

# Revista FASGO



Volumen 19  
Nº 2 - Mayo de 2020

ISSN 2683-8826

Federación Argentina de Sociedades  
de Ginecología y Obstetricia

# Contenidos

## Volumen 19 | N° 2 – Mayo de 2020

**Página 4**      **Editorial**

**Página 6**      **Autoridades**

### **Trabajos Científicos**

**Página 9**      Cirugías de Reducción de Riesgo: Nuestra Experiencia  
**Leal M., Zeff N., Von Stecher F., Paesani F., Tapper K., Crimi G. A.**

**Página 18**      Análisis de Supervivencia y Causa de Muerte en Pacientes con Cáncer de Mama  
**Dalla Fontana F, Seiref S, Costa L, Pizzi J, Schiaffino R, Bernardi SA**

**Página 34**      Diseño y Validación de un Instrumento de Medición del Deterioro de Calidad de Vida Después de los 40 (Dcvd40)  
**Nelly Esther Capua, Adriana Elías, Olga Graiff**

**Página 55**      Lesiones Escamosas Intraepiteliales de Alto Grado en Menores de 25 Años en Hospital Dr. Carlos G. Durand  
**Trisoglio Bis R, Duarte L, Lecuona M, Di Sarli H, Pérez M, Santomé Osuna A.**

**Página 63**      Score de Reynolds como Herramienta de Soporte Educativo para Control y Disminución de la Morbimortalidad en el Climaterio  
**Nelly Esther Capua, Adriana Elías, Olga Graiff.**

**Página 78**      Úlceras de Lipschutz: ¿Tiempo de Rever los Criterios Diagnósticos? Revisión de serie de 15 casos.  
**Collazos AM, Sluga MC, Peremateu MS, Domenech MM, Marcos MF, Marchitelli CE.**

**Página 85**      Descifrando la Mineralización Ósea y sus Dilemas: Factores Cardiovasculares, Metabólicos, Herramienta FRAX, Modelo FRIDEX y DMO.  
**Nelly Esther Capua, Adriana Elías, Olga Graiff**

**Página 114**      Eficacia de una prueba diagnóstica  
**Dr. Mariano Grilli.**

GIN

# LÍNEA GINECOLOGÍA



*Ginkan*

ÓVULOS

*Ginclin*

CLINDAMICINA - KETOCONAZOL

*Devisal*

COLECALCIFEROL (VITAMINA D<sub>3</sub>)

*Devisal CB*

COLECALCIFEROL (VITAMINA D<sub>3</sub>)

*GinkaDerm A*

CENTELLA ASIÁTICA - VITAMINA A

*Ginkan500*

METRONIDAZOL

*Flucoginkan*

FLUCONAZOL

*hemovit*

HIERRO - ACIDO FÓLICO - VITAMINA B<sub>12</sub>

**CONTINEX**

DARIFENACINA



**Baliarda**

Vida con salud

[www.baliarda.com.ar](http://www.baliarda.com.ar)

## Editorial

### *Etapas en la Formación del Tocoginecólogo*

Es para mí un honor dirigirme al tocoginecólogo en una publicación de la jerarquía y difusión de la revista de FASGO, con distribución en todo el país y constituida en el órgano oficial de la AAGO y SACIL.

No les voy a hablar desde la presidencia de FASGO, sino desde la experiencia vivida en más de 40 años de profesión y humildemente, una interpretación personal de nuestra función como médicos.

Aquellos que egresan, con todas las expectativas que brinda el reciente título de médico y el empuje propio de la edad, comenzarán a atravesar los primeros periodos de la formación médica. Se lanzan al desafío de la acreditación permanente del conocimiento, no como mero trámite burocrático para poder ejercer, sino como un hecho real, para poder curar, paliar y aliviar.

Luego, en su etapa de formación, deben pasar por tres periodos diferentes, que si bien se entrelazan en forma insensible, podemos distinguirlos con claridad.

El primero es el que finaliza en la facultad, el aprendizaje del lenguaje de la ciencia, dónde acumulan datos que les son ordenadamente transmitidos en forma correlativa.

Posteriormente comienzan el segundo, el formativo, caracterizado por aprender a hacer, es decir a transformar en acto el conocimiento adquirido. Es allí, en estos años, donde el hospital, en general por intermedio de la residencia, ejercerá una influencia preponderante, son los años de identificación con el modelo profesional, en especial con sus docentes.

Por último, el tercer periodo, que debe sustentarse indefectiblemente en los dos primeros. Habiendo incorporado el conocimiento y la práctica, bajo la supervisión de una residencia, deberá aparecer el período creativo, solo posible si está basado en el deseo profundo de modificar y cambiar por medio de una metodología estricta, todo aquello que nos permita nuestra libertad de pensamiento.

No existen más espacios para diferenciar como en tiempos pasados al médico práctico del teórico, ya que la aceleración de los conocimientos científicos y tecnológicos, crean la responsabilidad de tener que actualizarse en forma permanente y el deber, no solo de informarse, sino de transmitir esa información, es decir enseñar, lo que no implica ser profesor universitario, sino simplemente médico.

Hoy en día el médico es una conjunción de lo teórico, práctico y docente, siendo la educación médica continua imprescindible para nuestro ejercicio profesional.

La educación del graduado debe estar orientada a cubrir las necesidades de salud de la comunidad donde se desempeña, con altos niveles de calidad y excelencia, en un marco ético y moral, todas cualidades que se acreditan solo con la realidad de los hechos cotidianos.

Tengan siempre en cuenta que la relación médico paciente no puede estar sedimentada solo con la simpatía, la afectuosidad y el cariño, que, si bien son cualidades transcendentales, pierden el valor si el profesional no está en condiciones de aplicar lo mejor a ese individuo, en ese tiempo y en ese lugar.

Y un solo consejo me permito darles, únicamente esto es posible con pasión por lo que se hace. Facundo Cabral, un cantautor que ustedes seguramente conocen mejor que yo, menciona una frase:

“Aquel que hace lo que ama, está destinado al éxito”. Me permito agregarle una pequeña modificación “Aquel que le pone pasión a lo que hace, está destinado a ser feliz”.

Confío, porque conozco el pensamiento de su director, que esta revista permita un fluido intercambio personal, porque mutuamente somos parte de nuestra interacción, desde ángulos distintos, pero parte al fin.

**Dr. Roberto Castaño**  
**Presidente**  
**FASGO**



---

## REVISTA FASGO

---

**Director:** Dr. Bernardo Kupferberg

**Secretario de Redacción:** Dr. Pablo Sayago

---

### CONSEJO DIRECTIVO NACIONAL, 2019-2021

---

**Presidente:** Dr. Roberto Castaño

**Secretario de Actas:** Dra. Graciela Gualdi

**Vicepresidente:** Dr. Pedro Daguerre

**Director de Publicaciones:** Dra. Patricia Cingolani

**Secretario General:** Dr. Héctor Scaravonati

**Vocales Titulares:** Dr. Mariano Rossini

Dr. Fernando Giayetto

**Prosecretario General:** Dr. Alejandro Hakim

**Vocales Suplentes:** Dr. Ángel Betular

Dr. Mario Kurganoff

**Tesorero:** Dra. Mabel Martino

Dr. Augusto Ortiz

**Protesorero:** Dr. Enrique Elli

Dra. Griselda Abreo

---

### COMISIÓN REVISORA DE CUENTAS

---

**Titulares:** Dr. Marcelo Kolar

**Suplentes:** Dra. Daniela Rebelo

Dr. Enzo Triggiano

Dr. Martín Echegaray

Dr. Roberto Tissera

Dr. Javier Lukestik

---

### TRIBUNAL DE HONOR

---

**Titulares:** Dr. René Del Castillo

**Suplentes:** Dr. Francisco Gago

Dr. Antonio Lorusso

Dr. Raúl Winograd

Dr. Roberto Tozzini

Dra. Delia Raab

---

### CONSEJO ACADÉMICO NACIONAL

---

**Presidente:** Prof. Dr. Luis Augé

**Vocales:** Prof. Dr. Carlos Lopez

**Vicepresidente:** Prof. Dr. Héctor Bolatti

Prof. Dr. Prof. Dra. Sofía Amenabar

**Secretario General:** Prof. Dra. Alejandra Elizalde  
Cremonte

Prof. Dr. Néstor Garelo

Prof. Dr. Edgar Zanuttini

Prof. Dr. Raúl Winograd

**Prosecretario:** Prof. Dr. Orlando Forestieri

**Coordinador General de Evaluaciones de Residencias:**

**Secretario de Actas:** Prof. Dr. Luis Flores

Dr. Martín Etchegaray (UBA)

---

## ESTRUCTURA ORGANIZATIVA FASGO

---

### **Comité Congresos Nacionales y Regionales.**

#### **Coordinadora:**

Dra. Claudia Travella  
Dr. Constantino Mattar

### **Comité de Mortalidad Materna.**

**Coordinador** Dr. Roberto Casale.

### **Comité Ejercicio Profesional.**

Dra. Lorena Roca

### **Vinculación Institucional.**

**Coordinadores:** Dr. Néstor Garello – Dr. Martín Etchegaray

### **Comité de Membresía.**

**Coordinador:** Dr. Constantino Mattar

### **Comité de Administración eficiente de recursos**

Dra. Mabel Martino  
Dr. Enrique Elli  
Dr. Pedro Daguerre

### **Comunicación.**

**Responsable:** Dra. Patricia Cingolani

### **Desarrollo Directivo.**

**Responsable:** Dr. Pedro Daguerre

### **Comité Asuntos legales.**

#### **Representantes**

Dr. Rubén Fernández – Dr. Roberto Keklikian

### **Ginecología y Obstetricia Psicosomática**

**Coordinador:** Dra. Alicia Lapidus

#### **Integrantes:**

Dra. Silvina Mazaira  
Dra Silvia Oizerovich  
Lic. Mora Zaharya  
Dra. Marisa Labovsky  
Lic. Gabriela Perrota  
Dra. Eugenia Trumper  
Dra. Doris Rodríguez Vidal  
Dra. Analía Tablado

### **Representantes del Comité Salud Sexual y Reproductiva**

**Coordinadora:** Dra. Eugenia Trumper

#### **Equipo**

Dra. Silvia Oizerovich  
Dra. Maria del Carmen Tinari de Platini  
Dra. Florencia Kiguel  
Dra. Virginia Alvarez

### **Representante Comité Asuntos Legales**

Dr. Julio Firpo

### **Comité de Ejercicio Profesional**

Dra. Elena Casal

### **Representante Comité de Residentes**

Dr. Martín Etchegaray Larruy

### **Representante Comité Violencia de Género**

Dra. Diana Galimberti

#### **Equipo:**

Fernando Giayetto  
Silvia Gentile

### **Comité de Mortalidad Materna**

**Coordinador:** Dr. Horacio Crespo

#### **Integrantes:** Dr. Héctor Bolatti

Dr. Daniel Lipchak  
Dr. Leonardo Kwiatkowski  
Dr. Carlos Ortega Soler

**Representante ante FIGO:** Dr. Jorge Novelli

### **Executive Board FIGO**

Dr. Néstor Garello

### **Representante FLASOG**

Dr. René del Castillo

PROGRAMA DE ACTUALIZACIÓN EDUCACIÓN A DISTANCIA FASGO XXI

**Directores de Área:**

**Ginecología:**

Dr. Manuel Nölting

**Obstetricia:**

Dr. Eduardo Valenti

**Mastología:**

Dr. Jorge Bustos

**Coordinadora:**

Dra. María Belén Pérez Lana

**Coordinador:**

Dr. Martín Etchegaray  
Larruy

ESCUELA ARGENTINA DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

**Director:** Prof. Dr. Samuel Seiref

**Director Honorario:** Dr. Antonio Lorusso

**DIRECTORES DE ÁREA**

**Ginecología:** Dr. Sebastián Gogorza

**Obstetricia:** Dra. Liliana Votto

**COORDINADORES DE ÁREA:**

**Ginecología:** Dr. Diego Habich - Dr. Sebastian Gogorza - Dr. Constantino Mattar - Dr. Mariano Toziano- Dr. Adriana Diaz Montivero

**Obstetricia:** Dr. Roberto Votta - Dra. Claudia Travella - Dra. Liliana Voto - Dr. Roberto Tissera- Dr. Nicolas Avila

# Cirugías de Reducción de Riesgo: Nuestra Experiencia

## **Autores**

Leal M., Zeff N., Von Stecher F., Paesani F., Tapper K., Crimi G. A.  
Departamento de Ginecología y Obstetricia - Hospital Universitario CEMIC



## **RESUMEN**

La cirugía de reducción de riesgo para ciertas poblaciones con mutaciones de genes como el BRCA1/2 debe ser una opción válida y discutida con la paciente al momento del diagnóstico, incluyendo un asesoramiento en cuanto al riesgo de cáncer ginecológico, la disponibilidad de estrategias de prevención y establecer el momento adecuado para realizar una cirugía profiláctica, el impacto sobre la calidad de vida, las posibles complicaciones y sus efectos colaterales. Este estudio tiene como objetivo describir la casuística de cirugías de reducción de riesgo de cáncer en el departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario CEMIC desde enero del 2011 hasta diciembre de 2018. Se analizaron las siguientes variables: tipo de cirugía, indicación, fecha de cirugía, edad y resultado anatomopatológico. Se reclutaron un total de 25 pacientes: 18 fueron cirugías ginecológicas y 7 fueron cirugías mamarias. Del grupo de cirugías ginecológicas, solo 1 paciente presentó diagnóstico de carcinoma seroso de ovario de alto grado. Siete pacientes realizaron cirugías de reducción de riesgo mamarias: 6 fueron mastectomías bilaterales y 1 unilateral. Del total de pacientes (25), solo 13 tenían antecedente personal oncológico de cáncer de mama y 8 pacientes fueron estudiadas por antecedentes familiares; 6 de ellas presentaron mutación en el gen BRCA 1/2 únicamente; 1 paciente presentó mutación de MSH2 y BRCA 1; 1 paciente presentó resultado negativo para mutación de BRCA 1/2 pero aun así decidió realizar mastectomía bilateral. Solo una paciente tuvo diagnóstico de Síndrome de Cáncer Gástrico Difuso Hereditario (mutación del gen CDH1) en contexto de cáncer de estómago.

## **INTRODUCCIÓN**

Las cirugías de reducción de riesgo de cáncer han aumentado en los últimos años, principalmente debido a un mayor diagnóstico de mutaciones genéticas que presentan riesgo oncológico elevado.

La decisión de realizar estas cirugías es compleja, debiéndose tener en cuenta distintos aspectos como la edad, paridad, complicaciones quirúrgicas y efectos colaterales a corto y largo plazo, entre otros.

# OBJETIVO

Describir la casuística de cirugías de reducción de riesgo de cáncer en el departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario CEMIC.

# MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda de cirugías de reducción de riesgo de cáncer genito-mamario realizadas en el departamento de Ginecología del Hospital Universitario CEMIC desde Enero del 2011 hasta Diciembre de 2018. Se analizaron las siguientes variables: tipo de cirugía, indicación, fecha de cirugía, edad y resultado anatomopatológico.

# RESULTADOS

Se reclutaron un total de 25 pacientes: 18 (72%) fueron cirugías ginecológicas y 7 (28%) fueron cirugías mamarias. Del grupo de cirugías ginecológicas, 15 pacientes (83,3%) realizaron salpingooforectomía bilateral (SOB) y 3 (16,6%) realizaron anexohisterectomía con una edad promedio de 46,6 años (mediana: 45 años, rango: 36-70 años). Respecto a la indicación, 12 pacientes (66,6%) presentaban mutación de BRCA 1, 4 (22,2%) presentaban mutación de BRCA 2, 1 (5,5%) presentaba mutación de BRCA 1 y MSH2 y 1 (5,5%) presentaba mutación de BRCA 1 y 2. Dos de 18 pacientes (11,1%) eran menores a 40 años y el resto (88%) eran mayores de 40 años. Una paciente (5,5%) presentó diagnóstico de carcinoma seroso de ovario de alto grado con citología peritoneal positiva. La paciente presentaba antecedente personal de cáncer de tiroides y antecedente familiar de cáncer de ovario, por lo cual fue diagnosticada a los 43 años con una mutación de BRCA 1, realizándose la cirugía de reducción de riesgo ese mismo año. Posteriormente la paciente realizó la citorreducción primaria completa correspondiente. En las 17 pacientes restantes (94,4%) el informe anatomopatológico fue negativo. De la totalidad de las cirugías ginecológicas, 1 se realizó en 2011, 1 en 2014, 5 en 2015, 3 en 2016, 5 en 2017 y 3 en 2018. En cuanto a la paridad, 2/18 (11,1%) de las pacientes son nulíparas, 3/18 (16,6%) tienen 1 parto y 13/18 (72,2%) tienen 2 o más partos.

