

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA DE MEDICINA Y CIRUGÍA



Título:

“Análisis del abordaje de la paciente con sospecha de cáncer de ovario para la generación de recomendaciones implementables en el primer nivel de atención en el sistema de salud costarricense”

Nombre de la sustentante:

Ashley Watt Solano

Tutor:

Dr. Franklin Escobar Zárate

Año 2024

Modalidad de tesis para optar por el grado de Licenciatura en Medicina y Cirugía

I. Resumen

El cáncer de ovario es el cáncer más letal dentro de las patologías ginecológicas, por lo que un buen abordaje desde el primer nivel de atención colaboraría en el aumento de la sobrevivencia de estas pacientes. Los cambios en la sociedad se ven relacionados con el aumento de la incidencia de este tipo de cáncer, ya que los hábitos actuales de la población son factores de riesgo, como lo son la edad posmenopáusicas, los antecedentes familiares de cáncer, la obesidad y la nuliparidad. El cáncer de ovario en etapas tempranas es mayormente asintomático, lo que hace que se diagnostique hasta las etapas avanzadas, y por eso tiene una alta mortalidad. En el sistema de salud costarricense se tiene un problema con el tiempo de atención de las pacientes, donde lo que se recomienda es que en menos de dos meses la paciente ya cuente con tratamiento; este es un gran problema por mejorar desde el abordaje en el primer nivel de atención. Aca

Objetivo General: Analizar el abordaje de la paciente con sospecha de cáncer de ovario para la generación de recomendaciones implementables en el primer nivel de atención en el sistema de salud costarricense.

Metodología: La respectiva investigación es de tipo cualitativa, descriptiva y retrospectiva de investigación aplicada, porque se toma en cuenta la opinión de expertos en el tema, y transversal, dado que se quiere responder a un problema en esta investigación, ya que se realiza una revisión bibliográfica sobre lineamientos para alcanzar puntos de mejora en el manejo de las pacientes con sospecha de cáncer de ovario, en el sistema costarricense de salud.

Resultados y conclusiones generales: El cáncer de ovario, a pesar de no estar en los primeros de la lista en incidencia del país, sí se encuentra en los cánceres más letales, pues usualmente es asintomático, y hace que su diagnóstico se dé en etapas avanzadas, lo que reduce drásticamente la sobrevivencia de las pacientes a cinco años. La evidente falta de actualizaciones sobre la patología y guías para los sistemas de Salud de Costa Rica pone al cáncer de ovario como un problema de salud pública. Según los resultados obtenidos, los médicos generales se ven en la mayoría del tiempo afectados por la falta de sospecha de la enfermedad, lo que dificulta que sea

diagnosticada. La educación, promoción y prevención sobre el cáncer de ovario en los centros de salud se estudian tomando de apoyo al PIAC (Plan Institucional para la Atención del Cáncer), tanto para los médicos generales como para la población en general, con el uso de múltiples biomarcadores en conjunto con CA125 para una mayor sensibilidad, más la creación de un protocolo para estandarizar el manejo de estas pacientes y optimizar tiempo y recursos.

II. Agradecimientos

En este largo camino de realizar esta investigación quiero agradecer principalmente a Dios, ya que sin Él nada es posible, siempre ha sido un pilar muy importante en mi vida y hace que quiera mejorar como persona cada día. También agradecer a cada una de las personas que me dieron su apoyo, tiempo, comprensión, motivación en los momentos que sentí que no podía más y quise desistir; les agradezco de corazón porque de no ser por ustedes no hubiera concluido esta investigación.

Menciono a mis padres, primeramente, pues estoy y he llegado hasta aquí por el amor tan grande que me han dado. Agradezco a mi tutor, el Dr. Franklin Escobar, por tenerme tanta paciencia y por su orientación en esta investigación. También agradezco a la Dra. .Sharon Segura, por siempre estar como su orientación y apoyo cuando me he sentido perdida, que fueron muchas veces.

III. Dedicatoria

Este trabajo de investigación se lo dedico a mis padres Eustace Watt y Gloria Solano, quienes siempre me han apoyado en todo para poder alcanzar todas mis metas, y han sido un pilar sumamente importante en mi vida; son un gran ejemplo por seguir, tienen mi total admiración. También se lo dedico a mi familia, a mis amistades que siempre han creído en mí y han estado en mis momentos más difíciles; a mis profesores por transmitirme el conocimiento necesario para llegar hasta aquí; y a mi Michi, que se ha desvelado y acompañado en esta larga travesía sin queja alguna.

IV. Tabla de contenidos

I. Resumen	ii
II. Agradecimientos	iv
III. Dedicatoria	v
IV. Tabla de contenidos	vi
V. Lista de tablas	xii
VI. Lista de figuras	xiii
CAPÍTULO I- MARCO CONTEXTUAL	1
1.1 Introducción	2
1.2 Planteamiento del Problema	3
1.3 Justificación del problema	4
1.4 Objetivos	7
1.4.1 Objetivo general	7
1.4.2 Objetivos específicos	7
1.5 Antecedentes	8

1.5.1 Antecedentes internacionales	8
1.5.2 Antecedentes nacionales	13
1.5.3 Antecedentes locales	18
CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO	19
2.1 Definición del cáncer de ovario	20
2.2 Anatomía	22
2.3 Mortalidad	24
2.4 Incidencia	26
2.5 Epidemiología	27
2.6 Factores de riesgo	29
2.7 Manifestaciones Clínicas	34
2.8 Diagnóstico	37
2.8.1 Índice de Riesgo de Malignidad	38
2.8.2 Estudio IOTA	39
2.8.3 Pruebas de laboratorio	41
2.8.4 Biomarcadores tumorales	41

2.8.4.1 Modificaciones de los valores de corte de CA125	43
2.8.4.2 La proteómica	43
2.8.4.4 Biomarcador Ova1.....	45
2.8.4.5 Calculadora ROMA.....	46
2.9 Pruebas Radiológicas.....	47
1. 10 Clasificación.....	49
2. 10.1 Tumores serosos benignos.....	54
2.10.2 Tumores serosos malignos	55
2. 10.3 Tumores mucinosos	56
2.10.3.1 Tumores mucinosos benignos	57
2. 10.3.2 Tumores mucinosos baja malignidad	58
2. 11 Tratamiento.....	59
2. 12 Sistema Nacional de Salud Costarricense.....	61
2. 13 Manejo nacional del cáncer de ovario	64
2. 14 Manejo internacional del cáncer de ovario	65
2.14.1 Abordaje en Perú.....	67

2.14.2 Manejo Cáncer de ovario en España	74
2.14.3 Manejo en México.....	77
2. 14.4 Manejo en Chile	79
CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO	80
3.1 Tipo de estudio	81
3.2 Lugar de estudio	81
3.3 Objeto de estudio	81
3.4 Criterios de inclusión y criterios de exclusión.....	81
3.5 Población	81
3.6 Muestra.....	82
3.7 Fuentes de información	82
3.8 Definición de variables	82
3.9 Limitantes.....	82
3.10 Criterios de Búsqueda	83
3.11 Clasificación según niveles de evidencia	85
CAPÍTULO IV- ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	89

CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	108
CAPÍTULO VI- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	114
CAPÍTULO VII- ANEXOS	127

V. Lista de tablas

Tabla 1. Casos nuevos y número de muertes por cáncer de ovario	25
Tabla 2. Características sospechosas de CO.....	30
Tabla 3. Factores de Riesgo.....	31
Tabla 4. Síntomas reportados para el cáncer de ovario vs. Visitas por problemas médicos ...	35
Tabla 5. Reglas Simples de IOTA para describir características malignas o benignas en el ultrasonido	40
Tabla 6. 2014 Sistema de Estadificación FIGO Previo y Actual para el Cáncer de Ovario, Trompas de Falopio y Peritoneo	52
Tabla 7. Actividades Primer nivel atención.....	70
Tabla 8. Estadios FIGO-UICC	72
Tabla 9. Criterios de búsqueda	83
Tabla 10. Clasificación de estudios revisados de acuerdo con criterio de Sackett.....	87
Tabla 11. Tipos de estudio de Niveles de Evidencia de Sackett	88
Tabla 12. Clasificación de Sackett.....	128

VI. Lista de figuras

Figura 1. Histología y Biología celular.....	23
Figura 2. Incidencia de Cáncer de ovario	26
Figura 3. Flujoograma AP	76

Lista de abreviaturas

AP: Atención Primaria.

CEO: Cáncer Epitelial de Ovario.

CO: Cáncer de Ovario.

COE: Cáncer de Ovario Epitelial.

CCSS: Caja Costarricense de Seguro Social.

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos.

FIGO: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia.

GLOBOCON: Observatorio global de cáncer.

HGSOC: Carcinoma seroso de alto grado de ovario.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OC: Cáncer de ovario.

PET-TC: la tomografía por emisión de positrones combinada con tomografía computarizada.

ROC: cáncer de ovario recurrente poscirugía.

SEGO: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia.

TVS: ecografía transvaginal.

TC: Tomografía Computarizada.

CAPÍTULO I- MARCO CONTEXTUAL

1. 1 Introducción

El cáncer de ovario ha conseguido ser uno de los cánceres con mayor prevalencia a nivel de país como internacionalmente, siendo la neoplasia epitelial más frecuente. Al cursar con un progreso mayormente asintomático y de causa desconocida. hasta el momento la edad estimada de detección es mayor a los 54 años. lo que lo convierte en uno de los cánceres más letales y el quinto como causa de muerte en mujeres³.

El cáncer se describe, de acuerdo con la Sociedad Americana de Cáncer, como la proliferación de células dañadas; se ha descubierto que las células neoplásicas no solo se originan del ovario, sino que también de las trompas ováricas y de la alteración del gen BRCA 1 y 2 ¹. Existen factores de riesgo relacionados directamente con el cáncer de ovario, como lo son la disminución de embarazos, las mujeres que no dieron lactancia, el uso de la ligadura de las trompas como anticonceptivo, las pacientes con antecedentes de cáncer de mama u ovario, haber tenido infecciones de transmisión sexual, el consumo de tabaco, no contar con la protección de haber tomado anticonceptivos orales, y la edad avanzada ².

El ovario, cabe recordar, está compuesto por tres principales células, epiteliales, germinales y estroma; los tumores pueden originarse de cualquiera de estas células, y los más frecuentes son los tumores epiteliales ¹. La clasificación histológica de cáncer de ovario, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), de origen epitelial se divide en seis: seroso, mucinoso, endometriode, células claras, células transicionales y escamosas ⁴. Estos también se clasifican como tumores ováricos benignos, escasa malignidad y malignos (carcinoma). Entre los malignos el más común es el carcinoma seroso con un 52% ¹.

1.2 Planteamiento del Problema

¿Es adecuado el abordaje en las pacientes con sospecha de cáncer de ovario en el primer nivel de salud costarricense?

El diagnóstico en el sistema de salud costarricense es tardío, lo que representa un problema en la salud pública del país, pues el porcentaje de sobrevivencia de cinco años en las pacientes con estadio avanzado no ha mejorado en los últimas décadas ⁵. A nivel país existe un manual de normas para el tratamiento de cáncer en Costa Rica, pero no hay un protocolo para abordaje de la paciente con sospecha de cáncer de ovario desde el primer nivel de atención, ya que con el screening que cuenta el primer nivel de atención, el Papanicolaou, no se puede detectar, solo un porcentaje pequeño de las pacientes tienen síntomas que suelen ser la palpación de una masa, alteraciones gastrointestinales y síntomas constitucionales que pueden confundirse con diversas patologías.

A nivel mundial, se calculan 313,959 pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario en el 2020. Es el cáncer con mayor tasa de mortalidad, y se pronosticaron 13,270 muertes relacionadas con este cáncer en Estados Unidos de América en el 2023 ⁷.

El diagnóstico temprano o precoz en pacientes con sospecha de cáncer de ovario y uso de factores protectores, como el uso de anticonceptivos orales, se ha visto reflejado en una disminución de la tasa de mortalidad del 2% en los últimos años. Es de conocimiento que una paciente, quien tiene familiares directos con cáncer de mama u ovario, tiene un factor de riesgo muy alto para tener cáncer de ovario y, si se suma la edad posmenopáusica, se puede solicitar en el centro de salud un ultrasonido pélvico de abdomen, ultrasonido transvaginal, examen de marcadores tumorales BRCA 1y BRCA 2, CA-125, con más énfasis si cursa con sintomatología que dirige a la sospecha de cáncer de ovario, como lo es el dolor abdominal y una masa anexial ⁸.

1.3 Justificación del problema

En Costa Rica, el cáncer de ovario es uno con mayor prevalencia en la población y es uno de los más agresivos, ya que su diagnóstico se da como un hallazgo incidental o muy tardío. Al momento del diagnóstico el estadio se encuentra avanzado, por lo que este cáncer obtiene una de las tasas de mortalidad más grande en el país y a nivel mundial; a nivel de Centroamérica es el país con más incidencia de cáncer de ovario, seguido por El Salvador y Guatemala ⁶.

Los cambios sociales y demográficos en la población femenina están teniendo un impacto significativo en la incidencia y la prevalencia del cáncer de ovario. Un factor importante es la tendencia creciente de las mujeres a posponer la maternidad y optar por la nuliparidad. Esta elección de retrasar la concepción y la maternidad se relaciona con un aumento en el riesgo de cáncer de ovario, según estudios epidemiológicos y de investigación médica. Además, otros factores de riesgo bien establecidos, como la edad, también contribuyen a esta mayor probabilidad de padecer la enfermedad ⁶.

Desde el 2008, se ha observado un aumento en la proporción de mujeres que entran en la categoría de adultos mayores, definida generalmente como personas mayores de 65 años. Este segmento de la población femenina está experimentando un crecimiento notable, impulsado por una combinación de factores, que incluyen avances en la atención médica, mejores condiciones de vida y una mayor conciencia sobre la importancia del bienestar en la tercera edad. Este incremento en la población de mujeres mayores tiene implicaciones importantes para la incidencia y la carga del cáncer de ovario, ya que el riesgo de desarrollar la enfermedad aumenta con la edad ⁶.

Además, los cambios en los estilos de vida, como el aumento de la obesidad, el tabaquismo y la exposición a productos químicos ambientales, también pueden estar contribuyendo al aumento de la incidencia de cáncer de ovario en la población femenina ⁶.

La tasa de incidencia de tumor maligno de ovario para el 2012, según el Ministerio de Salud de Costa Rica, es de 3,88, cuya provincia más afectada es Cartago. Se debe recordar que un factor

de riesgo es el cáncer de mama, cuya incidencia es de 42,25 y la provincia más afectada es San José⁶.

El sistema nacional de salud tiene un desfase, en lo que es la captación de los pacientes con cáncer en el primer nivel de atención, lo que es un gran desafío para diagnosticar en fases tempranas el cáncer, ya que los tiempos de espera son largos en citas con especialistas en los centros de salud. Además, cabe mencionar que el tiempo que tienen los médicos generales en la atención de los pacientes es de tan solo quince minutos y, si son pacientes nuevos, 30 minutos, lo que en algunos casos limita a atender solo el motivo de consulta actual, y no tanto en la captación de los posibles síntomas que sean de alto riesgo en la manifestación de una neoplasia. El tiempo de tratamiento de cáncer claramente está relacionado con la mortalidad, pues por cada mes de atraso en lo que es el tratamiento aumenta un 10% en la mortalidad, donde en el país el riesgo es de 50%, comparado con otras naciones¹⁴.

Según estudios realizados por especialistas en Costa Rica, al no tener un tiempo promedio establecido en lo que es la referencia por sospecha de cáncer, hasta el diagnóstico desde el centro de atención primaria, para los especialistas el proceso puede durar varios meses; ese problema puede ser de gran aporte en lo que es la tasa de mortalidad indicada anteriormente, según estudios epidemiológicos hechos por la UCR. En una investigación realizada en la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos en el 2019, en los países desarrollados el tiempo entre la referencia por sospecha de malignidad y el tratamiento es de tan solo ocho semanas, y el de diagnóstico-tratamiento es de cuatro semanas. Para poder acercarse a estos tiempos, el abordaje con la paciente con sospecha de cáncer debe mejorar desde el primer nivel de atención; por eso la importancia de esta investigación¹⁴.

Existe un proyecto de ley, GM-10455-2022, presentado a la CCSS en el año 2022, para garantizar el diagnóstico y la atención temprana del cáncer, cuyo nombre anteriormente fue el de una ley para reducir el tiempo de espera con un máximo de 60 días; este se encuentra en el expediente N.º 22275, y su finalidad es buscar una atención integral de esta enfermedad que afecta a una gran población del país, y se puede decir que es un problema de salud pública que afecta

inclusive en la parte financiera el sistema nacional de salud de Costa Rica. La respuesta de la institución de esta propuesta fue negativa, dado que argumentaron que no era viable, tenía un impacto negativo y las implicaciones para la institución, tanto en infraestructura como financiera, eran demasiado elevadas, pero lo que sí sugirieron fue realizar un proyecto de ley tomando en cuenta la estructura actual de la institución ¹⁵.

Los cambios sociales y demográficos, como el retraso en la maternidad y el aumento de la población de adultos mayores, están contribuyendo a un aumento en la probabilidad de padecer cáncer de ovario. Esto destaca la importancia de la concienciación, la detección temprana y las estrategias de prevención dirigidas a abordar estos factores de riesgo modificables y no modificables, para reducir la carga de esta enfermedad en la sociedad; con esto reducir el gasto del sistema de salud, ya que al detectar o abordar a la paciente con sospecha implica menor complejidad en el tratamiento, en comparación con una paciente en estadio avanzado ¹³.

La carga económica del sistema nacional de salud por el tratamiento del cáncer de ovario es bastante significativa, con costos que aumentan considerablemente durante el tratamiento de las pacientes con cáncer. Las estrategias de prevención y detección temprana no solo mejoran los resultados en los porcentajes de salud pública, sino que también benefician económicamente al sistema de salud, al reducir el uso de costosos tratamientos en etapas avanzadas de las mencionadas pacientes ⁸².

Ventajas de las pruebas genéticas: la principal ventaja es el tratamiento personalizado, ya que, al identificar las mutaciones genéticas específicas, se puede guiar a tomar decisiones de tratamiento personalizadas, como el uso de terapias dirigidas o inhibidores de PARP para pacientes con mutaciones BRCA y, al mismo tiempo, se evalúan los riesgos. Se observó que las pruebas en el germoplasma ayudan a evaluar el riesgo futuro de cáncer de la paciente, lo cual puede influir en las recomendaciones de detección para los familiares ⁸³.

1.4 Objetivos

1.4.1 Objetivo general

Analizar el abordaje de la paciente con sospecha de cáncer de ovario, para la generación de recomendaciones implementables en el primer nivel de atención en el sistema de salud costarricense.

1.4.2 Objetivos específicos

Revisar los lineamientos de abordaje en las pacientes con sospecha de cáncer de ovario en Iberoamérica en el periodo 2018-2023.

Determinar las características que poseen los factores de riesgo, manifestaciones clínicas relacionados con el desarrollo del cáncer de ovario en el abordaje de las pacientes con sospecha de cáncer de ovario.

Describir el abordaje actual en el sistema de salud costarricense en las pacientes con sospecha de cáncer de ovario.

Comparar el abordaje que reciben las pacientes con sospecha de cáncer de ovario en el contexto nacional e internacional para la identificación de oportunidades de mejora implementables en el sistema de salud costarricense.

1.5 Antecedentes

1.5.1 Antecedentes internacionales

Tras un estudio retrospectivo, Dávila Riega KR, cuyo título es “Características epidemiológicas de cáncer de ovario primario en pacientes del servicio de ginecología oncológica del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del sur 2016-2021”, tuvo como objetivo determinar las características epidemiológicas de cáncer de ovario primario en pacientes del servicio de ginecología oncológica del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Sur 2016-2021, en el cual utilizó un método de investigación descriptivo, observacional, transversal y retrospectivo. Se incluyeron 134 historias clínicas de pacientes, empleando estadística descriptiva, en el que se tuvo como resultado que el 48.51% del total de pacientes que padecen de cáncer de ovario primario tienen de 40 a 59 años, siendo la edad promedio de 51.47 ± 15.58 años. La historia familiar fue de 8.96%, el tabaquismo fue de 2.99%, la obesidad de 70.15%, la multiparidad o gran multiparidad de 54.39%. La edad promedio de menarquia fue de 12.94 ± 1.57 años, la de menopausia fue de 46.78 ± 5.50 años y el 41.04% de los pacientes tenían la menstruación. El tipo histopatológico de cáncer de ovario primario más frecuente, según este estudio, fue el tipo epitelial con 88.81%.

Esta investigación concluyó con que las pacientes entre 40-59 años, multíparas, obesas en estadio clínico IA, y con adenocarcinomas serosos de alto grado, son prevalentes, lo que tiene relevancia con la presente investigación, dado que para abordar se debe conocer también el tipo más frecuente, para poder determinar las manifestaciones y así poder tener la sospecha de cómo las conclusiones van con base en los objetivos de esta investigación. La autora concluyó lo siguiente: la historia familiar (8.96%) no juega un papel importante en el desarrollo de cáncer de ovario primario en pacientes del servicio de ginecología oncológica del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Sur 2016-2021. La edad promedio fue de aproximadamente 51 años, siendo 40-59 años (48.51%) el rango de edad más afectado. Además, la obesidad (70.15%),

la multiparidad y la gran multiparidad (54.39%) se observaron con frecuencia en pacientes con cáncer de ovario primario del servicio de ginecología oncológica del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Sur 2016-2021. La última es que el tipo histopatológico de cáncer de ovario primario más frecuente fue el tipo epitelial, siendo prevalente el adenocarcinoma seroso de alto grado (35.82%), seguido del seroso borderline (16.42%) en pacientes del servicio de ginecología oncológica del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Sur 2016-2021. Por lo tanto, la letalidad según este estudio el cáncer de ovario primario fue de 7.46% en pacientes del servicio de ginecología oncológica del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Sur 2016-2021 ¹⁶.

En la investigación de Lluca Abella J, cuyo título es “Epidemiología de las neoplasias malignas de ovario en Tarragona, 1980-2005”, cuyo objetivo era evaluar la calidad de los datos del Registro de Cáncer de Tarragona (RCT) y su idoneidad respecto al estudio de las neoplasias malignas de ovario, y compararlo con otros registros del cáncer. También, cuantificar la magnitud y el impacto del cáncer de ovario en Tarragona a partir de los datos de base poblacional. Lo que tiene relación con la presente investigación, porque se debe conocer la epidemiología del cáncer de ovario. Los resultados de este estudio son entre 1998 y 2002, cuando se diagnosticaron 205 casos de neoplasias malignas de ovario en Tarragona, con una media de 41 nuevos casos por año. La probabilidad de desarrollar cáncer de ovario desde el nacimiento hasta los 74 años fue del 0,92%, aumentando al 1,38% a los 84 años. La tasa ajustada de incidencia durante el período 1998-2002 fue de 8,2 casos por 100.000 mujeres/año, posicionándose en un nivel intermedio, en comparación con otros registros españoles y en una media-baja a nivel internacional. Desde 1980, la incidencia ha mostrado un aumento constante del 1,4% anual, a diferencia de la tendencia en otros países occidentales. La supervivencia observada y relativa para el quinquenio 1995-1999 en Tarragona fue del 33,3% y 34,9%, respectivamente, similar a la media europea (36,5%) pero inferior a la de EE. UU. (45,7%) ¹⁷.

Hurtado I, en su investigación “Niveles de COX-2 en cáncer de ovario epitelial. Efecto de TGF- β 1 y NGF en los niveles de COX-2, PGE2 Y VEGF en las líneas celulares de ovario”, manifiesta que el Cáncer Ovárico Epitelial (COE) es la principal causa de muerte por neoplasias

ginecológicas en países desarrollados como Canadá, EE.UU. e Israel, y la segunda en Chile. Se caracteriza por un diagnóstico tardío, debido a su sintomatología inespecífica y una pobre respuesta al tratamiento. Por ello, es crucial entender los mecanismos de desarrollo de este cáncer. La literatura indica que los factores de crecimiento están implicados en la progresión del COE. En particular, la vía de señalización de TGF- β 1, frecuentemente alterada en este tipo de cáncer, podría jugar un rol en su progresión. Asimismo, NGF y su receptor TRKA son importantes en la proliferación celular y angiogénesis asociadas al COE. Investigaciones en el laboratorio han mostrado un incremento en los niveles de VEGF, NGF, el receptor TRKA y su forma activa (p-TRKA) a medida que avanza el cáncer ovárico epitelial. En otras patologías, TGF- β 1 ha demostrado aumentar los niveles de ciclooxigenasa-2 (COX-2), y NGF puede inducir esta enzima en ovario bovino. COX-2 es crucial en la síntesis de prostaglandinas, siendo PGE2 la más prevalente, la cual induce la expresión de VEGF y promueve la angiogénesis tumoral. La hipótesis de la investigación plantea que el aumento en los niveles de COX-2, NGF y TGF- β 1 incrementa, de forma independiente, los niveles de COX-2 y PGE2, lo que a su vez eleva los niveles de VEGF en líneas celulares de cáncer de ovario. Se concluye que sería relevante evaluar cómo procesos como proliferación, migración e invasión celular están modulados por COX-2 y PGE2 debido a NGF o TGF- β 1 en células A2780. Además, determinar la vía de señalización mediada por PGE2 en estos procesos es crucial para entender mejor los mecanismos de la patología y plantear nuevos objetivos terapéuticos, que puedan mejorar la supervivencia de las pacientes con cáncer de ovario¹⁸.

Bas E, en su investigación “Endometriosis y cáncer de ovario, ¿hay evidencia de relación?”, que es relevante para el presente trabajo investigativo, dado que la endometriosis es un factor de riesgo, y con esta investigación el autor comprueba que sí existe la relación. El objetivo principal fue analizar los casos de TEO borderline o malignos asociados a endometriosis y valorar frente a aquellos sin endometriosis, qué factores podrían haber influido en la progresión a CO. Analizar los casos con endometriosis previa histológicamente confirmada y deducir si los hallazgos clínicos evolutivos, histopatológicos e inmunohistoquímicos apoyan la posible progresión de endometriosis-CO, donde tuvo como objetivos específicos hacer una comparación de las características epidemiológicas, clínicas e

histológicas de las pacientes con TEO en el Hospital Marina Baixa (HMB), con los casos atendidos en el Hospital Universitario de San Juan de Alicante (HUSJ) publicados en *Gynecol Obstet Invest* 2015;79:126-135 (según Ación et al., 2015). Los objetivos fueron analizar y comparar las características epidemiológicas, clínicas e histológicas de las pacientes con TEO asociado a endometriosis las características epidemiológicas, clínicas e histológicas. Se realiza un estudio descriptivo, observacional y retrospectivo, que trate de dar respuesta a la hipótesis inicial planteada ¹⁹.

Este proyecto es una labor investigadora desarrollada por los Servicios de Ginecología, Anatomía Patológica y Documentación Clínica del HMB, con la colaboración del HUSJ. Hay análisis y comparación de las pacientes con TEO atendidas en el HBM versus los casos atendidos en el HUSJ. Tras realizar el análisis de las 131 pacientes con TEO atendidas en el HMB y compararlas con los datos del HUSJ publicados en *Gynecol Obstet Invest* 2015;79:126-135 (Ación et al., 2015), se puede afirmar que no existen diferencias significativas respecto a los datos epidemiológicos (edad, paridad y estado posmenopáusico) entre las dos poblaciones. Se observa que las mujeres con TEO y endometriosis asociada son más jóvenes, nulíparas y premenopáusicas, de forma estadísticamente significativa, a la vez que presentan un menor valor de CA-125 al diagnóstico. Respecto al CA-199, se observa una mayor proporción de casos con valores por encima del valor normal en el grupo de TEO con endometriosis. El análisis indica que existe una relación entre endometriosis y cáncer de ovario. El 11.45% de los tumores epiteliales ováricos (TEO) borderline o invasivos están asociados a endometriosis, siendo esta relación más notable en los TEO borderline. La mayoría de los tumores serosos y mucinosos asociados a endometriosis son borderline. Además, el 50% de los TEO endometriode y el 30% de los de células claras están asociados a endometriosis, siendo más frecuente en endometriosis atípica para los primeros ¹⁹.

Las pacientes con TEO asociado a endometriosis tienden a ser más jóvenes, tener menor paridad, menor estadio tumoral y una mayor supervivencia, sugiriendo que esta asociación podría ser un factor de buen pronóstico para el cáncer de ovario. Pero, además, todo lo anterior sugiere que la asociación de endometriosis a TEO representa un estadio intermedio en la

evolución endometriosis CO + endometriosis y finalmente carcinoma endometriode o de células claras. Muchos de los carcinomas endometriode presentan estroma funcionante, o hay hiperplasia estromal en el ovario sano residual, con RE y RP positivos tanto en el TEO como en la endometriosis, sugiriendo producción hormonal local que favorece la transformación maligna¹⁹.

Montes García L, en su investigación Anticonceptivos orales y el riesgo de cáncer, indica que cada vez son más las mujeres que usan anticonceptivos orales (ACO) dada la reversibilidad, eficacia y facilidad de su uso para el control de la natalidad. Esta popularidad ha generado interés en conocer sus efectos secundarios, en particular, su asociación con el riesgo de cáncer. Dicha relación anticonceptivos-cáncer ha sido objeto de debate estos últimos años, generando dudas a la hora de tomarlos. Su objetivo es conocer si el uso de ACO aumenta el riesgo de padecer cáncer en mujeres en edad fértil. Al usar la metodología de una revisión sistemática realizada en PubMed (Medline), Biblioteca Cochrane, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS) y Proquest, añadiendo los filtros de texto completo, idioma en inglés y español, publicación en los últimos cinco años y estudios en humanos. Ahí tiene los siguientes resultados: se seleccionaron un total de N=14 artículos, donde un 50% (n=7) de los artículos asocian el uso de ACO con el aumento del riesgo de cáncer, y el otro 50% (n=7) de artículos no relacionan la toma de píldoras anticonceptivas con el riesgo de cáncer. Se concluye que con la evidencia se sugiere una influencia de los ACO en el riesgo de tener cáncer de mama, cuello uterino, hepático y melanoma. Aunque, en relación con el cáncer de mama y cuello uterino, existe controversia. Sin embargo, el riesgo de padecer cáncer de páncreas, tiroides, colon y ovario no es significativamente mayor en las usuarias que toman ACO ²¹.

