

Artículos originales

(<http://www.siiisalud.com/main/expinv.htm>)

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 propone escribir sin ataduras a renombrados médicos del mundo.

Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos Originales aseguran documentación de calidad, en temas de importancia estratégica.

A - Bases Moleculares de la Función Excretora de Tipo Hepatobiliar de la Placenta



José J. G. Marín

Columnista Experto

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Catedrático de Universidad, Director del Departamento de Fisiología y Farmacología, Universidad de Salamanca, Salamanca, España

Otro trabajo de su autoría: Marín JJ, Briz O, Serrano MA. A review on the molecular mechanisms involved in the placental barrier for drugs, *Current Drug Delivery* 1:275-289, 2004

Página del autor: www.siiisalud.com/dato/dat041/05208009a.htm



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel.

Artículo amplio: www.siiisalud.com/des/des041/05208009.htm

Abstract

The liver plays an important excretory role when it eliminates from the body potentially toxic compounds that are xenobiotics or produced endogenously, such as bile acids and biliary pigments. This involves both transport and biotransformation processes. During intrauterine life, the immature fetal liver cannot carry out this function. Therefore, the placenta performs a hepatobiliary-like excretory role, transferring cholephilic compounds from the fetus to the mother. The similarity of this function in the placenta and the adult liver is probably accounted for by the presence in both organs of proteins of the OATP family, involved in the uptake of organic anions across the basolateral membrane of several epithelia, and of members of the superfamily of ATP-binding cassette (ABC) proteins, which are involved in the export of substances out of many different cells. Thus, several studies have shown that, in addition to a diffusional component, that may become particularly important for unconjugated bilirubin, the main mechanisms for bile acids and bilirubin transplacental transfer from the fetus to the mother are carrier-mediated transport systems, which have vectorial properties and also play an important role in the placental barrier by preventing or reducing the net flux of noxious substances from the mother to the fetus.

Resumen

El hígado juega un papel determinante en la excreción de sustancias potencialmente tóxicas de origen externo o producidas por el organismo, como ácidos biliares y bilirrubina. Esta función implica tanto procesos de transporte como de biotransformación. Durante la vida intrauterina, el hígado fetal no es aún capaz de realizar esta función, por lo que es la placenta la que asume un papel excretor similar al que desempeña el sistema hepatobiliar en el adulto. La similitud entre ambas funciones se debe a la presencia en ambos órganos de proteínas transportadoras de la familia OATP, que llevan a cabo la captación de aniones orgánicos en varios epitelios, y de miembros de la superfamilia de proteínas ABC («ATP-binding cassette»), capaces de bombear al exterior celular una gran variedad de sustancias. Estudios recientes demostraron que, además de un componente difusional, que es más relevante en el caso de la bilirrubina no conjugada, la vía mayoritaria en la transferencia placentaria de ácidos biliares y bilirrubina está mediada por sistemas de transporte que, en conjunto, presentan características de vectorialidad feto-materna, y que por ello también juegan un papel en la barrera placentaria reduciendo el flujo de sustancias nocivas desde la madre al feto.

La función excretora en el hígado adulto

Una gran variedad de sustancias son eliminadas mayormente en la bilis por el hígado adulto. Por ello se las denomina compuestos colefilicos (con afinidad por la vía biliar). Algunos son xenobióticos mientras que otros son producidos endógenamente, como los ácidos biliares y los pigmentos biliares, entre los que cabe destacar la bilirrubina y la biliverdina. Varios se eliminan directamente sin ser modificados químicamente. Su detoxificación se realiza solamente por mecanismos de transporte que implican fase 0 (captación) y fase III (secreción). Otros compuestos son previamente biotransformados durante su residencia intrahepática mediante procesos de detoxificación de fase I (óxido-reducción) o fase II (conjugaciones con grupos poliatómicos).¹

Aunque algunos compuestos, como la bilirrubina no conjugada, pueden alcanzar el interior de los hepatocitos por difusión,² la vía principal de captación hepática de estos compuestos es la mediada por proteínas transportadoras de membrana.^{3,4}

Los procesos de fase 0 se llevan a cabo principalmente por miembros de la familia de transportadores de membrana para múltiples aniones orgánicos (OATP, de "organic anion transporting

polypeptide"). En el hígado humano existen varias isoformas: OATP-A (o de acuerdo con la nueva nomenclatura para la proteína y el gen: OATP1A2 y *SLC01A2*, respectivamente), OATP-C (OATP1B1 y *SLC01B1*) y OATP-8 (OATP1B3 y *SLC01B3*). De ellas, las dos últimas parecen las más abundantes y podrían estar implicadas en la captación de ácidos biliares, bilirrubina y otros aniones orgánicos colefilicos.⁵

Un sistema hepatocitario de captación más eficaz y más moderno filogenéticamente es el cotransportador de ácidos biliares y sodio (NTCP, de "Na-taurocholate cotransporting polypeptide", *SLC10A1*), una proteína de la misma familia a la que pertenece el cotransportador con sodio que juega un papel determinante en la absorción intestinal de ácidos biliares (IBAT, de "intestinal bile acid transporter", *SLC10A2*) y que también se localiza en colangiocitos y células del túbulo proximal renal,⁶ pero no en la placenta.

Otros transportadores de la familia de genes *SLC22A* transportan aniones orgánicos (OAT, de "organic anion transporters") o cationes orgánicos (OCT, de "organic cation transporters") y colaboran así en la captación de aniones y cationes orgánicos desde la sangre sinusoidal hepática.⁷ La expresión de un miembro de esta familia, el OCT3 (*SLC22A3*) en la placenta humana es muy abundante.⁸

Los procesos hepáticos de fase III son llevados a cabo en gran parte por bombas de la superfamilia de proteínas ABC (de "ATP-binding cassette"), que consumen ATP y tienen una elevada

Participaron en la investigación: Rocío I. R. Macías, Departamento de Fisiología, Universidad de Salamanca; Oscar Briz, Departamentos de Fisiología y Farmacología, Universidad de Salamanca; M. Angeles Serrano, Departamentos de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Salamanca.

capacidad de exportar al exterior celular gran variedad de sustancias.⁹ De entre ellas, son especialmente importantes en la membrana apical del hepatocito la MDR1 ("*multidrug resistance protein*", símbolo del gen *ABCB1*), la bomba exportadora de sales biliares (BSEP, *ABCB11*) y la MRP2 ("*multidrug-resistance associated protein 2*"; *ABCC2*) que secreta a la bilis glucuronidos de bilirrubina y ácidos biliares sulfatados dianiónicos.¹⁰