Siete pacientes realizaron cirugías de reducción de riesgo mamarias: 6(85,7%) fueron mastectomías bilaterales y 1 (14,2%) unilateral por ya tener mastectomía previa por indicación oncológica. La edad promedio fue de 38,2 años (rango: 31 a 58 años; mediana: 35,5 años). Respecto a la indicación de la cirugía: 2 pacientes (28,6%) presentaban mutación de BRCA 1, 3 (42,8%) presentaban mutación de BRCA 2, 1 (14,2%) presentaba mutación de CDH1 y 1 (14,2%) realizó mastectomía bilateral por cancerofobia. Ninguna paciente presentó patología maligna en el informe de anatomía patológica. Cinco de 7 pacientes (71,4%) realizaron estudio del ganglio centinela, todos con resultados negativos. De la totalidad de las cirugías mamarias, 1 se realizó en 2011, 1 en 2012, 2 en 2016, 2 en 2017 y 1 en 2018. En cuanto a la paridad, 2/7 (28,6%) son nulíparas, el resto de las pacientes (71,4%) tienen 2 o más partos.

Dentro de las pacientes con mutación de BRCA 1 que realizaron anexectomía bilateral, solo 2/12 (16,6%) presentaban mastectomía bilateral previa. Ambas pacientes tuvieron diagnóstico de cáncer de mama unilateral y mutación de BRCA 1, complementando la cirugía con mastectomía contralateral en el mismo momento del tratamiento oncológico mamario a los 34 y 44 años respectivamente. Por otro lado, de las pacientes que se realizaron

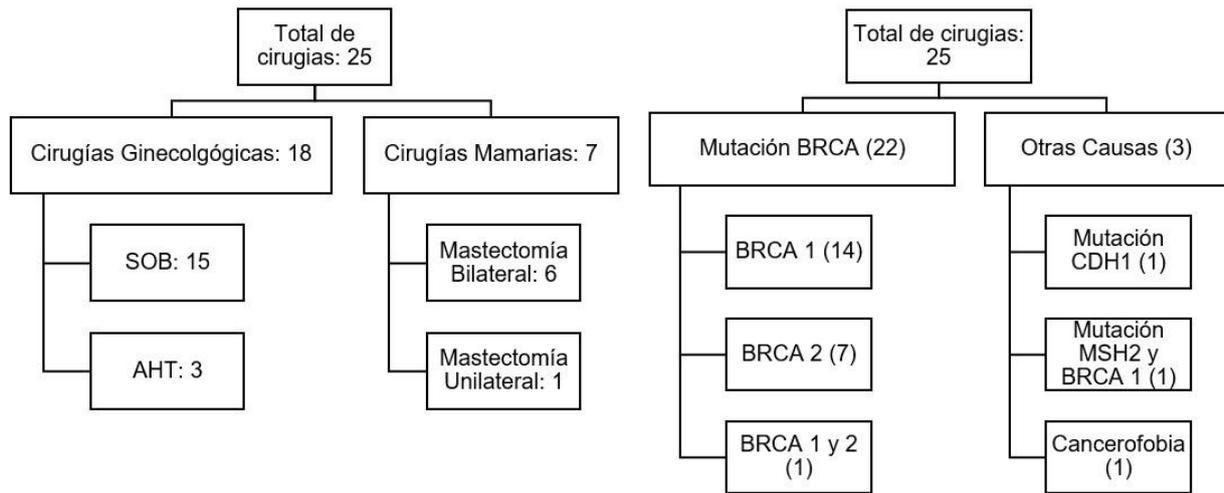
mastectomía de reducción de riesgo, solo una presentaba una anexectomía bilateral previa (realizada en otra institución) a los 35 años por mutación de BRCA 1 sin antecedente personal oncológico.

Del total de pacientes (25), 13 (52%) tenían antecedente personal oncológico de cáncer de mama por lo cual se realizó el rastreo de mutación de BRCA 1/2. Ocho pacientes (32%) no presentaba antecedente oncológico personal de ninguna índole, y fueron estudiadas por antecedentes familiares; 6 de ellas (24%) presentaron alguna mutación en el gen BRCA 1/2 únicamente; 1 paciente presentó mutación de MSH2 y BRCA 1; 1 paciente presentó resultado negativo para mutación de BRCA 1/2 luego de ser estudiada por antecedente familiar de cáncer de mama, pero aun así decidió realizar mastectomía bilateral por temor al riesgo aumentado de cáncer de mama. Solo una paciente tuvo diagnóstico de Síndrome de Cáncer Gástrico Difuso Hereditario (mutación del gen CDH1) en contexto de cáncer de estómago a los 42 años, y ese mismo año se realizó la mastectomía bilateral profiláctica.

**La Tabla 1 resume las características de las pacientes.**

<i>TIPO DE CIRUGÍA/RAZÓN POR LA CUAL SE REALIZÓ</i>	<i>NUMERO DE PACIENTES (N=25)</i>	<i>EDAD MEDIA DE CIRUGÍA (AÑOS/RANGO)</i>
<b>Salpingooforectomía bilateral translaparoscópica</b>	15	47.2 (36-70)
Mutación BRCA 1	11	43.4
Mutación BRCA 2	3	65
Mutación BRCA 1 y 2	1	59
<b>Anexohisterectomía translaparoscópica</b>	3	43.3 (41-47)
Mutación BRCA 1	1	41
Mutación BRCA 2	1	42
Mutación MSH2 + Mutación BRCA 1	1	47
<b>Mastectomía Bilateral</b>	6	39.1 (31-58)
Mutación BRCA 1	1	36
Mutación BRCA 2	3	46.5
Mutación CDH1	1	42
Cancerofobia	1	33
<b>Mastectomía Unilateral</b>	1	33
Mutación BRCA 1	1	33

**Tabla 1. Características de población**



## DISCUSIÓN

En los últimos años, y sobre todo a partir de las últimas actualizaciones de guías como la NCCN (National Comprehensive Cancer Network), han aumentado el número de consultas y derivaciones de pacientes hacia especialistas en genética médica; esto último, sumado a la mayor disponibilidad de estudios genéticos para determinar con mayor exactitud la presencia o no de alguna mutación asociada al aumento de riesgo de cáncer ginecológico, harían pensar que la cantidad de cirugías profilácticas han aumentado en los últimos años. En un estudio realizado en el año 2012, se observó que las mujeres con historia familiar sugestiva de cáncer hereditario que habían recibido asesoramiento genético eran más propensas a realizar SOB (38.2 vs. 2.8/1000 pacientes), y que más de la mitad de estas pacientes había realizado algún estudio genético posterior al asesoramiento<sup>9</sup>. En nuestra casuística se puede observar que, de la totalidad de las cirugías, el 16% se realizaron desde el 2011 al 2014 inclusive, mientras que del periodo 2015 al 2018 se realizó el 84% restante, teniendo el 100% de las pacientes un estudio genético previo a la cirugía (figura 1).



## Figura 1. Número de cirugías por año

Actualmente el tamizaje para el cáncer de ovario (ya sea con CA-125 y/o ecografía transvaginal) no está validado debido a la baja sensibilidad y alta tasa de falsos positivos, especialmente en mujeres premenopáusicas<sup>3</sup>. Las mujeres sin mutación documentada o antecedentes familiares altamente sugestivos de una mutación se consideran pacientes con riesgo habitual para cáncer de ovario, con una incidencia de 1-2% a lo largo de toda la vida, teniendo en cuenta que el 60% de estas pacientes serán diagnosticadas en estadios avanzados, y la supervivencia a los 5 años no supera el 25%. Por el contrario, si el cáncer de ovario es diagnosticado en estadios tempranos, la supervivencia a 10 años puede llegar hasta el 90%. La ausencia de métodos de screening y diagnóstico precoz asociado al mal pronóstico del cáncer de ovario hacen de las cirugías de reducción de riesgo (como la SOB) la única estrategia de prevención primaria en pacientes con aumento de riesgo de dicha enfermedad, como pueden ser las pacientes portadoras de mutaciones en los genes BRCA1/2, CDH1, Síndrome de Lynch, etc. El riesgo de desarrollar cáncer de ovario en pacientes con mutaciones BRCA1/2 es del 40-59% y de 16-18% respectivamente<sup>1</sup>, siendo la mayoría de los diagnósticos en estadios avanzados con baja supervivencia a los 10 años. En pacientes con BRCA1, la prevalencia de cáncer de ovario, trompa de Falopio o peritoneal primario diagnosticado posterior a las cirugías de reducción de riesgo es del 1.5% en pacientes menores a 40 años y de 3.8% en pacientes entre 40 y 49 años de edad. Para pacientes con mutación de BRCA2, se identifica un aumento de incidencia entre los 60 y 69 años con un riesgo anual del 0.6%; es por eso que la edad recomendada para realizar la salpingooforectomía bilateral (SOB) es entre 35 a 40 años para portadoras de mutación de BRCA1, y entre 40 a 45 años para las pacientes portadoras de mutación de BRCA2. En la [Tabla 2](#) se puede observar que la edad media de las pacientes con mutación BRCA1 que realizaron cirugía de reducción de riesgo ginecológica fue de 43,2 años y de 53,5 años para las pacientes con mutación de BRCA2. Una sola paciente presentaba mutación de BRCA1 y 2 quien realizó cirugía ginecológica a los 59 años.

Hoy en día se sabe que existe una relación entre el carcinoma seroso intraepitelial tubario (STIC) o el carcinoma seroso invasor oculto en las fimbrias de las trompas de Falopio y carcinoma invasor, habiéndose encontrado estas patologías en pacientes con mutaciones de BRCA1/2 que realizaron SOB profiláctica y hasta en un 60-75% de las pacientes con cáncer de ovario esporádico (no hereditario), de trompas de Falopio y carcinomatosis peritoneal primaria.<sup>7</sup> Es por esto que contar con un buen estudio anatomopatológico de las piezas quirúrgicas con un protocolo que evalúe las fimbrias de las trompas para maximizar la detección de carcinoma epitelial tubario temprano es de suma importancia. Por otro lado, hay pocos reportes que hayan identificado la presencia de STIC o carcinoma seroso invasor oculto en la trompa de Falopio en pacientes con bajo riesgo para cáncer de ovario y que hayan realizado una SOB por patología benigna.<sup>7</sup> El Gynaecologic Oncologic Group (GOG-019) en un estudio retrospectivo no randomizado de pacientes con mutación BRCA1/2, reportó una incidencia de carcinoma oculto en piezas quirúrgicas del 4.6% en pacientes con mutación BRCA 1, del 3.5% en pacientes con mutación del BRCA 2 y del 0.5% en pacientes sin mutaciones conocidas.<sup>8</sup> En nuestra población, la incidencia diagnóstica de carcinoma en piezas quirúrgicas fue del 5,5%, en una paciente con mutación de BRCA1; el resto de las pacientes no presentó patología maligna en la pieza quirúrgica. La mayoría de los carcinomas ocultos se diagnostican en mujeres mayores a 45 años y es hasta 4 veces más frecuente de desarrollarse en mayores de 50 años que en mujeres premenopáusicas.

Está comprobado que la efectividad de la intervención quirúrgica profiláctica en población de alto riesgo de cáncer de ovario reduce el riesgo de cáncer hasta en un 80%, y mortalidad por cualquier causa hasta en un 77%. Así mismo, está reportado que la SOB reduce el riesgo de

cáncer de mama en un 56% y 43% para pacientes con mutación de los genes BRCA 1 y 2 respectivamente debido a una disminución a la exposición hormonal.<sup>1</sup>

Por lo mencionado previamente, es esencial que la cirugía de reducción de riesgo de cáncer de ovario se trate de la salpingooforectomía bilateral (SOB). No obstante, a pesar de que el riesgo de cáncer de ovario y trompa de Falopio disminuye sustancialmente (96% en pacientes con BRCA mutado) luego de la cirugía, hay que considerar el riesgo residual de desarrollar carcinoma peritoneal primario, aunque éste sea muy bajo (0.8-1%)<sup>3</sup>.

Si bien hoy se sabe que una mutación en el gen BRCA aumenta el riesgo de cáncer de ovario y mama, algunos autores sugieren que esta mutación (especialmente del gen BRCA1) también se asociaría con carcinomas serosos uterinos (riesgo estimado de 2.6% a 25 años),<sup>10</sup> por lo tanto algunas publicaciones plantean la anexohisterectomía total como cirugía de elección en estas pacientes. La exposición a tamoxifeno como tratamiento de cáncer de mama en esta población aún permanece como posible factor confundidor. Se debe considerar, además, que la anexohisterectomía total puede traer riesgos agregados como lesión del tracto urinario o intestinal, sangrado, dolor pelviano, infecciones postoperatorias, disfunción sexual, etc., así como mayor costo y tiempo de hospitalización. En nuestra población, solo 3 pacientes se realizaron anexohisterectomía total por abordaje laparoscópico; 2 pacientes presentaban mutación del gen BRCA1 y 1 de ellas además presentaba mutación del MSH2, y una paciente presentaba mutación del gen BRCA2, siendo el rango de edad entre 41 a 47 años. Ninguna presentó patología maligna en el estudio anatomopatológico. Aun no existe evidencia concluyente para cambiar las guías de recomendación en cuanto a la cirugía de profilaxis, aunque muchos autores recomiendan que la elección de la cirugía (SOB vs. Anexohisterectomía total) debería basarse en la decisión de la paciente y el cirujano.

Con respecto al cáncer de mama, la forma hereditaria corresponde al 5-10% de todos los cánceres de mama diagnosticados. La mutación del gen BRCA1/2 es responsable del 40-50% de los casos hereditarios; solo un 10% adicional estaría relacionado a una mutación en los genes TP53, PTEN, PALB2, CHEK2 y STK11, siendo el resto de los cánceres debido a mutaciones en otros genes o variantes genéticas raras.

La mastectomía bilateral profiláctica está actualmente solo recomendada para pacientes con mutación de BRCA1/2. Las pacientes con mutación de BRCA1 y 2 presentan mayor riesgo (72% y 69% respectivamente) al de la población general de desarrollar cáncer de mama<sup>1</sup>. A diferencia del cáncer de ovario, existen estrategias para el tamizaje de cáncer de mama en población con riesgo medio-alto. El tamizaje debería comenzar a los 25 años con RMN anual (sensibilidad 77-94%) y mamografía anual a partir de los 30 años (sensibilidad 33-59%)<sup>1,4</sup>, aunque debe tenerse en cuenta que el tamizaje está intencionado para detectar de forma temprana el cáncer de mama y no para su prevención como la cirugía de reducción de riesgo. Por otro lado, la mastectomía bilateral profiláctica reduce la incidencia de cáncer de mama en un 89.5-100%<sup>4</sup> tanto para portadoras de mutaciones de BRCA1 como de BRCA2, aunque no pareciera reducir la mortalidad global por otras causas. El momento adecuado para realizar la cirugía deberá acordarse con la paciente, ya que no existe actualmente una edad de recomendación para realizar dicho procedimiento<sup>1</sup>. Dado que existe un método de screening eficaz con detección temprana del cáncer de mama, es posible que esto influya en la decisión de la paciente de realizarse la cirugía profiláctica. Como se puede observar en nuestra casuística, de la totalidad de la población, la mayoría (72%) fueron cirugías ginecológicas y solo el 28% fueron mastectomías; esto se debe en gran parte a que existen métodos de screening para la detección temprana de cáncer de mama, y también a que no existe una edad recomendada para realizar mastectomía profiláctica. De las 7 pacientes que realizaron mastectomías, 6(85,7%) presentaban mutación de BRCA1/2 o CDH1. Dentro de este grupo de pacientes, la edad promedio de realización de cirugía fue de 39,1 años (rango: 31-58 años);

solo una paciente era nuligesta al momento de la cirugía, mientras que el resto presentaba 2 o más gestaciones. Solo una paciente decidió realizarse mastectomía bilateral por cancerofobia debido a antecedente familiar de cáncer de mama, posterior al diagnóstico de no poseer mutación de BRCA1/2.

El porcentaje de carcinoma oculto de mama al momento de la cirugía es bajo (<5%)<sup>4</sup>, por ende, la biopsia de ganglio centinela al momento de cirugía podría ser opcional pero no mandatorio. En nuestra población, ninguna de las pacientes presentó patología maligna en el estudio de las piezas quirúrgicas, y 5/7 pacientes (71%) de nuestra población que realizaron mastectomías profilácticas también realizaron estudio del ganglio centinela ya sea uni o bilateral, y fueron negativos en todos los casos.

Dentro de las cirugías profilácticas ginecológicas, 12/18 (66,6%) presentaban mutación de BRCA1 solamente con edad promedio de cirugía de 43,2 años (rango: 36-48 años). Dentro de esas pacientes, 2 eran nuligestas (edad de cirugías 45 y 46 años), 1 presentaba 1 gestación y el resto presentaba 2 o más gestaciones. 1/18 (5,5%) presentaba mutación de MSH2 y BRCA1 con edad de cirugía a los 47 años luego de paridad cumplida. 1/18 (5,5%) presentaba mutación de BRCA 1 y 2 con edad de cirugía a los 59 años y paridad cumplida; el diagnóstico de mutación de BRCA en esta paciente se realizó a los 57 años luego del diagnóstico de cáncer de mama tanto personal como familiar. 4/18 (22,2%) presentaban mutación de BRCA2 solamente, con edad promedio de cirugía a los 53,2 años (rango 42-70 años), presentando todas las pacientes más de una gestación.