Ovejero Sánchez M, en su investigación “Nuevas aproximaciones para el tratamiento del cáncer de ovario”, realizó estudios donde exponía varios compuestos como la cloroquina, Panobinostat para ver la respuesta celular en el cáncer de ovario. Se obtuvo como resultado que, teniendo en cuenta todos los resultados observados, el empleo de un HDACi junto a un compuesto desestabilizante de microtúbulos podría suponer una nueva estrategia terapéutica para el tratamiento del CO, especialmente para tumores

que presenten resistencias al tratamiento estándar con taxanos. Sería necesario el estudio de estas combinaciones en modelos animales para testar la citotoxicidad que podrían provocar ambos agentes, especialmente la de los compuestos desestabilizantes de microtúbulos, ya que, de momento, solo se ha estudiado su actividad in vitro. Se llegó a la conclusión de que la combinación de compuestos que provocan daño en el DNA, como la cloroquina o el cisplatino, junto con agentes que alteran la reparación del DNA, como el Panobinostat o los inhibidores de la vía de reparación por unión de extremos no homólogos, produce un efecto citotóxico sinérgico en líneas celulares de cáncer de ovario, representando una posible estrategia terapéutica en pacientes con este tipo de tumor ²⁰.

1.5.2 Antecedentes nacionales

Hernández Steller H, en su “Análisis del periodo libre de recurrencia y progresión, en pacientes de cáncer epitelial de ovario, estadios FIGO I a IV, en el Hospital San Juan de Dios, durante el periodo 2009 al 2013”, tuvo como antecedentes que el cáncer de ovario es la segunda malignidad ginecológica en incidencia y la primera causa de muerte por cáncer ginecológico en países desarrollados. El 95% de estos tumores son derivados de las células epiteliales del ovario. En Costa Rica el cáncer de ovario ocupa el octavo lugar en incidencia, y el décimo en mortalidad. El objetivo fue determinar el periodo libre de recurrencia/progresión en las pacientes con cáncer epitelial de ovario, estadios clínicos FIGO I a IV, que fueron tratadas con quimioterapia en el Hospital San Juan de Dios durante el periodo 2009 al 2013. Los materiales y métodos fueron: de acuerdo con el registro de pacientes otorgado por el Comité Local de Farmacoterapia, 63 mujeres recibieron tratamiento con quimioterapia a base de platino durante los cinco años contemplados en el estudio, de quienes se seleccionaron 45 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y se excluyó a 18 pacientes, ya que no se logró obtener el expediente anterior, o no tenían el diagnóstico de cáncer de ovario. En los resultados, la mayoría de las mujeres presentaron una histología de alto grado, siendo el seroso el subtipo más frecuente (59%). Así mismo, el 53,3% de las pacientes tuvo un estadiaje FIGO IIIC. Al 62,2% de las mujeres se les logró realizar una cirugía de citorreducción óptima. Un 53,3% de las pacientes recurrió, siendo aquellas pacientes con estadios FIGO III y IV quienes mayormente representaron a este grupo ²².

La mediana de SLP para estadios FIGO III y IV fue de 32 meses; además, no hubo diferencias en cuanto a SLP según el esquema de quimioterapia utilizado. En cuanto a los estadios FIGO I y II, no se alcanzó la mediana de SLR a la hora de la recolección de los datos. Se analizó la sensibilidad a platinos en 24 pacientes, obteniéndose que el 58,3% fueron sensibles totales. En cuanto a la sobrevida global, no hubo diferencias significativas para los estadios FIGO III y IV, siendo para el estadio III de 67,5 meses y para el IV de 47,6 meses. Obtuvo como conclusión que la población cumple con las características generales reportadas en series anteriores, lo que indica que el comportamiento es similar. Al igual que el análisis de SLP/SLR, la sobrevida global en el estudio es mayor que la encontrada en otros estudios internacionales, pero dicho dato no se puede tomar como un comportamiento propio de esa población, debido a la pequeña representación por estadio clínico. Al igual que lo demostrado en la literatura, el valor del CA 125 preoperatorio no tiene valor pronóstico ni predictivo de sobrevida ²².

El Dr. Quesada Retana J, en su trabajo "Manejo quirúrgico de las masas anexiales en el Hospital Nacional de Niños 'Dr. Carlos Sáenz Herrera' desde 2013 hasta julio de 2018", analiza el tratamiento de masas ováricas en la población pediátrica. La incidencia anual de estas masas es de 2,6 casos por cada 100,000 niñas, con la mayoría de los casos siendo tumores benignos y entre el 10% y el 20% malignos. En casos de masas benignas, se recomienda la preservación del ovario para evitar efectos adversos como la menopausia precoz y el fallo ovárico prematuro, que pueden resultar de la remoción innecesaria de tejido ovárico sano. Es un estudio descriptivo observacional, de carácter retrospectivo y transversal de pacientes con masas anexiales operadas en el HNN en el periodo comprendido entre enero 2013 y julio 2018, analizando sus expedientes clínicos y los hallazgos operatorios, así como los reportes de patología, donde la edad media fue de 8.7 años, con una mayor incidencia en niñas mayores de 9 años (62.3%), predominantemente de la provincia de San José ²³.

La mayoría de las pacientes fueron sometidas a ultrasonido preoperatorio, que reveló que el 62.16% de las masas eran quísticas y casi la mitad de las pacientes tuvieron marcadores tumorales evaluados. Las conclusiones indican que las pacientes con masas ováricas son predominantemente mayores de 9 años, principalmente de la provincia de San José. Las técnicas quirúrgicas más empleadas fueron la salpingotomía y ooforectomía, con menor frecuencia de cistectomía. Aunque se

prefirió la cirugía radical para las lesiones quísticas, algunas pudieron ser manejadas de manera conservadora. Los teratomas maduros fueron la tumoración benigna más prevalente, mientras que las lesiones malignas fueron poco frecuentes y variadas. En comparación con los estándares internacionales, se observó un rezago en el manejo laparoscópico y en la práctica de cirugía conservadora, para la preservación de la actividad ovárica en el ámbito local ²³.

Pérez Morales A, en su investigación “Elaboración de estrategias educativas para pagadores de productos oncológicos utilizados en el tratamiento de cáncer de pulmón, cáncer de ovario y cáncer de mama de la empresa AstraZeneca CAMCAR Costa Rica”, donde se elaboraron estrategias educativas para pagadores de productos oncológicos utilizados en el tratamiento de cáncer de pulmón, cáncer de ovario y cáncer de mama de la empresa AstraZeneca CAMCAR Costa Rica. En otras regiones del mundo donde la organización de los sistemas de salud está más estructurada (como Europa y Estados Unidos de América), algunos pagadores y fabricantes han mostrado interés en concretar contratos más colaborativos, con el fin de reducir tanto los precios como las barreras de acceso para los fármacos. Una forma de lograr acercarse a la estandarización de los métodos de toma de decisiones en el ámbito de la salud en la región de CAMCAR es mediante la educación de los pagadores para que tomen en cuenta factores más allá del precio elevado de los medicamentos ²⁴.

Los programas educativos pueden estar enfocados en diversos temas, desde aspectos médicos hasta económicos, y buscan armar a los pagadores con herramientas para fortalecer y homogeneizar los procesos de acceso de productos farmacéuticos en las instituciones. Con este proyecto se busca brindar apoyo al Programa de educación para pagadores, implementado por el Departamento de Acceso de la empresa AstraZeneca CAMCAR, mediante el desarrollo de material y la colaboración en la coordinación de actividades, que están dirigidas hacia el fortalecimiento del proceso de toma de decisiones en la compra de medicamentos de alto costo en la región²⁴.

Gazel K, Wright Samuels M, en su investigación con el título “Sobrevida global en pacientes operadas de cáncer de ovario en el Servicio de Ginecología Oncológica del Hospital Calderón Guardia del 1 de enero de 2008 al 31 de diciembre de 2012”, el objetivo es estimar la supervivencia global a 5 años, 3 años y un año de las pacientes diagnosticadas y operadas con cáncer de ovario en el

servicio de Ginecología Oncológica del Hospital Calderón Guardia del 1 enero 2008 al 31 de diciembre de 2013. Además, se pretendió identificar el perfil demográfico, los grupos etarios, el estadio de presentación y el tipo y número de ciclos de quimioterapia utilizada en estas pacientes, usando una metodología con un estudio de cohorte retrospectivo. Se incluyó a las pacientes diagnosticadas con cáncer de ovario en el Hospital Calderón Guardia en el periodo del 1 de enero de 2008 al 31 de diciembre de 2012, cuyos resultados obtenidos son un total de 69 muestras analizadas, y el rango de edad fue desde los 12 años hasta los 86 años ²⁵.

El principal grupo etario de pacientes se ubica entre los 50 y 59 años. En relación con el tipo histológico, el más frecuente fue el seroso con 39 casos, seguido del mucinoso. Por su parte, en pacientes menores de 20 años, el principal tipo histológico presentado fue el desgerminada. En relación con el tratamiento con quimioterapia, para un estadio IA, en 18 de 20 casos no se prescribió quimioterapia. En los únicos dos casos de este estadio, donde se recomendaron agentes quimioterapéuticos, fue porque el tipo histológico fue indiferenciado o de células claras, en ambos casos se cursó con seis ciclos. Prácticamente para el resto de los estadios, exceptuando el IB, el tratamiento con quimioterapia fue una constante en casi todos los casos, donde en la mayoría de los casos se utilizaron seis ciclos de platino con taxano. En cuanto a la localización geográfica de la muestra, la gran mayoría de las pacientes provenían de la Gran Área Metropolitana ²⁵.

Por otra parte, en cuanto a la citorreducción óptima, esta se logró en el 100% de las pacientes cuyo estadio fue IA, IB, IC, IIA, IIC y IIIB, en el caso del estadio IIIC en un 50% de los casos y, en el caso del estadio IV, apenas se logró en un 20%. La sobrevida global a un año fue de un 88% del total de la muestra, a 3 años de un 78% con una muestra de 50 pacientes y a 5 años de un 70% con una muestra de 20 pacientes. La sobrevida a 5 años, aunque para el total de muestra, tuvo resultados realmente positivos, en el caso del estadio IIIC fue donde se impactó de manera más negativa el valor, resultado en casi un 50% de mortalidad a 5 años. Al separar la sobrevida por tipo histológico, se visualiza que el comportamiento biológico de los tumores epiteliales es más agresivo que los no epiteliales, siendo la sobrevida a 5 años de 67% en epitelial y de 80% en no epitelial. Esta investigación es relevante para el presente trabajo investigativo, investigación dado que lleva a cabo

un estudio epidemiológico realizando un estudio de las regiones donde más afecta este cáncer, el estadio y su histología²⁵.

La Dra. Castillo A, en su investigación “Evaluación de hallazgos histopatológicos e inmunohistoquímicos en las trompas de Falopio como posible sitio de origen del carcinoma seroso de ovario de alto grado en el Hospital San Juan de Dios del 1 de enero de 2008 al 31 de diciembre de 2013”, dice que el origen del carcinoma seroso de alto grado de ovario sigue siendo en la actualidad un tema de discusión importante. Muchas son las teorías que se han planteado sobre este tema, pero desde hace 10 años aproximadamente, gracias a un grupo dirigido por el Dr. Piek, médico patólogo, es que se plantea un probable origen en las trompas de Falopio. El objetivos de investigación fue el de determinar, a través de tinciones de inmunohistoquímica con p53, si las trompas de Falopio son el probable sitio de origen del carcinoma seroso de ovario de alto grado, en los especímenes quirúrgicos obtenidos en el Servicio de Patología del HSJD. Los objetivos específicos fueron: • Analizar los especímenes quirúrgicos (biopsias) en hematoxilina-eosina de las trompas de Falopio en busca de STIC • Realizar el marcaje inmunohistoquímico con p53 en las trompas de Falopio de los especímenes quirúrgicos con el diagnóstico de carcinoma de ovario seroso de alto grado • Realizar una estadificación de las pacientes por: grupo etario, paridad, anticoncepción utilizada, edad de menarca y menopausia, historia familiar de cáncer de ovario, mama, colorrectal o endometrio¹⁰².

La Dra. Castillo A usó una metodología: con la autorización otorgada por el Jefe del Servicio de Patología, se procedió a buscar en la base de datos a aquellas pacientes con el diagnóstico histológico definitivo de cáncer seroso de ovario de alto , del 1 de enero del 2008 al 31 de diciembre del 2013. Con esta lista de pacientes, se solicitaron los bloques histológicos respectivos y los expedientes correspondientes en el archivo clínico del hospital. Se procedió a analizar las láminas en hematoxilina-eosina de las trompas de Falopio, en busca de cambios histológicos secundarios a carcinoma intraepitelial seroso de trompa-STIC; posteriormente se les aplicó la prueba inmunohistoquímica p53. Resultados: se enrolaron 32 casos, 20 cumplieron con el criterio de inclusión; posteriormente 9 de estos 20 casos se tuvieron que descartar por criterio de exclusión, lo que llevó a un total de 11 casos; de estos el 63.6% evidenció la presencia de STIC positivo para p53. Conclusión: se logró evidenciar, mediante los hallazgos inmunohistoquímicos con el marcador P53,

en la mayoría de los casos, que hay una lesión precursora para el carcinoma seroso de ovario de alto grado en las trompas de Falopio ¹⁰².

1.5.3 Antecedentes locales

No se encontraron tesis similares al presente tema de investigación.

CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO

2.1 Definición del cáncer de ovario

El cáncer es el resultado de una interacción muy compleja entre daños genéticos y epigenéticos, que se ven reflejados directamente en los procesos celulares principales, como la proliferación, el envejecimiento y la muerte celular. Estas alteraciones o daños, que pueden ser de diversos orígenes o causas, usualmente incluyen la disminución de mecanismos de reparación del ADN, lo que hace que haya una acumulación de dichas mutaciones y el desarrollo de la enfermedad o neoplasia. También se han identificado los cambios moleculares, que promueven o incrementan la transformación de células normales en lo que serían células malignas. Es importante destacar que el perfil genético juega un papel muy importante en el desarrollo de diversos tipos de cáncer ²⁶.

Las neoplasias malignas se caracterizan por hacer metástasis, que es la capacidad de las células para invadir los tejidos circundantes y diseminarse en el organismo. Este proceso es complicado en el microentorno local, que incluye el accionar del estroma y una activación del sistema inmunológico. Estos procesos secundarios son importantes en la progresión, desarrollo y evolución de los tumores cancerosos ²⁶.

El cáncer siempre es genético a un nivel celular; aunque siempre se relaciona con un factor hereditario, no siempre es de esa manera. Aproximadamente el 5-10% de los cánceres están claramente causados por mutaciones hereditarias (línea germinal).

Datos más recientes sugieren que entre el 10% y el 25% de los cánceres de ovario epiteliales se deben a un riesgo hereditario. Las mutaciones, si suceden en uno o varios genes cruciales para el crecimiento celular, pueden permitir que una célula se reproduzca de forma incontrolada. Este crecimiento descontrolado de una célula o un tejido se conoce como cáncer ²⁷.

La mitocondria tiene un rol fundamental en el cáncer de ovario, para comprender la resistencia de las células cancerosas a la apoptosis. En investigaciones se han observado

alteraciones en la dinámica mitocondrial, que promueven la fusión deteriorada en varios tipos de cáncer. El Drp1 en la proliferación celular tumorigénica en el cáncer de ovario está presente en niveles aumentados de proteína y ARNm de Drp1, en comparación con las células epiteliales normales de la superficie ovárica, y la cantidad de expresión de Drp1 varía entre diferentes subtipos histológicos de cáncer. La disminución de la fisión mitocondrial y/o el aumento de la fusión se han asociado con la resistencia a la quimioterapia en cánceres ginecológicos, incluidos los cánceres de ovario ²⁸.

Como lo indican Pérez-García et al., existe una estrecha relación anatómica y embriológica entre el ovario y las trompas uterinas, porque comparten el mismo origen a partir del epitelio celómico, e histológicamente están conectados directamente a través de las fimbrias. La mayor parte de los tumores epiteliales se desarrollan inicialmente como una afección no maligna o precursora, que puede después transformarse en una neoplasia intraepitelial. Se han reportado carcinomas intraepiteliales serosos en las trompas uterinas, casi siempre asociados con neoplasias avanzadas localizadas en las trompas o tumores pélvicos serosos ²⁹.

Los ovarios son la fuente principal de las hormonas femeninas, el estrógeno y la progesterona, y también están compuestos principalmente por tres tipos de células, epiteliales, germinales y estroma. Por cada tipo de célula se puede llegar a desarrollar un diferente tipo de tumor. Por ejemplo, los tumores epiteliales se originan de las células que cubren la superficie externa del ovario; este es el tipo de tumor más frecuente. Los tumores de células germinales se originan de las células que producen los óvulos, y los tumores del estroma se originan de las células del tejido estructural que sostienen el ovario y producen las hormonas femeninas estrógeno y progesterona ³⁰.

2. 1. 1 El cáncer de ovario hereditario

El cáncer de ovario hereditario existe un riesgo mayor en mujeres con antecedentes de historia familiar, en comparación con la población en general. A pesar de que la mayoría de los casos de cáncer ovárico son de origen incierto o desconocido, entre el 10 % y el 14 % de las

mujeres con antecedentes de este tipo de cáncer presentan mutaciones genéticas en BRCA1 o BRCA2 ²⁶.

BRCA1, que se encuentra en el cromosoma 17, se halla presente en la mayoría de los casos de cáncer ovárico hereditario; en menor porcentaje se relaciona con mutaciones en la BRCA2, que se ubica en el cromosoma 13. Se han identificado otros genes que se encuentran implicados en la predisposición al cáncer de ovario y mama, pero aún se hallan en estudio. Existía una teoría de la presencia de dos síndromes distintos relacionados con el riesgo genético: el cáncer ovárico hereditario y el síndrome hereditario de cáncer de mama u ovario. Sin embargo, en las últimas investigaciones se entiende que estos grupos representan principalmente mutaciones en BRCA1 y BRCA2. Además, hay otras causas genéticas menos comunes de cáncer ovárico, como lo es el síndrome de Lynch, también conocido como síndrome de cáncer colorrectal sin poliposis hereditario, que aumenta el riesgo de cáncer ovárico y endometrial en las mujeres que padecen este síndrome ²⁶.

2.2 Anatomía

Los principales órganos del aparato reproductivo femenino se conforman por los ovarios, las trompas de Falopio u oviductos, el útero y la vagina. Los ovarios son órganos bilaterales que tienen una forma de almendra, localizados de manera suspendida en la cavidad peritoneal a través de un pliegue del peritoneo denominado mesovario. Cada uno de los ovarios posee dos regiones diferenciables por las características que presentan: la corteza y la médula ³¹.

Se encuentran situados cada uno en la fosa ovárica:

(...) cuyo ángulo es formado por la bifurcación de la arteria iliaca primitiva. También por dicha fosa pasan el nervio y los vasos obturadores, mientras que por su borde posterior descende el uréter y los vasos hipogástricos. El polo superior del ovario está en contacto

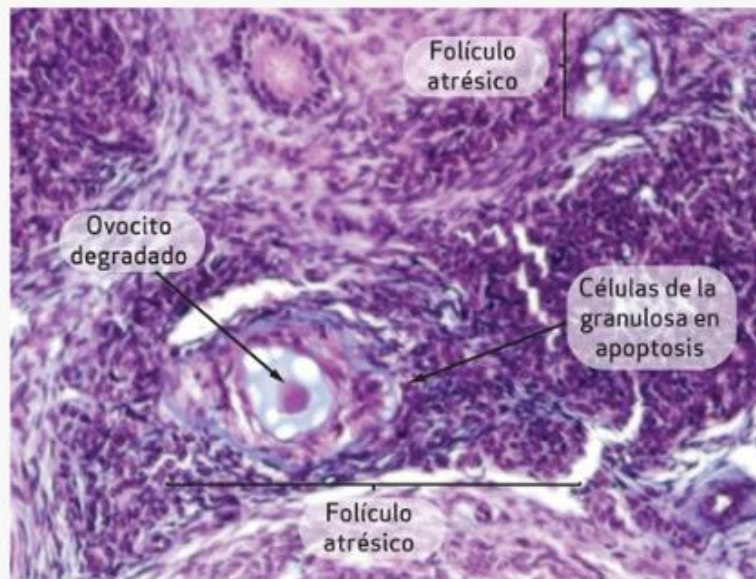
con la trompa mientras que el polo inferior está orientado hacia el útero y fijado a él por el ligamento útero ovárico. Por su borde anterior se encuentra unido a la hoja posterosuperior del ligamento ancho por el meso del ovario que es por donde llega la inervación y vascularización ovárica ³¹.

La corteza ovárica está conformada por:

(...) el epitelio de recubrimiento de los ovarios, los folículos ováricos y el tejido conjuntivo adyacente, que conforma el estroma. El epitelio de recubrimiento es cúbico simple y también es conocido como epitelio germinal, dado que en el pasado se creía que de este epitelio derivaban las células germinales, concepto que en la actualidad se ha descartado y se ha corroborado que sólo (sic) es un epitelio de revestimiento. Debajo del epitelio germinal se encuentra la túnica albugínea, constituida por tejido conjuntivo denso irregular y después los folículos ováricos en distintos estadios de desarrollo, rodeados por el estroma. Un folículo corresponde a un ovocito más las células que lo rodean ³²

Figura 1. Histología y Biología celular

Folículo atrésico. En el corte histológico del ovario se observa un folículo atrésico rodeado de células de la granulosa en proceso de muerte. Tinción H-E.



Fuente: Teresa I. Fortoul van der Goes: *Histología y biología celular*, 3e: www.accessmedicina.com
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

Fuente: recuperada de *Histología y biología celular*, de Fortoul van der Goes. McGraw-Hill Education [2017], <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1995§ionid=150302193>.

2.3 Mortalidad

El cáncer de ovario es una causa importante de muerte entre las mujeres, y muchos casos se detectan en etapas avanzadas, lo que reduce significativamente la probabilidad de supervivencia a cinco años.

Según la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), las tasas de supervivencia a cinco años son notablemente diferentes, dependiendo de la etapa en la que se diagnostica el cáncer de ovario:

- En etapas III y IV, la tasa de supervivencia a cinco años generalmente va entre el 30% y el 50%.
- En contraste, en etapas I y II, la tasa de supervivencia a cinco años es mucho más alta, alcanzando entre el 80% y el 90%.

Esto destaca la importancia crítica de detectar y diagnosticar el cáncer de ovario en etapas tempranas para mejorar las posibilidades de supervivencia de estas pacientes. Además, los médicos deben considerar cuidadosamente factores como la posibilidad de recurrencia y los efectos secundarios de tratamientos anteriores al diseñar el plan de tratamiento para cada paciente de manera individualmente ³³.

Según un estudio realizado por GLOBOCON, en el año 2020:

Tabla 1. Casos nuevos y número de muertes por cáncer de ovario

Tipo de cáncer	Casos nuevos	Número de muertes
Ovario	313,959 (1.6%)	207,252 (2.1%)
Tamaño de la muestra	19,292,789	19,292,789

Fuente: elaboración propia, basada en ³⁵.

Como se observa en esta tabla, 2.1% de las muertes a nivel mundial para el 2020 fueron causadas por el cáncer de ovario, esto provocado principalmente con el curso particular de este cáncer que es mayoritariamente asintomático, lo que produce una diagnóstico en estadios avanzados del mismo ³⁴.

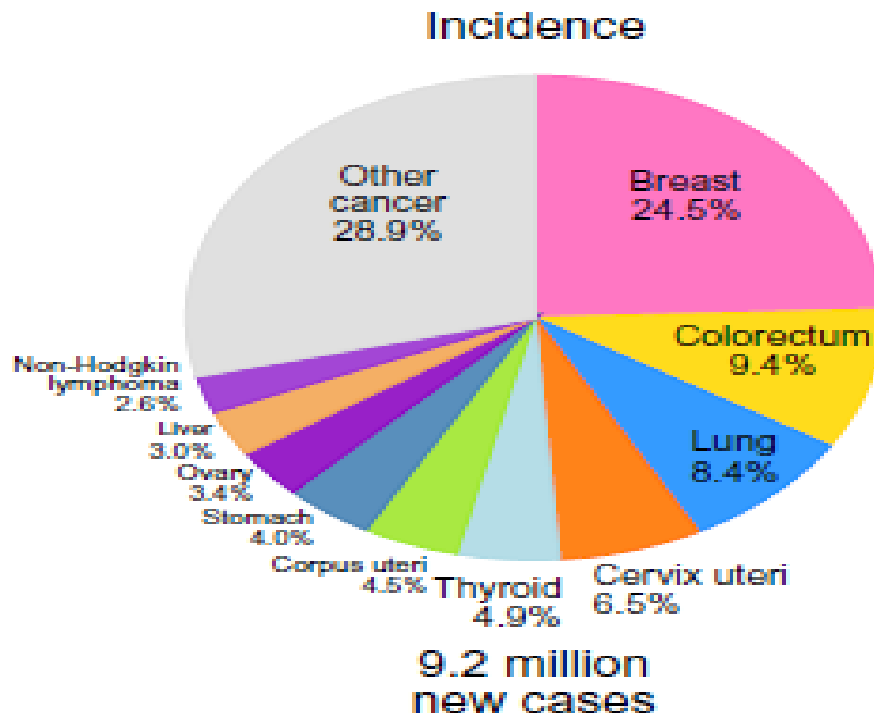
2.4 Incidencia

El crecimiento demográfico, el aumento de los factores de riesgo de cáncer en la población, la disminución del embarazo y la corta duración de la lactancia materna o reemplazo de esta, así como la ligadura de trompas, han provocado una tendencia al alza en la incidencia de cáncer a nivel mundial ³⁵.

El cáncer de ovario es el séptimo cáncer más común entre las mujeres y, en ausencia de factores protectores, el riesgo de sufrir cáncer de ovario a lo largo de la vida es aproximadamente del 2,7%. Según GLOBOCAN, se han identificado 295.414 casos de cáncer de ovario. Se han identificado cánceres en 2018, lo que representa el 3,4 % de todos los casos de cáncer en mujeres. Se estima que la tasa estandarizada por edad (ASR) de cáncer de ovario fue de 6,6 en 2018. La incidencia de cánceres de ovario epiteliales varía según los diferentes grupos de edad y raza ⁹. La incidencia de este cáncer es mayor entre los países en desarrollo, y aproximadamente el 30% de los casos de cáncer de ovario ocurren en países europeos ³⁶.

En el 2012, las tasas más altas de cáncer de ovario se produjeron en China (14,60% de todos los casos), India (11,33 % de todos los casos) y EE. UU. (81,8% de los 141 registros excluidos, 26 artículos excluidos por otros motivos: 5 cualitativos: 6 duplicados: 9 no disponible texto completo: 6 casos). En ese año, se detectaron 22.240 casos de ovario. Se detectaron cánceres solo en Estados Unidos de América. Entre los países asiáticos, Singapur, Kazajstán y Brunéi tienen la tasa de incidencia estandarizada más alta de cáncer de ovario ³⁷.

Figura 2. Incidencia de Cáncer de ovario



Fuente: basada en ³⁵.

El caso de números nuevos de cáncer de ovario representa el 3,4% de los 9.2 millones de casos nuevos; este porcentaje se ve afectado, como se mencionó anteriormente, por los cambios en estilo de vida de la población, genética y aspectos ambientales.

2.5 Epidemiología

El cáncer de ovario ocupa el séptimo lugar entre los tumores malignos, y el octavo lugar como causa de muerte por cáncer en mujeres en el mundo. Además, al ser uno de los cánceres ginecológicos más comunes, tienen la mayor tasa de mortalidad entre ellos, y ocupa el tercer lugar en mortalidad, solo después del cáncer de cuello uterino y de útero. La frecuencia de este cáncer varía según los países y el origen étnico. En el 2012, la mayor incidencia de CO se registró en el

norte de Europa y Estados Unidos de América, y la menor incidencia se registró en Japón. Según grupos étnicos, la mayor prevalencia se da entre las mujeres caucásicas (12 por 100.000), seguidas por las hispanas (10,3 por 100.000), afroamericanas (0,4 por 100.000) y asiáticas (9,2 por 100.000)³⁸.

No obstante, la mortalidad más alta por CO es más significativa en las poblaciones africanas. Esta alta mortalidad puede estar relacionada con los determinantes sociales de la salud con factores como la pobreza y el difícil acceso a los servicios de salud, que puede relacionarse con un mayor impacto en el resultado de la CO y en otras enfermedades. Sin embargo, también es importante mencionar que hoy en día no existe en salud pública un programa de tamizaje para detección temprana ³⁸.

Se describe, según la revisión literaria, que 10 y 15% de los casos de cáncer de ovario ocurren antes de la menopausia, y 58% de estos suceden en los países con menor desarrollo. De acuerdo con estadísticas recientemente publicadas por la International Agency for Research on Cancer, el cáncer de ovario es el séptimo cáncer más común y la octava causa más frecuente de muerte por cáncer ginecológico de todo el mundo, ya que es responsable de alrededor de 150,000 muertes anuales, con una supervivencia a cinco años menor a 45% en las pacientes con este cáncer ³⁸.

Se han estudiado varios métodos, como aplicar el CA-125, la ecografía transvaginal y el examen bimanual; a pesar de los esfuerzos, ninguno de ellos ha demostrado ser efectivo para ser implementado como medida pública en los sistemas de salud. En comparación con otros cánceres, el CO no ocupa un lugar importante en el número de muertes, en comparación con otros cánceres. Sin embargo, en GLOBOCAN 2018 se reportó una incidencia de 295.414 nuevos casos de CO, con un total de 184.799 muertes. A nivel global, la incidencia en el 2018 fue de 6.6 por 100,000 y la mortalidad de 3.9. Respecto a México, esta plataforma reportó una incidencia de 6.8 con una mortalidad de 4.0, similar al promedio a nivel mundial. Por otro lado, en China el CO no ocupa un lugar entre los 10 principales cánceres en 2018, ocupando el primer lugar el cáncer de mama, el cáncer de pulmón y el tercer lugar el colorrectal. A pesar de la baja incidencia que se puede percibir, la CO es un problema de salud pública, ya que ocupa una importante mortalidad y

morbilidad en las mujeres. Diferentes factores de riesgo se han visto relacionados con este cáncer, y se pueden dividir en factores de riesgo demográficos, reproductivos, ginecológicos, hormonales, genéticos y con el estilo de vida ³⁹.

2.6 Factores de riesgo

Existen diversos factores de riesgo relacionados con el cáncer de ovario; principalmente se pueden mencionar la edad, la etnia, la terapia de reemplazo hormonal, los antecedentes familiares de cáncer de ovario o mama, entre otros ⁴⁰.

Los factores de riesgo que son reconocidos de los cánceres de ovario epiteliales se ven incrementados conforme avancen la edad, la terapia hormonal posmenopáusica (en particular durante más de cinco años), y la obesidad ⁴⁰.