En adultos sanos, la expresión de MRP1 (*ABCC1*) y MRP3 (*ABCC3*) en la membrana basolateral de los hepatocitos es muy baja pero puede verse aumentada considerablemente en situaciones de colestasis¹¹⁻¹³ y endotoxemia,¹⁴ lo que favorece la expulsión de las células hepáticas de compuestos potencialmente tóxicos. Al no estar plenamente funcional la vía biliar, estos compuestos son eliminados del organismo mayormente por vía renal.¹⁵

Puesto que el hígado fetal no es aún capaz de realizar esta función, es la placenta la que asume un papel excretor similar al que desempeña el sistema hepatobiliar en el adulto, mediado también en la placenta por transportadores OATP y proteínas ABC que, en conjunto, confieren al proceso de transferencia placentaria características de vectorialidad feto-materna. Por ello también juegan un papel protector en la barrera placentaria reduciendo el flujo de sustancias nocivas desde la madre al feto.¹⁶

Transferencia placentaria de ácidos biliares fetales

En humanos adultos sanos, los ácidos biliares mayoritarios son los ácidos biliares primarios, es decir, sintetizados directamente por el hígado a partir de colesterol.¹⁷ Sorprendentemente, aunque durante la vida fetal no existe ni necesidad de ácidos biliares en la luz intestinal, ni de hecho se produce una cantidad apreciable de bilis, los ácidos biliares son sintetizados por el hígado fetal desde etapas muy tempranas de la gestación.¹⁸⁻²⁰ Puesto que el desarrollo de las vías de síntesis precede al de maduración y puesta en marcha de los procesos de secreción biliar, los ácidos biliares son regurgitados desde las células hepáticas hacia la sangre fetal, alcanzando niveles superiores a los que se encuentran en la sangre materna.²¹

Teniendo en cuenta la naturaleza lipídica de los ácidos biliares y la existencia de un gradiente desde el feto a la madre, durante mucho tiempo se aceptó que la transferencia placentaria de estos compuestos, potencialmente tóxicos para el feto, se lleva a cabo por difusión simple. Sin embargo, a pH fisiológico en la sangre o el interior celular, los ácidos biliares se encuentran en forma de aniones con muy escasa capacidad de atravesar las membranas celulares.²² Por otra parte, un sistema de difusión simple debería permitir el paso de compuestos en ambas direcciones, reduciendo la eficacia del proceso excretor. Aunque, de hecho la transferencia de ácidos biliares desde la madre al feto también se produce, como lo demuestra la presencia en el feto, que carece de flora bacteriana, de ácidos biliares secundarios producto de la acción de las bacterias intestinales sobre los ácidos biliares primarios. Sin embargo, esta transferencia es mínima comparada con la que llevan a cabo los sistemas de transportadores de membrana situados en el trofoblasto y que confieren al proceso global características de transferencia vectorial del feto a la madre. Este hecho encierra considerables ventajas funcionales, por ejemplo, que en situaciones de acumulación de ácidos biliares en la sangre materna debida a colestasis, la repercusión en la colanemia fetal es mínima.²³

Las primeras evidencias de la existencia de un proceso de transporte placentario de ácidos biliares mediado por proteínas de membrana se obtuvieron en estudios funcionales utilizando preparaciones de vesículas de membrana plasmática de trofoblasto humano, que fueron separadas por métodos de centrifugación diferencial en poblaciones enriquecidas en membranas basales (cara fetal del trofoblasto) y apicales (cara materna).²⁴

La primera etapa (fase 0) en el mecanismo de destoxificación placentaria de ácidos biliares fetales es la captación desde la sangre fetal a través de la membrana basal. Estos estudios indicaron que este proceso se lleva a cabo según un mecanismo de intercambio aniónico, en el que, probablemente, el bicarbonato que se suministra al feto desde la madre es el responsable de suministrar la energía para el transporte de ácidos

biliares en sentido contrario.²⁵ El sistema presenta distinta eficacia de transporte para las diferentes especies moleculares de ácidos biliares, en función del número y posición de los grupos hidroxilo y de la presencia de aminoácido conjugante,²⁶ lo que podría determinar un paso parcialmente selectivo para los distintos ácidos biliares, que explicaría, en parte, la diferencia de composición de ácidos biliares en las sangres materna y fetal.²¹ Este sistema de transporte no sólo es capaz de transportar ácidos biliares, por lo que podría jugar un papel importante en la eliminación del compartimento fetal de otros aniones orgánicos.²⁷ Las características funcionales de transportadores multispecíficos de aniones orgánicos apuntan a la implicación de varios miembros de la familia de proteínas de membrana OATP, cuyos niveles de expresión en el trofoblasto humano y de rata, que han sido determinados en trabajos recientes,^{5,28} son compatibles, en el caso de algunas isoformas, con un papel en dicha función.

La etapa final en el tránsito a través del trofoblasto (fase III) es la salida de los ácidos biliares hacia la sangre materna a través de la membrana apical del trofoblasto. Este proceso se lleva a cabo según un mecanismo que requiere la hidrólisis de ATP, como se demostró utilizando vesículas de membrana apical de trofoblasto humano²⁹ y de rata.³⁰ Sin embargo, también se describió la existencia en esta membrana de sistemas de transporte capaces de mediar un intercambio iónico³¹ y la difusión facilitada.³² Estos sistemas podrían constituir un mecanismo de seguridad para la salida de ácidos biliares desde el trofoblasto, en casos de déficit funcional del sistema de bombeo o una excesiva acumulación de ácidos biliares en este tejido provenientes del feto.

En relación con la naturaleza de estos sistemas de transporte, los candidatos más probables para otorgarles la responsabilidad del transporte independiente de ATP son los OATP, mientras que distintas proteínas ABC podrían estar implicadas en el sistema de bombeo dependiente del consumo de energía metabólica. En la placenta humana se detectó la presencia de varios miembros de la familia MRP con capacidad de transportar aniones orgánicos colefilicos, concretamente MRP1, MRP2 y MRP3.³³ Sus ortólogos Mrp1, Mrp2 y Mrp3 también se encontraron en la placenta de rata.²⁸ Es interesante reseñar que su expresión aumenta considerablemente tras la exposición de la placenta a niveles elevados de ácidos biliares en la sangre materna,²⁸ lo que probablemente ocurre como respuesta a la activación de receptores nucleares. De forma análoga a lo que ocurre en otros tejidos,³⁴ los ácidos biliares probablemente actúen en la placenta como ligandos para receptores nucleares, como el FXR.