TIPO DE MUTACIÓN		NUMERO DE PACIENTES (N=25)	EDAD MEDIA DE CIRUGÍA (AÑOS/RANGO)
CIRUGÍAS GINECOLÓGICAS	<b>BRCA1</b>	12	43,2 (36-48)
	Salpingooforectomía bilateral	11	43,4 (36-48)
	Anexohisterectomía	1	44
	<b>BRCA2</b>	4	53,5 (42-70)
	Salpingooforectomía bilateral	3	57,3 (42-70)
	Anexohisterectomía	1	42
	<b>OTROS<sup>a</sup></b>	2	53 (47-59)
CIRUGÍAS MAMARIAS	<b>BRCA1</b>	2	34,5 (33-36)
	<b>BRCA2</b>	3	41,3 (31-58)
	<b>OTROS<sup>b</sup></b>	2	37,5 (33-42)

**Tabla 2. Edad de cirugía según mutación**

<sup>a</sup>Una paciente presenta mutación para BRCA1 y 2 concomitante y la otra paciente presenta mutación de BRCA1 y MSH2.

<sup>b</sup> Una paciente presentaba mutación de CDH1 y la otra paciente presentaba solo antecedente familiar de cáncer de mama con estudio de BRCA negativo.

De las otras patologías asociadas a cánceres ginecológicos, el Síndrome de Lynch se estima que tiene una incidencia de 1/370 individuos en los Estados Unidos<sup>5</sup>, y corresponde al 2.3% de todos los cánceres endometriales (10% en pacientes <50 años). Las mujeres con este síndrome tienen un riesgo estimado de 30-60% de desarrollar adenocarcinoma de endometrio, especialmente las pacientes con mutación de MSH6, con una edad promedio diagnóstica de 48-62 años; también tienen un riesgo aumentado de cáncer de ovario (12-24%)<sup>1</sup>. No hay información suficiente para establecer una guía de tamizaje para cáncer de endometrio en estas pacientes, aunque la NCCN sugiere realizar una biopsia endometrial anual hasta completar paridad y posteriormente realizar la anexohisterectomía total<sup>6</sup>. La paciente que presentaba mutación de MSH2 también presentaba mutación de BRCA1 realizándose una anexohisterectomía a los 47 años.

Pacientes con mutación del gen CDH1 (gen codificante para el Síndrome de Cáncer Gástrico Difuso Hereditario) presentan mayor riesgo que la población general de desarrollar cáncer de mama tipo lobulillar (riesgo acumulado de hasta un 52% a los 75 años), por lo cual se debe considerar realizar screening anual con mamografía y RMN (similar al de pacientes con mutación de BRCA) con posibilidad de ofrecer mastectomía bilateral según antecedente familiar<sup>2</sup>. En nuestra población, la paciente que presentaba la mutación se realizó la mastectomía a los 42 años.

## CONCLUSIONES

La cirugía de reducción de riesgo para ciertas poblaciones con mutaciones de ciertos genes (como el BRCA1/2) debe ser una opción válida y discutida con la paciente al momento del diagnóstico. Se ha observado un aumento de las cirugías profilácticas en los últimos años, lo cual se ve reflejado en nuestra casuística (siendo el 74% de dichas cirugías dentro de los últimos 3 años); esto puede deberse a mayor acceso a la información, tanto del paciente como de los profesionales médicos, con mayor derivación a especialistas para realizar estudios genéticos para mejor evaluación de la paciente. Actualmente debido a las actualizaciones de guías disponibles y debido al incremento al acceso a estudios genéticos, las pacientes pueden contar con un asesoramiento más completo en cuanto a su riesgo de cáncer ginecológico y a la disponibilidad de estrategias de prevención como pueden ser las cirugías profilácticas. Es importante realizar un asesoramiento claro sobre el riesgo de cada paciente de forma individual, estableciendo (de ser necesario) cuando sería el momento adecuado de realizar una cirugía profiláctica, el impacto de la misma sobre su calidad de vida, las posibles complicaciones y sus efectos colaterales.

La decisión de realizar la cirugía de reducción de riesgo es compleja y debe ser idealmente realizada en conjunto con un ginecólogo oncólogo, especialmente si la paciente desea realizar la cirugía antes de la edad recomendada. Dentro del asesoramiento se deben explicar los riesgos asociados con la menopausia precoz como la osteoporosis, enfermedad cardiovascular, cambios cognitivos, síntomas vasomotores, disminución de la libido, etc.<sup>1</sup> Con la información disponible, la paciente puede tomar una decisión con respecto a su riesgo oncológico, paridad, edad y deseo de cirugía profiláctica o control clínico entendiendo los riesgos de cada conducta.

## BIBLIOGRAFIA

1. NCCN Guidelines Version 2.2019: *Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian*

2. NCCN Guidelines Version 2.2018 *Gastric Cancer*
3. Berek J.S. et al., "*Prophylactic and Risk-Reducing Bilateral Salpingo-oophorectomy*", American College of Obstetricians and Gynecologists, 2010
4. Ludwig K. K., et al., "*Risk reduction and survival benefit of prophylactic surgery in BRCA mutation carriers, a systematic review.*", The American Journal of Surgery, 2016
5. Miesfeldt S., "*Management of Genetic Syndromes Predisposing to Gynecologic Cancers.*", Current Treatment Options in Oncology, 2013
6. NCCN Guidelines Version 2.2019: *Uterine Neoplasms*
7. Reyes Oliver Perez M., "*Prophylactic salpingectomy and prophylactic salpingo-oophorectomy for adnexal high-grade serous epithelial carcinoma: A reappraisal*", Surgical Oncology, 2015
8. Sherman M.E., et al., "*Pathologic findings at risk-reducing salpingo-oophorectomy: primary results from gynecologic oncology group trial GOG-019.*" Clin. Oncol, 2014
9. Pocobelli G., et al., "*Prophylactic oophorectomy rates in relation to a guideline update on referral to genetic counseling.*" Gynecology Oncology, 2012
10. Shu, C.A., et al., "*Uterine cancer after risk-reducing salpingo-oophorectomy without hysterectomy in women with BRCA mutations.*" JAMA, 2016

# Análisis de Supervivencia y Causa de Muerte en Pacientes con Cáncer de Mama

**Autores**

Autores: Dalla Fontana F<sup>1</sup>, Seiref S<sup>2</sup>, Costa L<sup>3</sup>, Pizzi J<sup>4</sup>, Schiaffino R<sup>5</sup>, Bernardi SA<sup>6</sup>

## Resumen

**Objetivo/s:** Relacionar la edad, el Estadio y el perfil hormonal con la supervivencia y la causa de muerte de las pacientes con cáncer de mama.

**Pacientes y métodos:** Estudio retrospectivo y transversal de 1024 pacientes con cáncer de mama atendidas en el Servicio de Ginecología del Hospital Iturraspe de la Ciudad de Santa Fe entre los años 1998 y 2017. Se relacionaron la edad, el estadio y el perfil hormonal con la muerte por cáncer de mama, a través de la prueba de CHI-cuadrado, y la supervivencia relativa de pacientes con un mínimo de 5 años de observación, utilizando la función de supervivencia de Kaplan-Meier.

**Resultados:** De 1024 pacientes se constataron 296 fallecimientos (28,9%), 713 están vivas (69,6%) y no hay registro de 15 pacientes (1,5%). Murieron por cáncer de mama 171 mujeres (61,1%) y 109 (38,9%) por otras causas. La media de edad al momento del diagnóstico de las pacientes fallecidas por cáncer de mama fue de 54,52 (SD=13,31) y para las fallecidas por otras causas de 64,28 (SD=11,67) ( $p<0,0004$ ). De las 636 pacientes diagnosticadas entre 1998 y 2012 (con 5 años de observación) la tasa de supervivencia relativa fue de 99,2% al año, de 93,6% a los 3 años y de 88,0% a los 5 años. Por estadios, a los 5 años fue: 97,75% (n=87) para el EI, 91,2% (n=234) para el EII, 74,4%(n=108) para el EIII y 76,2% (n=21) para el EIV. Por perfil inmunohistoquímico: 91,7%(n=180) para Luminal A, 80,6%(n=62) para Luminal B, 84,7%(n=59) para Triple Negativo y 69%(n=29) para Her2/neu positivo ( $p<0,003$ ).

**Conclusión/es:** El estadio y el perfil inmunohistoquímico afectaron significativamente la supervivencia. El Her2/neu positivo resultó el de mayor impacto negativo en la supervivencia. La muerte por cáncer de mama fue más frecuente en las pacientes diagnosticadas a menor edad.

## Abstract

**Objective:** to determine the influence of early diagnose on the cause of death of women diagnosed whit breast cancer.

**Subjects and Methods:** women diagnosed with breast cancer at the Breast Cancer Unit of Iturraspe Hospital, in Santa Fe, Argentina, between 1998 and 2018.

**Methods:** a descriptive-transversal-retrospective study was carried out on women diagnosed with breast cancer at the Breast Cancer Unit of Iturraspe Hospital, in Santa Fe, Argentina, between 1998 and 2018. The relation between age, staging, Hormonal profile and cause of death was analyzed trough the CHI-square Test. Relative and absolute survival was studied anent this factors using Kaplan-Meier method.

**Results:** From a number of 1024 patients, 296 deaths were identified (28,9%), 713 women are alive (69,9%) y there's no record of 15 of them (1,5%). Breast cancer caused 171 of these demises (61,1%) while the other 109 passed away from different causes (38,9%). The mean age at diagnose of the patients deceased from cancer was 54,52 (SD=13,31) against 64,28 (SD=11,67) for patients passed from other causes ( $p<0,0004$ ). Between 1998 and 2012, 636 patients were diagnosed: in this group the relative survival rate was 99,2% after a year, 93,6% within 3 years and 88,0% after five years of observation. By stage it was 97,75% (n=87) for SI, 91,2% (n=234) for SII, 74,4% (n=108) for SIII and 76,2% (n=21) for SIV. By inmunohistochemical profile at five years it was: 91,7%(n=180) for Luminal A, 80,6%(n=62) for Luminal B, 84,7%(n=59) for Triple Negative and 69%(n=29) for Her2/neu + ( $p<0,003$ ).

**Conclusion:** Stage and inmunohistochemical profile's influence on survival showed statistical significance. Her/Neu + subtype had the worse prognosis on survival analysis. Death caused by breast cancer was more common between patients diagnosed at younger ages.

## Introducción

El cáncer de mama es un importante problema de salud pública. En el mundo ocupa el primer lugar en incidencia y mortalidad en mujeres siendo en ellas el tumor más frecuente (31,6% del total de cánceres en el sexo femenino) <sup>(1)</sup>. La República Argentina tiene la segunda tasa de mortalidad en América del Sur (19.9 por 100.000 habitantes) con alrededor de 6.100 muertes por año y un total de 17.000 casos nuevos para el mismo período <sup>(2)</sup>. La incidencia continúa en incremento y al mismo tiempo las tasas de mortalidad han comenzado a disminuir <sup>(3)</sup>. El aumento en la supervivencia se debería a la implementación de programas de tamizaje, a los avances en los tratamientos y al conocimiento de factores pronósticos <sup>(2)</sup>.

El estudio de los factores clínicos y quirúrgicos hasta la actualidad define a la edad, al tamaño tumoral y a la afectación ganglionar como potentes predictores pronósticos <sup>(4)</sup>.

La supervivencia empeora cuando se presenta en pacientes muy jóvenes (menores de 35 años) comparada con las pacientes mayores de 65 años <sup>(5)(6)</sup>. El tamaño tumoral, después del estado axilar, es de gran utilidad en el cálculo de riesgo de recaída sistémica y local. <sup>(7)</sup>.

El análisis de estos factores y los consecuentes lineamientos diagnósticos y terapéuticos están basados en estudios de poblaciones extranjeras. Hay trabajos recientes que demuestran diferencias geográficas significativas en los perfiles clínicos y anatomopatológicos de las diferentes poblaciones <sup>(8)</sup>.

Es necesario generar información permanente y actualizada, de manera local y regional, que fundamente y oriente las decisiones en materia de salud pública y asistencial; tanto para evaluar los resultados como para reorientar las acciones preventivas y terapéuticas implementadas.

## Objetivo

Relacionar la edad, el perfil inmunohistoquímico y el estadio con la supervivencia y la causa de muerte de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama asistidas en el Hospital J. B. Iturraspe de la ciudad de Santa Fe.

# Materiales y métodos

Estudio retrospectivo, transversal y descriptivo sobre 1024 pacientes diagnosticadas con cáncer de mama atendidas entre el 1 de enero de 1998 y el 31 de diciembre de 2017 inclusive. La información se obtuvo de la base de datos y los ateneos oncológicos del Servicio de Ginecología del Hospital Iturraspe, las historias clínicas de los servicios de ginecología y oncología de dicho hospital, y del padrón actualizado a 2017 del registro civil de la Provincia de Santa Fe.

Se analizó la edad, menopausia, estadio clínico al momento del diagnóstico, anatomía patológica del tumor con perfil inmunohistoquímico, tratamiento recibido, supervivencia de las pacientes con un mínimo de cinco años de seguimiento y causa de muerte. Los datos obtenidos fueron procesados con el software SPSS 19 para Windows.

En primer lugar, se elaboró un perfil epidemiológico del total de mujeres y se estudió la causa de muerte de las pacientes fallecidas del mismo grupo.

Para el estudio de la supervivencia a 5 años se excluyó a las diagnosticadas desde 2013 a 2017 y a 10 años a aquellas atendidas de 2008 a 2017. Las pacientes incluidas en el estudio cuya supervivencia supera el punto de corte establecido se consideraron datos censurados.

La supervivencia relativa se analizó excluyendo a las mujeres fallecidas por causas diferentes a la enfermedad.

El estadio al momento del diagnóstico, determinado por el tamaño tumoral, la presencia de linfáticos positivos y la existencia o no de metástasis (TNM) se realizó de acuerdo a la AJCC Cancer Staging Manual <sup>(9)</sup>.

En el análisis inmunohistoquímico se incluyeron receptores de Estrógenos, receptores de Progesterona y Her2/neu (human epidermal growth factor receptor 2). El perfil de cada tumor se expresó en los subtipos: Luminal A, Luminal B, Tipo Her y Triple Negativo <sup>(4)</sup>

El impacto de los factores pronósticos en la supervivencia se calculó con el análisis de Kaplan-Meier.

El año y la causa de muerte se obtuvieron de la información consignada en los certificados de defunción provenientes del padrón del Registro Civil de la Provincia de Santa Fe, actualizado a 2017.

## Resultados

### *Perfil epidemiológico*

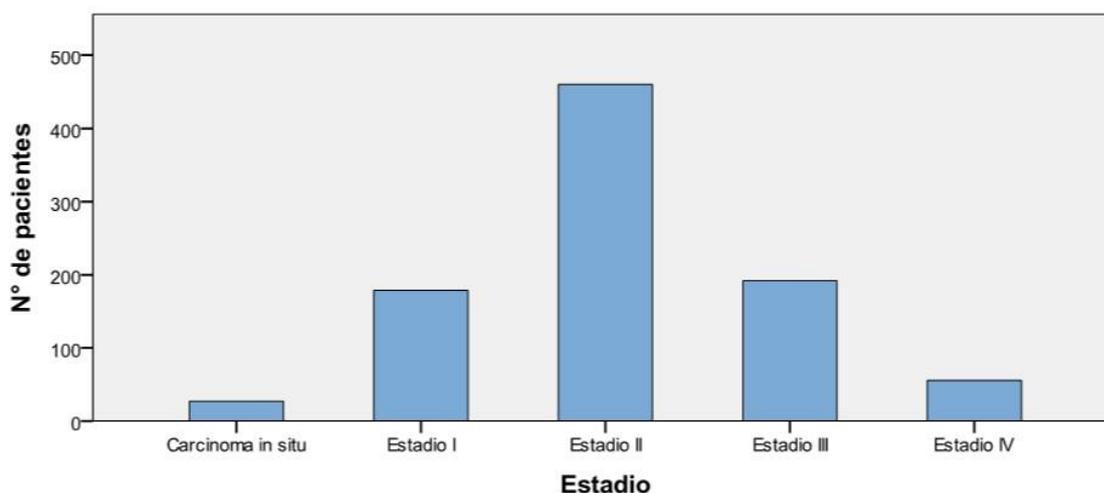
La edad media al momento del diagnóstico fue de 55,94 (DS=13,135) con una mediana de 56 y un rango de 23 a 87 años.

El 71% de las pacientes (n=677) consultó por nódulo hallado por auto-palpación mamaria y el 14,5% (n=138) por control ginecológico; 14,6% (n=139) lo hizo por otras causas y se desconoce para el 6,8% (n=70).

Al momento del diagnóstico, 498 mujeres (48,5%) eran post-menopáusicas y 262 premenopáusicas (23,3%). Se desconoce este antecedente en 287 casos. La media de edad de menopausia fue de 46,94 (DS=5,8) y la mediana de 48 con un p25 de 43 y un p75 de 51.

El 17,5% (n=179) de las pacientes fueron diagnosticadas en Estadio I, 44,9% (n=460) en Estadio II, 18,8% (n=192) en Estadio III, 5,5% (n=56) en Estadio IV y 2,6% (n=27) se hallaban en Estadio 0 o Carcinoma In Situ. La mayoría de las pacientes, 65%, fueron diagnosticadas en Estadios tempranos: in situ, I o II (Gráfico 1).