Otros factores de riesgo, como los fármacos antiinflamatorios no esteroideos de exposición al talco perineal y los fumadores son controvertidos, así como el efecto del tratamiento farmacológico de la infertilidad es incierto ⁴⁰.

En el siguiente cuadro hay un estudio donde se tomaba un listado de factores de riesgo en una base de datos, y se tomó una muestra.

Tabla 2. Características sospechosas de CO

Table 1 OC suspicious characteristics of samples

Feature	Value	Total frequency (n = 1473)	Positive (n = 701)	Negative (n = 772)
Age	< 40	205	85	120
	40–50	424	175	249
	50–60	617	320	297
	> 60	227	121	106
BMI	< 18.5	57	25	32
	18.5–25	311	107	204
	25–30	475	198	277
	> 30	630	371	259
Blood group	A	598	339	259
	B	257	102	155
	AB	298	123	175
	O	320	137	183
Race	Persian	1150	519	631
	Others	323	182	141
Menopausal age	< 45	52	23	29
	45–50	208	71	137
	50–55	655	349	306
	> 55	558	258	300
Postmenopausal hormone therapy	Yes	845	459	386
	No	628	242	386
Endometriosis	Yes	743	472	271
	No	730	229	501
History of nonpregnancy	Yes	805	459	346
	No	668	249	419
Family history of cancer such as ovary, breast, or colorectal	Yes	859	466	393
	No	614	235	379
Family cancer syndrome	Yes	375	212	163
	No	1098	489	609
Fertility treatment use	Yes	569	273	296
	No	904	428	476
Breast cancer	Yes	456	277	179
	No	1017	424	593
Smoking	Yes	345	211	134
	No	1128	490	638
History of pregnancy and breastfeeding before age 26	Yes	779	318	461
	No	694	383	311
History of the PCOS	Yes	597	302	295
	No	876	399	477
History of chest X-ray	Yes	658	389	269
	No	815	312	503
Alcohol consumption	Yes	52	25	27
	No	1421	676	745
Particular food consumption, such as fried foods, whole milk, and trans fats	Yes	852	596	256
	No	621	105	516
History of exposure to mutagenic or chemical substances	Yes	398	202	196
	No	1075	499	576
High red meat consumption	Yes	412	184	228
	No	1061	517	544

Fuente: obtenida de ⁴².

Después de obtener el mejor modelo de predicción, se probó su generalización utilizando datos de dos entornos clínicos externos que alimentan una base de datos, comparando o ingresando

los factores de riesgo, relacionándolos con las pacientes con cáncer de ovario (OC). Aunque no se ha realizado ningún estudio sobre el aprovechamiento del ML para el CO en función de los factores de riesgo, se realizaron varios estudios sobre un tema similar relacionado con el CO. Lu y cols. aprovecharon los algoritmos de ML para predecir el CO utilizando un conjunto de datos chino, que incluye 49 predictores demográficos, química general, marcadores tumorales y análisis de sangre de rutina pertenecientes a casos de CO malignos y benignos ⁴¹.

Tabla 3. Factores de Riesgo

Factores de Riesgo				
Demográfico	Reproductivo	Ginecológico	Genético	Social
Edad	Relacionados a la menstruación.	Endometriosis Enfermedad Inflamatoria pélvica.(EPI)	Historia Familiar. BRCA mutación. Síndrome de Lynch.	Bajo estado económico.

Fuente: basada en ³⁶.

Edad: el cáncer de ovario está estrechamente relacionado con la edad y con el tipo epitelial, que es el más frecuente, y se considera principalmente una enfermedad posmenopáusica. La incidencia es más pronunciada en mujeres mayores de 65 años. Según estudios previos, la edad

mediana al diagnóstico es de 50 a 79 años. La relación entre la edad y el resultado del cáncer de ovario aún es desconocida, aunque existe la teoría de la parte hormonal ³⁵.

Enfermedad inflamatoria pélvica: este factor es un poco controversial, aunque existe la hipótesis de que los procesos inflamatorios en el ovario, como los liberados en la reparación del daño ovárico, se relacionan con un aumento en la liberación de células cancerosas en los tejidos alrededor de este. Por lo tanto, se afirma que la ovulación y otros eventos asociados con la inflamación en el ovario contribuyen a un mayor riesgo de cáncer de ovario ³⁵.

Endometriosis: la relación entre la endometriosis y el cáncer de ovario ha sido demostrada en diversos estudios a través de varios mecanismos como Sampson, la teoría de los cambios malignos de la endometriosis, la inflamación y los genes PTEN, CTNNB1 (β -catenina), KRAS, la inestabilidad de microsatélites y ARID1A, que están involucrados en la ocurrencia del cáncer de ovario asociado a la endometriosis ³⁵.

Síndrome de Lynch: está estrechamente relacionado con el cáncer de ovario, ya que el 10–15% de las pacientes que sufren este síndrome tienen cáncer de ovario. Las mutaciones de la línea germinal en los genes MMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) están presentes en muchas familias y se conocen como síndrome de Lynch. Este síndrome se asocia a un aumento del riesgo de cáncer de colon, endometrio, ovario ²⁷.

2.6.1 Factores protectores

Existe una menor incidencia de cáncer de ovario que está asociada a una menor frecuencia de la ovulación, es decir, que haya estado suprimida algún tiempo como los ACOS o los embarazos. Danforth y cols. investigaron arduamente el riesgo de cáncer de ovario en el Nurses Health Studies y tuvieron como resultado que las pacientes que nunca habían amamantado tenían un riesgo mayor de 1,5 veces de padecer cáncer de ovario, en comparación con las mujeres que habían amamantado durante más de 18 meses. Estas observaciones coincidieron con los datos que indican una reducción de la incidencia de la enfermedad con el uso de anticonceptivos orales ²⁷.

Paridad: los resultados de varios estudios sugieren que el embarazo tiene un papel protector contra el cáncer de ovario. Basado en los resultados de un estudio de caso-control, el riesgo de cáncer de ovario se reduce en mujeres con partos o abortos inducidos, y este riesgo disminuye con un aumento en el número de casos de partos vivos. El resultado de un estudio de caso-control mostró que, por cada embarazo a término, la razón de probabilidades es igual a 0.76 para tumores no mucinosos y para tumores mucinosos. El resultado de un estudio mostró que un aumento en el embarazo está asociado con una reducción consistente en el riesgo relativo de cáncer de ovario invasivo, cáncer epitelial, cáncer estromal, y cáncer de células germinales. Sin embargo, Poole et al.³⁴ afirmaron que el embarazo disminuye el riesgo de enfermedad menos agresiva en comparación con una enfermedad avanzada³⁵.

Lactancia en investigaciones: se ha visto que el tiempo de lactancia dado reduce el riesgo de padecer de cáncer de ovario en un 22%, según un caso control de 50,148 resultados³⁵.

2.6.2 Anticonceptivos como Factor Protector

Los anticonceptivos orales son reconocidos por ser un factor protector contra el cáncer de ovario. Cabe recalcar que hay cambios en su administración y en la composición de los estrógenos y progestinas que los conforman, dependiendo de su casa farmacéutica, por lo que hoy en día podría estar afectando esa protección. Estudios de años anteriores indican que el uso de anticonceptivos orales reduce el riesgo de desarrollar cáncer de ovario, ya que inhibe la ovulación y reduce la exposición del tejido ovárico a estrógenos⁴².

Se recomienda el uso de anticonceptivos orales, por su contenido de hormonas femeninas naturales de estrógeno y progesterona, que a largo plazo reducen el riesgo de cáncer de ovario entre 30% y 50%; en los portadores de BRCA se dice que protege si fue tomado por más de 9 años. Si bien el uso de anticonceptivos, la salpingectomía preventiva, la ligadura de trompas y la lactancia también van a reducir el riesgo o funcionan como factores protectores ante el cáncer de ovario; no hay evidencia definitiva que indique un menor riesgo para la multiparidad, la menarquia tardía y menopausia precoz, pero se predice para el 2040 la tasa de mortalidad

por esta enfermedad aumente significativamente, por los cambios en la población que se ha visto con tendencia de poseer muchos de los factores de riesgo ⁴³.

Como indica Vásquez-Awad⁴⁴, en el artículo sobre los beneficios de los ACOS, la supresión de la ovulación provocada por los anticonceptivos orales combinados se relaciona fuertemente con la disminución del riesgo de cáncer de ovario, así como la paridad y la lactancia prolongada. El primer gran estudio al respecto (Estudio CASH, Cancer and Steroid Hormone Study) fue de casos- controles, efectuado entre 1980 y 1982 por el Center for Disease Control (CDC) de Estados Unidos de América, que demostró el 40% de disminución del cáncer ovárico en usuarias de anticonceptivos orales combinados después de tres a seis meses de uso; incluso se incrementó a 80% a 10 años ⁴⁴.

2.7 Manifestaciones Clínicas

El cuadro clínico en las pacientes con sospecha de cáncer de ovario es sumamente complicado, debido a que el mayor porcentaje de ellas cursan asintomáticas y presentan síntomas en estadios avanzados; entonces es usual al realizar lo que es una historia clínica y examen físico encontrar datos gastrointestinales, metabólicos y endocrinos.

Abdominales: dolor abdominal, malestar, distensión y puede avanzar hasta una ascitis, presencia de masa que tiene un aumento progresivo de tamaño.

Gastrointestinales: náuseas, dispepsias, saciedad precoz y constipación.

Endocrinos y metabólicos: disfunción endocrina, síndromes para neoplásicos y metastásica, así como puede presentar linfadenopatía inguinal ⁴⁵.

Tabla 4. Síntomas reportados para el cáncer de ovario vs. Visitas por problemas médicos

Table 1. Women Reporting Various Symptoms in the Past Year

Symptom	No. (%) of Women		P Value
	Ovarian Cancer (n = 44)	Clinic Visit (n = 1011)*	
Type of pain			
Pelvic	18 (41)	264 (26)	.02
Abdominal	22 (50)	301 (30)	.006
Back	15 (34)	617 (61)	.001
Indigestion	16 (36)	374 (37)	.54
Nausea	6 (14)	224 (22)	.15
Bloating	30 (70)	385 (38)	<.001
Increased abdominal size	28 (64)	197 (19)	<.001
Fatigue	27 (61)	548 (54)	.21
Urinary tract	24 (55)	323 (32)	.002
Constipation	22 (50)	363 (36)	.09
Diarhea	11 (25)	329 (32)	.25
Postmenopausal bleeding	1 (2)	36 (4)	.56
Menstrual irregularity	8 (18)	260 (25)	.22
Combination of symptoms			
3‡	19 (43)	81 (8)	<.001
4‡	12 (27)	44 (4)	<.001

*Patients did not have irritable bowel syndrome. Excludes patients who presented for routine checkup or mammogram only.
 †Bloating, increased abdominal size, and urinary urgency.
 ‡Bloating, increased abdominal size, urinary urgency, and constipation.

Fuente: tomada de 47.

En la tabla se puede observar la comparación que los siguientes síntomas:

- Dolor pélvico: reportado por el 41% de las mujeres con cáncer de ovario, comparado con el 25% en visitas por problemas médicos.

- Distensión abdominal: notada por el 70% de las mujeres con cáncer de ovario versus el 49% en visitas por problemas médicos.

- Aumento del tamaño abdominal: reportado por el 64% de las mujeres con cáncer de ovario, comparado con el 32% en visitas por problemas médicos.

- Síntomas del tracto urinario: experimentados por el 55% de las mujeres con cáncer de ovario versus el 33% en visitas por problemas médicos.

- Diarrea: menos común en mujeres con cáncer de ovario (25%), comparado con visitas por problemas médicos (66%).

- Indigestión: también menos frecuente entre mujeres con cáncer de ovario (36%), comparado con visitas por problemas médicos (52%).

Cómo se pueden interpretar los resultados de la tabla:

- El dolor pélvico, la distensión y los síntomas abdominales: son más comunes en mujeres con cáncer de ovario. Esto resalta la importancia de estos síntomas como posibles indicadores de cáncer de ovario.

- Síntomas del tracto urinario: como lo son urgencia y frecuencia, son más prevalentes en estas pacientes, explicado porque existe un posible desplazamiento por el crecimiento tumoral en estructuras cercanas.

- Diarrea e indigestión: dichos síntomas son más raros en pacientes con cáncer de ovario, en comparación con pacientes que consultan por otra patología, pero se puede considerar para diagnóstico diferencial en la práctica, como podría ser el síndrome de intestino irritable.

Los médicos en atención primaria deben estar atentos cuando las pacientes reportan dolor pélvico persistente o empeoramiento, distensión abdominal, aumento del tamaño abdominal o síntomas urinarios, ya que estos podrían ser indicativos de cáncer de ovario. El patrón de síntomas reportados puede guiar el diagnóstico diferencial y promover investigaciones adicionales, incluyendo estudios de imagen y pruebas de biomarcadores como CA-125, especialmente en mujeres con mayor riesgo o perfiles sintomáticos preocupantes ⁴⁶.

2.8 Diagnóstico

Se ha invertido una cantidad considerable de recursos y esfuerzos en la investigación de múltiples aspectos relacionados con el diagnóstico temprano del cáncer de ovario. Además de los biomarcadores tumorales séricos y las técnicas de imagen radiológica, se han desarrollado algoritmos complejos de estratificación de riesgos, con el objetivo de identificar de manera precoz la presencia de esta enfermedad devastadora ⁴⁷. El médico no oncólogo es un pilar importante en el proceso diagnóstico de las pacientes con sospecha de cáncer de ovario, pues para poder tener un diagnóstico tiene que conocer la fisiopatología de este, y servir como guía al momento de la referencia con el médico especialista ⁷⁵.

La probabilidad de una malignidad en el diagnóstico está altamente relacionada con el estadio en el que se encuentre, además de otros factores como el crecimiento a lo largo del tiempo y, en consecuencia, es una función indirecta del tiempo hasta el diagnóstico. En la actualidad, a pesar de los intentos, no existen estrategias de cribado del CO eficaces, y gran porcentaje de las pacientes son diagnosticadas en estadios avanzados. El proceso diagnóstico del cáncer está en los lineamientos impuestos por el modelo sanitario de cada región. Los modelos con control de acceso se han asociado a una mejor calidad de la atención, pero también con intervalos diagnósticos más prologados. En atención primaria es difícil sospechar un cáncer durante un único encuentro clínico, dado que los síntomas se comparten con muchos diagnósticos diferenciales ⁴⁷.

Las mujeres que padecen cáncer de ovario en etapas iniciales suelen experimentar síntomas mínimos o incluso ninguno en absoluto, lo que dificulta aún más su detección temprana. Sin embargo, a medida que la enfermedad avanza, los síntomas tienden a volverse más evidentes y generalizados. Los síntomas como la hinchazón abdominal, el dolor en la región abdominal, la sensación de saciedad temprana y los cambios en los hábitos urinarios pueden indicar la progresión de la enfermedad. En etapas más avanzadas, la pérdida de peso inexplicable y la obstrucción intestinal pueden convertirse en complicaciones graves y debilitantes ⁴⁸.

Es crucial destacar la importancia de la detección temprana del cáncer de ovario, especialmente en las etapas presintomáticas, donde las tasas de supervivencia son significativamente más altas. Sin embargo, es importante tener en cuenta que los tumores que son más propensos a ser detectados en etapas tempranas, conocidos como tumores de tipo I, no solo se benefician de una detección precoz, sino que también presentan una estructura molecular que contribuye a una mejor respuesta al tratamiento y, en consecuencia, a una mayor supervivencia ⁴⁸.

En un estudio realizado por Goldsbury et al., en la mayoría de los diagnósticos, el 10% de las mujeres tenían enfermedad localizada, el 15% tenía propagación regional y el 70% presentaba metástasis a distancia ⁸⁸.

El costo medio adicional por caso de cáncer de ovario fue de \$40,556 en la fase de tratamiento inicial (hasta 12 meses después del diagnóstico), \$9,514 anuales en la fase de cuidado continuo y \$49,208 en la fase terminal inclusive hasta 12 meses antes del fallecimiento, por lo que se refleja la importancia de la detección en fases tempranas del CO en las pacientes en el aspecto económico de los sistemas de salud ⁸⁷.

A pesar de estos avances en la comprensión y el diagnóstico del cáncer de ovario, aún persisten desafíos significativos. La falta de opciones de detección efectivas en mujeres asintomáticas con riesgo promedio sigue siendo un obstáculo importante en la lucha contra esta enfermedad. Se necesitan investigaciones continuas y desarrollo de nuevas tecnologías para mejorar la detección temprana y, en última instancia, mejorar los resultados para las mujeres afectadas por el cáncer de ovario ⁴⁸.

2.8.1 Índice de Riesgo de Malignidad

El índice de riesgo de malignidad se presenta como una herramienta diagnóstica fiable y de fácil aplicación en la práctica diaria, lo cual lo hace muy llamativo, al ser accesible para todos los

ginecólogos o médicos de primer nivel con la paciente con sospecha de cáncer de ovario. Este índice, basado en un sistema de puntuación simple, resulta invaluable para llevar a cabo el tamizaje preoperatorio de pacientes con tumoraciones anexiales. Dada su utilidad y eficacia, se recomienda encarecidamente que se calcule sistemáticamente en todos los casos, proporcionando así una evaluación más completa y precisa de la probabilidad de malignidad de estas lesiones. Su incorporación rutinaria en la evaluación preoperatoria puede contribuir significativamente a la toma de decisiones clínicas informadas y a una atención médica de calidad para las pacientes con sospecha de enfermedad ovárica maligna ⁴⁹.

En 1990, Jacobs introdujo el Índice de Riesgo de Malignidad (IRM), el cual se determina multiplicando tres variables: los resultados del ultrasonido, las características de la masa anexial y los niveles de CA 125 en la sangre. Este índice se calcula con la fórmula $IRM = U \times M \times CA\ 125$. Al establecer un umbral de 200 en el IRM, se obtiene una sensibilidad del 85.4% y una especificidad del 96.9% para identificar casos malignos. Esta herramienta integrada de evaluación proporciona una manera eficaz de detectar y diferenciar las tumoraciones anexiales, mejorando así la precisión del diagnóstico en la práctica clínica ⁴⁹.

El uso del Índice de Riesgo de malignidad (IRM) es altamente recomendado para diagnosticar masas anexiales con un alto riesgo de ser malignas, y para referir a las pacientes a centros especializados en oncología ginecológica. Según investigaciones previas, la IRM ha demostrado ser más precisa en la identificación de casos malignos de cáncer de ovario que otros métodos de diagnóstico. Ulusoy y su equipo encontraron que al establecer un valor umbral de 153 en la IRM para determinar la malignidad, se obtuvo una sensibilidad del 76.4%, una especificidad del 77.9%, un valor predictivo positivo del 65.9%, un valor predictivo negativo del 85.5% y una tasa de diagnóstico correcto del 79.4% ⁴⁹.

2.8.2 Estudio IOTA

En el 2008, mediante el estudio IOTA (International Ovarian Tumor Analysis), donde se toman en cuenta varias variable como reglas simples de ultrasonido, las cuales se procede a dividir

en hallazgos ultrasonográficos indicativos de patología benigna (criterios B) y hallazgos sugestivos de malignidad (criterios M). Este sistema de clasificación de los tumores de ovario ha demostrado ser efectivo, independiente o indiferentemente de la experiencia del médico que realiza el ultrasonido, y se basa únicamente en los hallazgos ultrasonográficos, sin considerar la presencia de marcadores tumorales u otros factores, en comparación con IRM que toma en cuenta la glicoproteína CA 125 en la fórmula que no sería muy fiable ⁵.

Tabla 5. Reglas Simples de IOTA para describir características malignas o benignas en el ultrasonido

Tabla 1. Reglas simples de IOTA para describir características malignas o benignas en el ultrasonido. ²¹

Criterios de malignidad (reglas M)
M1: Tumor sólido irregular. M2: Presencia de ascitis. M3: Presencia de al menos 4 estructuras papilares. M4: Tumor sólido irregular multilocular con un diámetro mayor de más de 10 cm. M5: Señal vascular muy intensa (puntaje color 4).
Criterios de benignidad (reglas B)
B1: Unilocular. B2: Presencia de componentes sólidos donde el mayor tiene un diámetro menor a 7 mm. B3: Presencia de sombra acústica. B4: Tumor multilocular, de bordes regulares, con diámetro menor a 10 cm. B5: Sin señal Doppler color (puntaje color 1).

Fuente: tomada de ¹³.

Como mencionan Huerta et al., los métodos combinados para el diagnóstico de CO incluyen la ecografía en escala de grises y la flujometría Doppler, que consideran puntuaciones cuantitativas para evaluar el riesgo de cáncer en los tumores ováricos. A pesar de su valor predictivo, este método no es usado frecuentemente por las unidades de diagnóstico de ginecología en el país. El

International Tumor Analysis Group (IOTA) ha desarrollado y validado modelos predictivos basados en series de datos multicéntricos con mediciones y recolección de información estandarizada, que han logrado un nivel de predicción de patología maligna bastante aceptable. Al considerar la alta tasa de falsos positivos de los actuales métodos, es importante mejorar la tasa de detección fonográfica de esta patología para un correcto abordaje. Inevitablemente, cuando se detecta una tumoración anexial, uno de los mayores retos es descartar si se trata de un cáncer de ovario, ya que representa el mayor desafío clínico de todos los tumores ginecológicos. La sospecha de malignidad en las pacientes se acompaña de muchos estudios complejos y que necesariamente aumentan el costo de la evaluación prequirúrgica y, en ocasiones, la estancia hospitalaria de la paciente y abordaje quirúrgico con enfoque oncológico ⁵⁰.

2.8.3 Pruebas de laboratorio

2.8.4 Biomarcadores tumorales

Los marcadores tumorales fueron originariamente definidos “como sustancias que pueden ser medidas cuantitativamente, por métodos inmunohistoquímicos o bioquímicos, en tejidos y fluidos biológicos para identificar la presencia de un cáncer y, posiblemente, el órgano donde reside” ⁷⁷.

El CA125 a menudo se encuentra elevado en la etapa preclínica, cuando la paciente se encuentra asintomática del cáncer de ovario, como indican los datos que muestran niveles elevados en el 25% de las muestras séricas, recogidas cinco años antes del diagnóstico de la enfermedad. En un estudio prospectivo en mujeres suecas, se logró una especificidad del 97% y un valor predictivo positivo del 4,6%, al usar un umbral de CA125 de 30 UI/ml en más de 4,000 voluntarias de 50 años en adelante. Cabe recordar que el marcador CA125 no solo puede verse elevado como indicador de malignidad, sino también en situaciones de inflamación como pancreatitis, inflamación de peritoneo, pleura o pericardio, hepatitis, cirrosis, ascitis, tuberculosis y otras neoplasias, como el cáncer de páncreas, de mama, de colon y de pulmón. A pesar de que casi la mitad de los cánceres ováricos no serosos se originan a partir de niveles ligeramente elevados de

CA125 (entre 35 y 65 UI/ml), el 75% de los cánceres ováricos serosos se desarrollan de manera abrupta a partir de niveles normales de CA125 (35 UI/ml), por lo que no es muy preciso ni se considera como diagnóstico ²⁶.

El biomarcador CA125 ha sido de gran interés como posible principal biomarcador para el cáncer de ovario, debido a su presencia en la mayoría de los casos y su capacidad para ser medido en muestras de sangre. Sin embargo, a pesar de su amplio uso en la detección y el manejo del cáncer de ovario durante varias décadas, aún existen desafíos significativos en su aplicación clínica, dado que no es exclusivo del cáncer de ovario. Aunque los niveles elevados de CA125 se han asociado con el cáncer de ovario en estudios clínicos, estos pueden ser elevados en otras condiciones benignas, como la endometriosis, la enfermedad inflamatoria pélvica y los fibromas uterinos. Esto puede conducir a resultados falsos positivos en pruebas de detección, lo que a su vez puede generar ansiedad y estrés innecesarios para las pacientes, para mejorar la utilidad clínica del CA125 en el diagnóstico temprano de los cánceres de ovario agresivos, al utilizar el CA125 como una herramienta de cribado para personas con síntomas específicos que buscan atención médica, en lugar de someter a toda la población a pruebas de detección. Este estudio o prueba dirigida podría mejorar la eficiencia de la detección al enfocarse en aquellas personas con un riesgo potencialmente más alto de cáncer de ovario ⁵¹.

Una propuesta es ajustar el punto de corte para los niveles de CA125 en el plasma. Actualmente, se utiliza un valor de referencia específico para determinar si los niveles de CA125 son considerados normales. Aumentar este rango podría ayudar a reducir la cantidad de resultados falsos positivos, mejorando así la precisión del biomarcador en la detección de casos de cáncer de ovario. Además, se está investigando la posibilidad de realizar pruebas de CA125 en el punto de atención primario, en lugar de enviar muestras a un laboratorio para su análisis. Esto podría agilizar el proceso de diagnóstico y permitir una intervención más rápida para las pacientes con resultados positivos, mejorando así las tasas de supervivencia ⁵¹.

En resumen, mientras que el CA125 sigue siendo un biomarcador importante en el manejo del cáncer de ovario, su utilidad en el ámbito clínico se puede mejorar mediante estrategias

dirigidas, ajustes en los criterios de interpretación y avances en la tecnología de pruebas para cada paciente. Estas mejoras podrían ayudar a identificar y tratar de manera más efectiva los casos de cáncer de ovario en etapas tempranas, lo que a su vez podría mejorar significativamente las tasas de supervivencia y reducir la morbilidad asociada con esta enfermedad ⁵¹.

2.8.4.1 Modificaciones de los valores de corte de CA125

CA125 se ha visto que es una prueba más sensible en la población de mujeres, quienes son la mayoría, o un factor de riesgo importante como lo es la edad, por lo que el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia sugiere un corte de 200 U/mL en mujeres premenopáusicas con presencia de masas pélvicas, siempre a criterio médico, al igual que tener niveles elevados de este deben ser referidos a ginecología oncológica. La justificación de elevar el corte en esta población es que 5% de las pacientes sanas tiene valores más de 35 U/mL y solo el 1% más de 100U/mL, lo que haría que esta prueba sea más específicamente sensible. La combinación de otros biomarcadores con CA125 puede aumentar la sensibilidad de este biomarcador en diversas poblaciones. Por lo tanto, se considera que las técnicas actuales de screening basadas en CA125 deberán ser reconsideradas, si se quiere lograr reducciones significativas en la mortalidad por cáncer de ovario ⁵¹.

2.8.4.2 La proteómica

La proteómica se centra en comprender la expresión, estructura y función de todas las proteínas en diversas condiciones, como la salud, el tiempo y el entorno. En este campo, hay un interés creciente en identificar patrones comunes de proteínas en el suero, relacionados con el riesgo de cáncer. Se cuenta con diversas técnicas de espectrometría de masas, como la ionización por electrospray y el análisis TOF (Time-of-Flight Mass Spectrometry), que permiten identificar y caracterizar proteínas con alta sensibilidad y especificidad ²⁶.

Estas técnicas pueden analizar miles de proteínas pequeñas en soluciones complejas, como el suero o el plasma, al combinarlas con matrices selectivas. Una estrategia común implica utilizar

algoritmos de inteligencia artificial, para identificar grupos clave de proteínas que distinguen entre personas sanas y pacientes con cáncer ovárico. Este enfoque se basa en la identificación de patrones en la espectrografía de masas y el análisis de marcadores fundamentales, que luego pueden ser validados con métodos tradicionales. Se ha observado que estos enfoques proteómicos tienen una mayor precisión diagnóstica en comparación con los biomarcadores establecidos, lo que sugiere su potencial para mejorar la detección temprana del cáncer. Sin embargo, se requiere un mayor desarrollo para optimizar estas técnicas y su aplicación clínica ²⁶.

2.8.4.3 Marcador tumoral HE4

En el año 2008, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) dio el visto bueno para el uso o la aplicación de HE4 como un biomarcador adicional del tipo glicoproteína para la vigilancia de la recurrencia o progresión de la enfermedad de cáncer de ovario, esto dado que en los estudios se ha observado un aumento en la mayoría de los cánceres epiteliales de ovario (CEO). Este biomarcador también puede estar aumentado por diversos factores no relacionados con el ovario, como la edad, el ciclo menstrual, el hábito de fumar, la insuficiencia renal y otros tipos de cáncer, especialmente aquellos de origen reproductivo y también los cánceres respiratorios ⁵².

Es importante destacar que los niveles de HE4 aumentan significativamente con la edad y el estado menopáusico, lo que conlleva el uso de valores de referencia diferentes para mujeres pre y posmenopáusicas, siendo el umbral más alto en mujeres menopáusicas. A diferencia del marcador CA125, HE4, demuestra una mejor capacidad para distinguir entre cánceres epiteliales de ovario y otras masas ováricas benignas, como los tumores benignos. ⁵².

Se descubrió que los niveles de Ca125 en sangre no mostraron diferencias significativas entre mujeres en estado pre y posmenopáusico. Estos hallazgos coinciden con los resultados de un estudio previo de Deveci et al., que incluyó 93 pacientes (42 premenopáusicas y 51 posmenopáusicas). Los autores concluyen que no hay una relación significativa entre los niveles de los marcadores tumorales Ca125 y He4 en estos grupos. Además, tanto en este estudio como

en el mencionado anteriormente, se observaron niveles elevados de Ca125 en tumores malignos en mujeres posmenopáusicas ¹⁰¹.

Sin embargo, el potencial de HE4 como herramienta independiente para la detección temprana del cáncer es limitado. Se sugiere que su utilidad podría incrementarse significativamente cuando se utiliza en combinación con otros biomarcadores, aunque esta estrategia precisa ser validada mediante estudios prospectivos adicionales ⁵².

2.8.4.4 Biomarcador Oval

El Oval, en el ensayo Multivariate Index Assay (MIA) donde se combina el CA125 con otros cuatro biomarcadores séricos: transtiberina, transferrina, apolipoproteína A1 y β -2 microglobulina, esto en conjunto con resultados de imagen y el estado menopáusico de la paciente, se ha demostrado que detecta el 76% de las malignidades que de otro modo serían pasadas por alto utilizando únicamente el biomarcador CA125, dado que tiene una sensibilidad más alta que CA125 solo (94% versus 77%), pero una especificidad más baja (54% versus 94%). El ensayo MIA tiene la aprobación de la FDA. Sin embargo, no debe utilizarse como una prueba diagnóstica; el propósito principal de Oval es como una prueba de triaje para médicos de atención primaria, al considerar la derivación o referir a oncología ginecológica en mujeres con masas pélvicas sospechosas que requieren cirugía. La prueba se realiza una vez que la imagen ha confirmado la presencia de una masa, y que se ha establecido que la masa requiere cirugía. Se reconoce que la alta tasa de falsos positivos de Oval es una limitación importante ⁵².