Transferencia placentaria de pigmentos biliares fetales

Desde temprana edad la actividad hemoxygenasa fetal produce biliverdina y CO, en el catabolismo de protoporfirina IX, sobre todo el isómero IXa.^{35,36} La actividad biliverdina reductasa alfa detectable en varios tejidos,³⁷ incluida la placenta,³⁸ convierte este pigmento verde hidrosoluble y poco tóxico en bilirrubina IXa. En el adulto, la bilirrubina no conjugada (BNC), un pigmento amarillo, poco hidrosoluble y potencialmente tóxico, es eficazmente captada por el hígado, convertida en derivados monoglucoronados y diglucuronados más hidrosolubles por la bilirrubina uridina difosfato-glucuronosil transferasa-1A1³⁹ y posteriormente secretados activamente hacia la luz biliar por la MRP2.¹⁰

Las concentraciones de BNC en la sangre fetal son más elevadas que en el adulto sano,^{21,40} lo que se debe a dos hechos aditivos: una elevada producción de bilirrubina fetal y la baja actividad conjugante presente en el hígado fetal.⁴¹ La inmadurez del sistema de excreción hepatobiliar determina que esta vía de eliminación no sea relevante. Sólo se encuentran en bilis fetal cantidades apreciables del isómero IXa de bilirrubina, probablemente porque es bastante más hidrosoluble y no requiere glucuronidación.⁴² Sin embargo, para el isómero mayoritario, es decir BNC IXa, la vía mayoritaria de excreción es la placenta.



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

Hasta hace pocos años se aceptaba la hipótesis de que una de las ventajas evolutivas de la conversión de una sustancia no tóxica, como la biliverdina, en otra potencialmente tóxica, como la BNC, era la facilidad de ésta para difundir a través de las membranas placentarias. Sin embargo, utilizando vesículas de membrana plasmática del polo basal y apical de trofoblasto humano se demostró recientemente que la vía difusional no es la mayoritaria a concentraciones fisiológicas de BNC, sino que existen claras evidencias de la implicación determinante de sistemas de transporte.⁴³

En estudios realizados usando el modelo experimental de placenta de rata perfundida *in situ*, se encontró que la transferencia placentaria de BNC marcada radiactivamente puede ser inhibida por varios aniones orgánicos colefilicos.⁴⁴ Este modelo experimental ha permitido obtener resultados que indican que la BNC no es biotransformada durante su tránsito transplacentario.⁴⁴ Por otra parte, cuando se administra a la madre antipirina intravenosa, una molécula que difunde fácilmente a través de las membranas,⁴⁵ ésta es rápidamente detectable en la sangre fetal, estableciéndose un equilibrio entre ambos compartimentos a un nivel elevado en sangre fetal similar al materno. Por el contrario,

cuando se administra BNC en la circulación materna, la cantidad de este pigmento que atraviesa la placenta en dirección al feto es muy reducida.⁴⁴ Los resultados obtenidos en placenta de rata apoyan un sistema mayormente no difusional para la transferencia placentaria de BNC e indican que los mecanismos implicados tienen características vectoriales en dirección feto-madre. Como apoyo de esta hipótesis se encuentra el hecho de que en ratas gestantes con colestasis e hiperbilirrubinemia, los niveles de BNC en el suero fetal están muy levemente afectados.²³

Los estudios funcionales y de biología molecular revelaron que los sistemas de transporte de BNC en el trofoblasto humano incluyen sistemas independientes de ATP en los procesos de captación desde la sangre fetal,⁴³ en los que podrían estar implicados algunos miembros de la familia OATP, como el OATP-8⁵ y dependientes de ATP en el bombeo desde el trofoblasto hacia la sangre materna,⁴³ probablemente mediados por miembros de la familia MRP, como la MRP2.^{28,33}

José J. G. Marín

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2005

B - Diagnóstico Prenatal no Invasivo Basado en la Amplificación de los Alelos Heredados en el Plasma Materno



Ilona Hromadnikova

Columnista Experta
Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Head of Cell Biology Lab, 2nd Medical Faculty, Charles University, Praga, República Checa

Otro trabajo de su autoría: Hromadnikova I, Houbova B, Hridelova D, Voslarova S, Kofer J, Komrska V, Habart D. Replicate real-time PCR testing of DNA in maternal plasma increases the sensitivity of non-invasive fetal sex determination, *Prenatal Diagnosis* 23 (3):235-238, 2003

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat042/05323006a.htm



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel.
Artículo amplio: www.siicsalud.com/des/des042/05323006.htm

Abstract

We assessed the feasibility of fetal sex, RhD and RhCE genotyping by analysis of DNA extracted from maternal plasma samples by using real-time PCR. We determined fetal sex in 39 pregnancies at risk of X-linked disorders from 10th to 22nd weeks of gestation and correlated with the results of chorionic villus sampling and amniocentesis or checked after the delivery. SRY real-time PCR analysis of maternal plasma was in complete concordance with fetal sex in all 39 tested pregnant women bearing 18 males and 21 females. We analysed 45 Rh D negative pregnant women within 11th and 40th week of pregnancy and correlated the results with serological analysis of cord blood after the delivery. Non-invasive prenatal fetal RhD exon 7, RhD exon 10, RhCE exon 2 (C allele) and RhCE exon 5 (E allele) genotyping analysis of maternal plasma samples was well performed in 45/45 Rh D negative pregnant women delivering 24 Rh D, 17 Rh C and 7 Rh E positive newborns. We suggest that amplification of free fetal DNA in maternal plasma is a promising approach for a valid and rapid fetal sex, RhD and RhCE status determination. We recommend to perform non-invasive fetal RhD and RhCE genotyping in alloimmunised Rh D negative pregnancies to evaluate the risk of haemolytic disease of the newborn and fetal sex determination in pregnancies at risk of X-linked disorders with a follow-up of invasive diagnostic procedures restricted to male fetuses only.