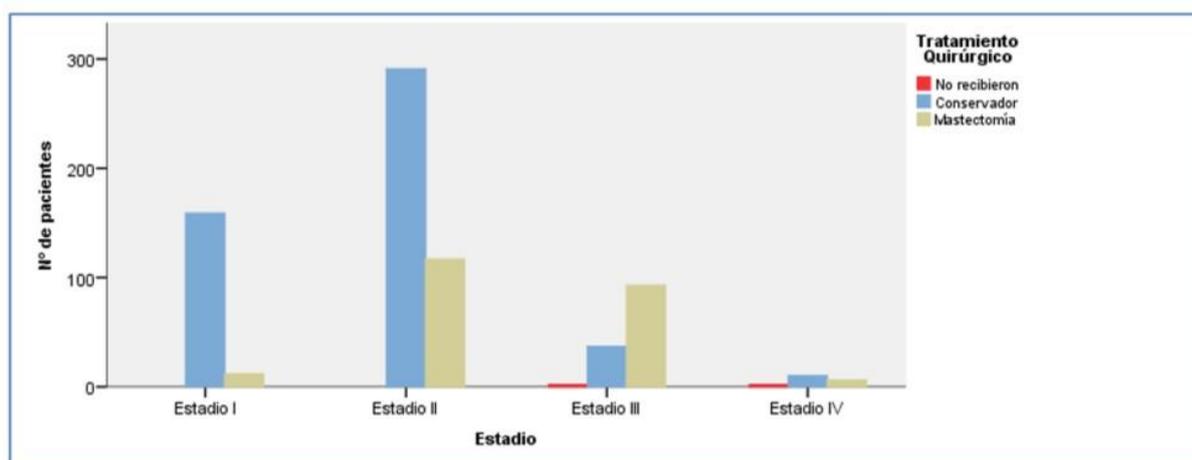
Gráfico 1: Estadio al momento del diagnóstico



El tipo histológico más frecuente, fue carcinoma ductal invasor con un 59% (n=604); siguiendo en frecuencia el carcinoma lobulillar invasor con 14,5% (n=148), el carcinoma papilar con 2,5% (n=26), el carcinoma ductal in situ con 1,6% (n=16) y el adenocarcinoma mucinoso con 1,2% (n=12). 123 casos (12%) fueron informados como carcinoma SAI (sine alter indicatio, nomenclatura CIE-0) y el 5,1% (n=57) otros subtipos menos frecuentes.

Se realizó tratamiento quirúrgico en 842 pacientes. En 577 casos se trató de alguna variante de cirugía conservadora y en 255 de mastectomías. De las pacientes diagnosticadas en estadios I y II el 77,3%(n=466) recibió tratamiento quirúrgico conservador y el 22,7%(n=137) mastectomía; para los estadios III y IV el porcentaje fue de 66%(n=99) y 31,3%(n=47) respectivamente con un 2,7%(n=4) que no fue intervenida quirúrgicamente (Gráfico 2)

Gráfico 2: Tratamiento quirúrgico recibido



Dentro de las intervenciones conservadoras las dos más frecuentes fueron cuadrantectomía con ganglio centinela (n=215) y cuadrantectomía con vaciamiento axilar (n=279); la mastectomía más frecuentemente realizada fue el tipo radical modificada (n=201) (Tabla 1).

	Frecuencia	%
<b>Cuadrantectomía + Vaciamiento axilar</b>	279	32,8
<b>Cuadrantectomía + Ganglio centinela</b>	215	25,4
<b>Mastectomía Radical Modificada</b>	201	23,9
<b>Cuadrantectomía</b>	39	5,2
<b>Biopsia radioquirúrgica</b>	29	3,4
<b>Mastectomía Simple</b>	20	2,4
<b>Mastectomía + Ganglio centinela</b>	18	2,1
<b>Nodulectomía</b>	16	1,9
<b>Mastectomía Conservadora + Vaciamiento Axilar</b>	12	1,4
<b>Linfadenectomía axilar</b>	5	0,6
<b>No recibieron</b>	5	0,6
<b>Mastectomía Conservadora o Subcutánea</b>	4	0,5
<b>Total</b>	839	100

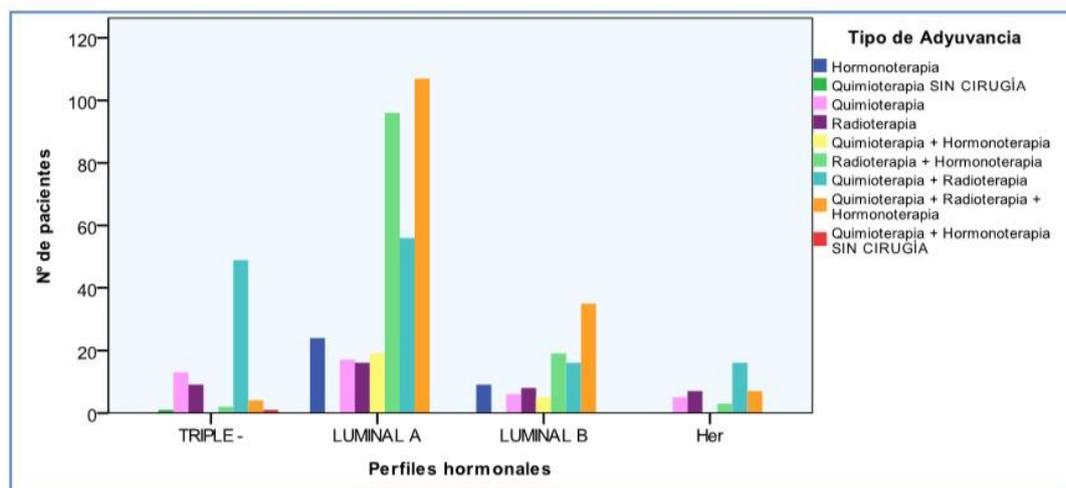
El tratamiento adyuvante se constató para 802 pacientes. El 27,52% de las pacientes (n=221) recibieron radio, quimio u hormonoterapia sola y 72,35% (n=581) alguna combinación de las tres (Tabla 2). El esquema utilizado con mayor frecuencia fue el de quimioterapia + radioterapia.

	Frecuencia	Porcentaje
Hormonoterapia	42	5,24%
Quimioterapia	98	12,22%
Radioterapia	80	9,98%
		<b>27,43%</b>
<b>Combinaciones</b>		
Quimioterapia + Hormonoterapia	31	3,87%
Radioterapia + Hormonoterapia	136	16,96%
Quimioterapia + Radioterapia	239	29,80%
Quimioterapia + Radioterapia + Hormonoterapia	176	21,95%
		<b>72,57%</b>

Únicamente para el subtipo triple negativo se realizó algún tipo de quimioterapia sin mediar intervenciones quirúrgicas. La adyuvancia más frecuentemente recibida en este grupo fue la quimioterapia acompañada de radioterapia: 62% de los casos (n=49). En el resto se implementó quimioterapia u hormonoterapia sin combinaciones: 16,5% (n=13) y 11,4% (n=9) respectivamente.

Para el subtipo Luminal A, las dos formas más frecuentes de intervención adyuvante fueron las combinaciones: Hormonoterapia + Radioterapia (96 casos, un 28,7% del total) y Hormonoterapia + Radioterapia + Quimioterapia (107 casos, 31,9% del total). En los tumores Luminal B fue similar: 35,7 % (n=35) realizó Hormonoterapia + Radioterapia + Quimioterapia; 19,4% (n=19) Hormonoterapia + Radioterapia y 16,3% (n=16) Quimioterapia + Radioterapia. El subtipo Her fue tratado con mayor frecuencia con Quimioterapia + Radioterapia: 42,1% de los casos (n=16). En el Gráfico 3 se observan los tratamientos realizados por perfil inmunohistoquímico.

Gráfico 3: Tratamiento adyuvante recibido

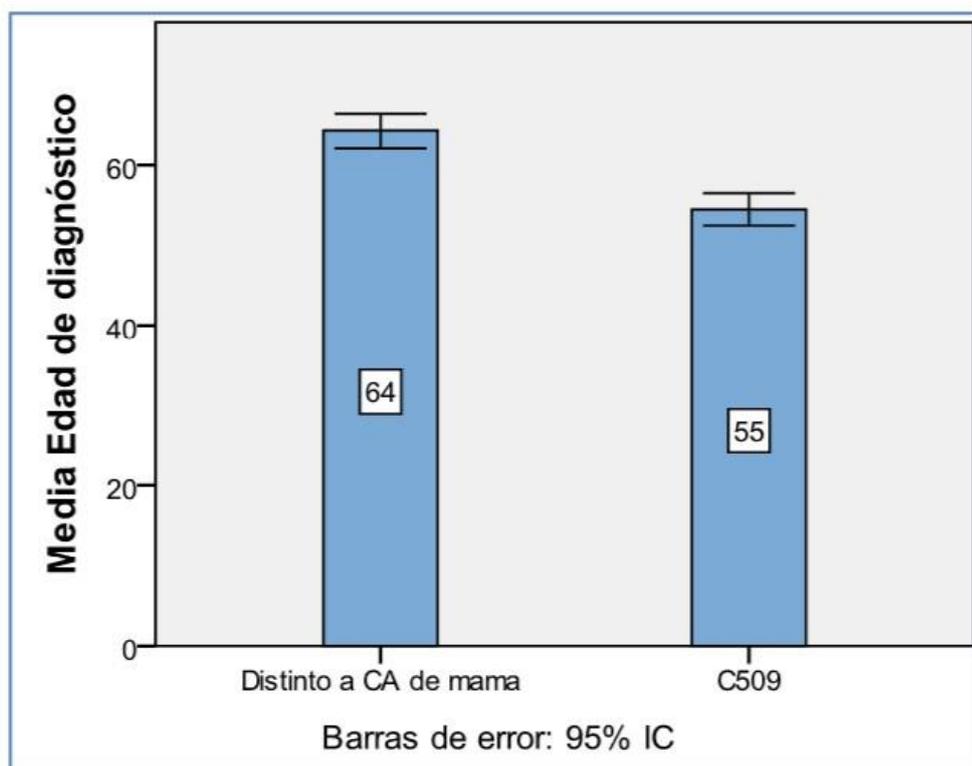


### Causa de muerte

De las 1024 pacientes se constataron 296 fallecimientos (28,9%), 713 están vivas (69,6%) y no hay registro de 15 pacientes (1,5%). Del total de muertes, 171 (61,1%) fueron por cáncer de mama, 109 (38,9%) se debieron a otros motivos, desconociéndose para las 16 restantes.

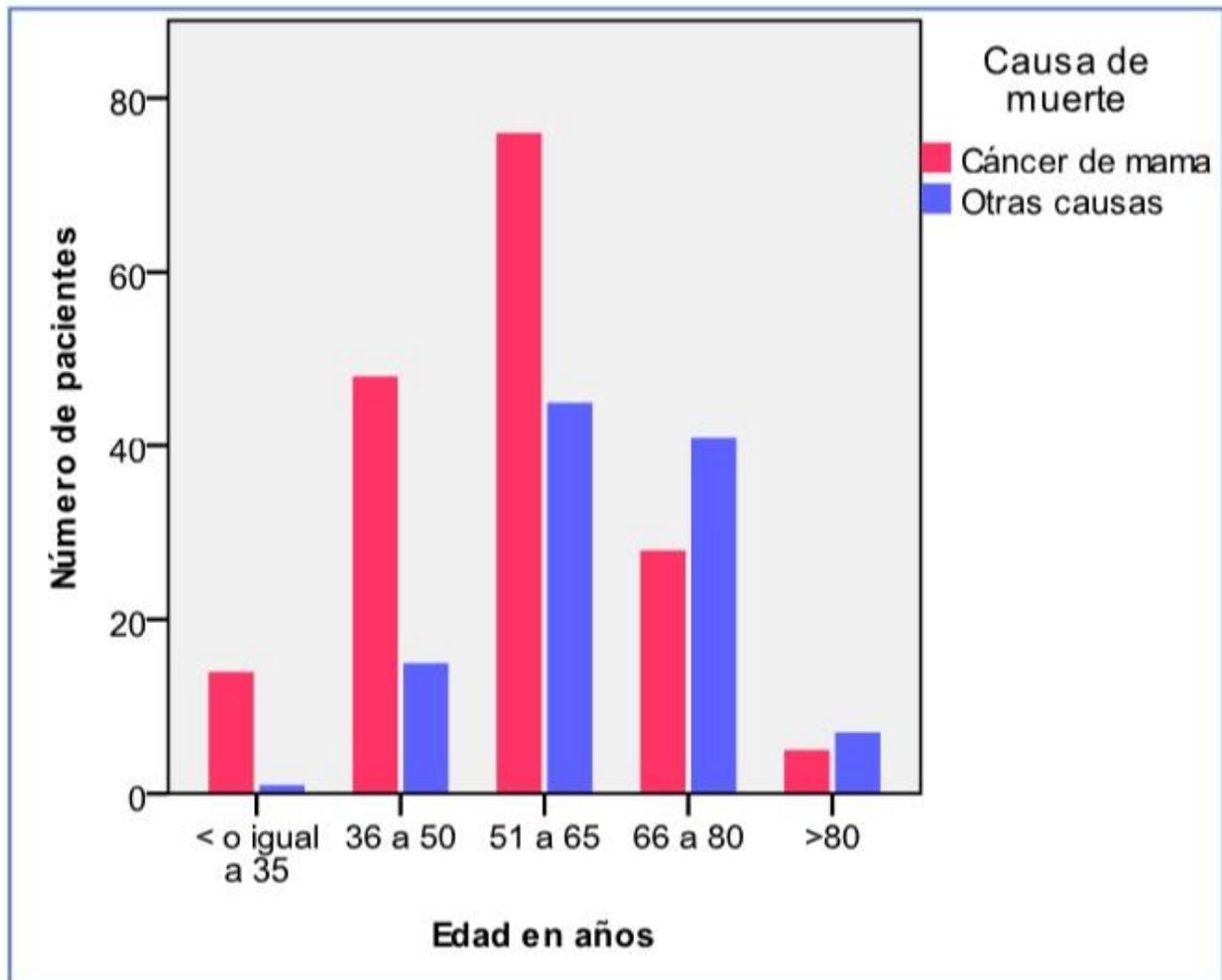
El análisis de la causa de óbito en relación a la edad describe una tendencia a la muerte por cáncer de mama en las pacientes más jóvenes. La edad media al momento del diagnóstico para las pacientes fallecidas por cáncer de mama fue de 54,52 (DS=13,31). Para las defunciones ocurridas por otras causas fue de 64,28 (DS=11,67) ( $p=0,0005$ ) (Gráfico 4).

Gráfico 4



El 84,76% (n=62) de las mujeres menores de 50 años fallecidas murió por la enfermedad y en el grupo de mujeres menores de 35 años lo hizo el 93,33% (14 de los 15 óbitos). En las pacientes mayores 50 años el 48,35% (n=109) de las muertes se debió al cáncer (p<0,0005) y en mayores de 65 años el 41,12% (n=33). En el Gráfico 5 se presenta la relación de la muerte por cáncer de mama y por otras causas con las diferentes edades.

**Gráfico 5: Causa de muerte analizada por grupo de edad**



En la Tabla 3 se presenta la mortalidad específica por cáncer de mama y debida a otras causas para cada perfil inmunohistoquímico, las que presentan una diferencia estadísticamente significativa.

Subtipo	Numero	Muertes (n - %)	Muertes por cáncer (n - %)
Luminal A	388	86 - 22,16	46 - 53,48
Luminal B	117	33 - 28,21	22 - 66,70
Triple Negativo	103	35 - 33,98	25 - 71,42
Her	49	22 - 44,90	19 - 86,36

p=0,02 para perfil inmunohistoquímico y muerte por cáncer de mama

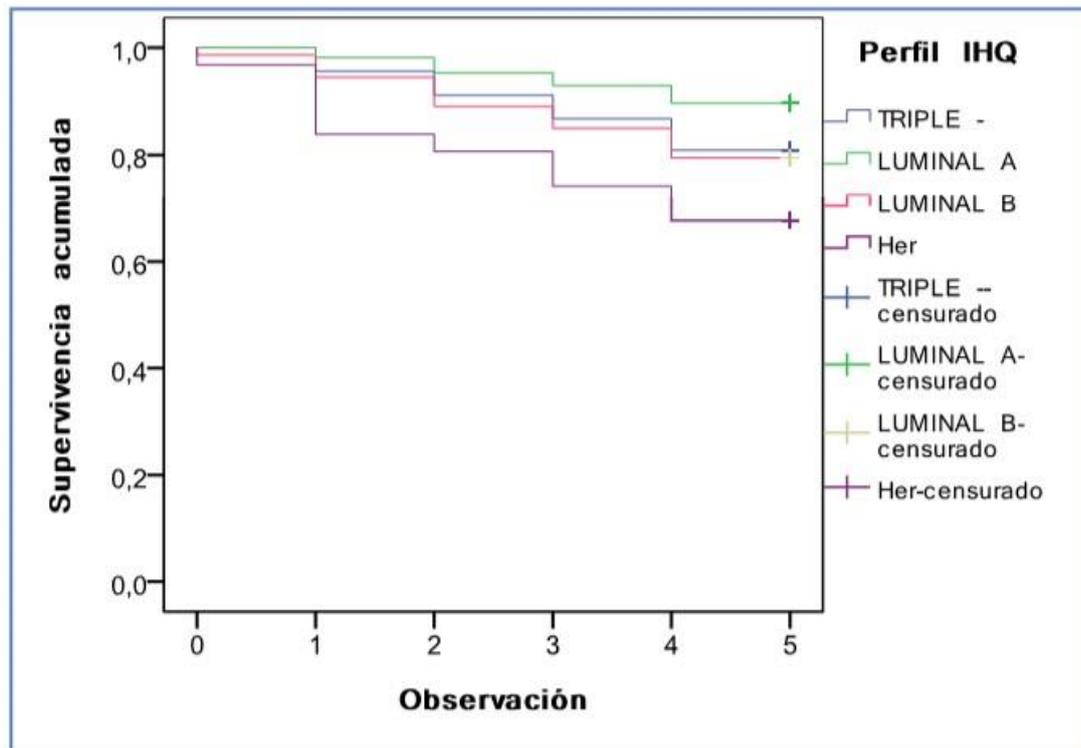
## Análisis de supervivencia

Entre los años 1998 y 2012 se diagnosticaron 636 casos; 537 mujeres se encontraban vivas a los 5 años y 84 fallecieron, 61 de ellas por cáncer de mama. Se desconoce la situación para 15 de estas pacientes. La supervivencia global y relativa total analizada y por Estadio se presenta en la Tabla 4.