UCHL3

Según Yang et al., en su estudio descubrió que UCHL3 juega un papel crucial en facilitar la progresión del CO. UCHL3, una proteasa de cisteína que presenta una tríada catalítica clásica de Cys-His-Asp, afecta muchos procesos celulares a través de sus propiedades enzimáticas. Los resultados de esta investigación respaldan el uso de UCHL3 como un biomarcador diagnóstico y pronóstico efectivo para el cáncer de ovario. Para explorar la función de UCHL3 en la progresión del CO, se determinó

el fenotipo utilizando una línea celular de CO deficiente en UCHL3. Los resultados demostraron que el silenciamiento de la expresión de UCHL3 restringió la proliferación y migración celular del CO in vitro en este estudio realizado en ratones ⁵³.

La Revista de la Red Nacional Integral del Cáncer 2024 sugiere las pruebas no seleccionadas de paneles germinales y somáticas para pacientes con cáncer de ovario, y así se logren reducir sustancialmente los casos futuros de cáncer de mama asociados y, de esta manera, reducir la tasa de mortalidad, si se compara con una estrategia que se base únicamente en criterios clínicos o antecedentes familiares de las pacientes. Este enfoque puede volverse rentable si los costos de los inhibidores de PARP (PARPi) disminuyen de un 45% al 46%. Sin embargo, las pruebas de paneles germinales solamente son altamente rentables y maximizan la identificación de variantes para la prevención precisa. Es importante que las directrices clínicas para las pruebas germinales/genéticas se alejen de las pruebas de un solo gen (BRCA1/2), hacia un enfoque de pruebas de paneles mutagénicas ⁸³.

2.8.4.5 Calculadora ROMA

El índice de Roma es el marcador con mayor eficiencia diagnóstica para diferenciar entre tumores benignos y malignos, superando a He4 y Ca125. Es un algoritmo que calcula el riesgo de malignización de una masa ovárica, tomando los valores séricos de Ca125, He4 y si la paciente está en estado menopáusico de cada paciente, premenopáusico o posmenopáusico. Este índice tiene una especificidad del 85% y una sensibilidad del 82%. Varios estudios han confirmado su utilidad en el diagnóstico de cáncer de ovario; sin embargo, sigue sin establecerse un método de cribado efectivo, por lo que se requiere mayor investigación en el área ¹⁰¹.

Las fórmulas son las siguientes:

Mujer premenopáusica: $(PI) = -12.0 + 2.38 \times \text{LN}(\text{HE4}) + 0.0626 \times \text{LN}(\text{CA125})$.

Mujer posmenopáusica: $(PI) = -8.09 + 1.04 \times \text{LN}(\text{HE4}) + 0.732 \times \text{LN}(\text{CA125})$ ⁸⁴.

El punto de corte para Ca125 fue de 35 U/MI y para He4 se estableció por rangos de edad 0 - 39 años (60.5 pmol/L), 40 - 59 años (>76.2 pmol/L), 60 - 69 años (>82.9 pmol/L), >70 años (>104 pmol/L). El punto de corte de Índice de Roma para definir alto riesgo es de 11,4% para premenopausia y 29,3% para posmenopausia ¹⁰¹.

2.9 Pruebas Radiológicas

Desde el desarrollo de la ecografía transvaginal en la década de 1980, diversos grupos de investigación han estado trabajando en la creación de estrategias de detección temprana para el cáncer de ovario. Estos esfuerzos han resultado en mejoras continuas en el tamizaje, así como en algunos indicios alentadores de un cambio en la etapa del cáncer ya no diagnosticada en estadios avanzados y un beneficio en la supervivencia ⁵⁴.

La investigación de la Universidad de Kentucky ofrece una actualización sobre sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), cambio de etapa y supervivencia, basada en un estudio prospectivo de 25 años de ecografía transvaginal para la detección de cáncer de ovario. El Dr. van Nagell y sus colegas han realizado una contribución importante en este campo, no solo debido al alcance de su estudio, sino también por los avances que han liderado en la aplicación de la ecografía en la detección de cáncer de ovario ⁵⁴.

Ultrasonido Pélvico

Como lo menciona Umaña Brenes, alrededor del 80% de las masas ováricas detectadas por ultrasonido son benignas, mientras que un 20% suelen ser malignas. Aproximadamente un 70% de los casos de cáncer de ovario detectados ya tienen metástasis en el momento del diagnóstico. El ultrasonido suele ser el primer método de estudio que se realiza ante sospecha de cáncer de los anexos, se puede hacer de la modalidad abdominal o transvaginal, sin embargo, esta última es más

sensible. El Doppler es de utilidad, pero en ocasiones no permite dilucidar de la mejor manera entre lesiones benignas y malignas ⁵⁵.

Los quistes simples guardan correlación con el efecto hormonal, el diámetro promedio suele ser de 25mm o más y son de aspecto benigno. Pueden ser de origen ovárico, paraovárico o paratubárico. Muestran regresión en los ciclos menstruales consecuentes. Las características ecográficas de los quistes simples son la ausencia de una pared gruesa, anecoicos, ausencia de ecos internos y el refuerzo acústico. Aquellos quistes que miden 50mm o más suelen ser persistentes y se recomienda descartar malignidad ⁵⁵.

Los cánceres de ovario pueden ser visualizados o detectados por múltiples técnicas de imagen, incluyendo la ecografía transvaginal (TVS), la tomografía computarizada (TC), la tomografía por emisión de positrones combinada con tomografía computarizada (PET-TC) y la resonancia magnética (RM). Aunque la capacidad de la TC para detectar malignidades en una masa anexial es comparable con la TVS, la TC está asociada con un mayor costo para el centro de salud y expone a las pacientes a radiación ionizante. De manera similar, la PET-TC implica exposición a radiación y tiene una resolución espacial relativamente baja, lo que limita la detección de tumores pequeños. Además, la PET-TC puede producir falsos positivos debido a la captación fisiológica en estructuras normales ⁵⁶.

Los informes sobre la sensibilidad y especificidad de la TC o la PET-TC para detectar malignidades ováricas en mujeres con masas anexiales varían con rangos de sensibilidad del 58% al 100% y de especificidad del 67% al 92%. Por otro lado, se ha informado que la RM tiene una precisión y especificidad más altas en el diagnóstico de masas anexiales malignas, con valores reportados del 89% y 84%, respectivamente, en comparación con el 64% y 40% de la TC; sin embargo el costo alto y la disponibilidad no se usa como primera línea en el sistema de salud costarricense ⁵⁶.

Debido a su costo y disponibilidad limitada, la RM no siempre es la prueba inicial para diagnosticar masas pélvicas. En su lugar, la TVS se utiliza comúnmente como herramienta

diagnóstica de primera línea. Se utilizan algunos críticos donde la TVS carece de suficiente sensibilidad y especificidad para la detección temprana; un estudio de cohorte grande en la Universidad de Kentucky ha demostrado resultados prometedores. Este estudio monitoreó a más de 46,000 mujeres asintomáticas mayores de 50 años, así como a mujeres más jóvenes con antecedentes familiares positivos de cáncer de ovario, utilizando TVS y ultrasonografía Doppler. Entre los cánceres ováricos epiteliales invasivos detectados, el 63% se diagnosticó en etapas tempranas (I–II). Las tasas de supervivencia específica de la enfermedad a los 5, 10 y 20 años para las mujeres cuyos cánceres de ovario fueron detectados por el cribado fueron significativamente más altas que las de las pacientes no cribadas. Sin embargo, el Valor Predictivo Positivo (VPP) del cribado por ecografía fue relativamente bajo, con un 15.6%, principalmente debido a la alta prevalencia de cáncer de ovario en la población cribada, en comparación con la población general⁵⁶.

1. 10 Clasificación

Con base en la literatura, el sistema de clasificación más práctico es el basado en la histogénesis del ovario normal. El desarrollo inicial del ovario se divide en cuatro etapas:

En la primera etapa, las células germinales indiferenciadas (células germinales primordiales) se separan y migran hacia las crestas genitales, que son unos engrosamientos bilaterales del epitelio celómico. La segunda etapa consiste en la proliferación del epitelio celómico y de la mesénquima subyacente. Durante la tercera etapa, el ovario se divide en una corteza periférica y una médula central. La cuarta etapa se caracteriza por el desarrollo de la corteza y la involución de la médula. La clasificación histogenética divide las neoplasias ováricas en función de si proceden del epitelio celómico (cáncer epitelial de ovario), de las células germinales (tumores de células germinales) o del mesénquima (tumores de los cordones sexuales-estroma)²⁷.

A grandes rasgos, el cáncer de ovario incluye una amplia variedad de tumores malignos que afectan diversas áreas dentro del espacio de la cavidad peritoneal. A pesar de los esfuerzos continuos en el desarrollo de métodos de detección eficaces y tempranos, no se ha logrado una mejora significativa en la tasa de supervivencia. Por esta razón, ninguna sociedad profesional recomienda actualmente la detección sistemática en mujeres asintomáticas con riesgo promedio, ya que tiene un gran costo para el sistema de salud y no es preciso ⁵⁷.

El modelo dualista de carcinogénesis ovárica, que distingue entre los subtipos histopatológicos tipo I y tipo II, está basado en una combinación de características clínicas, genéticas y de desarrollo. Aproximadamente el 30% de los carcinomas de ovario diagnosticados pertenecen al tipo I, mientras que el 70% restante corresponde al tipo II. Los tumores de tipo I tienden a estar confinados a los ovarios en etapas tempranas (estadio I) y, por lo general, tienen un pronóstico favorable, representando solo el 10% de las muertes relacionadas con el cáncer de ovario ⁵⁷.

A diferencia, los tumores de tipo II son más agresivos, y tienden a diagnosticarse en etapas avanzadas (III, IV), lo que reduce considerablemente las posibilidades de intervención. De hecho, los tumores de tipo II son responsables del 90% de las muertes relacionadas con el cáncer de ovario ⁵⁷.

En el estudio *Changes in the management and prognosis of ovarian cancer due to the new FIGO and WHO classifications*, realizado por Gomes Ferreira et al., se demostró que las recién creadas clasificaciones de la OMS y la FIGO han mejorado la capacidad para el pronóstico y, con esto, modificar o ser más dirigidos con los tratamientos terapéuticos en pacientes con cáncer de ovario. La clasificación ahora actualizada de la OMS se volvió más consistente, debido a la reducción en el número de subgrupos y renombrar otros grupos, lo que la hace más sencilla. Por lo tanto, con una clasificación histológica adecuada de todos los tumores, el grupo multidisciplinario oncológico puede actuar con base en que está buscando un tratamiento más agresivo en los tipos histológicos con mal pronóstico, e individualizando cada caso según la quimiosensibilidad de cada tumor presente en la paciente ⁵⁸.

En la nueva clasificación FIGO, se hallaron avances sobre el origen, la patogénesis y el pronóstico de los diferentes subtipos de tumores de ovario. Estos cambios implican un enfoque terapéutico reproducible y dependiente del estadio. Con los protocolos actuales, se detectaron menor cantidad de pacientes en el grupo de cáncer de ovario avanzado. El tratamiento recomendado es similar. Sin embargo, desde el punto de vista de los investigadores, las clasificaciones actuales de la FIGO y la OMS aún tienen sus controversias. Por lo tanto, cualquier clasificación del cáncer de ovario y una lesión precursora deberían transformarse, según el conocimiento científico más reciente, y estudios como este son muy importantes para fomentar este crecimiento, generando hipótesis que pueden ser probadas en estudios analíticos adicionales⁵⁸.

Tabla 6. 2014 Sistema de Estadificación FIGO Previo y Actual para el Cáncer de Ovario, Trompas de Falopio y Peritoneo

STAGE	Old (1988 FIGO)	New (2014 FIGO)*
I	Tumor limited to the ovaries.	Tumor confined to ovaries or fallopian tube(s)
IA	Tumor limited to 1 ovary (capsule intact), no tumor on surface, negative washings/ascites.	Tumor limited to one ovary (capsule intact) or fallopian tube. No tumor on ovarian or fallopian tube surface. No malignant cells in the ascites washings
IB	Tumor limited to both ovaries (capsules intact), no tumor on ovarian surface, no malignant cells in ascites or peritoneal washings.	Tumor limited to both ovaries (capsules intact) or fallopian tubes. No tumor on ovarian or fallopian tube surface. No malignant cells in the ascites or peritoneal washings.
IC	Tumor limited to 1 or both ovaries with any of the following: capsule ruptured, tumor on ovarian surface, malignant cells in ascites or peritoneal washings.	Tumor limited to one or both ovaries or fallopian tubes, with any of the following: <i>IC1 Surgical spill intraoperatively</i> <i>IC2 Capsule ruptured before surgery or tumor on ovarian or fallopian tube surface.</i> <i>IC3 Malignant cells present in the ascites or peritoneal washings.</i>
II	Tumor involves 1 or both ovaries with pelvic extensions.	Tumor involves one or both ovaries or fallopian tubes with pelvic extension (below pelvic brim) or peritoneal cancer.
IIA	Extension and/or implants on uterus and/or tube(s); no malignant cells in ascites or peritoneal washings.	Extension and/or implants on the uterus and/or fallopian tubes and/or ovaries
IIB	Extension to other pelvic tissues; no malignant cells in ascites or peritoneal washings.	Extension to other pelvic intraperitoneal tissues
IIC	Pelvic extension (IIA or IIB) with malignant cells in ascites or peritoneal washings.	
III	Tumor involves 1 or both ovaries with microscopically confirmed peritoneal metastases outside the pelvis and/or regional lymph node metastases.	Tumor involves 1 or both ovaries or fallopian tubes or primary peritoneal cancer with cytologically or histologically confirmed spread to the peritoneum outside the pelvis and or metastasis to the retroperitoneal lymph nodes
IIIA	Microscopic peritoneal metastasis beyond pelvis.	Metastasis to the retroperitoneal lymph nodes with or without microscopic peritoneal involvement beyond the pelvis. <i>IIIA1- Positive retroperitoneal lymph nodes only (cytologically or histologically proven).</i> <i>IIIA(i) - Metastasis ≤ 10 mm in greatest dimension (Note this is tumor dimension and not lymph nodes dimension)</i> <i>IIIA(ii) - Metastasis > 10 mm in greatest dimension</i> <i>IIIA2 - Microscopic extrapelvic (above the pelvic brim) peritoneal involvement with or without positive retroperitoneal lymph nodes</i>
IIIB	Macroscopic peritoneal metastasis beyond pelvis, 2 cm or less in greatest dimension.	Macroscopic peritoneal metastasis beyond the pelvic brim ≤2 cm in greatest dimension with or without positive retroperitoneal lymph nodes (includes extension of tumor to capsule of liver and spleen without parenchymal involvement of either organ)
IIIC	Peritoneal metastasis beyond pelvic more than 2 cm in greatest dimension and/or regional lymph node metastasis.	Macroscopic peritoneal metastasis beyond the pelvic brim >2 cm in greatest dimension with or without positive retroperitoneal nodes (Note 1)
IV	Distant metastasis (excludes peritoneal metastasis)	Distant metastasis excluding peritoneal metastasis
IVA		Pleural effusion with positive cytology
IVB		Metastasis to extra-abdominal organs (including inguinal lymph nodes and lymph nodes outside of abdominal cavity) (Note 2)

Note 1: Includes extension of tumor to capsule of liver and spleen without parenchymal involvement of either organ.
Note 2: Parenchymal metastasis are stage IV B.
*Major changes in italic letter.

Fuente: tomada de ⁶⁰.

Como se observa en la tabla:

Estadio I: en la clasificación antigua solo mencionan el tumor confinado solo en ovario, y en la actualidad incluyen las trompas de Falopio.

Estadio IA: en la nueva es un tumor limitado a un ovario o una trompa de Falopio, sin tumor en la superficie y sin células malignas en la ascitis o lavados peritoneales.

Estadio IB: tumor limitado a ambos ovarios o trompas de Falopio, sin tumor en la superficie y sin células malignas en la ascitis o lavados peritoneales.

Estadio IC: el tumor está limitado a ambos ovarios o trompas en las siguientes condiciones:

IC1: derrame pleural intraoperatorio.

IC2: ruptura de la cápsula antes de la cirugía o tumor en la superficie.

IC3: presencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales.

Estadio II: tumor que compromete ambos ovarios o trompas de Falopio, con extensión pélvica o cáncer de peritoneo.

Estadio III: tumor que compromete uno o ambos ovarios o trompas de Falopio o cáncer de peritoneo. Con diseminación confirmada por citología o histológica al peritoneo fuera de la pelvis, o metástasis en los ganglios linfáticos retroperitoneales.

Estadio IV: metástasis a distancia con exclusión de metástasis peritoneales.

Estadio IVA: derrame pleural con características histológicas positivas.

Como se puede apreciar, el cambio más significativo es la inclusión de las trompas de Falopio en los estadios, ya que en la clasificación antigua solo tomaban en cuenta los ovarios ⁵⁸.

Se determina el estadio clínico de la paciente según la clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), esto no solo para asegurar una evaluación más exacta, sino como una guía para la selección más certera o adecuada de terapia para la paciente. Esta clasificación toma en cuenta los resultados histopatológicos, lo que permite un enfoque terapéutico más individualizado. Además del diagnóstico, en conjunto con los análisis inmunohistoquímicos y moleculares, desempeña un papel bastante importante en la identificación y distinción de los diversos subtipos de cáncer de ovario⁵⁹.

Es de suma importancia reconocer que la biología del cáncer,, en pacientes de mayor edad puede presentar particularidades que afectan o retrasan el pronóstico y las opciones de tratamiento de manera significativa. Comprender estas diferencias biológicas puede influenciar en la selección de tratamientos quirúrgicos menos invasivos y con menor toxicidad, adaptados específicamente a las necesidades y características de este grupo de pacientes⁵⁹.

2. 10.1 Tumores serosos benignos

Los tumores de tipo seroso representan el 45 % de las neoplasias del epitelio de superficie-estroma ovárico. Se caracterizan por la presencia de células epiteliales que se parecen a las de las trompas de Falopio, y abarcan un grupo de tres entidades distintas biológicamente: cistoadenofibroma seroso benigno, tumor seroso de bajo potencial maligno (tumor seroso limítrofe) y carcinoma seroso.

Los cistoadenomas serosos benignos o cistoadenofibromas constituyen casi la mitad de todos los tumores ováricos serosos. Los tumores serosos benignos se producen en un amplio margen de edades, pero son más frecuentes durante la edad reproductora. Frecuentemente son bilaterales, y están formados por cantidades variables de estroma y quistes fibrosos. Suelen tener un tamaño de 1 cm a 10 cm (raramente alcanzan los 30 cm). Los quistes son uniloculares o multiloculares, y pueden contener proyecciones papilares. También hay papilomas superficiales. Microscópicamente, los quistes están revestidos por una sola capa de epitelio que sintetiza las

células epiteliales ciliadas de la trompa de Falopio. Hay tumores serosos de bajo potencial maligno como los tumores serosos limítrofes²⁶.

Los tumores serosos de bajo potencial maligno constituyen aproximadamente el 15 % de todos los tumores ováricos serosos, y son los responsables de la inmensa mayoría de todas las neoplasias del epitelio de superficie-estroma limítrofes. Se producen a una edad ligeramente más joven que el carcinoma seroso (por término medio, de los 45 años a los 60 años). A menudo son bilaterales y más grandes que los tumores serosos benignos, y pueden presentarse con enfermedad que sobrepasa los límites del ovario. Los tumores serosos del grupo de bajo potencial maligno son predominantemente quísticos, con cantidades variables de proyecciones epiteliales papilares, aunque también aparecen tumores sólidos con excrecencias papilares superficiales²⁶.

Microscópicamente, los tumores serosos de bajo potencial maligno se componen de estructuras papilares y micropapilares ramificadas y arquitectónicamente complejas, que no se diferencian de los carcinomas serosos de bajo grado, si bien, en este caso, no producen invasión destructora del estroma ovárico. Los núcleos son uniformes o ligeramente atípicos. La actividad mitótica es escasa. Frecuentemente se advierte la presencia de cuerpos de psamoma, pero carecen de valor diagnóstico²⁶.

2.10.2 Tumores serosos malignos

El carcinoma seroso es el responsable del 35 % al 40 % de todos los tumores serosos ováricos, y, aproximadamente, del 75 % de los carcinomas del epitelio de superficie-estroma. El carcinoma seroso ovárico tiende a aparecer de la sexta a la séptima décadas de vida (edad media de 56 años). El carcinoma seroso es bilateral en, aproximadamente, el 60% de los casos, siendo sólido y quístico o mayoritariamente sólido. A escala microscópica, los carcinomas serosos muestran papilas finas (carcinoma de bajo grado) que pueden llegar a fundirse y formar láminas de células sólidas con espacios parecidos a una hendidura (carcinoma de alto grado). Una fuerte atipia nuclear y numerosas figuras mitóticas potencialmente atípicas son características de los tumores de alto grado. Frecuentemente se ven cuerpos de psamoma, pero no son específicos. El

carcinoma seroso ovárico se clasifica utilizando un sistema de tres categorías, en función de las características arquitectónicas y citológicas, o un sistema de dos categorías, basado en el grado de atipia nuclear y el índice mitótico. Los carcinomas serosos de grado alto 2 y 3 son los carcinomas del epitelio de superficie más comunes, y se asocian a mutaciones de p53 y anomalías somáticas o de líneas germinales de BRCA1 o BRCA2. Los carcinomas serosos de bajo grado 1 son mucho menos frecuentes que los carcinomas serosos de alto grado, y representan el 10 % de los carcinomas serosos. Los carcinomas serosos de bajo grado 1 muestran mutaciones en B-RAF y K-RAS, semejantes a las observadas en los tumores serosos de bajo potencial maligno.^{26-27, 60}

Se asigna un grado al cáncer de ovario; este grado es basado en la similitud histológica de las células del tumor en relación con el tejido normal, por ejemplo:

Los grados 1 se parecen más al tejido normal y suelen tener un mejor pronóstico. Sin embargo, los carcinomas ováricos epiteliales de grado 3 como característica se parecen menos al tejido normal, y usualmente tienen un peor pronóstico.

Para saber el tipo de tumor, también se toman en cuenta otras características, tales como la velocidad de crecimiento de las células del cáncer y su respuesta al tratamiento con la quimioterapia. Los tumores tipo I tienden a crecer lentamente y a causar menos síntomas en las pacientes. El carcinoma seroso de alto grado (grado 3) es un ejemplo de un tumor tipo I.

Los tumores tipo II crecen rápidamente y tienden a propagarse más pronto. Además, estos tumores no parecen responder bien a la quimioterapia. Algunos ejemplos de tumores tipo II son: carcinoma de células claras, carcinoma mucinoso, carcinoma endometriode y carcinoma seroso de bajo grado (grado 1)⁶⁰.

2. 10.3 Tumores mucinosos

Los tumores del epitelio de superficie de tipo mucinoso son los responsables del 15 % de todos los tumores ováricos de Estados Unidos de América y Europa. Estos tumores se caracterizan

por células epiteliales que se parecen a las del endocérvix (tipo endocervical) o del tracto gastrointestinal (tipo intestinal). Al igual que en el caso de los tumores serosos, constituyen un grupo de tres entidades diferenciadas: cistoadenoma mucinoso benigno o adenofibroma, tumor mucinoso fronterizo y carcinoma mucinoso ²⁶.

El adenocarcinoma mucinoso de ovario es un tumor epitelial maligno del ovario muy poco frecuente, y se caracteriza por ser un tumor de gran tamaño; usualmente se presenta de forma unilateral, con un aspecto liso, y cuenta con zonas quísticas y sólidas uniformemente distribuidas. En la parte histológica se presenta como un complejo patrón de crecimiento papilar con glándulas quísticas microscópicas y restos necróticos. Usualmente, las pacientes afectadas presentan las siguientes manifestaciones clínicas y síntomas como: dolor y presión pélvica, masa abdominal o problemas gastrointestinales, tales como saciedad temprana o hinchazón ⁶¹.

2.10.3.1 Tumores mucinosos benignos

Casi el 80 % de todos los tumores mucinosos ováricos son cistoadenoma uniloculares o multiloculares benignos. Se producen en una amplia franja de edades, pero se diagnostican con mayor frecuencia durante la edad reproductora. Los tumores mucinosos benignos son típicamente unilaterales, y pueden alcanzar un gran tamaño, extendiéndose a 30 cm o más de diámetro. Microscópicamente, estos tumores se componen de un revestimiento epitelial columnar con abundante mucina intracelular de tono pálido, que recuerda al epitelio endocervical o de tipo gástrico. A veces hay células caliciformes, pero son poco comunes en los tumores mucinosos benignos (al contrario que los tumores mucinosos de tipo intestinal de bajo potencial maligno o los carcinomas mucinosos). ^{26-27, 60}.

2. 10.3.2 Tumores mucinosos baja malignidad

Los tumores mucinosos limítrofes de tipo mülleriano (endocervical) son bilaterales en un 40 % de los casos, y tienen una fuerte relación con la endometriosis, que está presente en un 50 % de los episodios. El promedio de edad de las pacientes con tumores mucinosos limítrofes de tipo endocervical está en torno a los 35 años. Se dice que el 75% de los tumores mucinosos de ovario son mayormente benignos. Estos se subdividen principalmente en variantes intestinal, mülleriano o endocervical, cada una con su patrón de correlación clínica y patológica. Las neoplasias mucinosas fronterizas (bordelinde) proliferantes son más frecuentes de subtipo intestinal. Las variantes müllerianas o endocervical-like han demostrado cambios en la arquitectura similares a los encontrados en los pólipos endocervicales. La OMS, en el 2014, clasificó los tumores mucinosos de ovario como mucinosos fronterizos (borderline), seromucinosos fronterizos (tumores mucinosos de tipo endocervical-mülleriano) y carcinomas mucinosos. Las neoplasias mucinosas derivan del epitelio celómico ovárico que reproduce al epitelio mülleriano endocervical⁶².

Carcinoma mucinoso de tipo intestinal

Los carcinomas mucinosos son los responsables de un 10 % de todos los tumores mucinosos ováricos. Se distinguen dos patrones, el patrón invasivo de crecimiento expansivo, o de proliferación glandular confluyente, reconocido por su notable hacinamiento glandular con poco estroma intermedio. El patrón de invasión destructiva del estroma es el menos frecuente, se reconoce por la presencia de nidos irregulares y células aisladas con características citológicas malignas que infiltran en el estroma. La presencia de invasión del estroma ya sea de tipo confluyente o destructivo, ha de exceder los 5 mm de extensión lineal o los 10 mm de área para ser clasificada como carcinoma; de lo contrario, se emitirá un diagnóstico de carcinoma microinvasivo. En cuanto al tumor mucinoso conseudomixoma peritoneal, aunque la OMS incluye los tumores mucinosos ováricos asociados a pseudomixoma peritoneal como una categoría diferenciada, la mayoría de

estos tumores son metástasis de tumores mucinosos primarios del apéndice vermiforme. En muy pocas ocasiones, los tumores mucinosos ováricos primarios de tipo intestinal se asocian a un pseudomixoma peritoneal; estos tumores suelen tener un componente teratomatoso asociado en el ovario. Todavía no se comprende bien la evolución natural de estos tumores ²⁶.

2. 11 Tratamiento

El tratamiento principal del cáncer de ovario sigue el principio de la cirugía como intervención primaria, complementada con quimioterapia adyuvante, destacando un enfoque integral de tratamiento. La cirugía puede implicar tanto la remoción del tumor como la estadificación. El objetivo es eliminar el tejido tumoral tan completamente como sea posible. El alcance y la extensión de la cirugía dependerá del estadio del tumor y la salud general de la paciente. Para el cáncer de ovario avanzado, el tratamiento suele ser más complejo, porque el cáncer ya se ha diseminado a otras áreas ⁵⁹.

El objetivo del tratamiento es prolongar la supervivencia, aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida, aunque generalmente no resulta en una cura completa. Los planes de tratamiento varían según las circunstancias específicas de la paciente y su estado de salud general. Se debe realizar cirugía de reducción del tumor. Después del tratamiento quirúrgico, todas las pacientes con cáncer de ovario deben recibir quimioterapia estandarizada basada en compuestos de platino, para lograr una Respuesta Completa (RC) o Respuesta Parcial (RP) ⁵⁹.

Sin embargo, aproximadamente el 70% de las pacientes experimentan recurrencia dentro de los 18 a 28 meses después del tratamiento inicial. En este caso, la quimioterapia, la terapia dirigida y los inhibidores de puntos de control inmunológico son las principales modalidades de tratamiento para el cáncer de ovario recurrente poscirugía (ROC)⁵⁹.

Usualmente el tratamiento es dirigido, lo que reduce la afectación del resto del cuerpo. El diagnóstico definitivo es dado por el patólogo y después el cirujano-ginecológico toma la decisión y aplica la cirugía como tratamiento inicial ⁴³.

El tratamiento incluye medicamentos como quimioterapia (paclitaxel unido a albúmina, altretamina, capecitabina, etopósido, melfalán, entre otros), terapia hormonal (tamoxifeno, inhibidores de la aromatasas, entre otros) y terapia dirigida (bevacizumab, inhibidores de PARP, entre otros)⁴³.

La cirugía es potencialmente curativa en enfermedades confinadas a los ovarios, y existe la cirugía conservadora de la fertilidad, que implica salpingooforectomía unilateral, preservando el útero y el ovario contralateral; es una opción para las mujeres con cánceres de ovario epiteliales invasivos en etapa temprana, lesiones con bajo potencial de malignidad⁴³.

En el tratamiento del cáncer de ovario, la integración de la inmunoterapia basada en células asesinas naturales (NK) es una intervención que promete ser innovadora y eficiente. Al mirar hacia el futuro, se deben perfeccionar y personalizar las terapias con células NK haciendo uso de técnicas de ingeniería genética, como las células NK con receptor de antígeno quimérico (CAR-NK). Adaptar las células NK para dirigir las contra antígenos específicos del cáncer de ovario puede potenciar su precisión y potencia en el tratamiento. Además, explorar terapias combinadas que se sinergizan, como, por ejemplo, las células NK en conjunto con inmunomoduladores emergentes y agentes dirigidos.

En su estudio, Orpha.net⁶³ indica que:

(...) desentrañar las complejidades del microambiente tumoral ovárico y comprender la interacción dinámica entre las células NK y otros componentes del sistema inmunológico sigue siendo una dirección de investigación crucial. Profundizar en nuestra comprensión de los determinantes moleculares que regulan la función de las células NK dentro de este contexto informará el desarrollo de estrategias para superar las barreras inmunosupresoras⁶³.