Artículo completo en inglés: www.siicsalud.com/des/des042/05323006i.htm

Los actuales métodos experimentales no invasivos para el diagnóstico prenatal del sexo fetal usan ADN fetal extracelular libre¹⁻² y células fetales³⁻⁵ tomados de la sangre materna. Sin

Participaron en la investigación: Vesela K, Havlovicova M, Doucha J, Benesova B, Vlk R, 2nd Medical Faculty, Charles University, University Hospital Motol; Habart D, Haemophilia Center, Institute of Haematology and Blood Transfusion

Resumen

Evalúamos la factibilidad de la tipificación genética del sexo fetal así como de su condición RhD y RhCE mediante el análisis con PCR en tiempo real del ADN fetal extraído de muestras de plasma materno. Entre las semanas 10 y 22 de gestación determinamos el sexo fetal en 39 embarazos cuyos fetos estaban en riesgo de padecer trastornos ligados al cromosoma X; correlacionamos nuestros hallazgos con los resultados obtenidos mediante el análisis de muestras de las vellosidades coriónicas y con los de la amniocentesis, o bien verificamos los datos luego del parto. El análisis en plasma materno del gen SRY mediante PCR en tiempo real estuvo en completa concordancia con el sexo fetal determinado en las 39 mujeres, cuyos embarazos correspondían a 18 varones y 21 niñas. Analizamos 45 mujeres embarazadas negativas para RhD entre las semanas 11 y 40 de gestación y correlacionamos los resultados con el análisis serológico del cordón umbilical luego del parto. La tipificación genética del exón 7 del RhD, del exón 10 del RhD, del exón 2 del RhCE (alelo C) y del exón 5 del RhCE (alelo E) fetales mediante el análisis no invasivo de muestras de plasma materno se llevó a cabo correctamente en 45/45 mujeres embarazadas negativas para RhD, que posteriormente dieron a luz 24 recién nacidos RhD positivos, 17 RhC positivos y 7 neonatos RhE positivos. Sugerimos que la amplificación del ADN fetal libre en el plasma materno es un enfoque promisorio para la determinación válida y rápida del sexo fetal así como de su condición RhD y RhCE. Recomendamos realizar tipificación genética no invasiva del RhD y RhCE fetal en las embarazadas negativas para RhD aloimmunizadas para estimar su riesgo de enfermedad hemolítica del recién nacido y determinación del sexo fetal en los embarazos con riesgo de presentar trastornos ligados al cromosoma X; en estos últimos casos, sugerimos que la práctica de procedimientos diagnósticos invasivos quede restringida exclusivamente a los fetos masculinos.

embargo, la infrecuencia con que se encuentran células fetales circulantes en sangre materna así como los requerimientos técnicos necesarios para el enriquecimiento de la sangre materna con el objeto de obtener células fetales, limitan el uso rutinario de esta práctica. Por otra parte, el ADN libre extracelular del feto en el suero o el plasma de la mujer embarazada, parece ser una promisoriosa alternativa, no invasiva,

al menos para la determinación del sexo y de la categoría RhD (dímero D del factor Rh) del feto.⁶⁻⁹

En este estudio prospectivo determinamos el sexo del feto en embarazadas cuyos hijos eran susceptibles de presentar trastornos ligados al cromosoma X y la condición RhD y RhCE (dímeros C y E del factor Rh) en las embarazadas negativas para el factor RhD, cuyos hijos estaban en riesgo de sufrir enfermedad hemolítica del recién nacido mediante el análisis del ADN en el plasma materno con reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real.

Material y métodos

Para este estudio se convocó a 39 mujeres que se hallaban entre las semanas 10 y 22 de gestación cuya descendencia era susceptible de presentar trastornos ligados al cromosoma X (29 hemofilias A, 2 hemofilias B, 1 agammaglobulinemia, 1 displasia ectodérmica hipohidrótica, 1 neurofibromatosis, 1 agenesia testicular, 2 distrofias musculares de Duchenne, 1 hidrocefalia y 1 síndrome de Barth). En todos los casos, se obtuvo sangre materna con anterioridad al procedimiento invasivo de diagnóstico prenatal, cuando éste estaba indicado.

También fueron convocadas para el estudio 45 embarazadas Rh negativas que se encontraban entre las semanas 11 y 40 de gestación, incluyendo aquellas aloimmunizadas (1 anti-D, 3 anti-D+C, 1 anti-Kell) cuyos hijos tenían riesgo de sufrir enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN).

En todos los casos del estudio, se obtuvo la aprobación del Comité de Ética Local y el consentimiento informado de todas las participantes.

Extracción del ADN de las muestras de plasma

En tubos con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) se colocaron 10 ml de sangre periférica tomados de las embarazadas y se procesaron por no más de 24 horas. Las muestras de sangre fueron centrifugadas por 10 minutos, primero a 1 200 g (protocolo 1)^{8,10} y a 3 000 g (protocolo 2);⁷ las muestras de plasma fueron centrifugadas nuevamente y se recogieron los sobrenadantes para almacenarlos a -80° hasta su procesamiento ulterior. El ADN se extrajo de 400 µl de plasma utilizando un equipo QIAmp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Hilden, Alemania), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Para minimizar el riesgo de contaminación, el ADN fue aislado en flujo aéreo laminar y se utilizaron filtros resistentes a los aerosoles. El ADN fue eluido en 50 µl de solución amortiguadora AE y se utilizaron 5.0 µl como plantilla para el RhD y 2.5 µl de ADN para la beta-globina en la reacción de PCR.

Análisis mediante PCR en tiempo real

El análisis PCR en tiempo real se realizó mediante el sistema de detección de secuencias ABI PRISM 7700 (Applied Biosystem, Branchburg, Nueva Jersey, EE.UU.).

Las secuencias de iniciador y de la sonda se muestran en la tabla 1.^{7,10-14} La beta-globina (GLO) sirvió como control para confirmar la presencia y la calidad del ADN en cada muestra.^{7,10} En todas las muestras analizadas se detectó una amplificación del gen control de la beta-globina.

Las reacciones de amplificación TaqMan se llevaron a cabo con un volumen de reacción de 25 µl por medio del sistema TaqMan

Tabla 1. Cebadores y sondas TaqMan para los genes RHD, RHCE, SRY y β-globina; PCR en tiempo real.