Tabla 4: Supervivencia de pacientes con 5 años de observación					
GLOBAL		GLOBAL POR ESTADIO			
n=620		ESTADIO I	ESTADIO II	ESTADIO III	ESTADIO IV
<b>1 año</b>	99,40%	100%	98,90%	99,30%	100%
<b>3 años</b>	92,70%	98,02%	94,30%	86,70%	77,30%
<b>5 años</b>	86,50%	95,05%	88,70%	75,60%	77,30%
RELATIVA		RELATIVA POR ESTADIO			
		ESTADIO I	ESTADIO II	ESTADIO III	ESTADIO IV
<b>1 año</b>	99,20%	100%	98,70%	99,10%	100,00%
<b>3 años</b>	93,60%	100%	95,80%	86,30%	76,20%
<b>5 años</b>	88,00%	97,70%	91,20%	74,40%	76,20%

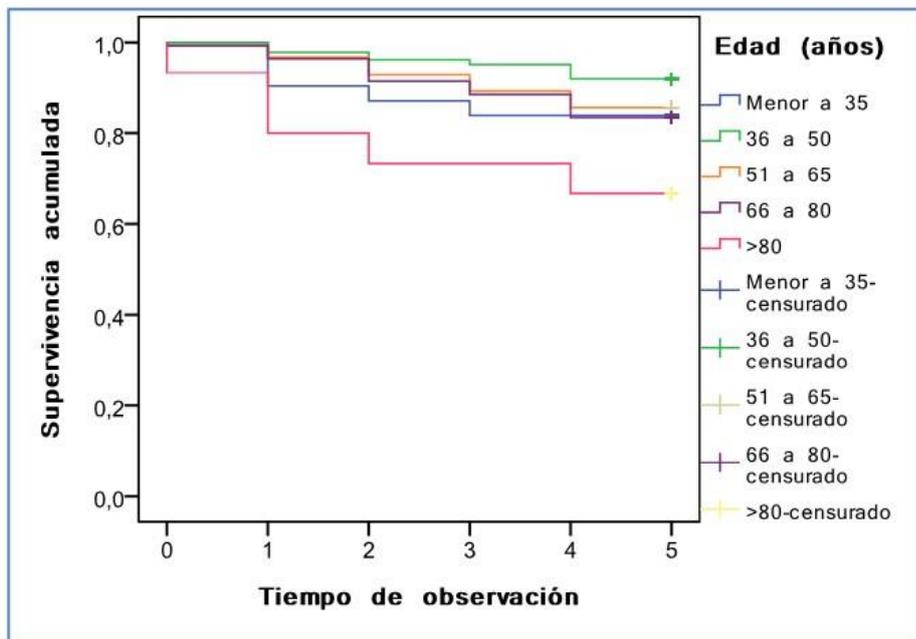
La supervivencia global a 5 años, por perfil inmunohistoquímico demostró peor pronóstico para el subtipo Her 67,7% (n=31) con un significancia de  $p=0,002$ . Para Luminal A fue de 89,7% (n=213), Luminal B de 79,5% (n=73) y para Triple Negativo de 80,9% (n=68) (Gráfico 6).

Gráfico 6: Supervivencia relativa a 5 años por perfil inmunohistoquímico



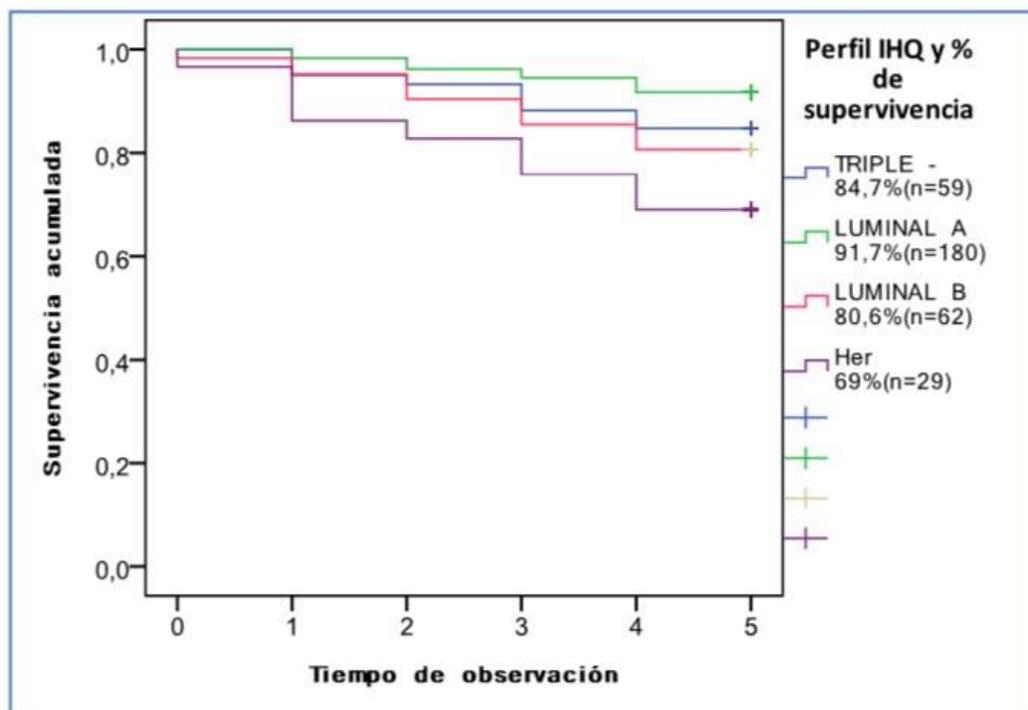
Analizada por grupo de edad se halló un peor pronóstico para las mujeres mayores de 80 años: 66,7% (n=15), con una significancia estadística de  $p=0,014$ . La mejor supervivencia se encontró en el grupo de pacientes de 36 a 50 años con 91,9% (n=185). Los grupos de menores de 35, 51 a 65 y 66 a 80 fueron similares: 83,9% (n=31), 85,6% (n=250) y 83,5% (n=139) respectivamente (Gráfico 7).

**Gráfico 7: Supervivencia global a 5 años por edad**



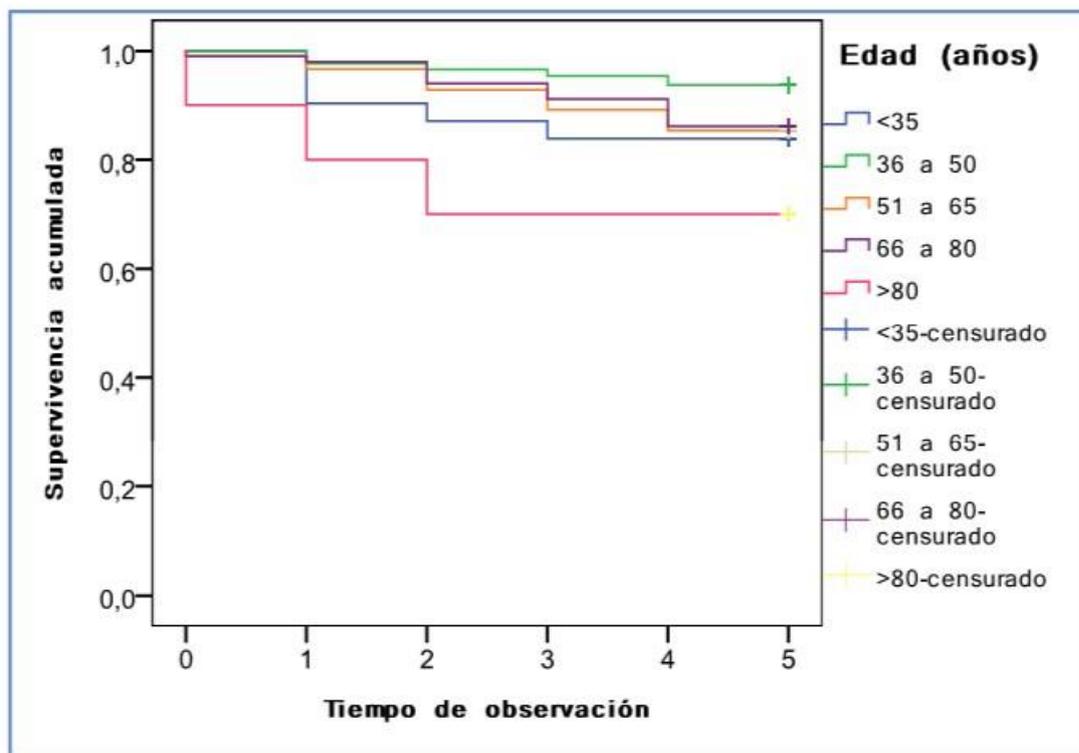
La supervivencia relativa a 5 años, por perfil inmunohistoquímico, fue de: 91,7%(n=180) para Luminal A, 80,6%(n=62) para Luminal B, 84,7%(n=59) para Triple Negativo y 69% (n=29) para Her2/neu positivo ( $p<0,003$ ) (Gráfico 8)

**Gráfico 8: Supervivencia relativa a 5 años por perfil inmunohistoquímico**



La misma analizada por grupo de edad fue similar para los grupos de mujeres menores de 35, de 36 a 50 y de 51 a 65 años con 83,87% (n=31), 85,38% (n=212) y 86,14% (n=101) respectivamente. En el grupo de 36 a 50 años se halló el mejor porcentaje de supervivencia a 5 años: 93,79% (n=177). El peor pronóstico correspondió al grupo de mujeres mayores de 80 años con un 70% (n=10) (p=0,019). (Gráfico 9).

**Gráfico 9: Supervivencia relativa a 5 años por edad**



Entre los años 1998 y 2007 se diagnosticaron 398 casos. 302 mujeres se encontraban vivas al finalizar el período de observación de 10 años y 81 fallecieron, 46 por cáncer de mama. Se desconoce situación para 15 de estas pacientes

La supervivencia global y relativa, general y analizada por Estadio, se presenta en la Tabla 5. El Estadio muestra un impacto significativo en la supervivencia relativa y global (p=0,0001) empeorando el pronóstico a mayor Estadio.

<b>Tabla 5: Supervivencia de pacientes con 10 años de observación</b>					
<b>GLOBAL</b>		<b>GLOBAL POR ESTADIO</b>			
<b>n=382</b>		<b>ESTADIO I</b>	<b>ESTADIO II</b>	<b>ESTADIO III</b>	<b>ESTADIO IV</b>
<b>1 año</b>	99,70%	100%	100,00%	98,80%	100%
<b>3 años</b>	95,80%	97,73%	98,35%	92,86%	88,24%
<b>5 años</b>	91,90%	95,45%	93,96%	86,90%	88,24%
<b>10 años</b>	78,80%	90,91%	83,52%	64,29%	58,82%
<b>RELATIVA</b>		<b>RELATIVA POR ESTADIO</b>			
<b>n=315</b>		<b>ESTADIO I</b>	<b>ESTADIO II</b>	<b>ESTADIO III</b>	<b>ESTADIO IV</b>
<b>1 año</b>	99,70%	100%	100,00%	98,60%	100,00%
<b>3 años</b>	92,60%	100,00%	98,60%	92,96%	87,50%
<b>5 años</b>	92,70%	97,06%	96,00%	85,92%	87,50%
<b>10 años</b>	84,10%	94,12%	89,33%	70,42%	62,50%

La supervivencia global ajustada por grupo de edad disminuyó con los años ( $p=0,001$ ). Para las pacientes menores de 35 años fue de 88,9% (2 muertes de 18 pacientes en total); para las de 36 a 50 fue de 84,8% (17 de 122); para las de 51 a 65 fue de 79,5% (31 de 151); para las de 66 a 80 fue de 73% (24 de 89) y de 41,7% para las mayores de 80 años (7 fallecidas de 12). Al relacionar la supervivencia relativa a 10 años con la edad al momento del diagnóstico, esta fue 88,9%, 85,8%, 83,2%, 84,4% y 62,5% para los grupos etarios antes mencionados sin significancia estadística ( $p=0,233$ ). Gráficos 10 y 11.

Gráfico 10: Supervivencia global a 10 años por edad

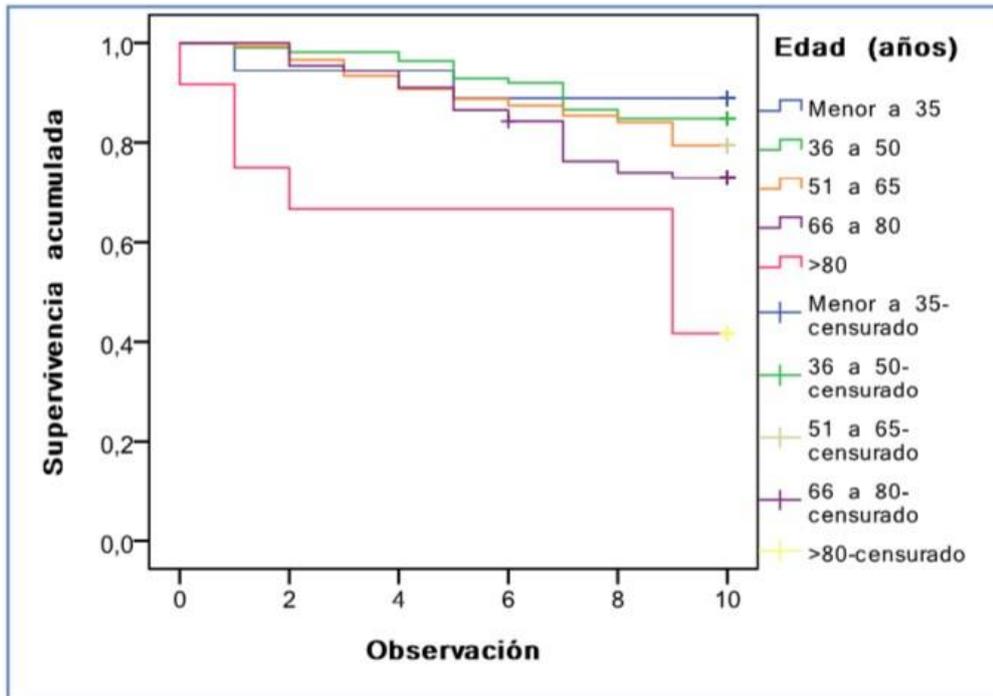
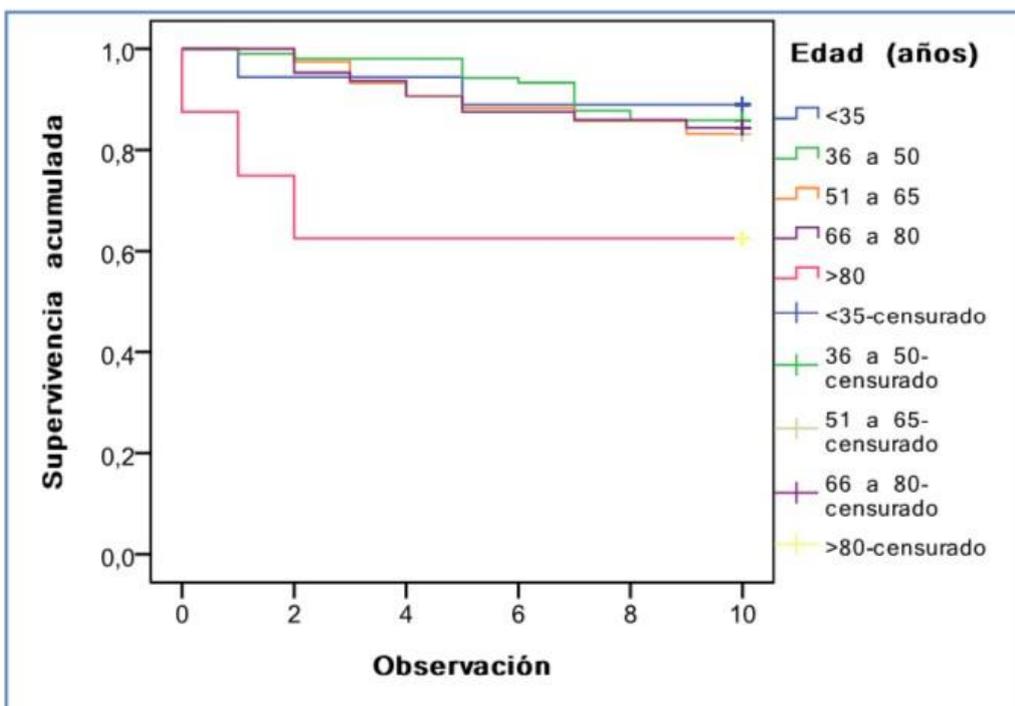


Gráfico 11: Supervivencia relativa a 10 años por edad



El análisis de la supervivencia Global a 10 años según el perfil inmunohistoquímico, para un total de 198 casos, demostró peor pronóstico para los subtipos Luminal B y Her ( $p < 0,0001$ ): de 36 pacientes Luminal B fallecieron 15 pacientes (58,3% de supervivencia) y de 5 tipo Her, 3 pacientes (40% de supervivencia). En aquellos Luminal A (109 mujeres) hubo 16 muertes (85,3% de supervivencia) resultando el de mejor pronóstico. De 48 Triple Negativo fallecieron 13 pacientes (72,9% de supervivencia) (Gráfico 12).