Salpingectomía oportunista

Existen revisiones sistemáticas, donde se investiga la reducción de riesgo de cáncer de ovario mediante el uso de la salpingectomía oportunista. En estos estudios, se evidencia la efectividad de la salpingectomía oportunista como factor protector desde una perspectiva biológica racional, y aunque como medida preventiva a largo plazo, menos en mujeres jóvenes, no existe evidencia. También, al tomar en cuenta que respecto al análisis de las barreras para realizar la salpingectomía oportunista, se encontró que los especialistas prefieren no hacerla, porque no sienten que sea un factor protector, dado que es exponer a un riesgo no necesario a la paciente ⁶⁴.

2. 12 Sistema Nacional de Salud Costarricense

Un sistema, según la 22a edición del Diccionario de la lengua española de la Real Academia Española, es el conjunto de reglas o principios sobre una materia de forma racional, entrelazados entre sí. Es el conjunto de cosas que, relacionadas entre sí de modo ordenado, contribuyen a determinado objeto. ⁶⁶

El Sistema Nacional de Salud está integrado por el conjunto de instituciones y organizaciones que forman parte del sector público y privado, y que tienen como finalidad, directa o indirecta, contribuir a mejorar la salud de las personas, las familias y las comunidades, sean estas instituciones del sector salud o de otros sectores. El objetivo principal del Departamento de Sistemas y Servicios de Salud, según la Organización Panamericana de la Salud, es:

(...) fortalecer los sistemas de salud basados en la Atención Primaria de Salud, apoyar la transformación de los sistemas nacionales de salud para mejorar la equidad y la resiliencia, fortalecer la Atención Primaria de Salud (APS) y abordar las cuestiones pertinentes relacionadas con los recursos humanos a medida que los sistemas de salud avanzan hacia la Salud Universal ⁶⁶.

El sector Salud: “Está integrado sólo (sic) por aquellas instituciones del Estado cuya misión específica es realizar algún tipo de acción sanitaria en cumplimiento de la política nacional de salud” ⁶⁵.

Integración del Sistema Nacional de Salud y el Sector Salud

El sector salud fue establecido en el año 1983, mediante Decreto Ejecutivo No. 14313 SPPS-PLAN, llamado Constitución del Sector Salud, en el que se regula su estructura y organización. Este se encuentra integrado por varias instituciones, como lo son: según el decreto mencionado, el Sector Salud está integrado por las siguientes instituciones: Ministerio de Salud, Ministerio de Planificación y Política Económica, Ministerio de la Presidencia, Instituto Costarricense de Acueductos y Alcantarillados, Caja Costarricense de Seguro Social, Instituto Nacional de Seguros (específicamente los programas de riesgos del trabajo y accidentes de tránsito), Universidad de Costa Rica (de esta, el Instituto de Investigaciones en Salud (INISA) y el área de Ciencias de la Salud) ⁶⁵.

El Ministerio de Salud tiene la función de dirigir y coordinar al sector, y velar por que la organización y el funcionamiento de las instituciones del Sector Salud, respondan adecuadamente a los requerimientos de los objetivos sectoriales, así como a las directrices y disposiciones superiores en materia de política y reforma administrativa.

El sistema de salud tiene varios propósitos, como lo son el garantizarle, a toda la población, servicios integrales de salud de buena calidad; disponer de estrategias y programas que permitan la participación de la comunidad en la determinación de necesidades y prioridades; orientación de los recursos y su respectivo control, y establecer subsistemas administrativos efectivos, eficientes y equitativos; y garantizar por niveles de gestión (central, regional y local) una legislación nacional en salud congruente y actualizada ⁶⁵.

Funciones del Sistema Nacional de Salud Costarricense

- La reducción de las muertes prevenibles y evitables, las enfermedades y la disminución de la discapacidad, y contribuir al desarrollo de la capacidad física y mental de la población. Intensificar la promoción y el apoyo a las organizaciones y la participación comunitaria
- Desconcentrar administrativamente e incrementar la capacidad resolutive de los servicios de salud.
- Desarrollar y fortalecer los subsistemas de prestación de servicios de salud, seguro de salud y salud ocupacional, atención al ambiente, participación comunitaria, información, planeación, normatividad, vigilancia epidemiológica, financiera, recursos humanos, suministros, transporte, ingeniería y mantenimiento e investigaciones.
- Identificar necesidades de recursos, funciones alternas de financiamiento y desarrollo de programas para la captación y utilización racional de los recursos financieros del sistema.

En la Caja Costarricense de Seguro Social se cuenta con varios niveles. En esta investigación, la autora se enfoca en lo que es el primer nivel de atención, cuya función es de la promoción de la salud, prevención de la enfermedad, curación y rehabilitación de baja complejidad. Estas acciones están a cargo de los integrantes de los Equipos de Apoyo y de los Equipos Básicos de Atención Integral en Salud (EBAIS) y que cumplen con la consulta externa, medicina general de las clínicas, centros y puestos de salud, consultorios comunales, domicilios, escuelas y centros de trabajo.

Enfoque de la oferta del primer nivel de atención abarca la atención integral del (la) niño (a), atención integral del (la) adolescente, atención integral de la mujer, atención integral del adulto, atención integral del adulto mayor. Específicamente en esta investigación la atención integral de la mujer se incluye (sic) los siguientes aspectos: atención prenatal y posnatal, preparación psicofísica para el parto, detección y valoración básica de la pareja infértil, anticoncepción, vacunación en edad reproductiva, detección precoz de cáncer de cérvix uterino y de mama, detección y referencia de violencia contra la mujer, atención odontológica, morbilidad propia de

la mujer. La importancia de las pruebas de tamizaje más relevante para el cáncer de ovario es la de cáncer de mama ya que están estrechamente relacionados⁶⁵.

2. 13 Manejo nacional del cáncer de ovario

Se realiza una revisión en los sitios oficiales de la CCSS y del Ministerio de Salud, donde hay solamente un Manual de manejo oncológico. En la parte que concierne a esta investigación, que es el cáncer de ovario, se recomienda lo siguiente:

NORMAS Y PROCEDIMIENTOS DEL CÁNCER EN COSTA RICA

En este manual, se indica una secuencia de pasos para el diagnóstico de cáncer de ovario, dado que las pacientes presentan síntomas inespecíficos, usualmente malestar abdominal. La semiología realizada por el médico es fundamental en el diagnóstico del cáncer, que se apoya en lo siguiente: al tener una paciente con una masa pélvica se deben realizar los siguientes estudios: US de abdomen y pelvis, US transvaginal, TAC de abdomen y pelvis, radiografía de tórax, hemograma, función renal, función hepática, CA-125⁶⁷.

El diagnóstico del cáncer es patológico; en la presencia de una masa se lleva a cabo una cirugía laparoscópica, donde se hace una citorreducción y se envía para después hacer el estadiaje del cáncer epitelial de ovario, que es el más frecuente.

El estiaje quirúrgico sigue una secuencia como la incisión, el lavado peritoneal, se trata de reseca la masa intacta, se biopsian todas las superficies de órganos peritoneales, se realiza una histerectomía total, omentectomía, salpingo-ooforectomía bilateral, se toma una muestra nodal paraaórtica y pélvica, citorreducción a mínima expresión y en algunos casos se podrá intentar preservar útero y/u ovario, siempre a criterio del especialista. Se toma en cuenta el FIGO para esto.

MANEJO POSOPERATORIO

En estadios IA/IB grado 1 se encuentra resecada completamente. No es necesaria la quimioterapia adyuvante, por su excelente pronóstico. Sin embargo, no hay acuerdo total con respecto al estadio IA o IB grados 2-3. En estadios IC y II, la quimioterapia es con taxano+carboplatino o cisplatino por tres a seis ciclos. Para estadios III o IV se usa quimioterapia con Taxano+Carboplatino o Cisplatino. En cuanto al uso de quimioterapia intraperitoneal, este uso es controversial, pero con base en información reciente, que indica que podría mejorar la sobrevida, se podrá usar en pacientes con citorreducción. En la duración de la quimioterapia primaria, se acepta que deben ser seis ciclos. Aún no está consolidada la información sobre terapia de mantenimiento presentada en el GOG 178.

El uso de la radioterapia se ha usado como terapia de consolidación o enfermedad avanzada. La cirugía de segunda mirada es una práctica que tiene una gran controversia, si debe o no efectuarse al terminar la quimioterapia primaria. Tampoco está claro qué debe hacerse si se encuentra enfermedad residual o respuesta completa, ya que los datos hasta el momento parecen no demostrar ventajas de sobrevida con cirugía secundaria, sea esta exploratoria (“second look”) o para citorreducción secundaria, y la de terapia de altas dosis es una práctica experimental.

Este manual indica que, en el seguimiento de la quimioterapia, debe realizarse un examen pélvico antes de cada segundo ciclo, un laboratorio general y CA-125 antes de cada dos ciclos si el tumor tenía elevación del marcador previo a tratamiento, una imagen abdominal o radiografía de tórax, de acuerdo con los de examen físico o CA-125. Después de la quimioterapia, el examen físico cada 3-4 meses por 2 años, luego cada 6 meses por 3 años y luego anualmente, realizar exámenes de laboratorio y CA-125 en cada visita, un US de abdomen y pelvis o TAC de abdomen y pelvis al terminar la terapia primaria, luego cada 6 meses por 2 años, seguido de anual y una radiografía de tórax al terminar quimioterapia primaria y de acuerdo con síntomas o hallazgos ⁶⁷.

2. 14 Manejo internacional del cáncer de ovario

Los datos mostraron significativas diferencias en el manejo de la paciente con sospecha de cáncer de ovario, donde se encontró un alto porcentaje por laparotomía exploratoria para la toma

de muestra histológica y confirmación del diagnóstico. También se descubrió una relación con otra dependencia: un porcentaje más alto de pacientes sometidos tuvo una laparotomía en lugar de una laparoscopia. Una posible explicación para esta relación es la disponibilidad de especialistas altamente calificados y con experiencia en tratamiento endoscópico, un más amplio espectro de posibilidades de diagnóstico y menos admisiones de emergencia ⁶⁸.

Los análisis posteriores se centraron en los resultados finales del tratamiento de todo el estudio, grupo y observaciones de la duración del tiempo libre de progresión, y se intentó responder preguntas sobre los factores que influyen en la ampliación de estos plazos. Curiosamente, el tiempo hasta la primera progresión en pacientes en estadio III y IV de FIGO fue el mismo a los siete meses. Sin embargo, el análisis indicó que el tiempo hasta la progresión fue significativamente más largo en pacientes más avanzados (cinco meses en pacientes en estadio IV de FIGO frente a tres meses en pacientes de FIGO en pacientes en estadio III). Se deben realizar más estudios de seguimiento, debido a la decisión del grupo de estudio. Hay un corto período de observación total ⁶⁸.

Es esencial realizar una adecuada evaluación de las pacientes, para evitar procedimientos quirúrgicos que resulten innecesarios, pesados o incompletos. El uso de laparoscopia para evaluar la resecabilidad, una técnica en desarrollo ofrece esperanza en este sentido. Sin embargo, definir los casos en los que la cirugía no es viable puede ser un desafío considerable para el cirujano. Los resultados obtenidos hasta ahora pueden considerarse una generalización de los hallazgos, especialmente en lo que respecta al tiempo libre de progresión, que parece ser similar entre diferentes grupos de pacientes ⁶⁸.

Un estudio publicado en el 2010 comparó la citorreducción primaria con la citorreducción intermedia en pacientes con estadios avanzados de la enfermedad, y encontró resultados similares en ambos grupos. Aunque el uso de citorreducción intermedia permitió una mayor tasa de cirugías completas, no mejoró los resultados en términos de pronóstico. Otro estudio, CHORUS, aprobó o coincidió con estas conclusiones. Por lo tanto, los procedimientos quirúrgicos diferidos no deberían ser una prioridad en el tratamiento, sino que solamente deben considerarse en situaciones donde el beneficio terapéutico esperado sea el mínimo ⁵⁹.

La calidad de la cirugía citorreductora juega un papel crucial para determinar el pronóstico, lo que conlleva a la importancia de que solo cirujanos experimentados realicen estos procedimientos. En resumen, es fundamental enfatizar en la organización eficiente y rápida en el manejo de casos sospechosos o confirmados de cáncer de ovario. Dada la frecuencia del cáncer de ovario en la práctica ginecológica, es imperativo que cada paciente con una sospecha de tumor sea derivada a centros de oncología, para una evaluación adicional lo antes posible. La falta de continuidad en los diagnósticos y el tratamiento, así como la omisión de ciertos procedimientos, privan a las pacientes de opciones de tratamiento óptimas, como la inclusión en programas de tratamiento específicos. Por lo tanto, es esencial una descripción detallada de los procedimientos y los resultados de los exámenes de imagen para determinar la elegibilidad para estos programas, lo que requiere la cooperación y el conocimiento de médicos especializados en todas las etapas del tratamiento ⁵⁹.

Los resultados clínicos, la gravedad de las enfermedades, el estado general de las pacientes, la capacidad de acceso y la calidad del tratamiento, así como la demora en el inicio de la atención, se vieron afectados. Además, el sistema de clasificación FIGO es primordial para determinar la etapa y el tratamiento del cáncer de ovario, y también se vio afectado ⁶⁸.

2.14.1 Abordaje en Perú

En Perú, el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) publica que el cáncer de ovario ocupa el tercer lugar entre las neoplasias ginecológicas, después de los cánceres de

cérvix y mama. Se informa que la edad media de diagnóstico del cáncer de ovario es 45,8 años. El cáncer de ovario es denominado “el asesino silencioso”, pues no presenta síntomas o signos específicos, particularmente en la etapa inicial, lo cual solo cambia cuando se produce alguna complicación del tumor ⁶⁹.

El diagnóstico de cáncer de ovario de manera temprana es sumamente difícil, lo que se ve reflejado en su tasa de mortalidad, debido a que, como se menciona anteriormente, cursa con síntomas muy inespecíficos, y las pruebas no son específicas como para hacer un cribado masivo en las población. Se han propuesto estrategias de cribado, como pruebas de marcadores tumorales y estudios por imagen, pero no han dado resultados de ser lo suficientemente sensibles y específicos para justificar su uso rutinario en pacientes sin riesgo elevado. La ooforectomías profilácticas se recomiendan en pacientes con alto riesgo, como antecedentes familiares de cáncer de ovario, mama o portadoras de mutaciones genéticas como BRCA1 y BRCA2 ⁵⁰.

Existe una guía práctica clínica del manejo de cáncer de ovario del 2011, donde el primer paso es la definición de cáncer de ovario, que es neoplasia maligna, que se origina en los ovarios con capacidad de invadir estructuras cercanas. El objetivo de esta guía es la erradicación de la enfermedad, su curación y tratamiento y, así, disminuir la mortalidad, dando una probabilidad de sobrevivida y calidad de vida. Se creó la guía para unificar el criterio diagnóstico y el tratamiento de este, tratar de tener un aumento en el diagnóstico en estadios tempranos de la enfermedad, establecer recomendaciones en el manejo de la paciente con sospecha de cáncer de ovario, y guiar en el proceso de referencias para los médicos en el centro de salud ⁶⁹.

La población objetivo es la de las pacientes con alto riesgo, con las siguientes características:

- Pacientes con tumor pélvico con alta sospecha de malignidad.
- Historia familiar y antecedentes de tumoraciones hereditarias.
- Edad de 45 a 65 años.

- Nuliparidad.
- Inducción de la ovulación asistida.
- Embarazos en edad avanzada.
- Terapia sustitutiva de estrógenos prolongado (más de 10 años).
- Grupo sanguíneo tipo A.
- Uso de inmunosupresores.
- Mutaciones de genes BRCA1 Y BRCA2.

Existen factores pronósticos, como los mencionados enseguida:

- Edad: mayor a 70 años, se asocia a un peor pronóstico.
- Estadío: el estadío es dado por el especialista en la laparoscopia exploratoria; el pronóstico es proporcional con el estadío, es decir, a mayor estadío peor pronóstico.
- Volumen de enfermedad residual: esto es posoperatorio, la masa residual óptima es de hasta 2 cm para la sobrevida de la paciente.
- Grado de diferenciación tumoral: los tumores grado 3 indiferenciados en estadios Ia o Ib, tienen que contar con quimioterapia adyuvante, porque se consideran de alto riesgo.

- Tipo histológico: los carcinomas de células claras, los seroso papilares y mucinosos tienen peor pronóstico.
- Sobreexpresión de Her-2.
- Factores moleculares.
- Complicaciones de los tumores: como ascitis, ruptura o invasión capsular.

Las actividades de promoción, prevención y detección de la enfermedad que recomienda la guía, como lo es informar a la población sobre lo que es la enfermedad, los factores de riesgo y el tratamiento. El tener los embarazos entre los 25 y 35 años y dar lactancia materna y usaron ACOS son factores protectores, ya que existen estudios que indican que reduce de un 30 a 60 % la probabilidad de padecer esta patología, las pacientes con 2 o más antecedentes heredofamiliares de mutación de BRCA1 y BRCA2 representan el 5% de los casos con el cáncer de ovario ⁶⁹.

Actividades y criterios de diagnóstico: esta guía básicamente se enfoca en los que es anamnesis, historia clínica, signos y síntomas, examen físico y pruebas de laboratorio, que se van especificar a continuación:

Tabla 7. Actividades Primer nivel atención

Anamnesis	Se busca todo lo que son los factores de riesgo en la paciente.
Signos y síntomas	Se busca los síntomas más comunes: La primera fase pre-clinica es asintomática. Etapa clínica: masa palpable, distensión abdominal, dolor abdominal, pérdida de sangr

	<p>vaginal anormal y síntomas urinarios.</p> <p>Etapa avanzada: malestar general, pérdida de peso involuntario, anemia, ascitis, disnea, derrame pleural u obstrucción intestinal.</p>
Examen clínico	<p>Principalmente se enfoca en evaluar el estado general de la paciente, buscar adenomegalias, derrame pleural. Preferible realizar un examen pélvico abdominal que incluya la búsqueda de ascitis y tumoraciones, tacto vaginal y rectal.</p>
Laboratorios	<p>Exámenes de laboratorio como:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Hemograma completo. ● Bioquímicos. ● Examen general de orina. ● Marcadores tumorales.
Pruebas de gabinete	<ul style="list-style-type: none"> ● Radiografía de Tórax. ● US abdominal pélvico y transvaginal. ● Tomografía abdomino pélvica.

Fuente: elaboración propia, basada en ⁶⁹

El siguiente paso de la guía es la estratificación, que se presenta en la siguiente tabla, para su mejor comprensión. Cabe recalcar que esto lo ejecuta el especialista en la cirugía de citorreducción.

Tabla 8. Estadios FIGO-UICC

ESTADIOS CLÍNICO QUIRÚRGICO Y PATOLÓGICO DEL CÁNCER DE OVARIO (FIGO-UICC)

TNM CATEGORÍAS:	FIGO ESTADÍOS:	Descripción:
Tx		Tumor primario no puede ser evaluado.
TO	O	Sin evidencia de tumor primario.
T1	I	Tumor limitado a los ovarios.
T1a	Ia	Tumor limitado a un ovario, capsula intacta, no tumor en la superficies externas, no hay células malignas en ascitis o en el lavado del peritoneo.
T1b	Ib	Tumor limitado a ambos ovarios, cápsula intacta, no tumor en la superficies ováricas, no hay células malignas en ascitis o en el lavado del peritoneo.
T1c	Ic	El tumor está limitado a uno o ambos ovarios y cualquiera de las siguientes circunstancias: cápsula perforada, tumor en la superficie ovárica, células malignas en la ascitis o en el lavado del peritoneo.
T2	II	Tumor que compromete a uno o ambos ovarios con extensión pélvica.
T2a	IIa	Extensión o implantes en el útero o la trompas de Falopio. No hay presencia de células malignas en ascitis o lavado peritoneal.
T2b	IIb	Extensión o implantes en otros tejidos pélvicos. No hay presencia de células malignas en la ascitis o lavado peritoneal.
T2c	IIc	Extensión pélvica (IIa o IIb) con citología positiva en ascitis o lavado peritoneal.
T3 o N1	III	Tumor se extiende a uno o ambos ovarios con metástasis peritoneal fuera de la pelvis o metástasis ganglionar regional (obturadores, iliacos comunes, iliacos externos, sacros laterales, paraaórticos, inguinales).
T3a	IIIa	Metástasis microscópica fuera de la pelvis.
T3b	IIIb	Metástasis macroscópica peritoneal de 2cm o menos en su diámetro mayor fuera de la pelvis.
T3c o N1	IIIc	Metástasis macroscópica peritoneal fuera de la pelvis con más de 2cm de diámetro mayor y/o metástasis ganglionar regional.
M1	IV	Tumor se extiende a uno o ambos ovarios con metástasis a distancia.

Fuente: tomada de ⁶⁹

En esta guía, al ser del 2011, usa el FIGO desactualizado, por lo que hay que tomar en cuenta que el actual toma en cuenta las trompas de Falopio en su clasificación. Además de la estratificación del tumor, se envía la biopsia y se obtiene el tipo histológico de la tumoración, donde el tipo más común es el de las neoplásicas epiteliales, donde el cistoadenocarcinoma seroso es el más representativo con un 80%, seguido del cistoadenocarcinoma mucinoso y del carcinoma endometriode, que tienen un 10%.

Entonces, en resumen, según los principios clínicos, en todas las masas se debe realizar obligatoriamente una exploración para diagnosticar, ya sean benignas o malignas, y se valoran los riesgos de malignidad de la paciente, como lo son la edad y el estado menopáusico, el tamaño de la tumoración, el aspecto ecográfico cuando se lo realicen, si la paciente ha presentado o no sintomatología, y el nivel de CA125.

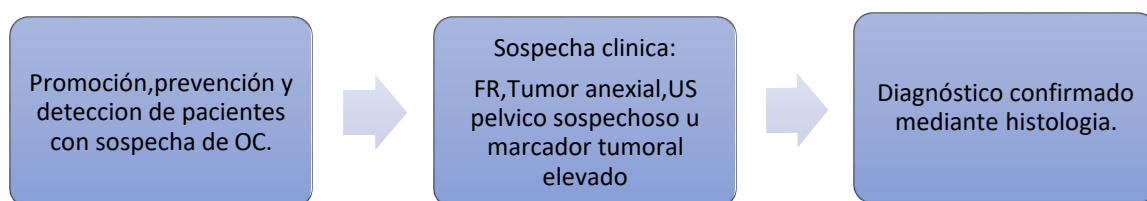
Siempre se debe tomar en consideración que la probabilidad de malignidad ante una tumoración es de 13%, y aumenta a 45 % en pacientes con edades posmenopáusicas. En pacientes jóvenes, al realizar un US si es una tumoración simple <80 mm y quistes tabicadas complejas <50 mm, son criterios de benignidad, se pueden tomar dos caminos: si es descubierta incidentalmente se puede tratar de manera expectante, o recomendar el uso de ACOS y control en tres meses, con realización de US nuevamente.

Se lleva a cabo un estudio de los marcadores tumorales en todas las pacientes posmenopáusicas, y la realización de una valoración laparoscópica, a menos que sea una formación quística de <50 mm con niveles CA125 normales y asintomática. La realización de medir los niveles séricos de CA125 y una ecografía de la masa anexiales tiene una sensibilidad diagnóstica de 97 y una especificidad del 78 %.

El tratamiento es básicamente dependiente del estadio y del tipo de cáncer de ovario en el que se encuentre la paciente; puede ir desde una citorreducción primaria con quimioterapia coadyuvante, una laparotomía de revisión, una citorreducción secundaria con quimioterapia, radioterapia y ensayos clínicos, o desde de la laparotomía de revisión, para enviar solo control.

En el sistema de Atención primaria, se refiere a toda paciente posmenopáusica con sospecha clínica de cáncer de ovario, independientemente de los niveles séricos de CA125, teniendo citas periódicas, y las pacientes que tengan antecedentes de CO siempre deben ser referidas a un tercer nivel de atención, es decir, a un hospital.

El papel que juega el primer nivel de atención es esta guía es la promoción, prevención y captación de las pacientes con alta sospecha de cáncer de ovario ⁶⁹.



Esta es una figura de elaboración propia, basada en la Guía práctica clínica de cáncer de ovario ⁶⁹

2.14.2 Manejo Cáncer de ovario en España

La detección del cáncer de ovario en etapas tempranas es esencial para lograr altas tasas de recuperación en mujeres afectadas. Actualmente, no se ha desarrollado una estrategia efectiva para esta detección precoz o temprana, a pesar del constante avance de biomarcadores emergentes. Los

programas de detección se han visto limitados por la baja prevalencia del cáncer de ovario, la falta de especificidad y las altas tasas de resultados falsos positivos en dichos estudios. No obstante, se cuenta con herramientas como la ecografía transvaginal y la resonancia magnética (RM); cuando son realizadas por especialistas, tienen una efectividad alta para caracterizar las masas ováricas y llegar a un diagnóstico. Se están realizando esfuerzos para llegar a estandarizar las técnicas y los análisis, lo que posiblemente mejore y ayude a los médicos en AP, para incrementar las capacidades diagnósticas en la práctica clínica con las pacientes que llegan a los centros de salud, así como la introducción de modelos predictivos de riesgo de malignidad ⁷⁰.

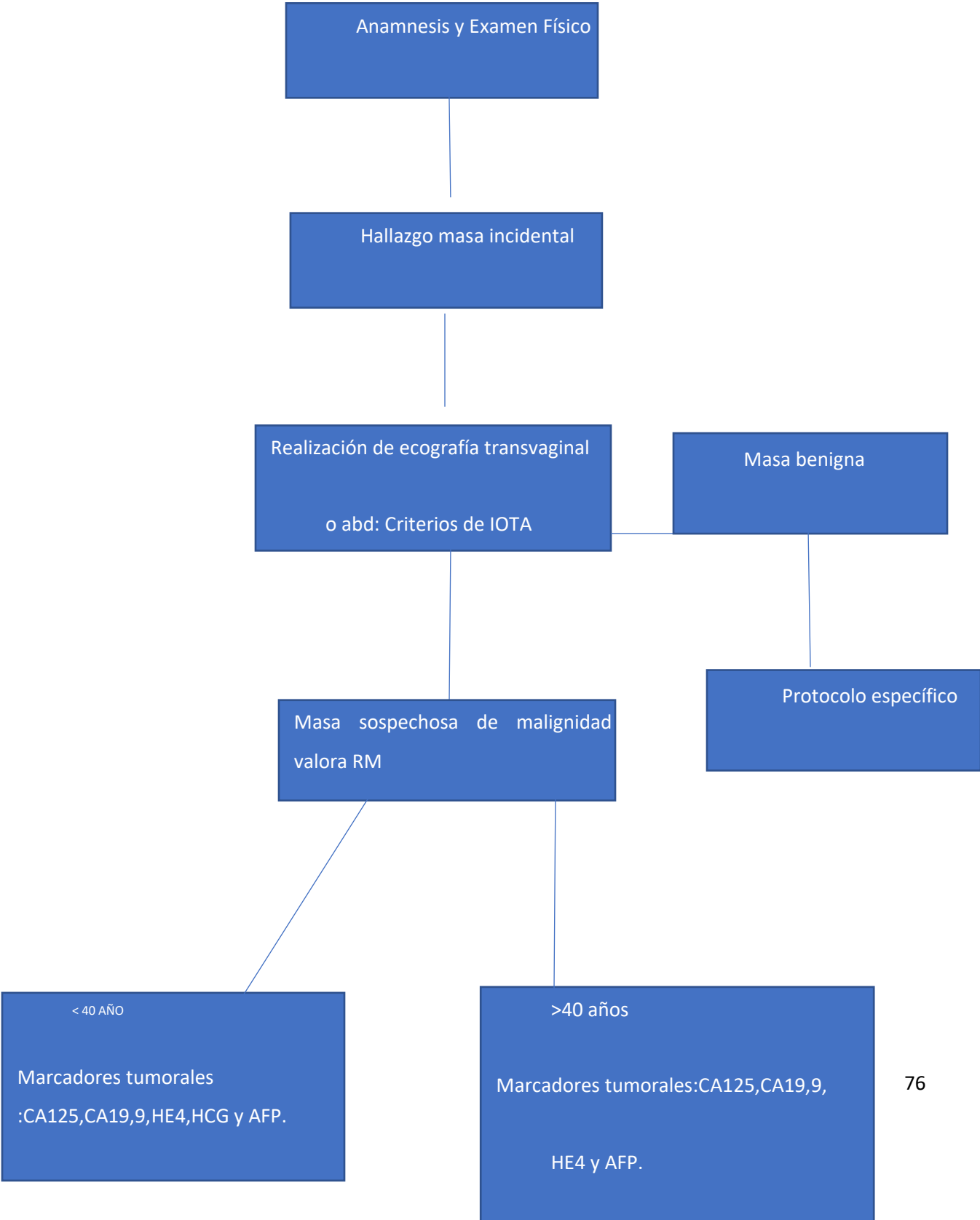
En España cuentan con una guía clínica, donde se habla del manejo del cáncer de ovario del 2022. En reunión con la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), se crea esta guía, con el objetivo de unificar la atención oncológica en su ámbito para mejorar con base en evidencia científica.

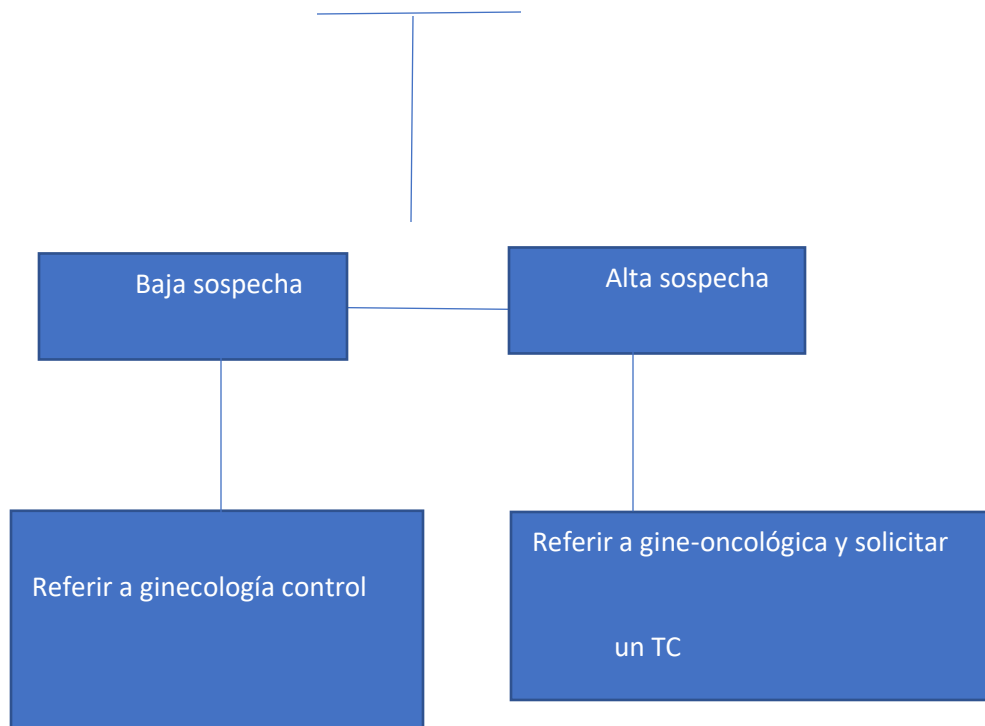
Cribado poblacional en CO: se ha propuesto realizar un cribado usando el antígeno CA125 y la ecografía transvaginal; no ha demostrado un beneficio de la población, en comparación con la detección del cáncer en un estadio inicial en lo que son mujeres asintomáticas.