Gen	Secuencias Iniciador	Secuencias Sonda	Referencias
RHD Exón 10	5'- CCT CTC ACT GTT GCC TGC ATT - 3' 5'- AGT GCC TGC GCG AAC ATT - 3'	5'- (FAM) TAC GTG AGA AAC GCT CAT GAC AGC AAA GTC T (TAMRA) - 3'	Lo et al. 1998
RHD Exón 7	5'- CTC CAT CAT GGG CTA CAA - 3' 5'- CCG GCT CCG ACG GTA TC - 3'	5'- (FAM) AGC AGC ACA ATG TAG ATG ATC TCT CCA (TAMRA) - 3'	Legler et al. 2002
RHCE Alelo C Exón 2	5'- CAT TGC TAT AGC TTA AGG ACT CA- 3' 5'- ATG ATT GTA CCA CTG GGA AG - 3'	5'- (FAM) CAA CAC CAA ACC AGG GCC ACC (TAMRA) - 3'	Legler et al. 2002
RHCE Alelo E Exón 5	5'- TGG CCA AGT GTC AAC TCT C - 3' 5'- TCA CCA TGC TGA TCT TCC T - 3'	5'- (FAM) AAG AAT GCC ATG TTC AAC ACC TAC TA TG (TAMRA) - 3'	Legler et al. 2002
SRY	5'- TGG CGA TTA AGT CAA ATT CGC - 3' 5'- CCC CCT AGT ACC CTG ACA ATG TAT T - 3'	5'- (FAM) AGC AGT AGA GCA GTC AGG GAG GCA GA (TAMRA) - 3'	Lo et al. 1998 Hromadnikova et al. 2003
GLO	5'- GTG CAC CTG ACT CCT GAG GAG A - 3' 5'- CCT TGA TAC CAA CCT GCC CAG - 3'	5'- (FAM) AAG GTG AAC GTG GAT GAA GTT GGT GG (TAMRA) - 3'	Lo et al. 1998 Hromadnikova et al. 2003

Universal PCR Master Mix (Applied Biosystems, Branchburg, Nueva Jersey, EE.UU.) Se optimizaron los iniciadores y las sondas para determinar sus concentraciones mínimas requeridas para proporcionar el máximo de actividad Rn. La sonda para el exón 10 del RHD fue utilizada en concentraciones de 100 nM y las sondas para el gen SRY, el exón 7 del RHD, el RHCE y la beta-globina en concentraciones de 200 nM. Los iniciadores de PCR fueron utilizados en una concentración final de 200 nM y 300 nM. Las amplificaciones del ADN fueron realizadas en 8 bandas de reacción óptica (Applied Biosystems, Branchburg, Nueva Jersey, EE.UU.). Las condiciones para PCR TaqMan fueron aplicadas de acuerdo con los lineamientos de TaqMan, empleando 50 ciclos de 95°C por 15 seg y 60°C por 1 min con incubación previa de 2 min a 50°C, lo cual se requiere para la óptima actividad AmpErase UNG, y una incubación previa de 10 min a 95°C, requerida para la activación de la ADN polimerasa AmpliTaq Gold. Cada muestra se analizó en por lo menos 5 dispositivos para la replicación de la copia. El espécimen de un paciente fue considerado positivo si una o más muestras individuales en replicación eran positivas (ciclo umbral < 40).

Resultados

Determinación del sexo fetal mediante el análisis del plasma materno

La determinación del SRY en plasma materno mediante PCR en tiempo real estuvo en completa concordancia con respecto al sexo fetal en las 39 mujeres cuyos hijos presentaban riesgo de sufrir trastornos ligados al cromosoma X; fueron 18 masculinos y 21 femeninos.

En todos los embarazos con riesgo de padecer hemofilia ligada a X se indicó un procedimiento diagnóstico prenatal invasivo. Los resultados de los análisis no invasivos se correlacionaron con los resultados obtenidos por biopsia de muestras de vellosidades coriónicas o por amniocentesis.

En otros casos de embarazo con riesgo de presentar trastornos ligados a X –los pacientes n° 699, 935 y 1030– no existió la indicación de diagnóstico prenatal invasivo dado que el examen no invasivo repetido del plasma materno reveló que se trataba de embarazos de feto femenino, lo cual fue confirmado posteriormente por ecografía (tabla 2, pág. 8).

Tipificación de RHD, RHC y RHE mediante el análisis del plasma materno

La genotipificación prenatal no invasiva de los exones 7 y 10 del RHD fetal en plasma materno estuvo en completa concordancia con el análisis del cordón umbilical en las 45 embarazadas negativas para el RhD, que posteriormente dieron a luz 24 recién nacidos positivos para Rh D y 21 negativos para Rh D. La genotipificación prenatal no invasiva del exón 2 del RHC fetal fue bien ejecutada en la totalidad de las 41 embarazadas Rh c homocigotas, que dieron a luz 17 neonatos RhC positivos y 24 RhC negativos. Similarmente, la

Tabla 2. Determinación del sexo fetal en embarazos con riesgo de trastornos ligados a X.

Nº.	NUP	Semana de gestación	Cariotipo (MVC,AMC, D- luego del Parto)	Amplificación SRY (plasma materno)	Riesgo de trastornos ligados a X
1	316	12	46,XX; CVS	-	Hemofilia A
2	336	11	46,XX; CVS	-	Hemofilia A
3	348	12	46,XX; CVS	-	Hemofilia A
4	358	12	46,XX; CVS	-	Hemofilia A
5	366	12	46,XX; CVS	-	Hemofilia A
6	370	12	46,XY; CVS	+	Hemofilia A
7	404	13	46,XY; CVS	+	Hemofilia B
8	419	13	46,XX; CVS	-	Hemofilia A
9	454	10	46,XY; CVS	+	Hemofilia A
10	455	10	46,XY; CVS	+	Hemofilia A
11	459	13	46,XY; CVS	+	Hemofilia A
12	478	13	46,XY; CVS	+	Hemofilia A
13	483	14	46,XY; CVS	+	Hemofilia A
14	588	10	46,XX; CVS	-	Hemofilia B
15	603	12	46,XY; CVS	+	Hemofilia A
16	648	12	46,XX; CVS	-	Hemofilia A
17	657	10	46,XX; CVS	-	Hemofilia A
18	680	16	46,XX; AMC	-	Hemofilia A
19	727	12	46,XY; CVS	+	Hemofilia A
20	737	13	46,XY; CVS	+	Hemofilia A
21	801	11	46,XX; CVS	-	Hemofilia A
22	861	13	46,XX; CVS	-	Hemofilia A
23	866	12	46,XY; CVS	+	Hemofilia A
24	885	12	46,XX; CVS	-	Hemofilia A
25	925	12	46,XX; CVS	-	Hemofilia A
26	948	10	46,XY; CVS;	+	Hemofilia A
27	1123	13	46,XY; CVS	+	Hemofilia A
28	1036	13	46,XX; CVS	-	Hemofilia A
29	1043	12	46,XY; CVS	+	Hemofilia A
30	1052	12	46,XY; CVS	+	Hemofilia A
31	1182	12	46,XX; CVS	-	Hemofilia A
32	560	18	46,XX; AMC para tamizaje positivo	-	Agammaglobulinemia
33	699	11	46,XX; D	-	Displasia ectodérmica hipohidrótica
34	712	19	46,XY; AMC	+	Neurofibromatosis
35	757	20	46,XY; D	+	Agnesis testicular
36	935	12	46,XX; D	-	Distrofia muscular de Duchenne
37	1030	18, 22	46,XX; D	-	Hidrocefalia
38	1079	11	46,XY; CVS+AMC	+	Distrofia muscular de Duchenne
39	1114	12	46,XX; AMC para tamizaje positivo	-	Síndrome de Barth