La supervivencia relativa a 10 años en relación al perfil inmunohistoquímico, para un total de 159 casos, arrojó resultados similares a los vistos para la supervivencia global ( $p = 0,014$ ). Los subtipos Her y Luminal B fueron los de peor pronóstico: de 27 Luminal B fallecieron 9 pacientes (66,7% de supervivencia) y de 5 tipo Her, 3 pacientes (50% de supervivencia). Para las 89 mujeres con subtipo Luminal A la frecuencia fueron 11 las muertes (87,6% de supervivencia) resultando en el de mejor pronóstico. De 39 Triple Negativo fallecieron 6 pacientes (84,6% de supervivencia) (Gráfico 13).

**Gráfico 12: Supervivencia global a 10 años por Perfil Inmunohistoquímico**

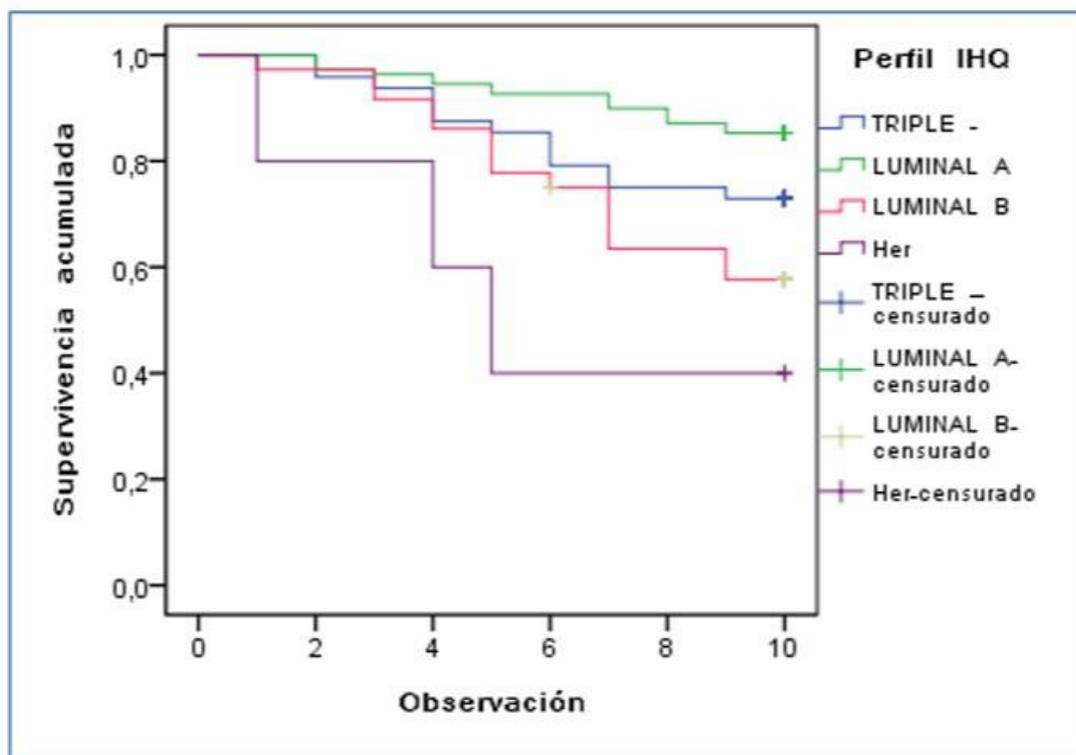
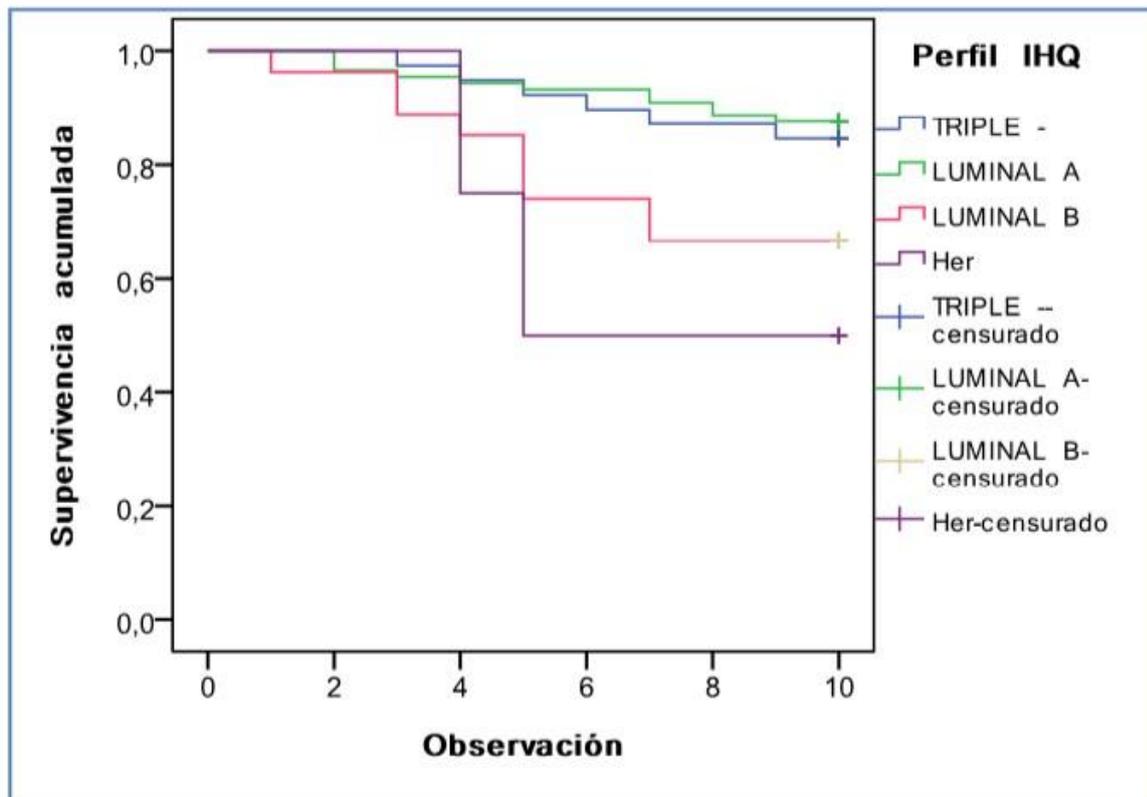


Gráfico 13: Supervivencia Relativa a 10 años por Perfil inmunohistoquímico



## Discusión

El Hospital JB Iturraspe es una entidad de referencia de la Provincia de Santa Fe para diagnóstico y tratamiento de cáncer de mama. De financiamiento estatal, cubre un área de influencia que corresponde al centro norte de Santa Fe y provincias aledañas que derivan pacientes con sospecha de cáncer de mama. Con el correr de los años la Unidad Funcional de Mama del Servicio de Ginecología del Hospital ha visto acrecentado significativamente el número de pacientes, posiblemente, debido a la pronta y completa respuesta otorgada.

El relevamiento de su población y la caracterización epidemiológica de la misma y de las particularidades de los tumores observados y tratados es de vital importancia para la producción e integración de la información. La recolección de datos de calidad de pacientes con cáncer y su análisis centralizado es el camino para la monitorización efectiva de las estrategias diagnósticas y terapéuticas llevadas adelante y su impacto en parámetros del comportamiento de la enfermedad de escala poblacional como la mortalidad.

Por otra parte, del estudio riguroso de las poblaciones surgen rasgos distintivos para las regiones comparadas entre sí que refuerzan la necesidad de producir de manera local y autóctona información relativa al carácter y evolución de la patología <sup>(10) (11) (12)</sup>. Variaciones en la presentación, morfología y características moleculares de algunos cánceres entre pacientes de diferentes grupos étnicos reflejan disparidades de orden genético, social y económico que pueden afectar en última instancia el comportamiento del tumor y su pronóstico.

Del análisis de nuestra población surge que el promedio de edad al momento del diagnóstico resultó inferior a la media registrada en informes internacionales de países industrializados, y

similares a otros reportes de países con características socioeconómicas afines. En Estados Unidos, entre 2010-2014, la media de la edad al momento del diagnóstico fue de 62.17<sup>(13)</sup>. En el Reino Unido más de la mitad de los casos de cáncer de mama se diagnostican después de los 65 años. En dos estudios realizados en México la evidencia mostró mayor similitud con nuestros hallazgos: 53.7 años y una mediana de edad de 51 años.<sup>(14) (15)</sup>

El estadio al momento del diagnóstico denota una tendencia alentadora hacia el diagnóstico en estadios tempranos comparada con países de características poblacionales similares, países con menores recursos y a informes de alcance nacional<sup>(3)</sup>. Para el Reino Unido la incidencia de Estadios tempranos al momento del diagnóstico es de 79-87% dependiendo del país. Sólo 6% a 7% son diagnosticados con metástasis<sup>(16)</sup>. Una realidad diametralmente opuesta a la de algunos países de América Latina donde de manera global predominan las etapas localmente avanzadas con 45.2% del total de los casos y las pacientes en Estadio IV pueden alcanzar el 9% del total<sup>(14)</sup>. En países con menores recursos que los de esta región los resultados empeoran: un estudio que analizó población Iraquí en comparación con el Reino Unido halló que el Estadio al momento del diagnóstico del I al IV para estas mujeres fue de 12%, 47.5%, 31.9% y 8.6% respectivamente<sup>(8)</sup>. La mayoría de nuestras pacientes (62,4%) fueron diagnosticadas en Estadios tempranos y sólo 5,5% (n=56) en Estadio IV.

La frecuencia de presentación de los diversos tipos histológicos se correspondió con la bibliografía internacional consultada.<sup>(18)</sup>

Los tratamientos realizados, en general, han respondido a los estándares nacionales e internacionales, implementando abordajes diferentes como por ejemplo el de las pacientes Her2/neu positivo y la realización de tratamiento quirúrgico conservador con ganglio centinela en las pacientes con estadios iniciales<sup>(17)</sup>. Las intervenciones quirúrgicas por Estadio fueron similares a las efectuadas en países desarrollados. El porcentaje de mastectomías efectuadas en las presentaciones tardías coincide con el informado en la actualidad por la American Cancer Society para su región<sup>(13)</sup>.

Las tasas de supervivencia relativa a 5 y 10 años fueron similares a las informadas para Estados Unidos y Reino Unido: 91% y 86,6% a 5 años y 86% y 78% a 10 años respectivamente<sup>(13)</sup>. En un estudio de 4,902 pacientes mexicanas con cáncer de mama se halló una supervivencia global a cinco años de 83.1%<sup>(14)</sup>. En cuanto a la supervivencia por Estadios, la Cancer Research UK reportó para el período de 2002-2006: 99% para el Estadio I, 90% para el Estadio II, 60% para el Estadio III y 15% para el Estadio IV<sup>(19)</sup>. Al analizar la supervivencia en relación con el perfil inmunohistoquímico esta se correlacionó directamente con los grupos reportados como de peor pronóstico en la literatura internacional<sup>(4)</sup>.

Nuestro estudio muestra una tendencia intermedia de incidencia, supervivencia global y relativa entre países de recursos económicos más bajos de la región y países desarrollados y una diferencia abismal con la realidad de la enfermedad en países de menores ingresos y que carecen de políticas públicas en materia de salud preventiva y asistencial<sup>(8)</sup>.

Debido a la cobertura gratuita y de calidad que el Estado Argentino brinda a su población, probablemente se pueda aspirar a optimizar cada vez más los indicadores de salud en relación a la patología, velando por una accesibilidad homogénea a los servicios en nuestro territorio y una financiación sostenida de parte del Estado.

Para 2010, la provincia de Santa Fe era una de las 9 provincias que se ubicaban por encima de la tasa de mortalidad Nacional por cáncer de mama, siendo esta, a su vez, la segunda más alta de América Latina. El desafío futuro es la reducción efectiva de este indicador, lo que

constituye uno de los objetivos generales del Subprograma Nacional de Detección Temprana de Cáncer de Mama creado en el marco del Programa Nacional de Control de Cáncer. <sup>(20)</sup>

## Conclusiones

La muerte por cáncer de mama fue más frecuente en las pacientes diagnosticadas a menor edad. Si bien la tasa de supervivencia indica que el peor pronóstico corresponde a las mujeres mayores de 80 años la muerte específicamente causada por cáncer de mama disminuye con la edad al momento del diagnóstico. Las pacientes mayores tienden a fallecer por causas diferentes.

El estadio y el perfil inmunohistoquímico afectaron significativamente la supervivencia siendo el Her2/neu positivo el de mayor impacto negativo en la supervivencia a pesar de los avances en tratamientos y terapias dirigidas.

La supervivencia de las pacientes atendidas por la Unidad de Mama del Servicio de Ginecología del Hospital J.B Iturraspe muestra una tendencia similar a la de los países desarrollados a pesar de que el Estadio al momento del diagnóstico suele ser similar al de países con menos recursos.

## Bibliografía

1. *Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods.* Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F et al. 2019, International Journal of Cancer, pp. 144(8):1941-1953.
2. *Cancer Incidence in Five Continents: Inclusion criteria, highlights from Volume X and the global status of cancer registration.* Forman D, Bray F, Brewster D et al. 2014, International Journal of Cancer, pp. 2060–2071.
3. **Macías G, Barletta P, Breit D, Limardo L, Abriata G et al.** *RITA-Registro Institucional de Tumores de Argentina. Presentación, avances y resultados : periodo 2012-2015.* Ciudad Autónoma de Buenos Aires : Instituto Nacional del Cáncer, 2017.
4. **Programa Argentino de Consensos de Enfermedades Oncológicas; Programa Nacional de Consensos Inter-Sociedades.** Consenso nacional intersociedades sobre factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama temprano. *Academia Nacional de Medicina.* [Online] Julio 2016. [Cited: Julio 24, 2019.]  
<http://www.acamedbai.org.ar/pdf/consensosIEO/Consenso%20Factores%20Pron%C3%B3sticos%20Mama%20final%20para%20impresion%20%2023JUN2016.pdf>.
5. *Cáncer de mama en mujeres menores de 35 años.* Arra MI, Casimo C, Prieto C et al. 2017, Revista Argentina de Mastología, pp. 132:92-104.
6. *Effects of young age at presentation on survival in breast cancer.* El Saghir N, Seoud M, Khalill M, Charafeddine M, Salem Z, Geara F, Shamseddine A, et al. 2006, BMC Cancer, p. 6:194.
7. *Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases.* Carter CL, Allen C, Henson DE. 1989, Cancer, pp. 63(1):181-187.

