Índices Doppler Tridimensionales para las Masas Mamarias: Reseña Sistemática de la Exactitud Diagnóstica de la Prueba

Martinez GL, Nastri CO, Miyague AH, Martins WP

University of São Paulo y otros centros participantes; Ribeirão Preto, Brasil

[Three-Dimensional Doppler Indices for Breast Masses: Systematic Review of Diagnostic Test Accuracy]

Journal of Medical Ultrasound 21(3):126-131, Sept 2013

No hay pruebas suficientes para incorporar en la práctica clínica el estudio de los índices de vascularización de la ecografía Doppler tridimensional para diferenciar entre masas tumorales mamarias benignas y malignas.

El cáncer de mama es la neoplasia diagnosticada con más frecuencia en las mujeres y representa el 23% de todos los nuevos casos de cáncer. Es la principal causa de muerte por cáncer en todo el mundo en el sexo femenino y la segunda causa de muerte en la sociedad. El diagnóstico en estadios tempranos se asocia con mejores tasas de supervivencia, especialmente en las formas preclínicas. El nódulo mamario constituye un indicio temprano de carcinoma, aunque en el 90% de los casos corresponde a tumores benignos, como fibroadenomas y quistes. Los factores de riesgo de cáncer comprenden la edad, los antecedentes de cáncer de mama personales y en familiares de primer grado.

La angiogénesis cumple un papel fundamental en la génesis y el crecimiento tumoral. La ecografía Doppler tridimensional (ED3D) permite el examen y la cuantificación del flujo circulatorio en las estructuras corporales mediante tres índices: el índice de vascularización (IV), el índice de flujo (IF) y el índice de vascularización-flujo (IVF). La ED3D permite diferenciar entre las masas mamarias benignas y malignas, pero la mayoría de las investigaciones demostraron algunas limitaciones de los índices de vascularización. Así, no hay recomendaciones sobre el uso de la ED3D en la práctica clínica.

Los autores realizaron una revisión sistemática para evaluar la exactitud diagnóstica de los tres índices de

vascularización de la ED3D para diferenciar entre las masas mamarias benignas y malignas.

Métodos

Para ser incluidos en esta revisión, los estudios debían haber evaluado la precisión diagnóstica de por lo menos uno de los índices de vascularización de la ED3D para diferenciar entre las masas mamarias benignas y malignas, utilizar la citología o la histología como método de referencia para determinar la malignidad y contar con el número de verdaderos positivos, falsos positivos, verdaderos negativos y falsos negativos. La identificación de las investigaciones de interés se realizó mediante una búsqueda en las bases de datos electrónicas Central, Dare, Medline, Embase, PsycINFO, Cinahl y Lilacs. Además, se realizó una búsqueda manual de las referencias bibliográficas de los artículos de interés. No se emplearon restricciones en cuanto a la fecha de publicación o el idioma.

Dos revisores independientes realizaron la selección y las discrepancias se resolvieron con la consulta de un tercer autor. Dos de los investigadores llevaron adelante la extracción de los datos de manera independiente y las desavenencias se resolvieron con la consulta con un tercer autor. Los datos que se extrajeron de los ensayos incluidos fueron los nombres de los autores, el año de publicación, el país, el número de participantes, la media de edad de los participantes, el número de tumores mamarios benignos y malignos, el número de verdaderos positivos, falsos positivos, verdaderos negativos y falsos negativos. Se procedió a la evaluación de la calidad.

Sólo pudo encontrarse un estudio en la búsqueda bibliográfica y por ello no pudo realizarse la evaluación de la heterogeneidad, el análisis de sensibilidad y el sesgo de publicación.

Resultados

Los resultados de la búsqueda arrojaron un solo estudio que cumplió con los criterios de inclusión. En esa investigación, la muestra evaluada fue relativamente grande y se realizó en Taiwán. Durante un período de 13 meses (enero de 2003 a febrero de 2004) se incluyeron 200 mujeres que fueron incorporadas consecutivamente. A todas se les realizó una biopsia programada para el estudio de una masa tumoral mamaria y su resultado se utilizó como método estándar para diferenciar entre benignidad y malignidad. En la muestra total compuesta de 102 participantes con tumores mamarios benignos y 93 con tumores malignos se analizaron los datos de la ED3D.

La mediana de la edad de las participantes fue de 40 años (17 a 72 años) para los tumores mamarios benignos y de 49 años (31 a 80 años) para los malignos. La mediana del diámetro tumoral fue de 14 mm (5 a 30 mm) y la mediana del volumen tumoral fue de 0.57 cm³ (0.03 a 9.09 cm³), para los tumores benignos, y de 18.8 mm (5 a 30 mm) y 3.13 cm³ (0.29 a 16.32 cm³), respectivamente, para los tumores malignos.

La mediana del IV fue de 0.11 (0 a 6.27) para los tumores benignos y de 1.07 (0 a 15.45) para los

malignos, mientras que las cifras respectivas para las medianas del IF fueron 21.21 (0 a 38.17) y 29.07 (0 a 44.05) y para las medianas del IVF, de 0.03 (0 a 1.84) y 0.32 (0 a 6.12). Todos los parámetros evaluados tuvieron algún valor en la diferenciación entre masas benignas y malignas, ya que los intervalos de confianza del 95% (IC 95%) del área bajo la curva ROC de eficacia diagnóstica no se superpusieron en 0.50. El volumen de la masa tumoral tuvo mejor rendimiento que otros parámetros (área bajo la curva ROC: 0.87; IC 95%: 0.83 a 0.90). El análisis multivariado de regresión logística demostró que el agregado de la edad del paciente al volumen tumoral aumentó el área bajo la curva ROC a 0.91 (IC 95%: 0.89 a 0.93), mientras que la adición del IF a este modelo (edad, volumen tumoral, IF del tumor) mejoró la sensibilidad (72% contra 82.8%) y la exactitud diagnóstica (79.5% contra 85.1%), aunque hubo un grado de superposición en el IC del área bajo la curva ROC.

Este único estudio incluido se consideró de bajo riesgo de sesgo relacionado con la selección de las pacientes, la prueba índice, el estándar de referencia, el flujo y el tiempo.

Discusión y conclusión

En esta revisión sólo pudo incluirse una investigación que contó con una muestra relativamente grande y no se encontró riesgo de sesgo cuando se evaluó su calidad. Los resultados demostraron que el agregado de los índices de vascularización en la ED3D mejoró de manera mínima la precisión diagnóstica en la diferenciación de benignidad y malignidad en las mujeres con masas mamarias que requirieron biopsia.

Como limitaciones, se señala que sólo pudo incluirse un estudio y que los resultados obtenidos se ven limitados por la ausencia de validez externa de otros centros de salud. No obstante, en este estudio, la tasa de malignidad (47.7% de tumores malignos) fue similar a la encontrada en las mujeres sometidas a biopsia después de una mamografía de pesquisa (33%).

En conclusión, las pruebas son insuficientes para incorporar como estudio en la práctica clínica los índices de vascularización de la ED3D para diferenciar entre masas tumorales mamarias benignas y malignas. Se requiere la realización de ensayos de buena calidad para determinar la precisión diagnóstica de este método.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/143900



+ Información adicional en www.siicsalud.com:
otros autores, especialidades en que se clasifican,
conflictos de interés, etc.