Lista de abreviaturas

EHRN: Enfermedad hemolítica del recién nacido; Ct: Ciclo umbral; GLO: β -globina; NUP: Número Único de Paciente; MVC: Muestra de Vellosoidad Coriónica; AMC: Amniocentesis; SRY: *Sex-determining region of the Y*: región determinante del sexo en el cromosoma Y.

genotipificación prenatal no invasiva del RHE fue realizada correctamente en las 45 embarazadas homocigotas Rh e que dieron a luz 7 recién nacidos Rh E positivos y 38 Rh E negativos.

Discusión

Los resultados obtenidos en nuestro estudio realizado sobre un número comparable de pacientes apoyan los resultados de otros estudios.^{7-9,12,15-21} Por lo tanto, concluimos que la amplificación del ADN fetal libre en plasma materno es un enfoque promisorio para una determinación válida y rápida del sexo fetal, así como de su condición RHD y RHCE. Sugerimos que mediante el análisis con PCR en tiempo real de por lo menos 5 copias de cada muestra de ADN, se podría incrementar considerablemente la sensibilidad para detectar el ADN fetal presente en el plasma materno.

De este modo, los procedimientos invasivos de diagnóstico prenatal en mujeres portadores de trastornos genéticos ligados a X podrían quedar restringidos a los embarazos de fetos masculinos.

La identificación de un feto D-negativo en los embarazos Rh D negativos excluye el riesgo de la enfermedad hemolítica del recién nacido causada por los aloanticuerpos anti-D; estos anticuerpos podrían estar presentes en la circulación materna desde embarazos previos, por diversas razones. Sin embargo, con el fin de evitar resultados falsos negativos, el análisis para la genotipificación del RhD fetal mediante el uso de muestras de plasma materno debería incluir la amplificación de por lo menos dos productos específicos para Rh D. Sugerimos la evaluación de uno de los nucleótidos específicos del RhD, presente en el exón 7 del RHD, y por lo menos una segunda región; exón 4, intrón 4²¹ o exón 10 del gen RHD. La genotipificación del RHD basada únicamente en las secuencias específicas 3'UTR del exón 10 del RHD no se consideró un procedimiento seguro.²²

En las embarazadas aloinmunizadas con riesgo de EHRN debido a la presencia de aloanticuerpos anti-D+C y anti-D+C+E recomendamos realizar simultáneamente la genotipificación fetal de RHD, RHC y RHE.

En tanto, se necesitan estudios mayores y confirmatorios, estos datos presentan una argumentación convincente en cuanto a que este tipo de análisis deberían ser incorporadas a nuestro algoritmo de diagnóstico clínico para el seguimiento de los embarazos cuyos fetos tienen riesgo de sufrir trastornos ligados al cromosoma X o la enfermedad hemolítica del recién nacido.

Iлона Hromadnikova

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2005

C - Actitud de los Pacientes Respecto del Tratamiento de Fertilidad



Lone Schmidt

Columnista Experta

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Associate Professor, MD, PhD, The University of Copenhagen, Institute of Public Health Department of Social Medicine, Panum Institute, Copenhagen, Dinamarca

Otro trabajo de su autoría: Pinborg A, Loft A, Schmidt L, Langhoff-Roos J, Nyboe Andersen A. Maternal risks and perinatal outcome in a Danish national cohort of 1005 twin pregnancies: the role of in vitro fertilization, *Acta Obstet Gynaecol Scand* 83:75-84, 2004.

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat043/05506016a.htm



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel.

Artículo amplio: www.siicsalud.com/des/des043/05506016.htm

Abstract

The aims were to examine expectations about services in fertility clinics and to identify predictors of satisfaction with fertility treatment. A prospective, epidemiological cohort study among 2.250 infertile people about to begin fertility treatment in Denmark. Data were based on self-administered questionnaires. Base-line data (T1) about expectations were collected immediately before beginning the first treatment cycle and follow-up data about evaluation of treatment were collected 12 months later (T2). Response rates were 80.0% (T1) and 87.7% (T2). The vast majority of participants considered a high level of medical information and patient-centred care as important. Among women 10.0-20.8% and among men 4.1-8.9% felt that professional psychosocial services were important and/or had the intention to use these services. At the follow-up participants were satisfied with both the medical and patient-centred services. Satisfaction was positively associated with a treatment-related pregnancy/delivery and the report of marital benefits resulting from the infertility experience. Only a minority of the participants perceived professional psychosocial services as important, but these services should be available for patients whose infertility causes them much strain. Satisfaction with the patient-centred care seemed higher than in earlier studies from other countries.