8. *Comparative Study on the Clinicopathological Profiles of Breast Cancer Among Iraqi and British Patients.* **Alwan N, Kerr D, Al-Okati D, Pezella F, Tawfeeq FN et al.** 2018, The Open Public Health Journal, pp. 11:177-191.
  9. *Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer.* **Giuliano AE, Edge SB, Hortobagyi GN et al.** 2018, Annals of Surgical Oncology, pp. 1783–1785.
  10. *Breast cancer in ethnic minority groups in developed nations: Case studies of the United Kingdom and Australia.* **Brennan M.** 2017, Maturitas, pp. 99: 16-9.
  11. *Comparative analysis of clinicopathologic features, treatment, and survival of Asian women with a breast cancer diagnosis residing in the United States.* **Yi M, Liu P, Li X, et al.** 2012, Cancer, pp. 118(17): 4117-25.
  12. *Comparison of Receptor-Defined Breast Cancer Subtypes between German and Sudanese Women: A Facility- Based Cohort Study.* **Sengal AT, Mukhtar NS, Vetter M, et al.** 2017, J Glob Oncol , pp. 1-12.
  13. **American Cancer Society.** *Breast Cancer Facts & Figures 2017-2018.* Atlanta : American Cancer Society Inc., 2017.
  14. *Supervivencia de pacientes con cáncer de mama. Análisis por factores pronóstico, clínicos y patológicos.* **Maffuz-Aziz A, Labastida-Almendaro S, Sherwell-Cabello S, RuvalcabaLimón E, Domínguez-Reyes CA, Tenorio-Torres JA, Rodríguez-Cuevas S et al.** 2016, Ginecol Obstet Mex, pp. 84(8):498-506.
  15. *Breast carcinoma presents a decade earlier in Mexican.* **Rodríguez-Cuevas S, Macías CG, Franceschi D, Labastida S.** 2001, Cancer, pp. 91:863-868.
  16. **National Cancer Registration and Analysis Service.** *Stage breakdown by CCG 2017.* London : NCIN, 2017.
  17. **NCCN National Comprehensive Cancer Network.** Clinical Practice Guidelines in Oncology. [Online] 2019. [Cited: Julio 25, 2019.] [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx).
  18. **Lakhani S, Ellis I, Schnitt S, et al.** *WHO Classification of Tumours of the Breast .* Lyon : IARC, 2012.
  19. **Cancer Research UK.** [Online] [Cited: Julio 25, 2019.] <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/breast-cancer/survival>.
  20. **Viniegra M, Paolino M, Arrossi S.** *Cáncer de mama en Argentina: organización, cobertura y calidad.* Buenos Aires : REPRESENTACIÓN OPS/OMS ARGENTINA, 2010.
1. Estudiante de medicina - Facultad de Ciencias Médicas – Universidad Nacional del Litoral.
  2. Prof. Titular de Tocoginecología - Facultad de Ciencias Médicas – Universidad Nacional del Litoral. Jefe del Servicio de Ginecología- Htal. J. B. Iturraspe.
  3. Bioingeniero. Coordinador de la Unidad de Bioestadística Facultad de Ciencias Médicas – Universidad Nacional del Litoral.
  4. Ginecólogo. Unidad Funcional de Mama Servicio de Ginecología Hospital J B Iturraspe.
  5. Ginecólogo. Unidad Funcional de Mama Servicio de Ginecología Hospital J B Iturraspe.
  6. Ginecólogo. Unidad Funcional de Mama Servicio de Ginecología Hospital J B Iturraspe. 123456Santa Fe, Santa Fe, Argentina

# Diseño y Validación de un Instrumento de Medición del Deterioro de Calidad de Vida Después de los 40 (Dcvd40)

Design and Validation of a Life Quality Deterioration Measurement Instrument After 40 (Dcvd40)

**Autores**

Nelly Esther Capua<sup>1</sup>, Adriana Elías<sup>2</sup>, Olga Graiff<sup>3</sup>

## Resumen

**Introducción:** La evaluación del deterioro de calidad de vida (DCV) considera la percepción de la mujer sobre estado de salud.

**Objetivos:** Diseñar y validar Score DCV después de los 40 (DCVD40).

**Población Accesible:** 91 voluntarias  $\geq 40$  años asistidas en Unidad de Climaterio del Instituto de Maternidad "Nuestra Señora de las Mercedes", Tucumán; Argentina. **Muestra:** 36 mujeres con seguimiento anual (2014-2016).

**Criterios de Inclusión:**  $\geq 40$  años y cumplir seguimiento.

**Tipo de Estudio:** Diseño y Validación de Instrumento de Medición.

**Material y Método:** 1. Análisis de bibliografía e impacto en morbilidad de las variables seleccionadas, 2. Validación de constructo teórico, 3. Análisis de percentiles (P) MRS para obtener P DCVD40.

**Resultados:** 5 Dimensiones, 16 Variables:

**Biológica:** Edad, Edad de Menopausia, Índice de Masa Corporal (IMC), Circunferencia de Cintura (CC), STRAW;

**Psicológica:** Autoestima;

**Autocuidado;**

**Patologías:** Hipertensión Arterial, Dislipemia, Insulinorresistencia, Diabetes, Hipotiroidismo, Lupus, Osteoporosis/Otras;

**Terapia Hormonal.** MRS: Percentil (P) P<sub>1</sub>= Sin Deterioro, P<sub>25</sub>= Deterioro Leve, P<sub>75</sub>= Deterioro Moderado, P<sub>99</sub>= Deterioro severo, >P<sub>99</sub>= Deterioro Muy Severo; Puntuación DCVD40: Sin Deterioro (0-20=P<sub>1</sub>), Leve (21-40=P<sub>25</sub>), Moderado (41-60=P<sub>75</sub>), Severo (61-79=P<sub>99</sub>); Variable: 0=Ningún Riesgo; 1= Riesgo Leve; 5= Riesgo Alto. DCV  $\geq 5$  puntos; Muy Severo (80=>P<sub>99</sub>). Concordancia (38%); Discordancia (62%): Percepción Disminuida (30%), Aumentada (32%); Validación: Alpha de Cronbach >0,64 (aceptable), Bartlett 5%. Mayor contribución: CC, Straw, Patologías, IMC, Edad de Menopausia, Edad.

**Interpretación y Aplicación.** Puntuación sin modificar o aumento, revisar plan de apoyo brindado.

**Conclusión:** Instrumento Multidimensional de relevancia sanitaria, válido y confiable para evaluar el DCV después de los 40 en nuestro medio sociocultural.

**Palabra clave:** Score, Deterioro, Calidad de Vida, DCVD40

## SUMMARY

**Introduction:** The evaluation of the deterioration of quality of life (DCV) considers the perception of women about health status.

**Objectives:** Design and validate DCV Score after 40 (DCVD40). Accessible Population: 91 volunteers  $\geq$  40 years assisted in the Climaterial Unit of the Maternity Institute "Nuestra Señora de las Mercedes", Tucumán; Argentina.

**Sample:** 36 women with annual follow-up (2014-2016).

**Inclusion Criteria:**  $\geq$ 40 years and follow up.

**Type of Study:** Design and Validation of Measurement Instrument. Material and

**Method:** 1. Analysis of bibliography and morbidity and mortality impact of the selected variables, 2. Validation of theoretical construct, 3. Percentile analysis (P) MRS to obtain P DCVD4.

**Results:** 5 Dimensions, 16 Variables:

**Biological:** Age, Menopause Age, Body Mass Index (BMI), Waist Circumference (CC), STRAW;

**Psychological:** Self-esteem;

**Self-care; Pathologies:** Arterial Hypertension, Dyslipidemia, Insulin Resistance, Diabetes, Hypothyroidism, Lupus, Osteoporosis / Others;

**Hormone therapy.** MRS: Percentile (P) P1 = No Deterioration, P25 = Slight Deterioration, P75 = Moderate Deterioration, P99 = Severe Deterioration, > P99. = Very Severe Deterioration; DCVD40 Score: No Deterioration (0-20 = P1), Slight (21-40 = P25), Moderate (41-60 = P75), Severe (61-79 = P99); Variable: 0 = No Risk; 1 = Slight Risk; 5 = High Risk. DCV  $\geq$ 5 points; Very Severe (80 => P99). Concordance (38%); Discordance (62%): Decreased Perception (30%), Increased (32%). Validation: Cronbach's alpha > 0.64 (acceptable), Bartlett 5%.

**Major contribution:** CC, Straw, Pathologies, BMI, Menopause Age, Age.

**Interpretation and Application:** Score without modification or increase, review support plan provided.

**Conclusion:** Multidimensional instrument of sanitary relevance, valid and reliable to evaluate the DCV after 40 in our sociocultural environment.

# INTRODUCCIÓN

En la mujer las etapas de transición y postmenopausia representan la declinación paulatina y el cese de la función ovárica. En este lapso de tiempo muchas mujeres experimentan síntomas que deterioran la calidad de vida (CV) y presentan incremento de los factores de riesgo de enfermedades crónicas. Entonces es pertinente la medición de la CV para adoptar una conducta terapéutica consensuada en la mujer<sup>1</sup> Este proceso es dificultoso porque participan muchos factores y existen numerosos y diferentes instrumentos, algunos de ellos evalúan la salud en general y sólo unos pocos incluyen síntomas relacionados con la menopausia.<sup>2</sup>

La evaluación de la CV se debe centrar en la percepción de la paciente sobre su estado de salud, siendo ella partícipe activa en este proceso. Los instrumentos para medir la CV relacionada con la salud (CVRS) se pueden clasificar en instrumentos genéricos que son aquellos que miden múltiples áreas o dominios, tales como el funcionamiento físico, social y mental, y que son aplicables a todos los individuos, independientemente de la patología que les afecte; y en instrumentos específicos, que son los que miden el funcionamiento del paciente en una o varias áreas y se caracterizan por prestar especial atención a aquellos síntomas o problemas propios de una enfermedad concreta y a aquellas áreas que se consideran más afectadas.<sup>3</sup> El fundamento del estudio fue disponer de una herramienta complementaria, válida y confiable para la medición del DCV relacionado a la Salud del Climaterio.

## Envejecimiento Demográfico

En América Latina y el Caribe la transición demográfica reciente y rápida se caracterizó porque en 1950 solo el 5,4 por ciento de la población tenía 60 años y más, en el 2002 se estimó un 8 por ciento, mientras que para el 2025 se estima un 12,8 por ciento de la población de este grupo y para el 2050 el 22 por ciento.<sup>4</sup>

Argentina cerró el año 2014 con una población de 42.980.026 personas, lo que supone un incremento de 777.026 habitantes respecto al año 2013. En el año 2014, la población femenina fue mayoritaria con 21.951.299 mujeres, lo que supone el 51.07% del total, frente a los 21.028.727 hombres que son el 48.93%<sup>5</sup> En el año 2016 la población actual se incrementó a 43.914.830. Se observa un total de 21.482.179 mujeres (51.1%) y 21.482.179 varones (48.9%).<sup>16</sup> Esta cifra aumentó rápidamente y se estima que se ubicará alrededor de un total de 1.200 millones de mujeres postmenopáusicas en el año 2.030.<sup>5</sup>

## Calidad de Vida relacionada a la Salud

Según el preámbulo de la constitución de la OMS adoptada por la Conferencia Sanitaria Internacional de 1946, el concepto de calidad de vida relacionada a la salud (CVRS), hace referencia a la percepción del individuo de su posición en la vida, en el contexto de la cultura y sistema de valores en los que vive y en relación con sus objetivos, expectativas, estándares y preocupaciones.<sup>6,7</sup>

La CVRS constituye entonces un indicador para la valoración del impacto y de las consecuencias de las enfermedades sobre la percepción de salud de cada individuo, así como de los desenlaces de las intervenciones médicas en el proceso salud-enfermedad. Este indicador pretende evaluar aspectos de la enfermedad en relación con la vida diaria del paciente que la padece, considerando el modo como se ve afectada de forma holística e integral, abarcando entonces las dimensiones física, psicológica, social y funcional.<sup>7</sup>

Por otro lado, a diferencia de la mayoría de indicadores, la CVRS toma en cuenta la perspectiva del individuo, la cual es indispensable en la práctica clínica diaria y en la toma de decisiones médicas.<sup>8</sup>

## Calidad de Vida

La CV en la Mujer climatérica es un *constructo bio-sico-socio-cultural* de modo que, cada una de estas dimensiones puede ser afectada a corto, mediano y largo plazo.<sup>9</sup> Una correcta actuación sanitaria en el climaterio permitirá enriquecer la perspectiva biomédica con la psicosocial en un modelo holístico que permita comprender con mayor amplitud el proceso por el cual transitan nuestras mujeres en esta etapa de la vida.

## Enfermedad Cardiovascular y Climaterio

En las investigaciones analizadas, se documentó la existencia de cambios significativos dentro de los primeros 6 meses de menopausia, con un aumento del 6% en el colesterol total, 11% en los niveles de triglicéridos y 10% en LDL colesterol; mientras que la HDL colesterol descende gradualmente en 48 meses<sup>10</sup>. La prevalencia de hipertensión aumenta con la edad, por ejemplo, en las mujeres de 55 a 64 años es del 53%, y en mayores de 65 años del 67,5%. Algunos estudios sostienen que la menopausia no presenta en sí misma un rol pronosticador de riesgo de la hipertensión y otros sostienen que la relación entre menopausia e hipertensión es evidente.<sup>11</sup>

## Factores de Riesgo Cardiovascular

**1. Hipertensión Arterial:** En nuestro país se realizó un estudio descriptivo y transversal en el que participaron 135 adultos de 60 a 79 años, 45 de la Región Este (RE) y 90 de la Región Oeste (RO) de la provincia de Catamarca; con un promedio de edad de 69,9 años. De las 135 personas evaluadas el 72,6 % presentó HTA, con PAS media de 159,74 mmHg. En la RE el 68,9% de la población en estudio presentó HTA y en la RO el 43,3%. Lo que demuestra diferencias significativas entre ambos grupos con ( $p < 0,020$ ). Se corroboró que la prevalencia de HTA es alta para este grupo de edad, coincidente con otros estudios realizados en comunidades rurales nuestro país. La diferencia significativa entre ambas regiones debe ser explicada considerando, factores dietarios, de hábitos y ambientales.<sup>12</sup> Otro de los estudios de nuestro país realizado en la provincia de Córdoba, mostró los siguientes resultados: prevalencia de HTA del 28,8%, en hombres 34,2% y en mujeres 25,7%. El 72% de los hipertensos tenía diagnóstico previo de la enfermedad y de ellos el 40% estaba tratado y controlado. Entre los normotensos el 60,7% tuvo cifras clasificadas como normal y 39,3% como limítrofe alto. Con respecto a otros factores de riesgo cardiovasculares se encontraron: tabaquismo 40 %, sedentarismo 82% y obesidad central 42,9%. Se encontró asociación estadísticamente significativa entre HTA y antecedentes familiares, obesidad central, consumo de sal normal, nivel instructivo bajo y ausencia de hábito de fumar.<sup>13</sup>

Sergio Branes Glavic encontró al analizar la edad de la última menstruación de la vida de las mujeres estudiadas, que esta variable adoptó una distribución normal, con una dispersión entre 45 y 57 años.<sup>13</sup> Concerniente a esta afirmación, varios estudios refieren que la edad de la menopausia presenta una disminución en su aparición de alrededor de siete años cuando la mujer presenta un aumento del peso corporal del 5%; asimismo, el aumento del colesterol total en 20 mg/dl acorta la fecha prevista de la menopausia en dos años y la disminución en 20 mg/dl la retrasa. También la bibliografía informa que la hipertensión sistólica adelantaría la fecha de la menopausia y al contrario, tener la presión 10 mmHg más baja la retardaría levemente; lo mismo sucede con la presión diastólica. Por lo tanto, frente a una paciente que

presente elementos del síndrome metabólico se debe considerar la posibilidad de que su menopausia se presente a una edad más temprana de la que se había previsto.<sup>14</sup>

## 2. Obesidad y Climaterio

Para la Organización Mundial de la Salud (OMS), el 60% de los argentinos tiene sobrepeso y la prevalencia de obesidad pasó del 14,6% registrado en 2005, al 18% en 2009 y el 20,8% en 2013, lo que implica un aumento del 42,5%.<sup>15,16</sup> En ese año, se realizó el estudio "Tercera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo de Enfermedades No Transmisibles"<sup>17,18</sup> en el que participaron el Ministerio de Salud, el Instituto Nacional de Estadística y Censos y las Direcciones Provinciales de Estadística. El objetivo en esta tercera encuesta fue: 1) proporcionar información válida, confiable y oportuna sobre factores de riesgo, proceso de atención y prevalencia de las principales ENT en mayores de 18 años de Argentina, 2) monitorizar la evolución de los principales factores de riesgo de las ENT, y 3) evaluar el impacto de políticas de prevención y control realizadas a nivel nacional y provincial. El estudio mostró que el 37.1% de la población presentaba sobrepeso y el 20.8% obesidad. Esto evidencia que el 57.9% de la población argentina presentaba exceso de peso. Es decir, 6 de cada 10 personas registraron exceso de peso y 2 de cada 10 presentaron obesidad.<sup>17,18</sup>

Los estudios de Latinoamérica analizados sostienen que los criterios de IDF sobreestiman enormemente la prevalencia por lo que ambos criterios definitivamente no serían apropiados para nuestra realidad latinoamericana. Un estudio cubano en 116 personas, con la misma intención de buscar un punto de corte apropiado de perímetro de cintura (PC), encontró como valores, 93 cm en el hombre y 89,5 cm en la mujer<sup>19</sup> y otro más reciente en el mismo país encuentra 97 cm en varón y 85 cm en mujer.<sup>20</sup> Blumel y otros investigadores realizaron un estudio en 3965 mujeres posmenopáusicas, entre 45 y 64 años de edad, en 12 centros ginecológicos de 12 ciudades grandes en Latinoamérica, encontrando que el punto de corte es de 88 cm de PC para el diagnóstico de SM.<sup>21-23</sup>

El Grupo Latinoamericano para el estudio del SM (GLESMO) que a su vez es grupo de trabajo de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) determinó utilizando curvas ROC el punto de corte de 94 cm para los hombres y 88 cm para las mujeres (se obtuvo cercano a 90 cm pero por consenso se acordó 88 cm).<sup>24</sup> Los resultados latinoamericanos de punto de corte de PC, sugieren emplear los valores de la ALAD y dejar de lado los de ATP III e IDF por considerar que no se ajustan a nuestra realidad.<sup>24</sup>

**3. Dislipidemia:** En términos de riesgo cardiovascular la ERA es considerada como un equivalente de enfermedad coronaria. Por lo tanto, los valores de LDL se deben mantener < 100 mg/dl. Estudios recientes sugieren que alcanzar valores de LDL < 70 mg/dl producen un beneficio significativo adicional. Es un hecho confirmado la aparición de dislipidemias en pacientes obesos, especialmente de triglicéridos (TG), atribuida en parte a un déficit en el metabolismo de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) por una reducción en la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL) junto con un aumento en la síntesis hepática de estas lipoproteínas. Tanto las VLDL como las LDL se encuentran enriquecidas con apoproteína B, lo que las hace ser más aterogénicas. Las HDL descienden por una disminución en la actividad de la LPL y un aumento de la lipasa hepática (LPH) que se comporta como un aumento del catabolismo.<sup>25</sup> Se observa cómo la reducción del riesgo de la enfermedad coronaria es del 50% aproximadamente con el uso de la suplenencia de estrógenos. La reducción de las LDL y el aumento de las HDL son responsables del 25-50% de este efecto benéfico. El resto se debe a cambios en los factores de coagulación, cambios en el metabolismo de los carbohidratos, aumento en la producción local de prostaciclina y óxido nítrico, efectos vasodilatadores sobre la pared de los vasos coronarios, y acción bloqueadora de los canales de calcio con una moderada acción antihipertensiva<sup>26</sup>.