En Atención primaria, cuando llega una paciente, los médicos deben realizar ciertos procesos para llegar a la sospecha de CO; en la guía se indica qué actitud tomar ante una tumoración ovárica con sospecha de malignidad. Las masas anexiales son las de un hallazgo bastante común en la consulta, con base en que el motivo de consulta sea ginecológico; este hallazgo se ve reflejado mayormente en pacientes posmenopáusicas hasta un 18% y en mujeres jóvenes de un 7,8%. La mayoría de las masas son benignas y solo el 10% de estas son malignas; por eso la importancia de realizar una buena evaluación y referir a tiempo a estas pacientes.

Ante una masa anexiales sospechosa, se debe llevar a cabo una exhaustiva historia clínica, siempre una anamnesis, exploración clínica, y se van a solicitar pruebas complementarias. Se van a explicar a través de un flujograma:

Figura 3. Flujograma AP





Fuente: elaboración propia, basada en ⁷³.

En la anamnesis se debe dar un enfoque de lo que son los factores de riesgo de cáncer de ovario, sobre todo en lo que son antecedentes personales patológicos y heredofamiliares, revisar si la paciente tiene mutaciones oncogénicas, antecedentes de otras neoplasias como de mama, colon o endometrio ⁷¹.

2.14.3 Manejo en México

En la Guía práctica clínica del Instituto Mexicano del Seguro Social indican el abordaje, diagnóstico y referencia del tumor pélvico ginecológico con sospecha de malignidad en el primer

nivel de atención, donde se usan evidencias, recomendaciones y puntos de buenas prácticas para cada paso.

1- La primera recomendación es sospechar siempre de cáncer de ovario en las pacientes con una masa anexial, aún más si se encuentran en edad avanzada o posmenopáusica.

2- Historia clínica dirigida: una historia clínica dirigida a los factores de riesgo o de protección de malignidad deben ser como los antecedentes familiares patológicos de cáncer en primera línea, y sintomatología que sugiera malignidad.

3- Examen físico: exploración abdominal y vaginal o bimanual, enfocándose en el fondo de saco posterior, y en pacientes sin inicio de vida sexual realizar tacto rectal. Además, exploración de ganglios.

4- Descartar diagnósticos diferenciales como embarazo, miomatomas, riñón pélvico y quiste funcional.

5- Pruebas diagnósticas: ultrasonido abdominal y/o vaginal, radiografía de tórax, marcadores tumorales Ca 125, AFP, HGC, LDH, biometría hemática con cuenta plaquetaria, pruebas de funcionamiento hepático, estudio citológico (Papanicolaou, estudio de ascitis) y una biopsia. El Ca125 es el único marcador útil en el protocolo de estudio del tumor de ovario con sospecha de malignidad.

6- Criterios de referencia de primer nivel de atención a segundo nivel: la paciente con tumor pélvico y sospecha de cáncer de ovario se debe referir a segundo nivel (Ginecología u Oncología) para valoración, diagnóstico y tratamiento especializado. Se refiere con los estudios realizados US, recuento plaquetario, radiografía y marcadores tumorales ⁷².

2. 14.4 Manejo en Chile

En la Guía clínica AUGE sobre el cáncer de ovario epitelial del 2013, diseñada por el Ministerio de Salud de dicho país, con el fin de estandarizar, mejorar los procesos en la atención de dichas pacientes por los médicos generales del primer nivel de atención con base en recomendación basadas en un metaanálisis sobre el cáncer de ovario , y así aumentar el porcentaje de sobrevida y reducir la mortalidad por esta patología ⁷⁶.

El primer paso de esta guía que recomiendan es la prevención, donde indican que no existen métodos de cribado o preventivos, pero si la paciente cuenta con historia de cáncer de ovario familiar o mutaciones del gen BRCA I o II, se beneficiaría de una ooforectomía profiláctica.

Para la sospecha de CO, cuando la paciente llegue a consulta, a pesar de que esta patología es asintomática en etapas tempranas, un síntoma habitual es el dolor abdominal o pélvico, atribuido a otras patologías gastrointestinales, por lo que se conoce a este cáncer el “gran simulador”. La presencia de una masa anexial también puede aparecer en etapa I y la polaquiuria. Se dice que el 70% de las pacientes cursan con síntomas tres meses antes del diagnóstico y un 35% después del diagnóstico.

Para el diagnóstico diferencial, se deben enviar ante la sospecha de CO los siguientes estudios: AFP, CA125, gonadotropina coriónica beta y eco abdominal y pélvico. La confirmación diagnóstica se da mediante patología histológica. Debe ser atendida por un especialista la confirmación de este diagnóstico para un correcto abordaje según sus criterios ⁷⁶.

CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO

3.1 Tipo de estudio

La respectiva investigación es de tipo cualitativa, descriptiva y retrospectiva de investigación aplicada, porque se toma en cuenta la opinión de expertos en el tema, y transversal, dado que se quiere responder a un problema en esta investigación, ya que se realiza una revisión bibliográfica sobre lineamientos para alcanzar puntos de mejora en el manejo de las pacientes con sospecha de cáncer de ovario en el sistema costarricense de salud ¹¹.

3.2 Lugar de estudio

La investigación se realizará en el sistema de salud costarricense.

3.3 Objeto de estudio

EL objeto de estudio en esta investigación es el abordaje del cáncer de ovario.

3.4 Criterios de inclusión y criterios de exclusión

Los criterios de inclusión son los artículos científicos en inglés y español, que contengan el tema de cáncer de ovario y su abordaje, al igual que trabajos finales de graduación, manuales o guías de abordaje y tratamiento de cáncer de ovario.

Los criterios de exclusión son los artículos científicos más antiguos de seis años, y de esta investigación no se realizará un manual.

3.5 Población

Debido a la metodología de esta investigación, no aplica la población.

3.6 Muestra

Dado a la metodología de esta investigación, no aplica la muestra.

3.7 Fuentes de información

En el trabajo se van a encontrar fuentes secundarias, dado que se tomaron en cuenta diversos artículos científicos relacionados con el tema de investigación, al igual que fuentes terciarias, en las que se analizaron tesis.

3.8 Definición de variables

Dado a la metodología de esta investigación no aplica la definición de variables.

3.9 Limitantes

- Tiempo: no poder cumplir con los tiempos de entrega establecidos al llevar el cuatrimestre completo, no poder reunirse con el tutor varias veces a la semana, el tiempo de traslado casa-universidad.
- Recursos tanto tecnológicos como económicos: falla de equipo, viáticos.
- Cambios del tutor.
- Distractores en el entorno.
- Condiciones de salud.

3.10 Criterios de Búsqueda

Tabla 9. Criterios de búsqueda

Objetivo	Descriptores	Motores de búsqueda	Temporalidad	Idioma
Revisar los lineamientos de abordaje en las pacientes con sospecha de cáncer de ovario en Iberoamérica en el periodo 2018-2023.	cáncer de ovario atención primaria	PubMed Elsevier Google académico Redalyc RefSeek Scielo	2018-2024	español e inglés

<p>Determinar las características que poseen los factores de riesgo, manifestaciones clínicas relacionados con el desarrollo del cáncer de ovario en el abordaje de pacientes con cáncer de ovario.</p>	<p>cáncer de ovario</p> <p>factores de riesgo</p> <p>manifestaciones clínicas</p>	<p>Elsevier</p> <p>Google académico</p> <p>PubMed</p> <p>Redalyc</p> <p>RefSeek</p> <p>Scielo</p>	<p>2018-2024</p>	<p>español e inglés</p> <p>2000 resultados</p>
<p>Describir el abordaje actual en el sistema de salud costarricense en las pacientes con sospecha de cáncer de ovario.</p>	<p>Ovarian cancer</p> <p>Abordaje</p> <p>Sospecha</p>	<p>Elsevier</p> <p>Google académico</p> <p>PubMed</p> <p>Redalyc</p> <p>RefSeek</p> <p>Scielo</p>	<p>2020-2024</p>	<p>español e inglés</p>

<p>Comparar el abordaje que reciben las pacientes con sospecha de cáncer de ovario en el contexto nacional e internacional para la identificación de oportunidades de mejorías implementables en el sistema de salud costarricense.</p>	<p>Abordaje</p> <p>Cáncer de ovario</p> <p>Manejo Cáncer</p> <p>Oportunidades</p>	<p>Elsevier</p> <p>Google académico</p> <p>PubMed</p> <p>Redalyc</p> <p>RefSeek</p> <p>Scielo</p>	<p>2018-2024</p>	<p>español e inglés</p>
---	---	---	------------------	-------------------------

Fuente: elaboración propia.

3.11 Clasificación según niveles de evidencia

El nivel de evidencia de Sackett es una clasificación de la calidad y la confiabilidad de la evidencia científica según el tipo de estudio que se está realizando. Esta clasificación fue propuesta por el epidemiólogo David L. Sackett, y cuenta con cinco niveles que van del 1 al 5, siendo el nivel 1 la mejor evidencia y el nivel 5 la peor ⁷³.

Entonces, los niveles de evidencia de Sackett se pueden dividir de la siguiente manera:

Nivel 1: evidencia obtenida de al menos un ensayo clínico aleatorizado y controlado, o de un metaanálisis o una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados y controlados.

Nivel 2: evidencia obtenida de al menos un estudio cuasiexperimental bien diseñado, o de un metaanálisis o una revisión sistemática de estudios cuasiexperimentales.

Nivel 3: evidencia obtenida de estudios no experimentales bien diseñados, como estudios de cohortes, casos y controles, o estudios transversales.

Nivel 4: evidencia obtenida de estudios descriptivos, como series de casos, reportes de casos, o estudios ecológicos.

Nivel 5: evidencia obtenida de opiniones de expertos, comités, consensos, o guías clínicas basadas en la experiencia clínica.

Dichos niveles de evidencia de Sackett se utilizan en la evaluación de la validez y la aplicación de la evidencia en diferentes escenarios clínicos, como diagnóstico, pronóstico, terapia, prevención, etiología o daño. También se usan para asignar grados de recomendación a las intervenciones o acciones clínicas basadas en la mejor evidencia disponible ⁷⁴.

El primer resultado del proceso de revisión sistemática se refiere a la clasificación en los documentos analizados de acuerdo con el criterio de niveles de evidencia de Sackett. En la tabla de criterios de búsqueda se muestra la distribución en función de dicho sistema de clasificación. En total se analizaron 30 artículos, que fueron los que cumplieron los criterios de selección fijados para la revisión sistemática de literatura descrita anteriormente, donde se muestran las variables y el periodo de tiempo de estos. El criterio principal fue que cumpliera con alguno de los niveles de evidencia propuestos por Sackett. Cabe mencionar que se utilizaron manuales cuya fecha de publicación no cumple con ser mayor a seis años de antigüedad, pero que cumplen con la función de la investigación por realizar; estos manuales fueron tomados de los sistemas de Salud de los

países de México, Chile, España y Costa Rica; estas guías son basadas en metaanálisis de artículos con niveles de evidencia de 1 y 2, según los criterios de Sackett.

Tabla 10. Clasificación de estudios revisados de acuerdo con criterio de Sackett

Niveles de Evidencia de Sackett		
Categorías	Artículos	Porcentajes
Nivel 1	10	33%
Nivel 2	5	17%
Nivel 3	4	13%
Nivel 4	5	17%
Nivel 5	6	20%
TOTAL	30	100%

Fuente: elaboración propia.

Del total de estudios analizados, se tiene que el 33%, un total de 10 estudios, cumplieron con el primer nivel de evidencia obtenida de al menos un estudio experimental bien diseñado, o de un metaanálisis o una revisión sistemática de estudios experimentales. Le siguen en porcentaje los estudios de quinto nivel de evidencia, en total cinco, lo cual representa el 20%. Estos estudios se destacan por mostrar evidencia de al menos un ensayo clínico aleatorizado y controlado, o de un metaanálisis o una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados y controlados. Solo cuatro estudio fueron de nivel 3, y cuatro estudios de nivel 4. Se presentó un 20% de seis de nivel 5, que es el más bajo de la escala ofrecida por Sackett, dado que se consultaron guías clínicas.

Tabla 11. Tipos de estudio de Niveles de Evidencia de Sackett

Niveles de Evidencia de Sackett

Categorías	Artículos	Porcentajes
Revisiones sistemáticas literatura y metaanálisis	27	87%
Estudios descriptivos, cuasiexperimentales	3	13%
TOTAL	30	100%

Fuente: elaboración propia.

En la tabla se muestran los tipos de estudio que se obtuvieron para esta investigación. En su gran mayoría, 87%, un total de 27 estudios pertenecen a la categoría de revisiones sistemáticas y metaanálisis y el 13% descriptivos.

CAPÍTULO IV- ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

La investigación realizada tiene como objetivo principal tras la recolección y análisis de datos, se encontró medidas de abordaje en guías y manuales internacionales aplicables al manejo actual del sistema nacional de salud, principalmente en el primer nivel de atención. Como lo mencionan Marzo-Castillejo et al., en Atención primaria es difícil sospechar un cáncer durante un único encuentro clínico. En las pacientes con sospecha de cáncer de ovario el diagnóstico puede llegar a ser muy complejo, ya que la presentación más habitual es con síntomas abdominopélvicos (digestivos, urinarios) vagos e inespecíficos, muy comunes en otras enfermedades benignas⁷⁵. Los resultados de esta investigación arrojan medidas implementables en el abordaje de la paciente con sospecha de cáncer de ovario en el primer nivel de atención de Costa Rica, dado que sospechar relacionando los síntomas y factores de riesgo podría llegar a un diagnóstico en un estadio más temprano, reduciendo así la mortalidad y dando un mejor abordaje o manejo de este.

4. 1 Resultados de revisión literaria

En este apartado se muestran los resultados del proceso de análisis de la literatura realizada sobre el tema “Abordaje de la paciente con sospecha de cáncer de ovario en el primer nivel de atención”. Se hizo un análisis del discurso científico emitido, especialmente los planteamientos tales como el problema, la metodología, los resultados y los elementos conclusivos de los estudios abordados. El resultado de la mayoría de dichos estudios representa lo que son guías prácticas, que contienen revisiones sistemáticas de literatura sobre distintos enfoques y manejos sobre el tema del cáncer de ovario. Las guías clínicas tomadas en consideración para este análisis fueron de España, Chile, México, Perú y el manual de Costa Rica.

La información obtenida se va a dividir en apartados, según los objetivos de esta investigación.

4.1.1. Revisión de las guías internacionales de Chile, México, Perú y España

En este apartado, se presentan los resultados que describen lo aportado por las guías revisadas en torno al abordaje de la paciente con sospecha de cáncer de ovario. Este análisis se realiza en función de lo planteado en el objetivo 1 de la investigación; por tanto, se ordenan los que de acuerdo con las categorías establecidas se han tomado en cuenta como referentes para el estudio.

Las guías establecidas por los respectivos ministerios de Salud de Perú, México, Chile y España, con el fin de estandarizar el abordaje de la paciente con sospecha de cáncer de ovario en el primer nivel de atención, indican que, como primer paso en el 100% de estas, está la realización de historia clínica y examen físico, donde se debe priorizar o tomar importancia a los factores de riesgo para esta patología, y en el examen físico realizarse una valoración del estado general, exploración abdominal, para valorar complicaciones de esta patología y el tamaño de la tumoración ⁷².

Una historia clínica dirigida a los factores de riesgo, donde se debe entrevistar sobre los siguientes puntos como: antecedentes familiares, donde el médico debe preguntar específicamente sobre el historial familiar de cáncer de ovario o de mama, ya que este es un factor de riesgo importante. Durante estas consultas, se detallan los posibles riesgos y beneficios de las pruebas genéticas, la probabilidad de encontrar una mutación, y las implicaciones tanto para el individuo

como para la familia. También permiten explicar variantes de significado incierto o un resultado negativo. Esto requiere tiempo para las pruebas genéticas, experiencia y seguimiento especializado ⁹⁰.

El uso de anticonceptivos: se debe consultar a la paciente si ella usó este método de planificación y por cuánto tiempo, ya que existe evidencia que sugiere que los anticonceptivos orales son factores de protección del cáncer de ovario. En cuanto a los trastornos gastrointestinales consultar si la paciente ha presentado distensión abdominal, caquexia y dolor abdominal crónico o alta recurrencia. Estos síntomas pueden ser indicadores de un proceso maligno en el tracto gastrointestinal. Estas preguntas, según la guía de México, son cruciales para una evaluación inicial exhaustiva, y para determinar si se requieren pruebas diagnósticas adicionales o referencias a especialistas, para un manejo adecuado y oportuno ⁷².

Algunos médicos argumentan falta de tiempo en las consultas para una exploración física de calidad, y también indican que la edad avanzada, la obesidad u otras comorbilidades son circunstancias que dificultan la interpretación de los hallazgos físicos, y obligan a solicitar pruebas de imagen previas a cualquier orientación diagnóstica ⁷⁵. El examen físico debe incluir: búsqueda de adenomegalias, derrame pleural. Preferiblemente se debe hacer un examen pélvico abdominal, que incluya la búsqueda de ascitis y tumoraciones, con tacto vaginal y rectal ⁶⁹.

En la sospecha de masas anexiales de cáncer de ovario es complicado, dado que a menudo es asintomático o muestra síntomas vagos e inespecíficos. El objetivo principal al detectar una masa anexial es determinar si es benigna o maligna. La evaluación clínica, combinada con la

medición del marcador tumoral CA125 y estudios de imagen como ecografías o tomografías axiales computarizadas, son los métodos estándar para determinar si la masa anexial puede ser maligna. El marcador tumoral CA125 se encuentra elevado en menos del 50% de los casos de cáncer epitelial de ovario en etapas iniciales, y puede ser negativo en aproximadamente el 20% de todos los casos, lo que disminuye significativamente su capacidad de detección ⁹¹.

Se menciona en las guías que se deben realizar estudios y laboratorios de manera complementaria. Todas las guías coinciden en la realización de una ecografía abdominal-pélvica ante la presencia de una masa anexial; en los exámenes de laboratorio se envían los que son CA125, HCG, AFP, que todas las guías los recomiendan; sin embargo, solo en España envían el HE4, ya que desde el 2008, la FDA la aprobó como un biomarcador adicional del tipo glicoproteína para la vigilancia de la recurrencia o progresión de la enfermedad de cáncer de ovario ⁵². Se menciona, en la guías, que como médicos de primer nivel de atención, cuando captan a una paciente con hallazgos de masa anexial y alteración de los marcadores tumorales, se debe referir a ginecología, con estos estudios realizados con anterioridad, a un siguiente nivel de atención para su manejo. En las pacientes con una alta sospecha de cáncer de ovario, que sean referidas a un ginecólogo oncólogo. La evaluación se puede dividir en dos fases: la primera para determinar la presencia de una masa anexial, y la segunda para hacer una evaluación quirúrgica y estadificación. El diagnóstico diferencial de una masa anexial incluye tanto condiciones benignas como malignas. Ecográficamente, las masas que presentan componente sólido son no hipoecoicas y tienen características nodulares o papilares, junto con la demostración de flujo Doppler en el componente sólido, tabiques gruesos e irregulares, y ascitis, son sospechosas.

La historia clínica, el examen físico, los estudios de imagen y el análisis de marcadores tumorales séricos (como el CA-125 y HE4) pueden ayudar en el diagnóstico diferencial entre malignidad y benignidad. Hasta el 80% de las pacientes con cáncer de ovario presentarán niveles elevados de CA-125, el cual también es útil para evaluar la respuesta al tratamiento y en el seguimiento posterior ⁸⁹.

En el estudio realizado por Panagiotis, las pacientes con alta sospecha de cáncer epitelial de ovario deberían someterse a pruebas genéticas germinales para BRCA1/2 y otros genes de alta susceptibilidad del CO. En aquellas pacientes con sospecha de CO, pero que no tengan antecedentes familiares de primera línea de BRCA1/2 en su línea germinal, se deberían realizar pruebas en el tumor, para detectar variantes patogénicas o probablemente patogénicas en BRCA1/2. Las mujeres portadoras de mutaciones identificadas en los genes BRCA1/2 deberían recibir tratamientos aprobados por la FDA en el tratamiento inicial. Al mismo tiempo, se debe ofrecer a las mujeres diagnosticadas con cáncer de ovario células claras, endometrioides o mucinosos, pruebas en el tumor somático para deficiencia en la reparación de desajustes en el emparejamiento (dMMR) ⁸⁵.

El Índice de Riesgo de Malignidad (IRM) para cáncer de ovario se recomienda como una herramienta eficaz y económica, para diferenciar pacientes con masas anexiales probablemente malignas en la población del noreste de México. Se sugiere su aplicación para referir a estos pacientes a centros especializados en oncología ginecológica, con la finalidad de mejorar el pronóstico en casos de cáncer ovárico maligno ⁴⁹.

En Alemania, el análisis de la evolución del número de casos confirma que la salpingectomía oportunista, junto con la histerectomía, se han integrado cada vez más en la práctica clínica habitual en ese país desde el 2012. Como resultado, esta combinación de procedimientos ahora se realiza en más del 66% de los casos en mujeres de 35 a 49 años, convirtiéndose en un nuevo estándar establecido ⁹².

4.1.2 Determinar las características que poseen los factores de riesgo, manifestaciones clínicas relacionados con el desarrollo del cáncer de ovario

En este apartado, se presentan los resultados que describen lo aportado por las investigaciones revisadas en torno a los factores de riesgo y manifestaciones clínicas determinantes en el desarrollo o sospecha del cáncer de ovario. Este análisis se ejecuta en función de lo planteado en el objetivo 2 de la investigación; por ende, se menciona cada una de las categorías que se han tomado en cuenta como referentes para el estudio.

Diferentes estudios han demostrado que el 85-90% de las mujeres diagnosticadas con cáncer de ovario presentan algún síntoma, donde predominan los de tipo gastrointestinal o genitourinarios, inclusive meses previos al diagnóstico como polaquiuria o distensión abdominal. El reconocimiento e identificación de los síntomas y signos iniciales del cáncer de ovario permite diagnosticar la enfermedad en estadios más precoces, y mejorar el pronóstico de supervivencia de las pacientes. Las pacientes posmenopáusicas que presentan síntomas inespecíficos abdomino-pélvicos, que persisten con el tiempo, requieren examen pélvico, en conjunto con CA-125 y ETV⁸⁶.

La principal que enfrentan los médicos generales, en el primer nivel de atención, es la falta de sospecha del CO en las pacientes, esto al tener este tipo de cáncer una baja incidencia en la población, además de que los síntomas de presentación a menudo son inespecíficos y con motivos habituales de consulta para los diversos diagnósticos diferenciales ⁷⁵.

Los síntomas del cáncer de ovario que tienen más probabilidades de presentarse en las mujeres afectadas incluyen distensión abdominal, dolor pélvico o abdominal, dificultad para comer o sensación de saciedad rápida, y síntomas urinarios como urgencia o frecuencia. Estos síntomas suelen persistir, y representan un cambio respecto a los hábitos diarios de las pacientes. La frecuencia y el número de estos síntomas son críticos para el diagnóstico, mejor aún en sus etapas iniciales. Además de los síntomas mencionados, las mujeres con cáncer de ovario también pueden reportar fatiga, indigestión, dolor de espalda, dolor durante las relaciones sexuales (dispareunia), estreñimiento e irregularidades menstruales. No obstante, estos síntomas no son tan específicos, ya que también se encuentran con frecuencia en la población general que no tiene cáncer de ovario ⁸¹.

La presencia de marcadores tumorales del cáncer epitelial de ovario, CA125 y HE4 son bastante importantes a la hora de realizar el diagnóstico en las pacientes con , y es una gran herramienta para dar peso a la referencia del médico general al servicio de Ginecología oncológica, . Sin embargo, sus niveles pueden verse alterados por el estadio del tumor, el tipo histológico, la edad y el estado menopáusico de la paciente. Las tasas de positividad para CA125 y HE4 en el cáncer de ovario en estadios tempranos varían entre el 43.5% y el 65.7%. Además, otros marcadores tumorales como CA199 y CEA pueden mostrar niveles elevados, pero carecen de

especificidad para el cáncer de ovario, a menudo asociándose con malignidades gastrointestinales, y se debe recordar que las afecciones gastrointestinales son las de mayor relevancia en síntomas⁸⁰.

La Revista de la Red nacional integral del cáncer 2024 sugiere las pruebas no seleccionadas de paneles germinales y somáticas, para pacientes con sospecha de cáncer de ovario, y así se logren reducir sustancialmente los casos futuros de cáncer de mama asociados y, de esta , reducir la tasa de mortalidad, si se compara con una estrategia que se base únicamente en criterios clínicos o antecedentes familiares de las pacientes. Este enfoque puede volverse rentable si los costos de los inhibidores de PARP (PARPi) disminuyen en un 45% a 46% ⁸³.

Factores de riesgo

El cáncer, donde las mutaciones genéticas como BRCA1 y BRCA2 asociadas con tumores de mama y de ovario, constituyen aproximadamente el 7% y el 11-15% de estos cánceres ⁹³. Investigaciones recientes como SCMOH han identificado nuevos que participan en el desarrollo de estos tipos de tumores, pero continúan en investigación. Los resultados del estudio indican que las mutaciones más frecuentes y clínicamente relevantes se encuentran principalmente en los genes de susceptibilidad genética BRCA1/2. Además, se observó una proporción significativa de mutaciones en genes con alta y moderada penetrancia, como ATM, CHEK2, PALB2, BRIP1 y TP53 en la población, lo que relaciona el cáncer de ovario hereditario como un importante factor de riesgo en las pacientes con sospecha de CO ⁸⁸.

Se encontró que las pacientes con historial familiar positivo tuvieron la tasa más alta de variantes genéticas, afectando al 36.0% de los genes de riesgo estudiados. En contraposición,

aquellos con tipos de cáncer diferentes al seroso de alto grado presentaron una incidencia menor del 14.8%. Se identificaron mutaciones dañinas en los genes BRCA1/2, incluso en casos menos comunes como el cáncer endometriode y el seroso de bajo grado, con tasas específicas del 13% y 5.6%, respectivamente. Las mutaciones en genes relacionados con el síndrome de Lynch (MSH2, MSH6, MLH1, PMS2) fueron menos frecuentes, observándose solo en el 0.6% de las pacientes⁹⁴.

Se identificó una frecuencia elevada de mutaciones (24.1%) asociadas al síndrome hereditario de cáncer de mama/ovario, lo cual se acerca al máximo mencionado en estudios previos. La detección de estas mutaciones ofrece ventajas significativas en términos de prevención y en la selección de tratamientos con inhibidores de PARP. Los hallazgos resaltaron que la mayoría de las mutaciones estaban localizadas en el gen BRCA1, lo que refirma la conocida relación entre mutaciones en este gen y el desarrollo de cáncer de ovario⁹⁵.

Factor de riesgo demográfico

Las mujeres de raza blanca son aquellas que presentan con mayor frecuencia esta patología y fallecimiento debido a este, en comparación con otros grupos étnicos o raciales⁷⁸.

La desigualdad étnica es significativa cuando se observan en las pruebas genéticas en la población, el diagnóstico oportuno del cáncer y las tasas de mortalidad. Este estudio busca reducir esas disparidades mediante la implementación de estrategias en clínicas diversas. A medida que se aprueban tratamientos innovadores, como los inhibidores de PARP para cánceres relacionados con BRCA, existe el riesgo de que estas innovaciones amplifiquen las desigualdades raciales en los resultados y en la recepción de estos tratamientos según las directrices, si las pruebas genéticas

no se aplican equitativamente. Además, las recomendaciones médicas actuales sobre pruebas genéticas pueden intensificar la brecha en la adopción de estas pruebas entre todos los pacientes con cáncer de mama ⁹⁶.

En un estudio realizado en Australia, en la mayoría de los diagnósticos, el 10% de las mujeres tenían enfermedad localizada, el 15% tenía propagación regional y el 70% presentaba metástasis a distancia. “El costo medio adicional por caso de cáncer de ovario fue de \$40,556 en la fase de tratamiento inicial (hasta 12 meses después del diagnóstico), \$9,514 anuales en la fase de cuidado continuo y \$49,208 en la fase terminal inclusive hasta 12 meses antes del fallecimiento, por lo que se refleja la importancia de la detección en fases tempranas del CO en las pacientes en el aspecto económico de los sistemas de salud asociando los factores de riesgos para de esa manera reducir los costos”⁸⁷.

Edad: el cáncer epitelial de ovario está altamente relacionado con la , y se considera principalmente una enfermedad posmenopáusica. La incidencia es en mujeres mayores de 65 años. Según estudios previos, la edad media al momento del diagnóstico es de 50 a 79 años ³⁵.

Las pacientes con cáncer de ovario, según la literatura, están por arriba de los 50 años, resultados que coinciden con los de este estudio. Pérez Cutiño, en su investigación sobre la expresión del receptor de factor de crecimiento epidérmico en cáncer de ovario en Cuba, constató una incidencia de cáncer de ovario de 11,2 por cada 100 000 habitantes, siendo mayor en la población de más de 55 años. Martínez Ospina reporta en su estudio realizado en Colombia de 2009-2016, que la edad promedio de cáncer de ovario fue de 62-97 años ⁹⁹.

Factores reproductivos

Los tumores no mucinosos están fuertemente asociados con los períodos menstruales y los ciclos de ovulación ³⁵. El algoritmo de riesgo de malignidad (ROMA) integra el factor de riesgo que es la paciente menopáusica y las concentraciones de CA125 y HE4 para diagnosticar a mujeres con una masa pélvica, aprobado en el 2011 por la FDA ⁵².