7 - La Proteína RhoC como Marcador de la Carcinogénesis en el Carcinoma de Ovario

Zhao Y, Zheng HC, Niu ZF y colaboradores

Gynecologic Oncology 130(3):570-578, Sep 2013

El cáncer de ovario (CO) es la quinta causa de muerte relacionada con el cáncer en las mujeres y se estima que más del 90% de los CO surgen del epitelio ovárico. Hay indicios que sugieren que la trompa de Falopio también puede ser el origen de algunos de estos cánceres. También se considera que un mayor conocimiento de los mecanismos moleculares involucrados en la carcinogénesis ovárica dará por resultado avances en el diagnóstico, el tratamiento y la prevención del CO.

El miembro C de la familia de genes homólogos *Ras* (RhoC) es una proteína G/guanosina trifosfatasa pequeña, miembro de la familia Rho. Es sabido que la proteína RhoC promueve la reorganización del citoesqueleto de actina, regula la forma celular y la fijación celular y coordina la motilidad celular y la contractilidad de la actomiosina. La sobreexpresión de la RhoC se asocia con invasividad de las células tumorales y de las metástasis. Esta sobreexpresión puede ser detectada en cánceres gástricos y cervicales, y se asocia con el crecimiento, las metástasis, la progresión y el pronóstico adverso de varios tumores.

El objetivo de esta investigación fue clarificar el papel de la expresión de la RhoC en la carcinogénesis y en la posterior progresión del CO, mediante el estudio de los mecanismos relevantes.

Entre enero de 2003 y diciembre de 2011 se recolectaron muestras de tejidos obtenidas por resección quirúrgica en el *First Affiliated Hospital* de la *China Medical University*, de Shenyang, China. Las muestras incluyeron tejido ovárico sano, epitelio de trompa de Falopio sano, tumores benignos, tumores de baja malignidad y carcinomas primarios. La edad promedio de las pacientes fue de 51.6 años (rango: 20 a 81 años). Algunas muestras de tejido ovárico fueron sometidas a la preparación en bloque de rutina para el examen patológico, mientras que otras fueron congeladas inmediatamente en nitrógeno líquido y almacenadas a -80°C . Ninguna participante había recibido quimioterapia, radioterapia ni otro tratamiento complementario antes de la cirugía. Se obtuvo el consentimiento informado de las mujeres para participar en el estudio, que fue aprobado por el comité de ética institucional.

Las muestras incluidas en parafina fueron cortadas en secciones de 4 micrones y teñidas con hematoxilina y eosina. El estadio anatomoclínico se estimó de acuerdo con los criterios de la *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO). La arquitectura histológica del carcinoma de ovario se expresó en los términos de la clasificación de la Organización Mundial

de la Salud. El ARN total se extrajo de las líneas celulares de carcinoma de ovario con la utilización de Trizol.

Para la prueba de *western blot*, la proteína desnaturalizada se separó en un gel de poliacrilamida y transferida a una membrana Hybond, que luego se incubó con cuerpos contra diferentes proteínas. Para las pruebas de inmunohistoquímica, las secciones consecutivas de tejido fueron desparafinadas con agua y sometidas a recuperación de antígenos.

Las líneas celulares de carcinoma de ovario (ES-2, HO8910 y OVCAR3, CAOV3 y SKOV3) se mantuvieron en medios suplementados con 10% de suero fetal bovino, a 37°C , en una atmósfera humidificada de CO_2 al 5%. Para evaluar el efecto de la lovastatina, la droga se agregó en diferentes concentraciones.

Se utilizó un equipo de recuento celular para identificar el número de células viables. Las células se trataron con tripsina y fueron recolectadas, lavadas y fijadas en etanol, para luego ser examinadas con citometría de flujo. Se identificó la externalización del marcador fosfatidilserina como un indicador de apoptosis temprana.

El potencial de membrana mitocondrial se estimó mediante un protocolo específico. Para la prueba de cicatrización de herida, las células se sembraron a razón de 10^6 células por recipiente, en placas de cultivo de seis recipientes. Para la microscopía electrónica, las muestras fueron inmersas en glutaraldehído con *buffer* de cacodilato al 2%. Se efectuaron secciones ultrafinas con un ultramicrotomo, que se tiñeron con acetato de uranilo y subnitrito de bismuto, para luego observarse en el microscopio electrónico. Para la inmunofluorescencia, las células se cultivaron en placas de vidrio, fijadas con solución salina con *buffer* fosfato (PBS) y formaldehído al 4%. Luego de ser lavadas con PBS, las células se incubaron con flúor a 4°C , para luego ser observadas.

La evaluación estadística se realizó con la prueba de correlación de Spearman para analizar los datos de posición y la prueba de la *U* de Mann-Whitney para analizar las medias de los diferentes grupos. Se generaron curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y se efectuaron las comparaciones con las pruebas estadísticas del orden logarítmico. El modelo de riesgo instantáneo proporcional de Cox se empleó para el análisis multivariado. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

El ARN mensajero (ARNm) y la expresión proteica de la proteína RhoC fueron máximas en la línea celular OVCAR3, utilizada para la transfección del ARN de silenciamiento (ARNsi) de la RhoC. La transfección del ARNsi de la RhoC dio por resultado bajo crecimiento, detención G_1 e inducción apoptótica en OVCAR3, en comparación con el control y con un modelo simulado. Luego de la atenuación de la RhoC, se observó reducción del ARNm o menor expresión proteica de la proteinquinasa B (Akt), del transductor de señal y activador de transcripción 3 (stat3), del bcl-xL y de

la quinasa p70S6 fosforilada (p-p70s6k). En el caso de la Bax y de la caspasa-3 se produjeron resultados opuestos.

La lovastatina indujo la apoptosis, suprimió la proliferación, la migración y la invasión, e interrumpió la formación de lamelipodios en OVCAR3. La exposición a la lovastatina indujo menor expresión de RhoC, bcl-2, metaloproteína de la matriz 9 (MMP-9), survivina, e Akt, bcl-xL, factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF [*vascular endothelial growth factor*]) y de p-p70s6k en OVCAR3, en comparación con el control. En cambio, la exposición a la lovastatina produjo mayor expresión de caspasa-3 y de Bax.

El ARNm y la expresión proteica de la RhoC fueron significativamente más altos en el carcinoma de ovario que en los tumores benignos y que en el tejido ovárico normal ($p < 0.05$) y se asociaron positivamente con la desdiferenciación, con el estadio FIGO y con la expresión de p-p70s6k del carcinoma ovárico ($p < 0.05$).

La información de seguimiento estuvo disponible para 107 pacientes con carcinoma ovárico, por períodos que fueron de 1 a 103 meses (mediana: 52 meses). El análisis de Kaplan-Meier indicó que la tasa acumulativa de supervivencia general y la tasa acumulativa de supervivencia libre de recidivas fue claramente menor en los pacientes con expresión débil, moderada o fuerte de la RhoC o de p70s6k, que en los pacientes sin expresión de la RhoC o de p70s6k ($p < 0.05$). El análisis del riesgo instantáneo proporcional de Cox indicó que la edad fue un factor pronóstico independiente para todos los carcinomas ováricos ($p < 0.05$).

En estudios previos, los autores habían encontrado que la proteína RhoC promovía la invasión y las metástasis del CO, a través del VEGF, de la MMP-9 y de la quinasa asociada con el Rho. Los niveles de expresión proteica y de ARNm de la proteína RhoC fueron significativamente más altos en el CO y se correlacionaron con el estadio clínico del carcinoma. En el presente estudio, los investigadores exploraron el significado anatomopatológico y la influencia en el pronóstico de la expresión de la proteína RhoC.