Artículo completo en inglés: www.siicsalud.com/des/des043/05506016i.htm

Introducción

El empleo de tecnología de reproducción asistida (TRA) está en aumento en todo el mundo. En los países europeos la utilización de TRA en 1999 se modificó de 3.6 a 7.3 ciclos de tratamiento por 1 000 mujeres en el grupo etario de 15 a 49 años. Además, 1.4% a 3.6% de los niños nacidos en los distintos países europeos fueron concebidos luego de un tratamiento de TRA.¹

Pocos estudios investigaron la clase de servicios médicos y psicosociales que las pacientes infértiles esperan de las clínicas de fertilidad y su evaluación respecto de estos servicios. Glover y col.² encontraron, entre 29 hombres que asistieron a una clínica de infertilidad masculina, que la razón más importante para la búsqueda de tratamiento fue aumentar las posibilidades de concebir de su pareja. Los estudios de evaluación demostraron que tanto los hombres como las mujeres estuvieron en general satisfechos con el aspecto médico del tratamiento.³⁻⁷ Sin embargo, estudios en mujeres previamente estériles demostraron que 44% a 85% manifestaron estar insatisfechas con el apoyo que se les brindó^{6,8} o con los aspectos emocionales del tratamiento.⁹

Existe la necesidad de explorar las expectativas de las pacientes antes del tratamiento, su evaluación y los factores que predicen las expectativas y la satisfacción. Aun más, es necesario incluir tanto a los hombres como a las mujeres en dichos estudios.

En este estudio de cohorte longitudinal, examinamos las razones de los pacientes para la búsqueda de tratamiento y sus expectativas acerca de la atención médica y psicosocial así como de los servicios psicosociales profesionales, antes de comenzar un nuevo curso terapéutico. Además, analizamos la evaluación de los participantes respecto de la atención médica y la atención centrada en el paciente (psicosocial). El cuidado centrado en el paciente es la asistencia psicosocial de rutina brindada por todos los miembros del personal (por ej. actitud de apoyo) mientras que los servicios psicosociales profesionales son aquellos provistos por los especialistas calificados en salud mental (por ej. trabajadores

Resumen

Los objetivos de este estudio fueron analizar las expectativas acerca de los servicios en las clínicas de fertilidad e identificar los predictores de satisfacción con el tratamiento. Estudio de cohorte prospectivo, epidemiológico en 2 250 pacientes infértiles antes de comenzar tratamiento por infertilidad en Dinamarca. Los datos se basaron en cuestionarios autoadministrados. La información basal (T1) acerca de las expectativas fue recolectada inmediatamente antes de comenzar el primer ciclo de tratamiento y los datos del seguimiento respecto de la evaluación del tratamiento fueron obtenidos 12 meses después (T2). Las tasas de respuesta fueron 80.0% (T1) y 87.7% (T2). La gran mayoría de los participantes consideraron de importancia el alto nivel de información médica y la atención centrada en el paciente. Entre el 10.0% y el 20.8% de las mujeres y entre el 4.1% al 8.9% de los hombres expresaron que los servicios psicosociales profesionales eran importantes o tuvieron la intención de utilizarlos. En el seguimiento, los participantes estuvieron satisfechos tanto con los servicios médicos como con los centrados en el paciente. La satisfacción estuvo positivamente asociada con el embarazo y el parto logrados con el tratamiento y con el informe de los beneficios maritales que fueron el resultado de la experiencia de infertilidad. Sólo una minoría de los participantes percibió los servicios psicosociales profesionales como importantes, pero éstos deberían estar disponibles para aquellos pacientes a los que la infertilidad les provoque una gran tensión. La satisfacción con la atención centrada en el paciente pareció ser mayor que en los estudios previos de otros países.

sociales, consejeros).¹⁰ Este informe está basado en otros estudios anteriormente publicados.^{11,12}

Materiales y métodos

Los datos de este estudio epidemiológico constituyen una parte del Programa de Investigación de Infertilidad Psicosocial Multicéntrico de Copenhague (COMPI) que consiste en una evaluación prospectiva del proceso de tratamiento y de los aspectos psicosociales de la infertilidad en pacientes infértiles de Dinamarca. Para los detalles acerca de material y métodos véanse referencias 11 y 12.

El estudio fue avalado por el Comité Ético Científico de las Municipalidades de Copenhague y Frederiksberg, los que no presentaron objeciones. La Agencia Danesa de Protección de Datos ha beneficiado el estudio.

Características del estudio

En Dinamarca, alrededor del 6% de los niños son el resultado de algún tipo de TRA. Aproximadamente la mitad de todos los ciclos de tratamiento son conducidos en clínicas públicas de fertilidad donde el costo (excluida la medicación) es cubierto por el Servicio Nacional de Salud. En las clínicas privadas el tratamiento es pago. El asesoramiento psicológico en relación con la terapia de TRA no es obligatorio, menos del 3% de los pacientes de las clínicas públicas son referidos a asistencia psicológica o a grupos de apoyo no profesionales.

Recolección de datos

Los datos basales fueron obtenidos desde enero de 2000 a agosto de 2001, consecutivamente, de parejas infértiles de habla danesa que comenzaron un nuevo período de tratamiento en una de las cuatro clínicas públicas (Braedstrup, Herlev, Odense, Rigshospitalet) y en una clínica de fertilidad privada. En total, 2 812 personas (1 406 parejas) recibieron un cuestionario y 2 250 (80.0%; 1 169 mujeres y 1 081 hombres) participaron luego de haberseles enviado dos cartas recordatorias. Los datos de los 12 meses de seguimiento

Participó en la investigación: Bjorn E. Holstein.

(T2) fueron recolectados entre todos los participantes que habían completado el cuestionario COMPI basal, excepto por 38 de ellos cuyas identidades no fueron registradas al comienzo. En total, 2 206 participantes recibieron el cuestionario T2 y 1 934 (87.7%; 1 025 mujeres y 909 hombres) lo respondieron.

Variables

Razones para la búsqueda de tratamiento: El cuestionario incluyó 22 ítem acerca de las razones de la búsqueda de tratamiento y de las expectativas e intenciones de utilizar los servicios. Los ítem fueron seleccionados al ser identificados como importantes en estudios previos de entrevistas cualitativas en parejas infértiles danesas.^{13,14}

Estrés por el trastorno de la fertilidad: El impacto psicosocial de la infertilidad fue evaluado utilizando 16 ítem concernientes a los beneficios y tensiones relacionados con la infertilidad que se produjeron en el ámbito personal, marital y social. Siete de esos ítem fueron tomados del *Fertility Problem Stress Inventory*.¹⁵ Los nueve ítem restantes fueron desarrollados a partir del estudio de entrevista cualitativa de Schmidt.¹³ Se efectuó un análisis de factores sobre las 16 variables. La subescala del beneficio marital midió el grado en que la infertilidad fortaleció el matrimonio. La subescala de estrés marital evaluó el grado de tensión en las relaciones maritales y sexuales producido por la infertilidad. La subescala de estrés social evaluó las dificultades que la infertilidad produjo en las relaciones sociales con la familia, amigos y compañeros de trabajo. Mediante la subescala de estrés personal se estudiaron las alteraciones que la infertilidad provocó en la vida de la persona y en su salud mental y física.