En el algoritmo ROMA los valores del índice predictivo (PI) se calcularon de la siguiente manera, dependiendo del estado menopáusico de las pacientes:

Mujer premenopáusica: $(PI) = -12.0 + 2.38 \times LN(HE4) + 0.0626 \times LN(CA125)$.

Mujer posmenopáusica: $(PI) = -8.09 + 1.04 \times LN(HE4) + 0.732 \times LN(CA125)$.

Se utilizó la fórmula del logaritmo natural (LN) en los cálculos. Para una mujer premenopáusica, se tomó un valor $\geq 11.4\%$, ya que representa un alto riesgo de cáncer de ovario. Por otro lado, un $< 11.4\%$ se consideró o tomó de referencia para un bajo riesgo. Para una mujer posmenopáusica, se asumió un valor $\geq 29.9\%$ como alto riesgo de cáncer de ovario, mientras que $< 29.9\%$ se consideró como bajo riesgo ⁸⁴.

Endometriosis: en 1925, Sampson propuso la teoría entre la endometriosis y el cáncer de ovario, basado en la teoría de cambios malignos de la endometriosis ³⁵.

El síndrome de ovario poliquístico: se sabe que un síndrome conlleva varios síntomas, por lo que depende del síntoma, así se relaciona con diferentes niveles de riesgo asociado de

desarrollar cáncer epitelial de ovario. Según un metaanálisis que incorporó ocho estudios de casos y controles realizado por Chittenden et al., se observó que las mujeres diagnosticadas con síndrome de ovario poliquístico presentaban un incremento en el riesgo de COE ⁷⁹.

La endometriosis se asocia con un aumento del riesgo de cáncer de ovario epitelial, particularmente en los subtipos endometriode y de células claras, así como en menor proporción en el seroso de bajo grado. Este riesgo es más alto en las pacientes con endometriomas. Aunque no es el mecanismo de cómo la endometriosis se transforma en cáncer ovárico, factores como el estrés oxidativo, la inflamación, el hiperestrogenismo y cambios genómicos específicos podrían estar involucrados. Sin embargo, el riesgo absoluto de esta transformación maligna es bajo, estimado entre el 1% y el 2,5% ⁹⁸.

Factores ambientales

Algunos factores relacionados con el desarrollo de cáncer de ovario se mencionan en la investigación de Vásquez Cuela, y son los siguientes:

Tabaquismo: se ha visto que eleva el riesgo de padecer carcinoma mucinoso ⁸⁰.

Talco y asbesto: es discutible el riesgo de cáncer de ovario epitelial con el empleo de talco en la higiene genital, debido a la insuficiente información, ya que el talco tiene parecido estructuralmente al asbesto ⁸⁰.

Dieta y ejercicio: el consumo elevado de grasas poliinsaturadas representa un bajo riesgo para desarrollar cáncer de ovario epitelial, así como la ingesta de soja se considera como un factor protector⁷⁸.

Existen evidencias donde se relaciona a la obesidad con algunos subtipos histológicos del cáncer de ovario¹⁰⁰.

Es de conocimiento que las aminotransferasas (ALT), el aspartato aminotransferasa (AST), la gammaglutamil transferasa (GGT) y la fosfatasa alcalina (ALP) son biomarcadores cruciales para evaluar las lesiones hepáticas. Estudios observacionales han sugerido asociaciones entre niveles elevados de estas enzimas y diversas enfermedades, tanto dentro como fuera del hígado. Asimismo, se ha planteado que altas concentraciones de enzimas hepáticas podrían indicar un riesgo incrementado de desarrollar cánceres comunes como los de mama, próstata, colorrectal y pulmón. Sin embargo, los resultados indican que la fosfatasa alcalina (ALP) fue identificada como un factor protector para el cáncer de ovario⁹⁷.

La complejidad de la determinación de los factores de riesgo para el médico general es desafiante, debido a una combinación de factores genéticos, ginecológicos y relacionados con el estilo de vida. Los factores genéticos son bien conocidos por la literatura, pero los factores ginecológicos como los miomas uterinos, influencias hormonales como la terapia de reemplazo hormonal y antecedentes reproductivos como múltiples abortos, también pueden aumentar el riesgo de manera significativa⁸².

4.1.3 Describir el abordaje actual en el sistema de salud costarricense en las pacientes con sospecha de cáncer de ovario

Se realizó una búsqueda exhaustiva sobre los lineamientos acerca del manejo y abordaje de las pacientes con cáncer de ovario a nivel de CCSS. Se buscó en el Ministerio de Salud, donde se encuentra solamente el protocolo para cáncer de cérvix y de mama, lo que indica que esta investigación es de alto aporte en lo que se refiere el abordaje de estas. A continuación, se procede a describir el manual de manejo del cáncer del 2014, que es lo que se encontró a nivel país para lo que es cáncer de ovario.

NORMAS Y PROCEDIMIENTOS DEL CÁNCER EN COSTA RICA

En este manual se indica una secuencia de pasos para el diagnóstico de cáncer de ovario, dado que las pacientes presentan síntomas inespecíficos, usualmente malestar abdominal. La semiología realizada del médico es fundamental en el diagnóstico del cáncer, que se apoya en lo siguiente, al tener una paciente con una masa pélvica se deben realizar los siguientes estudios: US de abdomen y pelvis, US transvaginal, TAC de abdomen y pelvis, radiografía de tórax, hemograma, función renal, función hepática, CA-125 ⁶⁷.

El diagnóstico del cáncer es patológico en la presencia de una masa, donde se realiza una cirugía laparoscópica, ahí se hace una citorreducción y se envía para después hacer el estadiaje del cáncer epitelial de ovario, que es el más frecuente ⁶⁷.

El estiaje quirúrgico sigue una secuencia como la incisión, lavado peritoneal, se trata de reseca la masa intacta, se biopsian todas las superficies de órganos peritoneales, se realiza una histerectomía total, omentectomía, salpingo-ooforectomía bilateral, se toma una muestra nodal paraaórtica y pélvica, citorreducción a mínima expresión y en algunos casos se podrá intentar preservar útero y/u ovario siempre a criterio del especialista. Se toma en cuenta el FIGO para esto⁶⁷.

MANEJO POSOPERATORIO

En estadios IA/IB grado 1 se encuentra reseca completamente. No es necesaria la quimioterapia adyuvante, por su excelente pronóstico. Sin embargo, no hay acuerdo total con respecto a estadio IA o IB grados 2-3. En estadios IC y II la hace con taxano+carboplatino o cisplatino por tres a seis ciclos. Para estadios III o IV se usa quimioterapia con Taxano+Carboplatino o Cisplatino. El uso es de quimioterapia intraperitoneal. Su uso es controversial, pero basado en información reciente, que indica que podría mejorar la sobrevida y se podrá usar en pacientes con citorreducción. En cuanto a la duración de la quimioterapia primaria, se acepta que deben ser seis ciclos. Aún no está consolidada la información sobre terapia de mantenimiento presentada en el GOG 178 ⁶⁷.

El uso de la radioterapia se ha usado como terapia de consolidación o enfermedad avanzada. La cirugía de segunda mirada es una práctica que tiene una gran controversia, si debe o no efectuarse al terminar la quimioterapia primaria. Tampoco está claro qué debe hacerse si se encuentra enfermedad residual o respuesta completa, ya que los datos hasta el momento parecen

no demostrar ventajas de sobrevida con cirugía secundaria, sea esta exploratoria (“second look”) o para citorreducción secundaria, y la de terapia de altas dosis es una práctica experimental ⁶⁷.

Este manual indica que para el seguimiento de la quimioterapia debe realizarse un examen pélvico antes de cada segundo ciclo, un laboratorio general y CA-125 antes de cada dos ciclos si el tumor tenía elevación del marcador previo a tratamiento, una imagen abdominal o radiografía de tórax de acuerdo con resultados de examen físico o CA-125. Después de la quimioterapia, el examen físico cada 3-4 meses por dos años, luego cada seis meses por tres años y luego anualmente, realizar exámenes de laboratorio y CA-125 cada visita, un US de abdomen y pelvis o TAC de abdomen y pelvis al terminar la terapia primaria, luego cada 6 seis meses por dos años, seguido de anual y una radiografía de tórax al terminar la quimioterapia primaria y de acuerdo con síntomas o hallazgos ⁶⁷.

4.1.4 Comparar el abordaje que reciben las pacientes con sospecha de cáncer de ovario en el contexto nacional e Iberoamérica para la identificación de oportunidades de mejora implementables en el sistema de salud costarricense

Abordaje Internacional	Abordaje en Costa Rica
<p>México, España, Perú y Chile:</p> <p>➤ Historia clínica: Captar factores de riesgo</p>	<p>1. Masa pélvica. 2. Diagnóstico: US abd y pelvis.</p>

<p>en las pacientes ^{89, 69, 72, 76, 71}.</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Examen pélvico y correlacionar sintomatología. ➤ En las pacientes posmenopáusicas, énfasis en síntomas GI y sangrados vaginales. ➤ Los quistes simples de hasta 10 centímetros de diámetro son generalmente benignos, pudiéndose pensar en vigilancia a corto plazo. ➤ Exámenes complementarios: <ul style="list-style-type: none"> Ultrasonido abdominal y/o vaginal Gold Standard. Radiografía de tórax y/o simple abdomen. Marcadores tumorales CA125, AFP, HGC, HE4 . LDH de acuerdo con el caso. El CA125 OJO: revise es el único marcador útil en protocolo de estudio del tumor de ovario con sospecha de malignidad. La Deshidrogenasa Láctica (DHL), la α-FP HGC se deben medir en todas las mujeres menores de 40 años ⁷². Para orientar el diagnóstico de masas sospechosas de malignidad, se recomienda la cuantificación de Ca 125 +/- HE4 sérico ⁷¹. Biometría hemática con cuenta plaquetaria. Pruebas hepáticas: ALP factor protector. Pruebas de funcionamiento hepático. Estudio citológico (Papanicolaou, estudio de ascitis) Estudio histopatológico :(biopsia de lesión). IRM= Puntuación del ultrasonido X. Puntuación de la menopausia X Nivel de CA125 medido en U/ml Clasificación FIGO. ➤ Ecografía transvaginal/abdominal: criterios de IOTA. ➤ Masa sospechosa de malignidad y edad de >40años se refiere a ginecología oncológica. <p>➤ Pacientes con menos de 40 años con sospecha de malignidad: se envía prueba genética BRCA1/2 ⁹³.</p> <p>En Alemania la salpingectomías oportunistas, junto con la histerectomía, esta combinación de procedimientos ahora se realiza en mujeres de 35 a 49 años,</p>	<p>US transvaginal. TAC abd y pelvis (poscitorreducción). Radiografía de tórax. Hemograma, función renal, hepática y CA125. Gastroscoopia o colonoscopia.</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Estadiaje. 4. Manejo quirúrgico: citorreducción. 5. Manejo posoperatorio: FIGO: según el estadio, se valora quimioterapia. <ul style="list-style-type: none"> ➤ Sospecha carcinoma. Células germinales. <p>Laboratorio inicial</p> <p>Afp</p> <p>HcG</p> <p>DHL</p> <p>Rx tórax, Us abdomen o TAC.</p> <p>Histología.</p>
--	---

convirtiéndose en un nuevo estándar establecido ⁹².

La paciente con tumor pélvico deberá enviarse a segundo nivel (Ginecología u Oncología)para valoración, diagnóstico y tratamiento especializado ⁷².

CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

➤ El cáncer de ovario, a pesar de no estar en los primeros de la lista en incidencia del país, sí se encuentra en los cánceres más letales, ya usualmente es asintomático, y hace que su diagnóstico se dé en etapas , lo que reduce drásticamente la sobrevida de las pacientes a cinco años. La evidente falta de actualizaciones sobre la patología y guías para los sistemas de Salud de Costa Rica pone al cáncer de ovario como un problema de salud pública. Según los resultados obtenidos, los médicos generales se ven en la mayoría del tiempo afectados por la falta de sospecha de la enfermedad, lo que dificulta que sea diagnosticada.

➤ Las guías clínicas de Iberoamérica coinciden en el primer nivel de atención de los centros de salud, en especial los médicos generales, quienes antes de sospechar deben realizar una historia clínica dirigida a los factores de riesgo, donde se obtengan los antecedentes familiares, y se debe preguntar específicamente sobre el historial familiar de cáncer de ovario o de mama, ya que este es un factor de riesgo importante. Durante estas consultas, se detallan los posibles riesgos y beneficios de las pruebas genéticas, la probabilidad de encontrar una mutación, y las implicaciones tanto para el individuo como para la familia. Al realizar este filtro, se puede obtener información valiosa para poder relacionar la sintomatología de la paciente con los factores de riesgo y poder sospechar de malignidad.

➤ La revisión literaria demostró la importancia de las manifestaciones clínicas más comunes y los factores de riesgo que tienen mayor probabilidad de estar ante un cáncer de ovario,

como lo son los antecedentes directos de cáncer de ovario, mama, colon, ser portadora de mutaciones de BRCA, la edad avanzada, factores sociales como lo que es nuliparidad, que es un tema relevante en la actualidad, la obesidad, ser de raza blanca, grupo sanguíneo como el A, embarazo en edades tardías, y la relación de síntomas que representan malignidad como dolor pélvico o abdominal que persiste con el tiempo, urgencia urinaria y poliuria, aumento de diámetro abdominal, distensión abdominal, dispepsia o dificultad para comer y la masa de gran tamaño también indica malignidad.

➤ Esta investigación dejó al descubierto la gran necesidad de la creación de una guía práctica clínica sobre el cáncer de ovario actualizada, con el mejor abordaje para la paciente con sospecha de cáncer de ovario en los primeros niveles de atención, lo que tendría un gran impacto en la economía, pues, al captar en etapas más tempranas a las pacientes, es menor el costo de atención de ellas. En España se realizan pruebas HE4, que desde el 2008 la FDA lo aprobó como un biomarcador adicional del tipo glicoproteína, ya que demostró que los niveles se ven aumentados en la mayoría de los cánceres epiteliales de ovario (CEO). Hay que tomar en cuenta la última actualización del ACOG, donde se elevó el corte de 200 U/mL en mujeres premenopáusicas con presencia de masas pélvicas, siempre a criterio médico, al igual que tener niveles elevados de este deben ser referidas a ginecología oncológica.

Recomendaciones

- En la revisión literaria a nivel de , se obtuvo que se recomienda el “cribado”, ya que aún no existe una prueba de tamizaje precoz en la actualidad, con un alto grado de evidencia en pacientes con alta sospecha de cáncer de ovario, que se encuentren sintomáticas el realizar una prueba de CA125 y ecografía transvaginal, tomando en cuenta los nuevos cortes del marcador tumoral.
- En la atención primaria, la prevención y promoción en las pacientes juega un papel importante, por lo que se recomienda promover el conocimiento sobre el cáncer de ovario tanto a la población como a los colaboradores de los centros de salud; también promover los factores protectores como el uso de ACOS, estilo de vida saludable, la lactancia materna, pruebas de función hepática normales y la ingesta de soja se han visto en la literatura que tienen factores protectores ante el cáncer.
- Realización de campañas, donde se hable del cáncer de ovario, así como de los síntomas más frecuentes y la importancia de los factores de riesgo, para poder llegar a captar a más pacientes.
- Realización de una guía práctica para el abordaje de la paciente con sospecha de cáncer de ovario, principalmente en el primer nivel de atención, con las recomendaciones internacionales, para así brindar una mejor atención y reducir la tasa la mortalidad de la población

femenina de Costa Rica. El uso de un algoritmo que tome en cuenta los factores de riesgo más importantes, como los antecedentes y los síntomas frecuentes ante la presencia de una paciente con un tumor anexial, haría una estandarización de abordaje o simplemente la realización de un protocolo para el abordaje de las masas anexiales con alta sospecha de cáncer de ovario, y los pasos por seguir, a los que se añaden los requisitos de referencia, para que así cuando llegue a ser atendida por los especialistas, sea una guía enviar a la paciente con los ultrasonidos y los marcadores tumorales. La combinación de otros biomarcadores con CA125 puede aumentar la sensibilidad de este biomarcador en diversas poblaciones.

- Puntos claves de las recomendaciones: educación, promoción y prevención sobre el cáncer de ovario en los centros de salud, tomando el apoyo de PIAC (Plan Institucional para la Atención del Cáncer), tanto para los médicos generales como para la población en general, uso de múltiples biomarcadores en conjunto con CA125 para una mayor sensibilidad, creación de un protocolo para estandarizar el manejo de estas pacientes y optimizar tiempo y recursos. Referir a cupo a las pacientes con factores de riesgo a los especialistas con la opción de salpingectomía oportunista, ya que se demostró en revisiones sistemáticas la evidencia de la reducción de riesgo de cáncer de ovario en las pacientes posmenopáusicas. En estos estudios se evidencia la efectividad de la salpingectomía oportunista como factor protector desde una perspectiva biológica racional, siendo una buena opción para las pacientes de edad avanzada. El uso de biomarcadores de HE4, OVAL, UCHL3, aunque estos últimos no se realizan en el país, en la literatura más reciente se ha demostrado una gran utilidad y especificidad en conjunto con CA125, para aumentar la sensibilidad y el

diagnóstico, modificando los valores dependiendo de la edad de la paciente, la implementación del IRM y el cálculo de ROMA, que usa tanto la edad de la paciente como el biomarcador para valorar el riesgo de malignidad en las pacientes con sospecha por masa anexial, y justificar la referencia a un nivel especializado.

CAPÍTULO VI- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ¿Qué es el cáncer de ovario? [Internet]. Cancer.org. [citado el 29 de enero de 2024]. (s.f). Disponible en: <https://amp.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-ovario/acerca/que-es-cancer-de-ovario.html>
2. Oviedo AA, Vanega, GP. Cáncer de ovario. 2021; Revista Médica Sinergia, 6(7), e690-e690.
3. Jutinico-Shubach AP, González-Devia JL, Sánchez-Mora RM. Asociación de HSP60 de Chlamydia trachomatis y desarrollo de cáncer de ovario. 2017; Nova, 15(28), 57-68.
4. Tumores ováricos [Internet]. Empendium.com. [citado el 29 de enero de 2024]. (s.f).Disponible en: <https://empendium.com/manualmibe/tratado/chapter/B76.IV.F.5>.
5. Cortés Morera A, Ibáñez Morera M, Hernández Lara A, García Carranza MA. Cáncer de ovario: tamizaje y diagnóstico imagenológico. Med Leg Costa Rica [Internet]. 2020 [citado el 29 de enero de 2024]; 37(1): 54–61. Disponible en: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152020000100054
6. Gazel K., Wright M. Sobrevida global en pacientes operadas de cáncer de ovario en el servicio de ginecología oncológica del Hospital Calderón Guardia. UCR. 2014. [citado el 29 de enero de 2024].
7. Cancer.net. [citado el 29 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cancer/cancer-de-ovario-de-las-trompas-de-falopio-y-peritoneal/estadisticas#:~:text=Se%20calcula%20que%20habrá%2013%2C270,murieron%20de%20cancer%20de%20ovario>
8. Manual de normas para el tratamiento de cáncer en Costa Rica. Imprenta Nacional. 2014 [citado el 29 de enero de 2024]. 32650: 179.
9. Vallejos Peña AV. Propuesta de protocolo para la validación de la técnica de ganglio centinela en cáncer temprano de endometrio, cérvix y vulva en el Servicio de Ginecología oncológica del Hospital Calderón Guardia. 2020.

10. Quesada JP. Manejo quirúrgico de las masas anexiales en el Hospital Nacional de Niños desde 2013 a julio 2018. 2019.
11. Ivaldi T. Te explicamos cuáles son los principales tipos de investigación [Internet]. Tesis y Másters Colombia. 2022 [citado el 12 de febrero de 2024]. (s.f). Disponible en: <https://tesisymasters.com.co/tipos-de-investigacion/>
12. Cortés Morera A. Cáncer de ovario: tamizaje y diagnóstico imagenológico. Revista Medicina Legal de Costa Rica. enero-marzo de 2020; 37(1).
13. Momenimovahed Z, Tiznobaik A, Taheri S, Salehiniya H. Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors. International Journal of Women's Health. 2019; 11, 287–299. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S197604>
14. A Costa Rica le urge mejorar el tiempo en el diagnóstico del cáncer [Internet]. Web UCR. [citado el 27 de junio de 2024]. (s.f). Disponible en: <https://www.ucr.ac.cr/noticias/2024/3/15/a-costa-rica-le-urge-mejorar-el-tiempo-en-el-diagnostico-del-cancer.html>
15. Caja Costarricense de Seguro Social [internet] Proyecto de ley No. 22275. 2023. Disponible en: <https://www.ccss.sa.cr/arc/actas/2023/files/9385-163a1.pdf>
16. Dávila Riega, KR. Características epidemiológicas de cáncer de ovario primario en pacientes del servicio de Ginecología oncológica del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Sur 2016-2021 [Tesis de grado Licenciatura] Arequipa, Perú. Universidad Católica de Santa María; 2022.
17. Lluca Abella J, Epidemiología de las neoplasias malignas de ovario en Tarragona, 1980-2005 [Tesis Doctoral], Tarragona, España: Universitat Rovira I Virgili; 2012.
18. Hurtado I. Niveles de COX-2 en cáncer ovárico epitelial. efecto de TGF-β1 y NGF en los niveles de COX-2, PGE2 Y VEGF en líneas celulares de ovario [Tesis de postgrado] Santiago, Chile: Universidad de Chile; 2015.
19. Bas E, Endometriosis y cáncer de ovario, ¿hay evidencia de relación? [Tesis Doctoral] Alicante, España: Universidad Miguel Hernández; 2019.
20. Ovejero Sánchez M, Nuevas aproximaciones para el tratamiento del cáncer de ovario [Tesis Doctoral] Salamanca, España: Universidad de Salamanca; 2022.

21. Montes García L. Anticonceptivos orales y el riesgo de cáncer [Tesis de Enfermería] Castellón de la Plana, Universidad Jaume, 2022.
22. Helle Hernández Steller H. Análisis del periodo libre de recurrencia y progresión, en pacientes de cáncer epitelial de ovario, estadios FIGO I a IV, en el hospital San Juan de Dios, durante el periodo 2009 al 2013 [Tesis de posgrado], San José, Costa Rica: Universidad de Costa Rica; 2016.
23. Quesada Retana J. Manejo quirúrgico de las masas anexiales en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” desde el año 2013 a julio del 2018 [Tesis de postgrado] San José, Costa Rica: Universidad de Costa Rica; 2019.
24. Pérez Morales A. Elaboración de estrategias educativas para pagadores de productos oncológicos utilizados en el tratamiento de cáncer de pulmón, cáncer de ovario y cáncer de mama de la empresa AstraZeneca CAMCAR Costa Rica [Tesis de Farmacia]. San José, Costa Rica: Universidad de Costa Rica; 2019.
25. Gazel K, Wright Samuels M. Sobrevida global en pacientes operadas de cáncer de ovario en el Servicio de Ginecología oncológica del Hospital Calderón Guardia del 1 de enero 2008 al 31 diciembre 2012 [Tesis de postgrado] San José, Costa Rica: Universidad de Costa Rica; 2013.
26. Berek JS, Hacker NF, eds. Oncología ginecológica. 5a ed. La Ciudad Condal, España: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
27. Disaia PJ. Oncología ginecológica clínica. 9a ed. Elsevier España; 2018.
28. Chalita K, Possible roles of mitochondrial dynamics and the effects of pharmacological interventions in chemoresistant ovarian cancer. 2018. EBioMedicine.
29. Pérez-García GE, Sierra-Avendaño JA, Pérez-Barón MP, Álvarez-Ojeda OM. Carcinogénesis de los tumores serosos del ovario: implicaciones quirúrgicas, avances recientes y futuros retos para su diagnóstico y tratamiento. Ginecol. obstet. Méx. [revista en la Internet]. 2018 [citado el 10 de mayo de 2024] ; 86(6): 389-400. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0300-90412018000600389&lng=es. <https://doi.org/10.24245/gom.v86i6.1974>.

30. ¿Qué es el cáncer de ovario? [Internet]. Cancer.org. [citado el 12 de mayo de 2024]. (s.f). Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-ovario/acerca/que-es-cancer-de-ovario.html>
31. Parrondo P, Pérez-Medina T, Álvarez-Heros J. Anatomía del aparato genital femenino. Fundamentos de obstetricia (SEGO). 1ª ed. 2009. Madrid, 15-27.
32. López Valdez N, Meléndez García NA. Aparato reproductor femenino. Histología y biología celular, 3a ed. Dra. Teresa I. Fortoul van der Goes. McGraw-Hill Education. 2017. <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1995§ionid=150302193>.
33. Millert-Kalińska S, Przybylski M, Pruski D, Stawicka-Niełacna M, Małdry R. Epithelial ovarian cancer—varied treatment results. *Healthcare*. 2023; 11: 2043. <https://doi.org/10.3390/healthcare11142043>
34. Hyuna S, Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, *CA CANCER J CLIN* 2021; 71: 209–249.
35. Zohre M, Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors. *International Journal of Women's Health*. 2019; 11.
36. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. [2018]; 68(6): 394–424.
37. Rahmani K, Moradi-Lakeh M, Mansori K, Bidokhti F, AsadiLari M. Global inequalities in incidence and mortality of ovarian cancer and associated factors: an ecological study. *Alzheimers Park Res Ther*. 2018; 1: 1.
38. Pérez-García GE, Sierra-Avendaño JA, Pérez-Barón MP, Álvarez-Ojeda OM. Carcinogénesis de los tumores serosos del ovario: implicaciones quirúrgicas, avances recientes y futuros retos para su diagnóstico y tratamiento. *Ginecol. obstet. Méx.* [revista en la Internet]. 2018 [citado el 12 de junio de 2024] ; 86(6): 389-400. Disponible en:

- http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0300-90412018000600389&lng=es. <https://doi.org/10.24245/gom.v86i6.1974>.
39. Gaona-Luviano P, Medina-Gaona, L A, Magaña-Pérez K. Epidemiology of ovarian cancer. 2020; *Chin Clin Oncol*, 9(4): 47.
 40. Araya A, Paizano G. Cáncer de ovario. *Revista Médica Sinergia*. julio de 2021; 6(7).
 41. Nopour R. Screening ovarian cancer by using risk factors: machine learning assists. 2024; *BioMed Eng OnLine* 23: 18. <https://doi.org/10.1186/s12938-024-01219-x>
 42. Salpingectomía oportunista: patrones de práctica en un grupo de ginecólogos colombianos *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2020; 85(6): 617-630.
 43. Araya Oviedo A, Paizano Vanega G. Cáncer de ovario. *Rev.méd.sinerg*. [Internet]. 1 de julio de 2021 [citado el 31 de mayo de 2024]; 6(7): e690. Disponible en: <https://www.revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/690>
 44. Vásquez-Awad D. Beneficios de los anticonceptivos orales combinados. *Ginecol Obstet Mex*. 2020; 88(Suppl: 1): 47-55.
 45. Araya A, Paizano G. Cáncer de ovario. *Revista Médica Sinergia*. Julio de 2021; 6(7).
 46. Goff, B. A. Frequency of symptoms of ovarian cancer in women presenting to primary care clinics. *JAMA*. 2004; 291(22): 2705. doi:10.1001/jama.291.22.2705
 47. Marzo-Castillejo M, Vela-Vallespín C, Mascort Roca J, Guiriguet Capdevila C, Codern-Bové N, Borrás JM. La visión de los profesionales sanitarios del proceso diagnóstico de las mujeres con cáncer de ovario en Catalunya: estudio cualitativo. *Aten Primaria* [Internet]. 2023; 55(6): 102619. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2023.102619>
 48. Charkhchi P, Cybulski C, Gronwald J, Wong FO, Narod SA, Akbari M R. CA125 and ovarian cancer: a comprehensive review. 2020; *Cancers*, 12(12): 3730.
 49. Ibáñez, et al. Comparación del rendimiento diagnóstico de cuatro índices de riesgo de malignidad para cáncer de ovario. *Ginecol Obstet Mex*. 2022; 90 (3): 214-221.
 50. Huerta Sáenz I. Criterios sonográficos de evaluación de malignidad de tumores de ovario - Metodología IOTA (International Ovarian Tumor Analysis Group). *Rev*

- Peru Ginecol Obstet. 2019; 65(3): 311-315. DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v66i2188>
51. Charkhchi P, Cybulski C, Gronwald J, Wong FO, Narod SA, Akbari MR. CA125 and ovarian cancer: a comprehensive review. 2020; *Cancers*, 12(12): 3730.
 52. Ghose A, McCann L, Makker S, Mukherjee U, Gullapalli SVN, Erekkath J, et al. Diagnostic biomarkers in ovarian cancer: advances beyond CA125 and HE4. *Ther Adv Med Oncol* [Internet]. 2024; 16. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/17588359241233225>
 53. Yang Q, Peng X, Nian Z, Yuan S, Wang Z, Song Y, et al. UCHL-3 as a potential biomarker of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2024; 182: 156–67. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2023.12.031>
 54. Jacobs I, Menon U. Can ovarian cancer screening save lives? The question remains unanswered. *Obstet Gynecol*. 2011; 118(6): 1209-11.10.
 55. Umaña Brenes A, Disminución en las listas de espera de ultrasonido en los servicios de radiología e imágenes médicas de los hospitales Fernando Escalante Pradilla y Maximiliano Terán Valls, durante los meses de mayo y junio de 2019 [Tesis de postgrado], San José, Costa Rica: Universidad de Costa Rica; 2019.
 56. BastJr RC, Lu Z, Young Han C, Lu, KH, Anderson KS, Drescher CW, Skates SJ. Biomarkers and strategies for early detection of ovarian cancer. 2024.
 57. Charkhchi P, Cybulski C, Gronwald J, Wong FO, Narod SA, Akbari MR. CA125 and ovarian cancer: a comprehensive review. 2020; *Cancers*, 12(12): 3730.
 58. Gomes Ferreira, et al. *International Journal of Gynecological Cancer*, octubre de 2018; 28(8).
 59. Millert-Kalińska S, Przybylski M, Pruski D, Stawicka-Niełacna M, Mądry R. Epithelial ovarian cancer—varied treatment results. *Healthcare*. 2023; 11.
 60. American Cancer Society. ¿Qué es el cáncer de ovario? American Cancer Society [website]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-ovario/acerca/que-es-cancer-de-ovario.html>. Accedido el 10 de junio de 2024.