Se examinó la expresión *in situ* de la proteína RhoC en el tejido ovárico sano, en tumores benignos, en tumores de baja malignidad y en el carcinoma de ovario. La expresión de la proteína RhoC fue significativamente mayor en el carcinoma de ovario que en el tejido ovárico sano y que en los tumores benignos. El hallazgo es consistente con otros estudios que informaron la sobreexpresión de la proteína RhoC en los tumores de la cabeza y del cuello y en el cáncer gástrico, lo que sugiere que el aumento de la expresión de la proteína RhoC se asocia fuertemente con la carcinogénesis. Los datos de este estudio indicaron que la expresión de la proteína RhoC está relacionada con la diferenciación y la progresión del CO y que se asocia con pronóstico adverso.

Por otro lado, los hallazgos del presente estudio sugirieron que la reducción de la expresión de la proteína RhoC puede reprimir el mecanismo de apoptosis, con el aumento de los genes apoptóticos y, consiguientemente, de sus productos proteicos

codificados, y con la disminución de los genes apoptóticos.

La lovastatina disminuyó la expresión de la proteína RhoC en las células tumorales de OVCAR3, lo que produjo baja proliferación, alta apoptosis, enlentecimiento de la migración y baja invasividad. Este hallazgo sugiere que la lovastatina podría ser usada para debilitar los efectos de la proteína RhoC en los tratamientos del carcinoma de ovario. Dado que la lovastatina también redujo la expresión de la proteína p-p70s6k (también asociada con la carcinogénesis ovárica), se estima que la proteína RhoC puede estar involucrada en la activación de la p-p70s6k, mediante fosforilación.

En conclusión, los investigadores señalan que la mayor expresión de la proteína RhoC puede afectar la carcinogénesis ovárica y podría representar un marcador biológico útil para indicar la diferenciación y la progresión del carcinoma de ovario. La proteína RhoC también desempeña un papel importante en la apoptosis, mediante la modulación de los genes relevantes y de la fosforilación de la proteína p70s6k.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/138776

8 - Detección de Metástasis en el Ganglio Linfático Centinela en el Cáncer de Cuello Uterino

Okamoto S, Niikura H, Yaegashi N y colaboradores

Gynecologic Oncology 130(3):530-536, Sep 2013

Se considera que el ganglio linfático centinela (GLC) es el primer punto de diseminación metastásica microscópica y, según esta hipótesis, la disección de los ganglios linfáticos (GL) podría omitirse cuando no se detectan metástasis en el GLC. Ya se ha aceptado la utilidad del mapeo del GLC en el melanoma y el cáncer de mama, ya que la evaluación de los GLC en esos tipos de cáncer permite aumentar la tasa de detección de las micrometástasis y reducir al mínimo la morbilidad durante la cirugía. No obstante, aún no ha sido establecido qué papel podría cumplir en los tumores ginecológicos.

En una investigación sobre el valor diagnóstico del examen intraoperatorio con los cortes congelados (CC) o la citología de impresión (CI) de los GL en el cáncer de cuello uterino precoz, cuando los GLC fueron seccionados por la mitad a lo largo de su eje longitudinal, la CC y la CI tuvieron escaso valor diagnóstico, con una sensibilidad del 22.7%. En otros estudios previos se examinó cada GLC utilizando cortes a intervalos de 2 mm. Así, ninguna de las pacientes en las que se realizó el diagnóstico intraquirúrgico de GLC negativo experimentó una recurrencia en los GL de la cavidad pélvica; tampoco se encontraron cambios con respecto al pronóstico en comparación con las pacientes en las que se realizó la linfadenectomía pélvica sistemática. Sin embargo, aun utilizando

esas metodologías, las micrometástasis podrían no detectarse; además, representarían un volumen de trabajo considerable para los técnicos y los patólogos.

Las investigaciones disponibles sobre el significado pronóstico de las micrometástasis todavía son limitadas. Al clasificarlas según los criterios del *American Joint Committee on Cancer* para el cáncer de mama, las micrometástasis en el caso del cáncer de cuello uterino se asociaron significativamente con menor supervivencia general y la reducción del tiempo de recurrencia.

En general, al analizar las biopsias de los GLC que utilizaron cortes seriados con intervalos de 0.04 mm a 0.25 mm combinados con técnicas inmunohistoquímicas (IHC), se observó que parecían más confiables en la detección de micrometástasis que los exámenes de rutina. Pero esos métodos no fueron aplicados en el ámbito intraoperatorio por las dificultades técnicas, de tiempo o de costos que implica su utilización, por lo que es necesario encontrar un método rápido, confiable y reproducible para el análisis de los GL.

Para el diagnóstico clínico de metástasis de GL en el cáncer de mama ya se había utilizado la prueba de amplificación de ácido nucleico de una etapa (OSNA [*one-step nucleic acid amplification*]), pero el método no fue investigado para detectar metástasis de GL en el cáncer de cuello uterino. En esta investigación, los autores se propusieron determinar si la evaluación de la citoqueratina (CK) 19 (*KRT19*) con el método OSNA puede ser utilizada de manera eficaz en esos casos.

Con la finalidad de determinar un valor de corte, se evaluó el ARNm *KRT19* mediante el ensayo de OSNA utilizando 239 ganglios linfáticos (217 GL con histopatología negativa y 22 con histopatología positiva). Posteriormente, se aplicó el valor de corte obtenido en 130 GLC de 32 pacientes para investigar la concordancia de los resultados obtenidos por el ensayo de diagnóstico OSNA con el examen histopatológico con cortes cada 2 mm.

Se consideró que el valor óptimo de corte fue de 250 copias/ μ l de ARNm *KRT19* en el ensayo OSNA. En la evaluación del desempeño del ensayo que empleó ARNm *KRT19* se identificaron 5 GLC positivos y 125, negativos. El ensayo OSNA exhibió un acuerdo del 96.2% con el examen histopatológico de intervalos de 2 mm.

Se habían detectado micrometástasis en los ganglios centinela utilizando los cortes en serie y las técnicas IHC en 1.7% a 20% de las pacientes con cáncer de cuello uterino. Sin embargo, se considera que la combinación de estos métodos difícilmente podría llevarse a la práctica, aunque su realización se limitara a los GLC. Además, recientemente se informó que los métodos qRT-PCR podrían ser útiles como herramientas de diagnóstico, debido a su buena sensibilidad, a que insumen menos tiempo de realización y tienen mayor rentabilidad.

Actualmente, el ensayo OSNA se utiliza para el diagnóstico de metástasis del GL en el cáncer de mama y se investiga para el estudio potencial de las metástasis ganglionares en el cáncer gástrico y colorrectal, utilizando el ARNm *KRT19* como marcador molecular.

Los autores señalan que, en comparación con qRT-PCR, el ensayo OSNA fue más sencillo y rápido y facilitó la opción de la implementación intraquirúrgica. Otra de las ventajas técnicas señaladas fueron los cebadores utilizados. En este estudio, el ARNm *KRT19* se consideró uno de los mejores marcadores para OSNA. Como se mencionó, cuando el valor de corte se estableció en 250 copias/ μ l, la tasa de concordancia fue alta entre el ensayo OSNA y el examen histopatológico con cortes de 2 mm de intervalo. Otros investigadores que examinaron la expresión de ARNm *KRT19* mediante qRT-PCR demostraron que tuvo alta especificidad como marcador molecular en los GL de las pacientes con cáncer de cuello uterino.