Evaluación del tratamiento: El cuestionario incluyó 13 ítem relacionados con la atención recibida en la clínica de fertilidad. Once de estos ítem fueron adaptados de un estudio europeo que analizó las prioridades de las pacientes y su evaluación acerca de los médicos generalistas.^{16,17} Modificamos los ítem para hacerlos específicos para infertilidad. Los dos últimos fueron agregados porque se identificaron como importantes en el estudio de Schmidt.¹³

Análisis de los datos

Las categorías de importancia respecto de los diferentes servicios fueron divididas (por ej. importantes *versus* menos importantes y no importantes). Los ítem relacionados con la evaluación del tratamiento fueron analizados por factor y se determinaron dos: satisfacción con la atención médica –siete ítem acerca de los procedimientos y exámenes médicos, la información médica suministrada y las explicaciones respecto de las fallas en el tratamiento– y satisfacción con la atención centrada en el paciente (psicosocial) –seis ítem que analizaron el interés del personal en el paciente y su respuesta a las emociones relacionadas con el problema de infertilidad.

Resultados

Iniciales (T1)

Razones para la búsqueda de tratamiento: Aproximadamente todos los pacientes afirmaron que obtener un embarazo era importante y cerca del 77% sostuvo que tener un hijo era importante. Alrededor de la mitad de la muestra estaba buscando un tratamiento para encontrar una causa de su infertilidad o para tener la sensación de que lo habían intentado todo.

Expectativas respecto de la atención médica: Casi todos los participantes consideraron importante recibir información acerca de los resultados de las pruebas y de las opciones potenciales de tratamiento. El 82.0% de las mujeres y el 75.7% de los hombres argumentaron sobre la importancia de recibir información escrita acerca de la terapéutica. Aproximadamente un cuarto de los participantes destacó la importancia de ser provistos de información acerca de la adopción al comenzar un nuevo período de tratamiento.

Expectativas respecto del cuidado centrado en el paciente: Significativamente más mujeres consideraron importantes los diferentes aspectos de la atención centrada en el paciente (mujeres, 54.0% a 84.5%; hombres, 44.9% a 62.0%, $p < 0.001$). Tanto los hombres como las mujeres argumentaron que el interés del personal en el bienestar del paciente (por ej. demostrar interés y comprensión) era más importante que la provisión de información psicosocial escrita o de información para el contacto con

asociaciones de parejas sin hijos.

Expectativas acerca de los servicios psicosociales profesionales: El 10.7% al 20.8% de las mujeres y el 5.4% al 8.6% de los hombres consideraron diferentes servicios psicosociales como importantes (un curso acerca de no tener descendencia, grupos de apoyo dirigidos por profesionales, psicólogos, sexólogos).

Predictores de las expectativas: El estrés personal y marital estuvo asociado con categorías de mayor importancia para la atención centrada en el paciente tanto para los hombres como para las mujeres. Un nivel más alto de estrés marital para los hombres predijo categorías de mayor importancia para las discusiones acerca de la adopción con el personal médico. El no tener un hijo en varios casos estuvo asociado con clasificar la atención médica y el cuidado centrado en el paciente como importantes. La intención de utilizar los servicios psicosociales se asoció a un mayor estrés relacionado con el problema de infertilidad.

Seguimiento de 12 meses (T2)

Evaluación de la atención médica: Los valores promedio para los seis ítem que midieron la satisfacción con la atención médica estuvieron entre 3.45 y 4.34 (rango 1-5, 5 = excelente). Las desviaciones estándar fueron relativamente bajas, lo que indica que la mayoría de los pacientes respondieron 4 o 5.

Evaluación de la atención centrada en el paciente: Los valores promedio para los siete ítem que evaluaron la satisfacción con el cuidado centrado en el paciente fueron todos mayores de 3.40. Hubo sólo un ítem en el que la diferencia de sexos fue significativa: las mujeres se mostraron más satisfechas que los hombres en el ítem "ser examinada".

Predictores de la satisfacción con la atención: El embarazo y el parto relacionados con el tratamiento de TRA se asociaron significativamente con categorías de satisfacción más altas para la atención médica y el cuidado centrado en el paciente. Entre las mujeres, un mayor nivel de estrés marital basal se asoció con menor satisfacción con la atención. Las mujeres cuyas parejas fueron estériles estuvieron significativamente menos satisfechas con la atención médica que aquellas cuyas parejas no lo eran.

Discusión

Los participantes esperaban al inicio del tratamiento que el personal médico consignase tanto los aspectos médicos como los psicosociales de la terapia. Unos pocos pacientes estuvieron interesados en los servicios psicosociales profesionales.

Los pacientes definieron las categorías de importancia antes de someterse al tratamiento y es posible que sólo valoraran la importancia de estos servicios luego de haber realizado la terapia.

Se observó alta satisfacción con la atención médica y el cuidado centrado en el paciente. Es llamativo que hayamos identificado categorías altas de satisfacción en clínicas de fertilidad que no prestaban asesoramiento psicológico, psicoterapia u otros servicios psicosociales profesionales. Este hallazgo sugiere que es posible satisfacer las necesidades psicosociales y emocionales de los pacientes prescindiendo de los servicios formales especializados.

Sin embargo, cabe recordar que estos resultados sólo incluyen los primeros 12 meses de tratamiento. Es probable que los pacientes que necesitan realizarlo por un período más prolongado requieran servicios psicosociales en mayor medida.

Al parecer encontramos categorías más altas de satisfacción con el cuidado centrado en el paciente en comparación con otros estudios.^{6,8,9} Investigamos los pacientes infértiles durante el período 2000-2001 en que la TRA se volvió más habitual. A medida que el personal de la clínica se vuelva más experimentado en los aspectos médicos de la TRA es posible que el esfuerzo y el tiempo puedan ser dedicados a otros aspectos del tratamiento como la optimización del área psicosocial de la atención. Además, durante los años recientes ha habido mayor conciencia del cuidado centrado en el paciente en el sistema de salud en general.

Los aspectos más favorables del estudio COMPI son el gran número de participantes, las altas tasas de respuesta y los cuestionarios validados a través de cuidadosos estudios piloto.

Lone Schmidt