61. Orphanet: adenocarcinoma mucinoso de ovario [Internet]. Orpha.net. [citado el 12 de junio de 2024].(s.f). Disponible en: <https://www.orpha.net/es/disease/detail/398961>
62. López-Carpintero N, Salazar-Arquero, et al. Tumor ovárico benigno proliferante mucinoso de tipo endocervical con hiperplasia microglandular. *Ginecol. obstet. Méx.* 2018; 86(4). <https://doi.org/10.24245/gom.v86i3.1159>
63. Fan Z, Han D, Fan X, Zhao L. Ovarian cancer treatment and natural killer cell-based immunotherapy. *Front. Immunol.* 2023; 14: 1308143. doi: 10.3389/fimmu.2023.1308143
64. Múnera, et al. Salpingectomía oportunista: patrones de práctica en un grupo de ginecólogos colombianos. 2020; 85(6): 617–630.
65. Caja Costarricense de Seguro Social, Centro de Desarrollo Estratégico e Información en Salud y Seguridad Social, Proyecto Fortalecimiento y Modernización del Sector Salud. El Sistema Nacional de Salud en Costa Rica: generalidades [Internet]. Binasss.sa.cr. [citado el 05 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.binasss.sa.cr/opac-ms/media/digitales/El%20Sistema%20nacional%20de%20salud%20en%20Costa%20Rica.%20Generalidades.pdf>
66. Sistemas y Servicios de Salud [Internet]. Paho.org. [citado el 13 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/sistemas-servicios-salud>
67. Piedra Quesada V. Manual de normas para el tratamiento de cáncer en Costa Rica. San José: Imprenta Nacional. 2014.
68. Armstrong DK, Alvarez RD, Bakkum-Gamez JN, Barroilhet L, Behbakht K, Berchuck A, ... Engh AM. (2021). Ovarian cancer, version 2. NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2020; 19(2): 191-226.
69. Guía de práctica clínica de cáncer de ovario, Seguro Social de Salud [2011]-ESSALUD. Gerencia Central de Prestaciones de Salud, Jr. Domingo Cueto No. 120 Jesús María-Lima 11-Perú.

70. Forstner R. Early detection of ovarian cancer. *Eur Radiol* [Internet]. 2020; 30(10): 5370–3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-020-06937-z>
71. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Cáncer de ovario 2022. *Prog Obstet Ginecol* 2022; 65: 90-131.
72. Abordaje, diagnóstico y referencia del tumor pélvico con sospecha de malignidad. México: Instituto Mexicano del Seguro Social, 2011.
73. Jordá Llona M, Navarro Collado MJ, Ruiz Jareño L, López Mateu P, Martínez Tello I, Ballester Suárez A. Nivel de evidencia científica en la revista *Rehabilitación*. *Rehabilitación (Madr)*. 1 de mayo de 2006; 40(3):117-22.
74. Manterola C, Asenjo-Lobos C, Otzen T. Jerarquización de la evidencia: niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual. *Revista chilena de infectología*. diciembre de 2014;31(6):705-18.
75. Marzo-Castillejo M, Vela-Vallespín C, Mascort Roca J, Guiriguet Capdevila C, Codern-Bové N, Borrás JM. La visión de los profesionales sanitarios del proceso diagnóstico de las mujeres con cáncer de ovario en Catalunya: estudio cualitativo. *Aten Primaria* [Internet]. 2023; 55(6): 102619. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2023.102619>.
76. Guía práctica clínica cáncer de ovario epitelial. Ministerio de salud Chile. 2013.
77. Martín Suárez A, Alonso Díaz L, Ordiz Alvarez I, Vázquez J, Vizoso Piñeiro F. Utilidad clínica de los marcadores tumorales séricos. *Aten Primaria* [Internet]. 2003; 32(4): 227–39. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0212-6567\(03\)79257-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0212-6567(03)79257-9)
78. Vásquez Cuela R, Factores de riesgo asociados a la prevalencia del cáncer de ovario en el HNMD del 2013 al 2017 [Tesis de Licenciatura] Lima-Perú: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2019.
79. Ruvalcaba-Limón E, Silva-García A, et al. [2018]. Factores de riesgo, factores protectores y etapificación. Cuarto Consenso Nacional de Cáncer de OVARIO, 7.

80. Gao Y, Zhou N, Liu J. Ovarian cancer diagnosis and prognosis based on cell-free DNA methylation. *Cancer Control* [Internet]. 2024; 31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/10732748241255548>
81. Martelo MP, López VC, González MM, Bañuelos J FC. Cáncer de ovario. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2021; 13(27): 1518–1526. doi:10.1016/j.med.2021.03.003
82. Liu J, Hu T, Guan Y, Zhai J. The associations and causal relationships of ovarian cancer - construction of a prediction model. *Int J Womens Health* [Internet]. 2024; 16: 1127–35. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/IJWH.S462883>.
83. Manchanda R, Sun L, Sobocan M, Rodriguez IV, Wei X, Kalra A, et al. Cost-effectiveness of unselected multigene germline and somatic genetic testing for epithelial ovarian cancer. *J Natl Compr Canc Netw* [Internet]. 2024; 22(2D). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.6004/jnccn.2023.7331>
84. Kicman A, Gacuta E, Kulesza M, Będkowska EG, Marecki R, Klank-Sokołowska E, et al. Diagnostic utility of selected matrix metalloproteinases (MMP-2, MMP-3, MMP-11, MMP-26), HE4, CA125 and ROMA algorithm in diagnosis of ovarian cancer. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2024; 25(11): 6265. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms25116265>
85. Konstantinopoulos PA, Lacchetti C, Annunziata CM. Germline and somatic tumor testing in epithelial ovarian cancer: ASCO guideline summary. *JCO Oncol Pract* [Internet]. 2020; 16(8): e835–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1200/JOP.19.00773>
86. Marzo-Castillejo M, Bartolomé-Moreno C, Bellas-Beceiro B, Melús-Palazón E, Vela-Vallespín C. Recomendaciones de prevención del cáncer. Actualización

PAPPS 2022. Aten Primaria [Internet]. 2022; 54 Suppl 1(102440): 102440. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2022.102440>

87. Goldsbury DE, Vassallo A, Weber MF, Steinberg J, Webb PM, DeFazio A, et al. Health services costs for ovarian cancer in Australia: estimates from the 45 and up study. PLoS One [Internet]. 2023; 18(4): e0282851. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0282851>
88. Rosado-Jiménez L, Mestre-Terkemani Y, García-Aliaga Á, Marín-Vera M, Macías-Cerrolaza JA, Sarabia-Meseguer MD, et al. Variantes genéticas recurrentes y priorización de variantes de significado clínico desconocido asociadas al síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario en familias de la Región de Murcia. Adv Lab Med [Internet]. 2023; 4(3): 288–97. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1515/almed-2023-0032>
89. Perez Martelo M, Cebey Lopez, Mateos Gonzalez VM, Cueva Banuelos JF. Cáncer de ovario. Servicio de Oncología Médica y Grupo de Oncología Médica Traslacional, España. Medicine. 2021; 13(27): 1518-26.
90. Neviere Z, De La Motte Rouge T, Floquet A, Johnson A, Berthet P, Joly F. How and when to refer patients for oncogenetic counseling in the era of PARP inhibitors. Ther Adv Med Oncol [Internet]. 2020; 12: 1758835919897530. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/1758835919897530>
91. Oaknin A, et al. Recomendaciones para la determinación de biomarcadores en cáncer de ovario epitelial. Consenso nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y de la Sociedad Española de Oncología Médica. Rev Esp Patol. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.patol.2017.11.002>
92. Runnebaum IB, Kather A, Vorwergk J, Cruz JJ, Mothes AR, Beteta CR, et al. Ovarian cancer prevention by opportunistic salpingectomy is a new de facto standard

in Germany. *J Cancer Res Clin Oncol* [Internet]. 2023; 149(10): 6953–66. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00432-023-04578-5>

93. Miller RE, Leary A, Scott CL, Serra V, Lord CJ, Bowtell D, et al. ESMO recommendations on predictive biomarker testing for homologous recombination deficiency and PARP inhibitor benefit in ovarian cancer. *Ann Oncol* [Internet]. 2020;31(12):1606–22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2102>
94. Harter P, Hauke J, Heitz F, Reuss A, Kommoss S, Marme F, et al. Prevalence of deleterious germline variants in risk genes including BRCA1/2 in consecutive ovarian cancer patients (AGO-TR-1). *PLoS ONE*. 2017; 12(10): 0186043. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186043>
95. Cardoso FC, Goncalves S, Mele PG, Liria NC, Sganga L, Diaz Perez I, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations and clinical interpretation in 398 ovarian cancer patients: comparison with breast cancer variants in a similar population. *Hum Genomics* [Internet]. 2018; 12(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s40246-018-0171-5>
96. Symecko H, Schnoll R, Beidas RS, Bekelman JE, Blumenthal D, Bauer A-M, et al. Protocol to evaluate sequential electronic health record-based strategies to increase genetic testing for breast and ovarian cancer risk across diverse patient populations in gynecology practices. *Implement Sci* [Internet]. 2023; 18(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13012-023-01308-w>
97. Zhu Y, Jiang M, Gu Z, Shang H, Tang C, Guo T. Elucidating the role of liver enzymes as markers and regulators in ovarian cancer: a synergistic approach using Mendelian randomization, single-cell analysis, and clinical evidence. *Hum Genomics* [Internet]. 2024; 18(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s40246-024-00642-4>

98. Urrecho Colino, M. Endometriosis. Asociación a infertilidad y asociación a cáncer de ovario. [Tesis de Grado] Universidad del País Vasco; 2022.
99. González Fernández H, Morales Y, Rodolfo A, Santana Rodríguez SM, Reinoso Padrón L, Heredia Martínez BE. Caracterización clínico-epidemiológica del cáncer de ovario. Rev. Finlay [Internet] [citado el 15 de junio de 2024]. diciembre de 2021; 11(4): 359-370. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24342021000400359&lng=es. Epub 30-Dic-2021.
100. Gutiérrez Alarcón G. Revisión crítica: la obesidad en mujeres mayores de 15 años como factor predisponente del cáncer de ovario. 2021. Disponible en : <https://hdl.handle.net/20.500.13053/4345>
101. Sánchez Tenesaca J, Galarraga Pérez E. Marcadores tumorales CA125.He4 e índice ROMA en cáncer de ovario. Revista Vive [Internet]. 2022; 5(15) :927–36. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.33996/revistavive.v5i15.199>
102. Castillo A. Evaluación de hallazgos histopatológicos e inmunohistoquímicos en las trompas de Falopio como posible sitio de origen del carcinoma seroso de ovario de alto grado en el Hospital San Juan de Dios del 1 de enero de 2008 al 31 de diciembre de 2013 [Tesis de Posgrado] San José. Universidad de Costa Rica; 2015.

CAPÍTULO VII- ANEXOS

Tabla 12. Clasificación de Sackett

Cita	Título	Grado	Tipo estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados
Huerta Sáenz I. Criterios sonográficos de evaluación de malignidad de tumores de ovario – Metodología IOTA (International Ovarian Tumor Analysis Group). Rev Peru Ginecol Obstet. [2019];65(3):311-315. DOI: https://doi.org/10.31403/rpgo.v66n3.102619	Criterios sonográficos de evaluación de malignidad de tumores de ovario – Metodología IOTA (International Ovarian Tumor Analysis Group)	1	Revisión sistemática	1	Perú	Cualitativo	Han desarrollado y validado modelos predictivos basados en series de datos multicéntricos de mediciones y recolección de información estandarizada que han logrado un nivel de predicción de patología maligna bastante aceptable.
Marzo-Castillejo M, Vela-Vallesp C, Mascort Roca J, Guiriguat Capdevila C, Codern-Bové N, Bor JM. La visión de los profesionales sanitarios del proceso diagnóstico de las mujeres con cáncer de ovario en Catalunya: estudio cualitativo. At Primaria [Internet]. 2023;55(6):102619. Disponible en http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2023.102619	La visión de los profesionales sanitarios del proceso diagnóstico de las mujeres con cáncer de ovario en Catalunya	1	Explorativo	1	Treinta y cuatro profesionales con base en un muestreo teórico: 21 médicos de familia, 8 profesionales de centros salud sexual y reproductiva y 5 ginecólogos de hospital.	Estudio cualitativo exploratorio-descriptivo, con grupos focales.	Se identificaron tres temas con diversos subtemas: a) falta de sospecha diagnóstica (desconocimiento de los síntomas, obviar la anamnesis y la exploración física, fragmentación de la atención, sesgos y prejuicios); b) dificultades para activar el proceso diagnóstico (acceso limitado a pruebas, accesibilidad desigual a ginecología, falta de seguimiento), y c) ausencia de circuitos rápidos preestablecidos.
	Abordaje del paciente con sospecha de cáncer sólido	1	Revisión sistemática	1	Búsqueda	Revisión narrativa	

<p>Ribero-Vargas M, Zapata-Muñoz ML, Correa-Parra L. Abordaje de paciente con sospecha de cáncer sólido. Revisión de tema. Rev Ces Med, 2023; 37(1): 114-123. https://dx.doi.org/10.21615/cesmedicina.7230</p>				<p>extensiva de la literatura e bases de datos (PubMed, Scopus, Web of Science), seleccionaron los artículos más actualizados.</p>		<p>Es indispensable un enfoque clínico correcto que permita un diagnóstico preciso y oportuno.</p>
<p>Rosado-Jiménez L, Mestre-Terke Y, García-Aliaga Á, Marín-Vera M, Macías-Cerrolaza JA, Sarabia-Meseguer MD, et al. Variantes genéticas recurrentes y priorización de variantes de significado clínico desconocido asociadas al síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario en familias de la Región de Murcia. Adv Lab Med [Internet]. 2023;4(3):288–97. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1515/almed-20032</p>	<p>Variantes genéticas recurrentes y priorización de variantes de significado clínico desconocido asociadas al síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario en familias de la Región de Murcia</p>	<p>1</p>	<p>Cuantitativo</p>	<p>1 Familias de la Región de Murcia</p>	<p>El estudio de prevalencia de SCMOH realizado en 2928 familias de la Región de Murcia ha permitido identificar las variantes patogénicas recurrentes y mutaciones fundadoras, principalmente asociadas a genes BRCA1 y BRCA2. En el estudio de VUS destaca la aplicación</p>	<p>Fueron detectadas en un 30% de los portadores de BRCA1 y un 30% de los portadores de BRCA2. Un total de 16 VUS (15%) fueron priorizadas.</p>

						de un algoritmo de priorización diseñado por el grupo de trabajo	
Vásquez Cuela R, Factores de riesgo asociados a la prevalencia del cáncer de ovario en el HNDM del 2013 al 2017 [Tesis de licenciatura Lima-Perú: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2019.	Factores de riesgo asociados a la prevalencia del cáncer de ovario en el HNDM del 2013 al 2017	1	Observación retrospectiva transversal y analítico, correlacional	1	Se seleccionó una muestra de 53 casos de cáncer de ovario que se duplicó a 106 pacientes que no tuvieron cáncer de ovario	Observacional, retrospectivo, transversal y analítico, correlacional	Los resultados de esta investigación evidencian que las pacientes con cáncer al ovario el 62.3% no presentaron antecedentes familiares, OR 0.38 (0.19- 0.76) al 95% por lo que se considera que se relaciona con alteraciones genéticas que elevan el riesgo de padecimiento del cáncer de ovario en 60%.
Ruvalcaba-Limón E., Silva-García, et al. [2018]. Factores de riesgo, factores protectores y esterificación. Cuarto Consenso Nacional de Cáncer de OVARIO, 7.	Factores de riesgo, factores protectores y esterificación.	4	Revisión Bibliográfica	4	Mujeres en edad posmenopáusica y perimenopáusicas.	Revisión Bibliográfica.	Las mujeres con mayor riesgo para desarrollar un cáncer de ovario epitelial (COE) son aquellas que se encuentran en la posmenopausia y perimenopausia, las que tienen un antecedente de dos o más familiares con cáncer de ovario, las mujeres que han tenido

							un periodo ovulatorio prolongado en las mujeres nulíparas, así como la presencia de síntomas que tienen un antecedente de infertilidad.
Chang Cartolin, ML (2022). Conocimiento sobre los factores de riesgo y síntomas del cáncer al ovario en mujeres de 18 a 55 años que acuden al hospital San Juan de Lurigancho en agosto del 2021.	Conocimiento sobre los factores de riesgo y síntomas del cáncer al ovario en mujeres de 18 a 55 años que acuden al hospital San Juan de Lurigancho en agosto del 2021.	1	Estudio observacional, descriptivo, prospectivo transversal.	1	322 mujeres que se encuentran en edad fértil y que no fueron diagnosticadas o tratadas con cáncer de ovario y que aceptaron participar en el estudio y que acuden al Hospital San Juan de Lurigancho en el periodo de agosto del 2021	El presente trabajo es un estudio observacional, descriptivo, prospectivo y transversal.	Se puede concluir que dentro de los factores de riesgo sobre el cáncer de ovario los más reconocidos fueron los antecedentes familiares de cáncer de ovario con un 62.1% seguido de los antecedentes de cáncer de mama. Por último, los síntomas del cáncer de ovario más identificados fueron el dolor abdominal el 32.6%, el dolor pélvico con 32.6% en cada uno, la fatiga extrema con 31%.
Perez Martelo M, Cebey V, Lopez M, Mateos M, Gonzalez y. Cueva Banuelos JF,[2021] Cáncer de ovario,Servicio de Oncología Médica y Grupo de Oncología Médica Traslacional, España. Medicine. 2021;13(27):1518-26	Cáncer de ovario	1	Revisión sistemática	2	65 artículos	Revisión sistemática	En las pacientes con una alta sospecha de cáncer de ovario sean referidas a un ginecólogo oncólogo. La evaluación se puede dividir en tres fases: la primera para determinar

							la presencia de una masa anexial, segunda para realizar una evaluación quirúrgica y estadificación.
Neviere Z, De La Motte Rouge T, Floquet A, Johnson A, Berthet P, F. How and when to refer patients for oncogenetic counseling in the era of PARP inhibitors. Ther Adv Med Oncol [Internet]. 2020; 12:1758835919897530. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1177/1758835919897530	How and when to refer patients for oncogenetic counseling in the era of PARP inhibitors.	2	Revisión bibliográfica	2	40 artículos	Revisión bibliográfica	Olaparib fue el primer inhibidor de PARP en recibir la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) para pacientes con cáncer de ovario avanzado que tienen una mutación germinativa somática en BRCA1/2
Oaknin A, et al. Recomendaciones para la determinación de biomarcadores en cáncer de ovario epitelial. Consenso nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y de la Sociedad Española de Oncología Médica. Rev Esp Patol. 2018. https://doi.org/10.1016/j.patol.2018.1.002	Recomendaciones para la determinación de Biomarcadores en cáncer de ovario epitelial.	2	Revisión bibliográfica	2	74 artículos	Revisión bibliográfica	El abordaje diagnóstico y terapéutico del cáncer de ovario ha experimentado un cambio relevante en la última década debido al hecho de ser capaces de diferenciar 5 tipos de tumores con características morfológicas, inmunofenotípicas y moleculares diferentes
Runnebaum IB, Kather A, Vorwerk J, Cruz JJ, Mothes AR, Beteta CR, et al. Ovarian cancer prevention by opportunistic salpingectomy is a de facto standard in Germany. J Cancer Res Clin Oncol [Internet]. 2023;149(10):6953–66. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/s004023-04578-5	Ovarian cancer prevention by opportunistic salpingectomy is a de facto standard in Germany.	2	Experimental con encuestas	1	Experimental	Encuesta a ginecólogos alemanes en 2022 realizada por el Departamento de Ginecología	La creciente plausibilidad científica sobre la implicación de las trompas de Falopio en la patogénesis del cáncer epitelial de ovario llevó a un cambio en la

						del Hospital Universitario de Jena.	aceptación clínica de la salpingectomía en muchos países, incluyendo Alemania.
Miller RE, Leary A, Scott CL, Se V, Lord CJ, Bowtell D, et al. ESM recommendations on predictive biomarker testing for homologous recombination deficiency and PARP inhibitor benefit in ovarian cancer. Ann Oncol [Internet]. 2020;31(12):1606–22. Disponible http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2102	ESMO recommendation predictive biomarker tes for homologous recombination deficienc and PARP inhibitor ben in ovarian cancer.	2	Revisión sistemática	1	Revisión sistemática	"(...) prueba de HRD"; (proporcionar un resumen del fundamento biológico y el ni de evidencia que respalda las prue de HRD disponi actualmente; y ofrecer recomendacione sobre la utilidad clínica de las pruebas de HRD el manejo clínico HGSC.	Una amplia gama de genes de reparación, cicatrices genómicas, firmas mutacionales y ensayos funcionales están asociados con la historia de HRD.
Harter P, Hauke J, Heitz F, Reuss Kommos S, MarmeÂ F, et al. (20 Prevalence of deleterious germlin variants in risk genes including BRCA1/2 in consecutive ovarian cancer patients (AGO-TR-1). PLo ONE 12(10): 0186043. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186043	Prevalence of deleterious germline variants in risk genes including BRCA1 in consecutive ovarian cancer patients (AGO-TR-1).	2	Cuasiexpe- rimental	2	523 pacientes: 281 pacien con diagnóstico primario de cáncer de ovario y 242 pacientes con enferme recidivante.	Prospectivo y prueba germinat de pacientes consecutivos con invasivo. Las pruebas Incluyeron 25 genes de ries candidatos y establecidos.	523 pacientes: 281 pacientes con diagnóstico primario cáncer de ovario y 242 pacientes con enfermedad recidivante. La ed media al diagnóstico primario fue 58 años (rango 16-93) y 406 pacie (77.6%) tenían cáncer ovárico ser de alto grado.
Cardoso FC, Goncalves S, Mele PG, Liria NC,	BRCA1 and BRCA2 mutations and clinical interpretation in 398 ova cancer patients: compar	2	Cuasiexpe- rimental	2	Los sujetos fueron seleccionados entre mujer	Los sujetos fuer seleccionados en mujeres diagnosticadas c cáncer epitelial e	Se identificó un total de 96 pacientes con una mutación patogénica

<p>Sganga L, Diaz Perez I, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations and clinical interpretation in 398 ovarian cancer patients: comparison with breast cancer variants in a similar population. Hum Genomics [Internet]. 2018;12(1). Disponible en: http://dx.doi.org/10.1186/s40246-0171-5</p>	<p>with breast cancer variants in a similar population.</p>			<p>diagnosticadas con cáncer epitelial de ovario y remitidas al Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas (CEMIC) para pruebas genéticas desde enero de 2014 hasta junio de 2017.</p>	<p>ovario y remitidas al Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas (CEMIC) para pruebas genéticas desde enero de 2014 hasta junio de 2017.</p>	<p>germinal, lo que representa una incidencia global de mutación del 24.1%. Entre los portadores de mutaciones BRCA1 mostró una incidencia de 62.5%, BRCA2 del 36.5%, y un paciente presentó mutaciones en ambos genes</p>
<p>Symecko H, Schnoll R, Beidas RS, Bekelman JE, Blumenthal D, Bauer A-M, et al. Protocol to evaluate sequential electronic health record-based strategies to increase genetic testing for breast and ovarian cancer risk across diverse patient populations in gynecology practices. Implementation Sci [Internet]. 2023;18(1). Disponible en: http://dx.doi.org/10.1186/s13023-01308-w</p>	<p>Protocol to evaluate sequential electronic health record-based strategies to increase genetic testing for breast and ovarian cancer risk across diverse patient populations in gynecology practices.</p>	<p>3</p>	<p>Un estudio de cohorte pragmático</p>	<p>3000 pacientes (agrupados dentro de aproximadamente 30 médicos en los dos sitios de Penn Medicine que podrían beneficiarse de pruebas genéticas para la predisposición familiar de alto riesgo al cáncer de mama y ovario, pero que aún no las han realizado.</p>	<p>Un estudio de cohorte pragmático</p>	<p>Los resultados del estudio pueden proporcionar un modelo inicial para fomentar la adopción de pruebas genéticas y podrían conducir a futuros ensayos clínicos aleatorizados a gran escala centrados en escalar estos enfoques en otros sitios de Penn Medicine.</p>

<p>Zhu Y, Jiang M, Gu Z, Shang H, C, Guo T. Elucidating the role of enzymes as markers and regulators of ovarian cancer: a synergistic approach using Mendelian randomization, single-cell analysis, and clinical evidence. Hum Genomics [Internet]. 2024;18(1). Disponible en: http://dx.doi.org/10.1186/s40246-00642-4</p>	<p>Elucidating the role of liver enzymes as markers and regulators of ovarian cancer: a synergistic approach using Mendelian randomization, single-cell analysis, and clinical evidence.</p>	<p>2</p>	<p>Cuasiexperimental</p>	<p>2</p> <p>El conjunto de datos incluye varios enzimas como factores de exposición: fosfatasa alcalina (ALP, ukb-d-30610_irt con 13,586,006 polimorfismos de nucleótido único, aspartato aminotransferasa (AST, 30650_irt con 13,586,009), alanina aminotransferasa (ALT, ukb-d-30620_irt con 13,586,006 SNPs), y gamma-glutamyltranspeptidasa (GGT, ukb-d-30620_irt con 10,534,733 SNPs).</p>	<p>Base de datos incluía 25,509 casos y 40,941 muestras normales de individuos de ascendencia europea.</p>	<p>El análisis de randomización mendeliana univariante (UVMR) reveló que ALP ($P = 0.050$, $OR = 0.938$) y AST ($P = 0.017$, $OR = 0.906$) están inversamente asociados con el riesgo de cáncer de ovario, sugiriendo que tienen un papel como factores protectores.</p>
<p>Ibáñez, et al, Comparación del rendimiento diagnóstico de cuatro índices de riesgo de malignidad para el cáncer de ovario. Ginecol Obstet [2022]; 90 (3): 214-221</p>	<p>Comparación del rendimiento diagnóstico de cuatro índices de riesgo de malignidad para el cáncer de ovario.</p>	<p>1</p>	<p>Estudio comparativo y retrospectivo</p>	<p>1</p> <p>Se incluyeron 330 pacientes con una media de edad de 38 años.</p>	<p>Estudio comparativo y retrospectivo efectuado en pacientes mayores de 18 años con tumores anexiales atendidas en el Hospital Christus Muguerza y Conchita y</p>	<p>Se incluyeron 330 pacientes con una media de edad de 38 años. Para el IRM1 una sensibilidad (S) de 73.9% y E de 85.3% con punto de corte en 126; Para el IRM2 el mejor punto de corte se estableció en 210, con una S 72.5% y E de 89.3%; Para el IRM3 el mejor punto de corte se estableció en 125,</p>

						Alta Especialidad de 2016 al 2021.	con una S 73.9% y E 85.8%; y pa IRM4 el punto de corte fue 436, c una S 68.1% y E 89.7%.
Urrecho Colino M. Endometriosis y asociación a cáncer de ovario. [Tesis de Grado] Universidad del país Vasco;2022.	Asociación a infertilidad y asociación a cáncer de ovario.	1	Revisión bibliográfica la literatura disponible acerca de la endometriosis de su asociación con la infertilidad y el cáncer de ovario.	1	Se han utilizado tanto guías clínicas como bases de datos (OVID MEDLINE, EMBASE, UpToDate y Cochrane)	Revisión bibliográfica de la literatura disponible acerca de la endometriosis y su asociación con la infertilidad y el cáncer de ovario.	Los estudios epidemiológicos revisados han demostrado consistentemente que la endometriosis está asociada con un aumento en el riesgo de cáncer de ovario epitelial invasivo, especialmente de tipo endometriode y de células claras y en menor medida, el seroso de bajo grado.
González Fernández Hailyn, Morales Yera Rodolfo Arian, Santodríguez Sergio Marcelino, Reipadrón Liena, Heredia Martínez Bernardo Enrique. Caracterización clínico-epidemiológica del cáncer de ovario. Rev. Finlay [Internet]. 2021; 11(4):359-370. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24342021000400359&lng=es . Ej. 30-Dic-2021.	Caracterización clínico-epidemiológica del cáncer de ovario.	1	Estudio descriptivo de corte transversal	1	Una muestra de 71 pacientes diagnosticados de cáncer de ovario en el Hospital Universitario Docente Celestino Hernández Robau.	Estudio descriptivo de corte transversal	Predominaron las pacientes entre 50-59 años (36,6 %), las multiparas (92 %), en etapa clínica IIIC con un 35,22 %, los adenocarcinomas serosos representaron el tipo histológico más frecuente (64,79 %)
Gutiérrez Alarcón G. [2021]. Revisión crítica: La obesidad en mujeres	Revisión	23	Revisión sistémica	3	PUBMED, HINARI, MEDLINE, SCIELO,	Revisión sistémica	El comentario crítico

mayores de 15 años como factor predisponente del cáncer de ovario	crítica: La obesidad en mujeres mayores de 15 años como Factor predisponente del cáncer de ovario.				SCOPUS y SCIENCE DIRECT, encontrando 78 artículos, de ellos se seleccionaron 30 que han sido evaluados través de la herramienta de lectura crítica CASPE		permitió concluir que hacen falta más investigaciones para determinar los factores genéticos y ambientales que contribuyen al riesgo del cáncer de ovario en las mujeres obesas.
Piedra Quesada V, Manual de normas para el tratamiento de cáncer en Costa Rica,[2014]1ª ed. – San José: Imprenta Nacional.	Manual de normas para el tratamiento de cáncer en Costa Rica	2	Revisión sistemática.	5	Revisión sistemática cáncer de ovario	Revisión sistemática.	Protocolos descriptivos del manejo de cáncer
Guía de práctica clínica de cáncer de ovario, Seguro Social de Salud [2014]. Gerencia central de prestaciones de salud, Jr. Domingo Cueto No. 120 Jesús María-Lima Perú	Guía de práctica clínica de cáncer de ovario	1	Revisión sistemática.	5	66 artículos	Revisión sistemática.	Guía de mejores prácticas
Abordaje diagnóstico y referencial de tumor pélvico con sospecha de malignidad. México: Instituto Mexicano del Seguro Social, 2011.	Abordaje , diagnóstico y referencia del Tumor Pélvico con Sospecha de Malignidad Tumor Pélvico con Sospecha de Malignidad Tumor Pélvico con Sospecha de Malignidad	2	Revisión sistemática.	5	15 artículos	Revisión sistemática.	Creación de nueva guía práctica.

Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Cáncer de ovario 2022. Prog Obstet Ginecol 2022;65:90-	Guía de asistencia práctica cáncer de ovario 2022	1	Revisión sistemática	5	149 artículos	AGREE	Elaboración Oncoguía
Guía Práctica Clínica Cáncer de ovario epitelial [2013] Ministerio salud Chile. 1aEdición,2013.	Guía Práctica Clínica Cáncer de ovario epitelial	1	Revisión sistemática	5	22 artículos	Revisión sistemática	Guía práctica de cáncer de ovario epitelial.