En el análisis de 32 GL de pacientes con enfermedad epitelial benigna sólo uno mostró expresión de transcripciones *KRT19*, y su expresión fue a un nivel muy bajo. Otros autores consideraron que el virus del papiloma humano (HPV) 16 E6 y ARNm SCCA fueron más adecuados para la detección de células tumorales en GLC de pacientes con cáncer de cuello uterino que el ARNm *KRT19*, porque éste se expresó en GL sanos. No obstante, los autores señalaron que en una de esas investigaciones la mediana del número de copias de *KRT19* difirió en 10 000 veces o más entre los GL positivos y los GL sanos, de control, en tanto que en otro se diferenció por 40 000 veces o más. Esos resultados mostraron la importancia de establecer un valor de corte adecuado. En el presente estudio, la expresión de ARNm de HPV 16 E6 fue baja en los GL metastásicos y ARNm SCCA no difirió entre los GL con histopatología positiva y negativa. Los autores sostienen que parece más sencillo y práctico si las metástasis ganglionares se diagnostican mediante un único marcador; así, proponen la utilización de ARNm *KRT19* como un marcador adecuado, ya que el método no se mostró afectado por el tipo histológico tumoral o el tipo de HPV.

En la evaluación del rendimiento se encontraron 5 resultados discordantes; por ejemplo, en 3 GLC con histopatología positiva se presentaron menos de 250 copias/ μ l en el ensayo OSNA. Una fuente posible de la discordancia fue que la porción de GL que contenía la lesión micrometastásica fuera enviada para el examen histopatológico, mientras que en la porción enviada para el ensayo OSNA no hubiera lesiones. También, en 2 GLC con histopatología negativa, el ensayo OSNA mostró resultados superiores a 250 copias/ μ l. En ambos GLC, la muestra patológica restante se seccionó en intervalos de 0.1 mm y se examinó con hematoxilina y eosina y técnicas IHC para CK (AE1/AE3); no se detectaron metástasis. En este estudio se hallaron 3 GL micrometastásicos por histopatología.

El número encontrado en esos casos fue 400, 920 y 1 100 copias/ μ l. Los autores consideraron probable que la causa principal de discordancia fuera un sesgo



Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.

Acceda
a la *edición virtual* de

Trabajos Distinguidos
de Obstetricia y Ginecología



Ingrese a

www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php

Consulte los números anteriores en

www.trabajosdistinguidos.com

Actualícese en castellano,
con artículos originales
e informes seleccionados por expertos
provistos por las mejores fuentes internacionales.



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

de asignación del tejido; así, señalan que si se hubiera realizado el ensayo OSNA en los GL enteros, se podrían haber detectado.

Cuando obtuvieron resultados positivos del ensayo OSNA, los autores consideraron necesario realizar un tratamiento adyuvante. Dado que el nivel de falsos positivos por el método fue muy bajo, definieron que los resultados positivos indicaban que el GL tenía metástasis.

En conclusión, los autores señalaron que el ensayo OSNA del ARNm *KRT19* detectó las metástasis de los GL con mayor precisión que el examen histopatológico de los cortes con intervalos de 2 mm, por lo que podría considerarse un método adicional o una alternativa eficaz para el examen intraoperatorio rápido de GLC en el cáncer cervical.

 Información adicional en www.siicSalud.com/dato/resiic.php/138771

9 - Costos y Eficacia de los Tratamientos Evaluados según la Calidad de Vida de las Pacientes con Cáncer de Ovario

Hess LM, Brady WE, Cella D y colaboradores

Gynecologic Oncology 128(2):175-180, Feb 2013

El Congreso y los Servicios de Salud Pública de los EE.UU. han manifestado la necesidad de obtener resultados acerca de la investigación comparativa de la eficacia (ICE) entre diversos tratamientos de enfermedades.

Una de las maneras para comparar el valor o peso de cada tratamiento es realizar análisis de costo-eficacia (ACE) o de costo-utilidad (ACU), que incorporen en su cálculo los valores otorgados a determinados conceptos de calidad de vida.

En los EE.UU., los costos del tratamiento del cáncer se encuentran en aumento, lo que hace necesario incrementar las investigaciones realizadas para identificar las medidas terapéuticas asociadas con un valor mayor para los pacientes y los contribuyentes.

Este tipo de análisis comparativos está limitado por la falta de datos sobre el peso o la importancia específica en relación con la utilidad de los diferentes esquemas de tratamiento y sus resultados. Esta situación se presenta más a menudo con las neoplasias de menor frecuencia, como el cáncer de ovario, en los que el valor o el peso de la utilidad (PU) de los resultados de los tratamientos experimentales suele desconocerse, salvo por los datos prospectivos de los ensayos clínicos.

Los PU se han identificado y catalogado para numerosas enfermedades crónicas. Los valores pueden variar dependiendo del encuestado y del método utilizado. Además, debe recordarse que el cáncer no es una enfermedad única, sino que reúne un conjunto heterogéneo de afecciones. Los PU variarán según el sitio de origen, la forma de presentación clínica y la estirpe celular de la neoplasia.

El instrumento que se utiliza con mayor frecuencia en los EE.UU. para evaluar la calidad de vida de

las pacientes con cáncer de ovario es la *Functional Assessment of Cancer Therapy* (FACT), que forma parte de la *Functional Assessment in Chronic Illness*.

Debido al costo creciente del tratamiento del cáncer, la precisión y la disponibilidad de los ACE y los ACU son esenciales para la toma de decisiones sobre las erogaciones en salud a nivel individual o colectivo en los programas de salud. Si bien los ensayos clínicos aportan datos sobre supervivencia y calidad de vida, pocas veces son adecuados para realizar el cálculo de los años ajustados por calidad de vida.

Para determinar el ACU para el cáncer de ovario se han incluido estimaciones basadas en otras condiciones de salud, como el EQ-5D, el tiempo *trade off* (TTO) o el método Gamble, con datos provenientes de muestras pequeñas, con menos de 100 participantes.

Existen diferentes enfoques para valorar las condiciones de salud: el uso de la escala FACT-G, la comparación directa de los tratamientos según ACE o algoritmos y proyecciones desarrolladas para estimar PU que se basan en la relación de FACT y la valoración del TTO por parte del propio paciente. En un estudio retrospectivo con pacientes con cáncer de mama (n = 250), cáncer de próstata (n = 180), cáncer de pulmón (n = 146), cáncer de cabeza y cuello (n = 164) y linfoma no Hodgkin (n = 148) se encontró que la valoración TTO difirió de otras estimaciones de utilidad, pues no incluyó una valoración social del estado de salud del paciente según se recomienda para los ACU, sino sólo la valoración directa del enfermo.

El EQ-5D también valora directamente el estado de salud a partir de la percepción del paciente, pero incluye valoraciones más amplias para evaluar el PU asociado con el estado de salud. Es considerado una metodología estándar para la medición del ACU.

El ACU se ha aplicado al cáncer de ovario para paliar la ausencia de otros datos sobre PU. Hasta la fecha no se encontró información sobre cuál de los métodos es mejor o si se obtendrían resultados similares aplicando los datos de los ensayos clínicos dentro de un entorno específico de la enfermedad. Hasta el 6% de los participantes de los estudios realizados previamente tenían un diagnóstico de un cáncer ginecológico, y aún no se había probado el método de transformación lineal de FACT.

El presente análisis retrospectivo fue diseñado para aplicar los métodos de estimación de utilidad a los datos provenientes de estudios grandes en fase III, específicos de cáncer de ovario, con el objetivo de comprender mejor la relación entre la calidad de vida evaluada por el método FACT y las estimaciones de ACU utilizando los datos de FACT para evaluar la eficacia de los tratamientos para el cáncer de ovario ajustada según la calidad de vida.

En 550 pacientes con cáncer de ovario, participantes en un estudio aleatorizado, en fase III (GOG-0152), de citorreducción de intervalo, y otro ensayo aleatorizado, en fase III, con 415 pacientes (GOG-0172), que comparó los resultados del tratamiento por vía intravenosa o intraperitoneal entre las mujeres con cáncer de ovario avanzado, se registraron datos de

calidad de vida mediante el método FACT en cuatro momentos durante el desarrollo de las investigaciones.

A estos datos se les aplicaron dos algoritmos de proyección publicados por Cheung y Dobrez y un método de transformación lineal. Se midió el acuerdo entre las medidas evaluadas mediante el coeficiente de correlación de concordancia (r_{ccc}) y se utilizaron pruebas de la t pareadas para comparar las medias.

El acuerdo entre los algoritmos de estimación fue bueno (0.72 a 0.81), pero se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$) entre las mediciones: las medias fueron mayores con el algoritmo de Dobrez que con el publicado por Cheung o con el método de transformación lineal. Los puntajes obtenidos también fueron diferentes entre los estudios ($p < 0.001$).

Como todavía no se cuenta con datos registrados en forma prospectiva, pueden usarse algoritmos disponibles, pero es necesario tener en cuenta que aún se desconoce cuál es la metodología óptima.

Las diferencias entre los estudios no fueron significativas, y esto resaltó la necesidad de que las proyecciones de los algoritmos se validen mejor. Por otra parte, si los análisis de costos incorporaran los algoritmos para obtener estimaciones de utilidad, los investigadores deberían considerar su variabilidad, ya que podrían obtenerse resultados diferentes según el método utilizado.

En conclusión, señalan los investigadores, se observó que los resultados del análisis podían presentar sesgos al incluir en los métodos de estimación los años ajustados por calidad de vida, ya que las comparaciones de los distintos métodos de estimación de utilidad encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$) entre los valores obtenidos por cada uno de los métodos, por lo que se requiere validarlos antes de que sea posible recomendarlos para el análisis de la relación entre los costos y la utilidad de los tratamientos disponibles para el cáncer de ovario.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/138785

10 - Los Microbicidas de Aplicación Vaginal Disminuyen el Índice de Transmisión del VIH

Rosenberg ZF, Devlin B

Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology
26(4):503-513, Ago 2012

La utilización de microbicidas vaginales elaborados con rretrovirales, como el gel de tenofovir, antes y después del coito, puede prevenir la infección provocada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Los productos de aplicación vaginal empleados para la prevención de la infección por VIH deben tener ciertas características, como brindar un nivel elevado de protección, ser seguros y no ejercer interacciones adversas con otras estrategias preventivas.

En general, la creación de microbicidas de aplicación vaginal sigue las mismas pautas que la de los productos utilizados para el tratamiento de las infecciones vaginales, con fines conceptivos o para el cuidado personal. Los sistemas de liberación de drogas más frecuentes son los geles y las cremas, los anillos intravaginales, los comprimidos, las cápsulas, los *films* de disolución rápida, las espumas y los supositorios. Una cuestión de importancia fundamental reside en crear formulaciones fáciles de utilizar con el fin de lograr un nivel adecuado de cumplimiento terapéutico. Además, la aceptación del tratamiento dependerá de factores demográficos y socioeconómicos. Es fundamental elegir drogas potentes que interfieran con la replicación del VIH y se liberen en el lugar y en el momento apropiado.

En el presente estudio se evaluaron los diferentes rretrovirales y los sistemas de aplicación vaginal más utilizados para prevenir la infección provocada por el VIH.

El microbicida dapivirina es un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa (INNTR) que actúa en forma específica sobre la replicación del VIH-1. La actividad de la droga no se ve afectada de manera significativa por el semen o el moco cervical y tiene lugar en presencia de resistencia a otros INNTR. Los geles de dapivirina de aplicación vaginal tienen buen perfil de seguridad y tolerabilidad. La droga se distribuye en forma adecuada en el tracto genital inferior y su nivel de absorción sistémica es bajo. Según lo estimado, el uso de este tipo de gel permite disminuir la carga viral unas 10 veces.

También, la dapivirina se encuentra en anillos vaginales que liberan la droga en forma sostenida. Con el fin de asegurar un efecto adecuado ante la probabilidad de infección por VIH, es importante que el anillo no dañe el epitelio vaginal y cervical. Los datos disponibles permiten indicar un buen perfil de seguridad al respecto. Los anillos disponibles están fabricados con diferentes polímeros y se obtienen mediante procesos diversos. Por ejemplo, existen anillos de silicona con un reservorio central que contiene la droga, seguros y bien tolerados. Gracias a la liberación lenta de la droga a partir de los anillos, es posible realizar una aplicación mensual. Esto contribuye con el cumplimiento y la aceptación del tratamiento.

Existen formulaciones de dapivirina en películas de disolución rápida que liberan la droga al diluirse en los fluidos vaginales. Según los resultados de los estudios disponibles, la aplicación de la película es seguida por la liberación del 50% o más de la droga en un período de 10 minutos, con la consiguiente inactivación del VIH-1. Entre las ventajas de esta formulación se encuentra la estabilidad superior de la droga en comparación con los geles con base acuosa, el costo bajo y la aceptabilidad favorable.

El maraviroc es un rretroviral que actúa mediante el antagonismo del receptor CCR5 y se emplea para el tratamiento de las infecciones provocadas por el VIH-1 con tropismo por el receptor mencionado. El receptor CCR5 interviene en el mecanismo de transmisión sexual del VIH; en consecuencia, su bloqueo previene la infección ante la exposición al virus. La acción del

maraviroc tiene lugar aun en presencia de resistencia a otros rretrovirales.

Este fármaco tiene una duración de acción breve. Esto indica la utilidad potencial de la formulación en anillos vaginales. Según los resultados obtenidos en estudios preclínicos, el empleo de anillos vaginales con maraviroc resulta seguro. También existen anillos que contienen maraviroc en combinación con dapivirina, en dosis de 100 mg y 25 mg, respectivamente. En la actualidad se llevan a cabo estudios con el objetivo de evaluar el empleo de estos anillos en la práctica clínica.

El tenofovir es un inhibidor nucleósido de la transcriptasa reversa aprobado para el tratamiento de los pacientes con infección por VIH. En la actualidad existen formulaciones de tenofovir en gel al 1% que se encuentran en proceso de estudio con el fin de confirmar su eficacia para el empleo asociado con las relaciones sexuales. Asimismo, se trabaja en la creación de formulaciones alternativas, como el anillo vaginal de poliuretano, que pueden mejorar el cumplimiento terapéutico, ya que liberan 10 mg de la droga durante varios meses. Otras formulaciones en estudio incluyen el *film* y el comprimido de disolución rápida de tenofovir.

Otras drogas que se encuentran en investigación son el MIV-150, un INNTR activo contra diferentes tipos de VIH que posee un perfil favorable de acción y se encuentra en fase de estudio. La información disponible indica la utilidad de la aplicación vaginal de formulaciones en gel del MIV-150 en animales de experimentación.

El DS003 es un inhibidor descubierto en forma reciente que se une a la glucoproteína viral gp120. Esto impide la interacción de dicha proteína con el receptor CD4 a nivel de las células del huésped y la acción del virus. En estudios preliminares se informó que el DS003 no posee efectos tóxicos y requiere un entorno acuoso como el vaginal para prevenir la transmisión del VIH.

Por último, los inhibidores de la integrasa y de la proteasa son rretrovirales que pueden aplicarse por vía vaginal para prevenir la transmisión del VIH, aunque es necesario contar con estudios que permitan definir su utilidad.

La combinación de rretrovirales es eficaz para el tratamiento de los pacientes infectados por el VIH y para la prevención de la transmisión de la infección al feto durante el embarazo. Este tipo de estrategia se fundamenta en la obtención de un nivel superior de protección ante cepas resistentes del virus y en la aplicación de un tratamiento más potente en comparación con la monoterapia.

Entre las combinaciones evaluadas se destacan las formulaciones de dapivirina y maraviroc y de MIV-150 y acetato de cinc. Los beneficios del tratamiento combinado con dapivirina y maraviroc incluyen la actividad contra las cepas resistentes a los INNTR, los virus R5 HIV-2 y CXCR4. También se evalúa la combinación de inhibidores de las proteasas con rretrovirales que actúan al inicio del ciclo de replicación viral. Otro objetivo de interés reside en la creación de anillos vaginales compuestos por tenofovir y dapivirina; ambas drogas parecen actuar

en forma sinérgica contra cepas resistentes de VIH. La mayoría de las combinaciones se encuentra en fase de estudio preclínico, con excepción de la combinación de dapivirina y maraviroc, que se evalúa en estudios clínicos desde 2011.

La combinación del efecto microbicida y conceptual tiene beneficios significativos, especialmente en regiones donde la epidemia de VIH tiene consecuencias más notorias. En la actualidad, se cuenta con un anillo vaginal que contiene tenofovir y levonorgestrel, cuya evaluación clínica comenzó en 2012. También se investiga la combinación de dapivirina con etinilestradiol y etonorgestrel, entre otras hormonas, así como la combinación de MIV-150, acetato de cinc y un conceptual. Finalmente, es posible que el empleo de conceptivos no hormonales con microbicidas, como el diafragma SILCS con gel de tenofovir, resulte útil para la prevención de la transmisión del VIH y del herpesvirus simplex tipo 2 (HSV-2). Es necesario contar con más investigaciones para lograr la comercialización y difundir el empleo de dichos productos.

Dadas las consecuencias negativas y significativas de la infección provocada por el VIH en la población femenina, es necesario contar con estrategias de autoprotección. La demostración de la eficacia del gel de tenofovir suscitó la realización de otras investigaciones con el fin de crear nuevas formulaciones de rretrovirales de aplicación vaginal que actúen en diferentes estadios del ciclo de replicación viral. La combinación de rretrovirales con diferentes mecanismos de acción es considerada con el fin de aumentar el nivel de eficacia y disminuir el riesgo de transmisión de cepas resistentes. Entre las ventajas del anillo vaginal microbicida se destaca la duración prolongada de acción, la posibilidad de administrar diferentes dosis y combinaciones de drogas y su empleo con fines conceptivos. Los *films* y los comprimidos de disolución rápida también son opciones viables y de costo bajo. La aplicación de este tipo de estrategias terapéuticas aumentará la capacidad de las mujeres para cuidar su salud.

 + Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/138786

11 - Utilidad de la Citología por Aspiración con Aguja Fina en la Patología Mamaria

Yusuf I, Atanda AT

Nigerian Journal of Basic and Clinical Sciences 11(1):36-40, Ene 2014

La técnica de aspiración con aguja fina en el análisis citológico para el diagnóstico de neoplasias es rápida, económica y mínimamente invasiva. En el caso de las lesiones mamarias palpables, forma parte del enfoque diagnóstico triple y es un instrumento preoperatorio valioso. Las ventajas de la citología por aspiración con aguja fina (CAAF) en las lesiones mamarias residen en la confirmación de su benignidad cuando tienen

ese aspecto por clínica y radiología, con evitación de una cirugía innecesaria y, por el contrario, confirmar los diagnósticos presuntivos clínicos y radiológicos de malignidad para permitir la planificación del tratamiento definitivo. La CAAF demostró ser sumamente sensible y específica. Sin embargo, la evaluación de los criterios citológicos utilizados para diferenciar las lesiones benignas y malignas señaló una superposición significativa, especialmente en los casos de fibroadenoma y las enfermedades mamarias proliferativas.

Para superar estos obstáculos y asegurar la uniformidad en los informes diagnósticos, el *National Cancer Institute* (NCI) elaboró cinco categorías para la evaluación de las lesiones mamarias palpables: extendido inadecuado (C1), benigna (C2), lesión presuntamente benigna (C3), lesión presuntamente maligna (C4) y maligna (C5). Las subcategorías C3 y C4, diagnosticadas como atípicas, tienen probabilidades similares de malignidad y justifica su inclusión en una única categoría que requiere la biopsia tisular para excluir un carcinoma. Las categorías C2 y C1 deben correlacionarse con los hallazgos clínicos y radiológicos y, en caso de disparidad, proceder a la realización de biopsia tisular.

Los objetivos de este estudio fueron evaluar la utilidad y la validez diagnóstica de la CAAF en la detección o exclusión de lesiones mamarias malignas en un hospital de atención terciaria de Nigeria, así como revisar algunos obstáculos diagnósticos en la interpretación de la citología mamaria.

El diseño del estudio fue retrospectivo. Se revisaron los casos de CAAF de las lesiones mamarias realizadas en 5 años, en un período comprendido entre el 1 de enero de 2008 y el 31 de diciembre de 2012. Los aspirados se obtuvieron mediante una aguja de 23 G y los extendidos se fijaron en alcohol al 90% o se secaron al aire libre y se tiñeron con las técnicas de Papanicolaou y Diff Quik (giemsa), respectivamente. Se revisaron los preparados y se informaron según las normas de la NCI. Sólo se revisaron 200 casos de citología que contaban con diagnósticos histológicos subsiguientes. Los informes citológicos iniciales se correlacionaron con los diagnósticos histológicos finales. Se calculó la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) para establecer la validez de los resultados de la CAAF en las lesiones mamarias. También se determinó la tasa de falsos positivos (TFP), la tasa de falsos negativos (TFN) y la tasa de presunción diagnóstica.

De un total de 1 162 informes citológicos de lesiones mamarias palpables en un período de 5 años, 200 contaron con diagnóstico histológico mediante las biopsias tisulares subsecuentes obtenidas en el mismo hospital. Todos los extendidos inadecuados (C1) los repitieron patólogos con más experiencia y se obtuvieron muestras adecuadas. De los 200 casos citológicos, 109 (54.5%) se informaron como lesiones benignas (C2), 20 (10%) como presuntamente benignas (C3), 27 (13.5%) como presuntamente malignas (C4) y 44 (22%), como malignas (C5). Los 200 informes

citológicos se correlacionaron con los diagnósticos histológicos subsiguientes. De los informes de lesiones benignas C2 (n = 109), en 99 hubo confirmación histológica como verdaderamente benignos (verdaderos negativos) y los 10 restantes fueron malignos (falsos negativos). Cuarenta y tres de los 44 hallazgos citológicos informados como malignos (C5) se confirmaron por histología como malignos (verdaderos positivos) y el caso restante demostró ser benigno en la histología (falso positivo). De los 20 casos (10%) con citología presuntamente benigna (C3), en la histología 13 correspondieron a lesiones benignas y 7, a malignas. De los 27 casos (13.5%) con citología presuntamente maligna (C4), en 23 se realizó la confirmación histológica de malignidad.

La tasa de presunción diagnóstica general (C3 y C4) fue del 23.5%. Cuando se excluyeron las categorías C3 y C4 y la correlación entre la citología y los diagnósticos confirmatorios histológicos se realizó para las categorías C2 (definitivamente benignas) y C5 (malignas) (n = 153), la sensibilidad absoluta fue del 81%, la especificidad del 99%, el VPP (C5) del 97.7% y el VPN (C2), del 90.8%. La TFP fue del 1.2% y la TFN, del 12%. Los subtipos histológicos benignos más frecuentes fueron el fibroadenoma (60.7%), cambios fibroquísticos (17.1%) y tumores filoides benignos (9.4%), mientras que los subtipos histológicos malignos más habituales fueron el carcinoma ductal invasivo (69.9%) y, menos comúnmente, los carcinomas apocrinos, los tumores filoides malignos, el carcinoma tubular y el carcinoma pleomórfico.

Los autores señalan que la CAAF de las lesiones mamarias palpables demostró ser muy útil en la pesquisa de la patología mamaria y también permite decidir al cirujano la conducta a seguir. Los resultados de este estudio, que revisó la correlación citológica e histológica de los últimos 5 años, encontraron una sensibilidad absoluta del 81%, una especificidad del 99%, un VPP (C5) del 97.7% y un VPN (C2) del 90.8%. Estos valores satisfacen los requerimientos mínimos de rendimiento de la citología mamaria establecidos por el *National Health Service Breast Screening Pathology* del Reino Unido (sensibilidad absoluta > 60%, sensibilidad completa > 80%, especificidad total > 55%, VPP > 98%, TFN < 6% y TFP < 1%). Sin embargo, la TFP y la TFN encontradas en esta investigación fueron relativamente altas, del 1.2% y 12%, respectivamente. La TFP elevada puede atribuirse a la superposición morfológica entre las lesiones benignas y malignas y a errores de interpretación.

Los fibroadenomas representaron la mayoría de los tumores benignos y constituyeron la causa principal de diagnósticos falsos positivos y falsos negativos. La mayor TFN en esta investigación pudo deberse a un error de muestreo o a la toma inadecuada de la muestra, ya que la mayoría de las CAAF las realizan los residentes. La eficacia de la CAAF se relaciona directamente con la experiencia de los operadores y, por ende, los residentes deben ser supervisados en la realización de los procedimientos. La CAAF del carcinoma lobular invasivo se asoció con mayores

TFN y diagnósticos equivocados. En este estudio se encontraron 2 casos falsos negativos y 3 presuntos (equivocados) de carcinoma lobular invasivo. La dificultad diagnóstica se debe a la hipocelularidad de los extendidos y al aspecto benigno de las células.

La tasa de presunción diagnóstica (equívoca) en esta investigación fue del 23.5% que, si bien es una tasa elevada que limita la eficacia de la CAAF para la patología mamaria, concuerda con lo publicado previamente (del 10% a 30%). En todos los ensayos internacionales también se encontró sensibilidad y especificidad elevadas de la CAAF como instrumento diagnóstico preoperatorio en el tratamiento de las lesiones palpables de mama. Según los investigadores, es necesario contar con un equipo multidisciplinario de clínicos, radiólogos y anatomopatólogos para mejorar la calidad de la CAAF en la patología mamaria y disminuir las limitaciones diagnósticas.

En conclusión, la CAAF demostró una elevada sensibilidad, especificidad y valor predictivo para las lesiones palpables de mama en una revisión de casos de un hospital escuela. El enfoque en los obstáculos diagnósticos en la interpretación de la citología mamaria puede ayudar a reducir la tasa elevada de resultados falsos. A pesar de ello, los autores recomiendan la CAAF como la modalidad diagnóstica de primera línea en los nódulos palpables mamarios.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/143675

12 - Importancia de la Terapia Hormonal para las Mujeres con Acné

Ghosh S, Chaudhuri S, Jain VK y Aggarwal K

Indian Journal of Dermatology 59(2):107-115, Mar-Abr 2014

Se estima que el 80% de los individuos de 11 a 30 años tiene acné *vulgaris*. En el 90% de los casos se observa la remisión espontánea antes de los 30 años, en tanto que para el resto de los individuos el cuadro tiene un curso incierto y puede persistir hasta la sexta década de la vida. Un porcentaje significativo de mujeres con acné no responde en forma adecuada al tratamiento sistémico con bióticos e isotretinoína. En estos casos es necesario aplicar una estrategia terapéutica alternativa. Dado que las hormonas estimulan la producción de sebo, las terapias hormonales pueden ser beneficiosas para estas pacientes, aun en ausencia de hiperandrogenemia.

En el presente estudio se evaluaron las pautas de selección de pacientes con acné para recibir tratamiento hormonal, las opciones terapéuticas disponibles y sus características. El objetivo de los autores consistió en brindar información a los dermatólogos que atienden a mujeres con acné resistente al tratamiento convencional y pueden beneficiarse mediante una terapia hormonal.

El acné aparece cuando los andrógenos estimulan la actividad de los folículos sebáceos, en presencia de niveles elevados de andrógenos o hipersensibilidad a

la acción de éstos. Además, los andrógenos pueden estimular la hiperqueratosis folicular sin importar su efecto sobre las glándulas sebáceas. La progesterona disminuye la actividad glandular debido a que inhibe a la alfa reductasa en forma competitiva. Esto se asocia con fluctuaciones del nivel de producción de sebo durante el ciclo menstrual.

En cuanto a los estrógenos, su presencia en dosis elevadas disminuye el tamaño glandular y la producción de sebo. Dicho efecto tiene lugar debido a la disminución de la síntesis de andrógenos generada por la retroalimentación negativa que ejercen los estrógenos sobre el eje pituitario-gonadal. La producción de sebo aumenta en presencia de niveles elevados de insulina y del factor de crecimiento 1 similar a la insulina (IGF-1). Estos agentes favorecen la síntesis de andrógenos a nivel ovárico. Los glucocorticoides estimulan la proliferación de las células productoras de sebo y el agrandamiento de las glándulas sebáceas.

Las hormonas pituitarias también intervienen en la fisiopatología del acné. La adrenocorticotrofina estimula la producción de andrógenos y sebo, en tanto que la hormona de crecimiento (GH) estimula la diferenciación del sebocito y potencia la actividad de la 5alfa reductasa, entre otras acciones. La hormona luteinizante (LH) estimula la secreción de andrógenos a nivel ovárico, mientras que la hiperprolactinemia se asocia con la aparición de acné. De todos modos, los andrógenos son las hormonas más importantes respecto de la aparición de acné.

La evaluación del perfil hormonal es necesaria en pacientes con acné que presentan resistencia al tratamiento, en especial en ausencia de respuesta a la isotretinoína o ante la aparición de recaídas al discontinuar el tratamiento con dicha droga o con conceptivos orales. Esta evaluación también deberá efectuarse en pacientes que presentan acné de inicio tardío, repentino, grave, resistente o persistente, en presencia de acné prepuberal, exacerbación premenstrual o asociada con el estrés y signos de hiperandrogenismo o virilización. El mismo criterio tendrá lugar en mujeres con sospecha de síndrome de ovarios poliquísticos, síndrome HAIR-AN (hiperandrogenismo, acantosis *nigricans* y resistencia a la insulina) y signos cutáneos de hiperinsulinemia. Además, el acné asociado con trastornos hormonales puede identificarse debido a la presencia de lesiones en la región mandibular y en el mentón. Las causas de hiperandrogenismo son variadas y pueden ser ováricas y adrenales. Entre las primeras se incluye el síndrome de ovarios poliquísticos y los tumores. En cuanto a las causas adrenales, se destaca la hiperplasia adrenal congénita clásica y no clásica y los tumores adrenales.

Debe tenerse en cuenta que hay pacientes con acné que responden a la terapia hormonal, pero no presentan niveles elevados de testosterona total circulante. Esto se debe a que sólo el 1% a 2% de la testosterona total circula libre en la sangre, mientras que el resto circula unida a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) y no se une a los receptores androgénicos. También es posible que la presencia de

signos cutáneos de hiperandrogenismo asociados con un nivel normal de andrógenos se relacione con el aumento de la respuesta de la unidad pilosebácea a los andrógenos o de la actividad de la 5alfa reductasa, enzima que convierte la testosterona en dihidrotestosterona.

Ante la sospecha de acné de origen hormonal en pacientes de sexo femenino deben discontinuarse las terapias hormonales durante al menos un mes y efectuar los análisis al inicio de la menstruación, es decir, en la fase lútea. Los parámetros a investigar incluyen la testosterona libre y total, la androstenediona, la dehidroepiandosterona, la SHBG, la 17-hidroxiprogesterona, el índice entre la LH y la hormona foliculoestimulante (FSH), la prolactina, el colesterol sérico y la insulinemia en ayunas y posprandial. Finalmente, debe evaluarse la causa del exceso de andrógenos mediante una prueba de estimulación con hormona adrenocorticotropa o de supresión con dexametasona. Si el exceso de andrógenos es de origen ovárico, estas pruebas arrojarán resultados negativos. De lo contrario, la fuente de andrógenos será adrenal. También se recomienda contar con estudios de diagnóstico por imágenes con el fin de identificar tumores o quistes de importancia.

En general, el tratamiento hormonal de las pacientes con acné está destinado a inhibir la producción de andrógenos a nivel adrenal u ovárico o a bloquear su acción en las glándulas sebáceas y los queratinocitos foliculares. Los agentes que pueden emplearse incluyen los conceptivos orales, el acetato de ciproterona y los análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). También es posible administrar un tratamiento que suprima la secreción de andrógenos a nivel adrenal, como los glucocorticoides en dosis bajas. En este caso puede administrarse prednisolona o dexametasona por la noche.

Los bloqueantes de los receptores androgénicos también son una opción viable para el tratamiento de las pacientes con acné de origen hormonal. Entre dichos agentes se incluye la espironolactona, un bloqueante de los receptores de andrógenos, inhibidor de la 5alfa reductasa y antagonista de la aldosterona. Otro agente recomendado es la flutamida, un bloqueante de los receptores androgénicos que se emplea en combinación con los conceptivos orales. Debido a que su administración puede provocar daño hepático, es fundamental efectuar análisis de laboratorio durante el tratamiento. Por su parte, el ketoconazol es un fúngico con propiedades androgénicas y glucocorticoideas si se administra en dosis altas; no obstante, su empleo no es frecuente debido a las interacciones farmacológicas que ejerce y a su toxicidad. Entre los efectos adversos más destacados del ketoconazol se señala la hepatitis y la trombocitopenia.

El finasteride es un inhibidor de la 5alfa reductasa empleado por algunos dermatólogos para el tratamiento de las pacientes con acné de origen hormonal. No obstante, es necesario contar con estudios que permitan recomendar su empleo. La metformina es una droga que aumenta la sensibilidad

a la insulina y se utiliza en pacientes con acné asociado con síndrome de ovarios poliquísticos, síndrome HAIR-AN, obesidad o hiperinsulinemia. La pioglitazona y la rosiglitazona también aumentan la sensibilidad a la insulina y se emplean con el mismo fin. Estas tres últimas drogas pueden administrarse en combinación con conceptivos orales.

La terapia hormonal puede resultar eficaz en mujeres con acné en presencia de niveles normales o alterados de andrógenos séricos. Los resultados del tratamiento dependerán de la elección adecuada de las pacientes. La utilidad de la terapia tiene lugar en mujeres con trastornos endocrinológicos y antecedente de respuesta inapropiada a las terapias clásicas. La combinación de la terapia hormonal con los bióticos o los retinoides puede aumentar su eficacia. Es necesario aumentar la aceptabilidad de la terapia hormonal para las pacientes con acné por parte de los dermatólogos, quienes deberían familiarizarse con las características del tratamiento. Esto mejorará la evolución de las pacientes, especialmente de aquellas que requieren tratamiento con conceptivos orales, presentan signos de hiperandrogenismo y no responden en forma apropiada a otras estrategias terapéuticas.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/143673



Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Ginecología y Obstetricia 24 (2014) 34

Por cada artículo extenso de Trabajos Distinguidos se formula una pregunta, con cuatro opciones de respuesta. La correcta, que surge de la lectura atenta del respectivo trabajo, se indica en el sector Respuestas correctas, acompañada de su correspondiente fundamento escrito por el especialista que elaboró la pregunta.

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Cuáles son las consecuencias del rastreo del cáncer de ovario en mujeres asintomáticas?	A) El rastreo se asocia con la reducción de los índices de mortalidad general y mortalidad específica. B) Se asocia con la reducción de los índices de diagnóstico en estadios avanzados. C) Se asocia con todos estos beneficios. D) Ocasiona un número importante de cirugías innecesarias.
2	¿Qué factores influyen sobre el riesgo de maduración multifolicular durante la terapia de fertilización asistida?	A) El índice de aumento de la dosis de hormona foliculoestimulante. B) La duración del tratamiento con hormona foliculoestimulante. C) La dosis inicial de hormona foliculoestimulante. D) Todas son correctas.
3	¿Cuáles son las anomalías congénitas asociadas con la influenza durante el primer trimestre de la gestación?	A) Los defectos del tubo neural. B) La hidrocefalia. C) Ciertas cardiopatías congénitas y algunos trastornos del tubo digestivo. D) Todas ellas.
4	¿Cuál es el único modulador selectivo del receptor de estrógenos aprobado para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica?	A) El tratamiento conservador, es decir, dejar la placenta in situ para que se produzca la reabsorción espontánea. B) La resección local. C) La histerectomía. D) Todas estas opciones se asocian con la misma evolución.
5	¿Cuál es el único modulador selectivo del receptor de estrógenos aprobado para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica?	A) El tamoxifeno. B) El raloxifeno. C) El bazedoxifeno. D) El lasofoxifeno.
6	¿Qué índices permiten cuantificar el flujo circulatorio en la ecografía Doppler tridimensional?	A) El índice de vascularización. B) El índice de flujo. C) El índice vascularización-flujo. D) Todos ellos.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Ocasiona un número importante de cirugías innecesarias.	El rastreo del cáncer de ovario, en mujeres asintomáticas, no reduce la mortalidad o el riesgo de diagnóstico en estadios avanzados; por el contrario, ocasiona un número importante de cirugías innecesarias.	D
2	Todas son correctas.	El riesgo de maduración multifolicular durante el tratamiento de fertilización asistida depende de la dosis inicial de hormona foliculoestimulante, la duración del tratamiento con esta dosis, el índice de aumento de la dosis y su disminución luego de la selección folicular.	D
3	Todas ellas.	En una revisión sistemática y metanálisis reciente, los defectos del tubo neural, la hidrocefalia, ciertas cardiopatías congénitas y algunos trastornos del tubo digestivo fueron algunos de las anomalías congénitas asociadas con la influenza en el primer trimestre de la gestación.	D
4	El tratamiento conservador, es decir, dejar la placenta in situ para que se produzca la reabsorción espontánea.	En las mujeres con placenta percreta, el tratamiento conservador se asocia con índices elevados de complicaciones graves, por ejemplo, hemorragia e infecciones, a largo plazo.	A
5	El raloxifeno.	El raloxifeno es el único modulador selectivo del receptor de estrógenos aprobado para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica.	B
6	Todos ellos.	La ecografía Doppler tridimensional permite el examen y la cuantificación del flujo circulatorio en las estructuras corporales mediante tres índices: el índice de vascularización, el índice de flujo y el índice vascularización-flujo.	D