**4-. Diabetes mellitus:** Un control estricto de la glicemia (hemoglobina A1c < 7%), se asocia con una reducción de las complicaciones microvasculares y macrovasculares, tanto en la diabetes tipo 1 como en la tipo 2. Para este propósito se recomienda seguir las “pautas para la práctica clínica en el control de la diabetes” publicadas por la Asociación Americana de la Diabetes.<sup>27</sup>

## **5. Terapia Hormonal y Calidad de vida**

La mujer y el médico tratante se enfrentan con varias decisiones importantes como, si se debe empezar o no la terapia de remplazo hormonal (TRH), siendo cada vez más frecuentes los estudios que incorporan las escalas de la calidad de vida como instrumento para valorar la acción de una intervención farmacológica.<sup>28,29</sup>

Son inconsistentes los resultados de varias investigaciones que han medido el efecto del reemplazo hormonal en la calidad de vida, particularmente cuando fueron prescritos específicamente para prevenir enfermedad más que para aliviar síntomas. También se ha reportado que el reemplazo hormonal tiene impacto sobre la depresión, el funcionamiento sexual y cognitivo; sin embargo, los hallazgos son inconsistentes dependiendo del estudio, población e instrumentos utilizados.<sup>28</sup> Numerosos estudios han sido dirigidos a analizar el riesgo/beneficio de la TRH; con base al análisis de estos, en el 2015 se estableció la guía NICE de métodos, evidencias y recomendaciones para la menopausia del National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (NCC-WCH) y National Institute for Health and Care Excellence (NICE).<sup>29</sup>

Sin embargo, aún no se cuenta con la evidencia suficiente para soportar totalmente el uso o no de la TRH, por lo cual la decisión de iniciar y discontinuar el tratamiento, en última instancia, recae sobre el clínico y el paciente; la decisión de cada mujer de recibir terapia de reemplazo hormonal u otros tratamientos alternativos en la menopausia natural debe ser respetada, siempre y cuando sea el médico tratante quien oriente y acompañe de forma responsable y estrecha la toma de decisiones en pro del mejoramiento de la calidad de vida de estas pacientes.<sup>30</sup> Así pues, la TRH no constituye un tratamiento mandatorio ni obligado en la menopausia; su objetivo primordial es mejorar las condiciones clínicas de las pacientes, además de contribuir en la percepción de la paciente sobre su estado de salud.<sup>30</sup>

### **Instrumentos de Medición de Calidad de Vida en el Climaterio**

Se han descrito múltiples instrumentos diseñados para evaluar la CVRS, con el propósito de realizar una distinción entre los afectados, predecir el pronóstico de un procedimiento o intervención, así como evaluar longitudinalmente los cambios y evolución a través del tiempo de una patología en grupos poblacionales específicos.<sup>31</sup> Estos instrumentos sobre calidad de vida complementan de forma indispensable la evaluación clínica, analítica o sintomática de los pacientes, considerando acertadamente la visión del propio paciente sobre su percepción de la salud.<sup>32,33</sup> Los instrumentos de medición se convierten en la herramienta concreta y operativa que facilitará al investigador la recolección de los datos, producto de una relación interdependiente entre paradigma, epistemología, teorías y metodologías; sin la definición, claridad, posicionamiento e interrelación de éstas no debería diseñarse un instrumento.<sup>34</sup>

Algunos de estos instrumentos son: La escala de Greene, The Women's Health Questionnaire (WHQ), Menopause Symptom List, Utian Menopause Quality of Life Scale (UMQLS), The Blatt-Kupperman menopausal index, Menopause Rating Scale (MRS), The Menopausal Specific Quality of Life (MEQOL), el Cuestionario MENCAV, la Escala Cervantes, entre otros. Desafortunadamente, se han encontrado deficiencias en algunos de estos índices; se combina menopausia quirúrgica con la natural y no se cumple con los estándares aceptados

de psicometría. Desde 1994 las Sociedades de Menopausia Alemana, Suiza y de Austria revisaron los síntomas asociados con la menopausia y diseñaron la Menopause Rating Scale (MRS)<sup>35</sup> la cual consiste en un cuestionario estandarizado de autoevaluación conformado por 11 ítems que miden síntomas somáticos, urogenitales y psicológicos. Este instrumento permite evaluar el impacto de cualquier intervención médica con relación a diferentes aspectos de la CVRS; contiene cinco opciones de respuesta que representan cinco grados de severidad: asintomático (0 puntos), leve (1 punto), moderado (2 puntos), severo (3 puntos) e intenso (4 puntos). De esta forma, el puntaje total oscila entre 0 (asintomática) y 44 (grado máximo de disturbio por síntomas menopáusicos).<sup>36, 37</sup>

En la actualidad, esta escala se encuentra disponible en 25 idiomas y ha sido validada en diferentes países, lo cual ha permitido establecer valores estándares para diferentes poblaciones.<sup>38</sup>

### **1. Escala de Cervantes**

En el año 2004 se publicó un instrumento diseñado y validado por la Asociación Española para el estudio de CV en la menopausia, este recoge todos los dominios de la calidad de vida (físico, psicológico y sexual) y aporta al personal de salud una mejor apreciación de los problemas de la mujer; consta de 31 ítems y está constituido por cuatro subescalas: menopausia y salud; dominio psíquico; dominio de sexualidad y relación de pareja. Tiene como complemento una Escala de la Personalidad que consta de 20 ítems y mide tres dominios: el de introversión; el de inestabilidad emocional y el de sinceridad<sup>39, 40</sup>

La Escala Cervantes es el primer cuestionario adaptado a la realidad sociocultural y geográfica de la mujer española, en el que se correlaciona calidad de vida y medidas antropométricas. Así, se demuestra por ejemplo que las mujeres con sobrepeso y con características fenotípicas pícnicas, es decir, obesas y de baja estatura, tienen una calidad de vida peor que las mujeres con características normales.<sup>41</sup>

### **2. Índice de Blatt-Kupperman**

Ha sido el referente tradicional para evaluar el impacto de la terapia hormonal sobre la sintomatología climatérica. En cada síntoma tiene asignado una constante que se multiplica por el valor otorgado a la intensidad de la sintomatología; dicha intensidad se valora en: severa (> 35), moderada (20-35) y leve (< 20). Sin embargo, esta escala no refleja necesariamente cómo las mujeres perciben sus síntomas o responden al tratamiento y ha sido criticado recientemente en la literatura médica.<sup>41</sup>

El **Women Health Questionnaire** (WHQ)<sup>42</sup> es un cuestionario desarrollado en Inglaterra en 1992, consta de 36 ítems reunidos en 9 subescalas que describen: síntomas somáticos (7 ítems), humor depresivo (7 ítems), dificultades en memoria/concentración (3 ítems), ansiedad/miedos (4 ítems), comportamiento sexual (3 ítems), síntomas vasomotores (2 ítems), trastornos del sueño (3 ítems), trastornos menstruales (4 ítems) y atracción (2 ítems). A la intensidad de la sintomatología se le otorga un valor de 1 a 4 según la severidad de la misma, cuanto más alto es el puntaje, más pronunciado es el estrés y la disfunción. Este cuestionario es ampliamente aplicado en área de la menopausia, validado y utilizado para evaluar los cambios inducidos por diferentes tratamientos.<sup>42, 43</sup>

### **3. Menopause Quality of Life (MENQOL)**

Es un instrumento especialmente diseñado para evaluar la calidad de vida en el climaterio, desde la perspectiva propia de las mujeres. Este cuestionario específico de calidad de vida para la menopausia ha demostrado poseer todas las cualidades psicométricas necesarias:

fiabilidad, validez y sensibilidad.<sup>44</sup> Se identifican 29 síntomas agrupados en cuatro dominios: vasomotor, psicosocial, físico y sexual. Se explora la intensidad del síntoma; percibido colocando una puntuación entre cero cuando no le molesta nada; y 6, si es que le molesta mucho. Para el cálculo del puntaje se da: Si la respuesta es No, se asigna un puntaje de 1; si la respuesta es Sí y 0, se asigna 2; si es Sí y 1 asigna 3 y así sucesivamente hasta Sí y 6, se le asigna 8. Se saca el puntaje promedio de cada área. No existe un puntaje global, sino que cada área en particular. Éste es un instrumento especialmente concebido para valorar calidad de vida en el climaterio, desde la perspectiva propia de las mujeres

#### **4. Escala climatérica de Greene**

Es un instrumento que ha intentado construirse a partir de la medición de síntomas climatéricos basada en principios científicos objetivos. Uno de los avances importantes en la evaluación del climaterio es esta escala que fue desarrollada de acuerdo a la metodología de análisis factorial, donde esencialmente se analiza largas series de síntomas, a fin de establecer qué relaciones existen entre ellos, y así poder formar grupos o dominios. De esta forma se consigue agrupar síntomas.<sup>45</sup>

Además, la técnica permite establecer un coeficiente de correlación entre síntoma y dominio, de modo que, según la magnitud de ese coeficiente, se puede medir la fortaleza de la asociación entre ambos. Los 21 síntomas climatéricos seleccionados contiene 3 puntuaciones cada una, que la paciente refiere percibir según la intensidad de la molestia desde 0: ninguna molestia; 1: que indica poca molestia; 2: una molestia regular; y 3: le molesta mucho. Todos ellos caen en 4 dominios o grupos independientes: vasomotor, psicológico, somático y sexual.<sup>34, 45</sup>

#### **5. Menopause Rating Scale (MRS)**

Es una escala bien definida de autoevaluación de los síntomas menopáusicos, consta de 11 ítems, que permitirá de una manera práctica y relativamente rápida evaluar el impacto de cualquier intervención médica en relación a diferentes aspectos de la calidad de vida<sup>34, 46</sup>

La MRS es un cuestionario estandarizado de autoevaluación integrado por 11 ítems, que fue confeccionado en 1994 por un grupo de expertos de las Sociedades de Menopausia Alemana, Suiza y Austríaca. Esta escala fue revisada y validada en 1996 en base a un estudio realizado con una muestra representativa randomizada con 683 mujeres alemanas de 45 a 60 años de edad que completaron la escala MRS<sup>34</sup> Un seguimiento luego de 18 meses con la misma población de mujeres revalidó nuevamente la escala variando la puntuación original. Las mujeres respondedoras de MRS modificada deben elegir entre 5 grados de severidad: asintomáticas (0 puntos), leve (1 punto), moderado (2 puntos), severo (3 puntos) e intenso (4 puntos); a cada uno de los 11 síntomas se le asigna un puntaje, obteniendo un score total de MRS que oscila entre 0 (asintomática) y 44 (grado máximo de disturbio por síntomas menopáusicos). La utilización en los últimos años de la Menopause Rating Scale (MRS), un instrumento específico para evaluar la sintomatología climatérica, por muchos investigadores y en diversos lugares del mundo ha sido un avance importante que nos permite objetivar y comparar los efectos clínicos del climaterio en diversas poblaciones.<sup>34</sup>

#### **Utian Quality of Life Score (UQOL)**

Es un cuestionario de CV en la mujer perimenopáusica que está fuertemente basado en la percepción de la sensación de bienestar. Consiste en un instrumento de 23 ítems agrupados en 4 dominios, validado con las escalas genéricas de calidad de vida en una muestra de mujeres perimenopáusicas de diferentes ámbitos geográficos.<sup>48</sup> Los diseñadores de la UQOL

estudiaron 597 mujeres (edad media de 52,9 años) de 11 comunidades norteamericana. La UQOL demostró propiedades psicométricas adecuadas en los 4 dominios, denominadas ocupacional, salud, emocional y sexual. Esta escala resulta una herramienta útil en la valoración de la calidad de vida de la mujer menopáusica para la investigación clínica y la práctica médica.<sup>34</sup>

## **7. Utilidad Clínica de una Escala de Medición de Calidad de Vida durante el Climaterio**

La utilidad clínica radica es que una escala nos permite conocer y evaluar la CV, dando a conocer la realidad en un momento dado, en una situación geográfica o en una población determinada. Además, pueden compararse entre sí, con otras razas o etnias, situaciones económicas diferentes, con la misma población en un tiempo diferente, etc. Es decir, en la clínica diaria es útil para evaluar: mejoría del diagnóstico clínico; individualización y priorización de los tratamientos; mejorar la relación médico-paciente; monitorización del tratamiento; y mejoría del cumplimiento de las terapias. Asimismo, otro parámetro interesante de evaluar es el impacto de un determinado tratamiento, dosis, pautas, entre otras, sobre la calidad de vida.<sup>48</sup>

## **OBJETIVO**

Diseñar y validar un SCORE de Deterioro de Calidad de Vida denominado DCVD40.

## ***PACIENTES Y MÉTODO***

### ***DISEÑO METODOLÓGICO***

El tipo de investigación fue el Diseño y Validación de un Instrumento de Medición.

### **POBLACIÓN ACCESIBLE**

91 Mujeres voluntarias de 40 y más años que fueron asistidas en la Unidad de Climaterio (UCLIM) del Instituto de Maternidad "Nuestra Señora de las Mercedes", Tucumán; Argentina. (2014-2016)

### ***MUESTRA***

36 mujeres que siendo asistidas en UCLIM cumplieron con el seguimiento anual pautado.

### ***CRITERIOS DE INCLUSIÓN***

Mujeres de  $\geq 40$  años asistidas en la Unidad de Climaterio que aceptaron participar voluntariamente en el estudio, firmaron el consentimiento informado y cumplieron con el seguimiento requerido en el estudio de calidad de vida.

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Mujeres con patología mental, sordomudez, trastornos cognitivos, severos de la visión y neoplasias activas

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Esta investigación de salud contempló el anonimato y confidencialidad, la protección de los derechos y el bienestar de la mujer. Respecto a las normas de bioética se cumplió con la condición de la firma del consentimiento informado, en el que se dejaba constancia de la participación voluntaria y de la posibilidad de prescindir de ella en el momento que lo desearan, sin perjuicio alguno si así lo decidían.

## **METODOLOGÍA**

A todas las pacientes que concurrieron a la Unidad de Climaterio (UCLIM) del Instituto de Maternidad y Ginecología "Nuestra Señora de las Mercedes", durante el período del año 2014 al 2016, se las invitó a participar; se les explicó los objetivos y propósitos del estudio de manera sencilla, comprensible y accesible. Del total de 91 voluntarias reclutadas, se produjo el desgranamiento a 48 mujeres debido principalmente al analfabetismo, analfabetismo funcional, pacientes psiquiátricas y deterioro cognitivo. Otras mujeres (n=27) vivían transitoriamente en nuestra provincia y migraban a otra. Completaron el seguimiento anual 36 mujeres. Previo a la ejecución del estudio referenciado se realizó la validación lingüística de los cuestionarios relacionados con la valoración del Grado de Autoestima (Cuestionario de Coopersmith: Alfa de Crombach 0.83), Autocuidado (Cuestionario de Cabana: Alfa de Crombach 0.83) y Deterioro de CV (Escala MRS) en distintas áreas de la provincia: San Cayetano, Bella Vista, Leales, San Pablo y las localidades de Tafí del Valle: Pie de la Cuesta, El Mollar y el Rodeo. En el diseño del Score se consideraron el análisis de la revisión de la literatura. Se llevó a cabo una búsqueda de artículos de investigaciones originales en español e inglés en las bases de datos MEDLINE, COCHRANE, Lilacs; posterior a la selección inicial, se eligieron los artículos que brindaban información relevante y actualizada acerca del tema, con el fin de lograr una revisión. Esta búsqueda se realizó con las palabras clave y términos MeSH menopausia, climaterio, calidad de vida, atención integral de salud y salud de la mujer, así como con las combinaciones de las mismas. Se realizó el análisis de la información obtenida de resultados del estudio observacional y analítico de intervención con Atención Integral realizado sobre el Deterioro de la CV en Mujeres Climatéricas Tucumanas durante el período 2014-2016. Se procedió a la primera redacción del instrumento y al finalizarla se sometió a un juicio de 6 expertos con experiencia profesional, académica e investigativa relacionada al tema de investigación para valorar el contenido y forma de cada uno de los ítems incluidos en la herramienta. De esta forma se validó el constructo teórico de DCV y se definieron las dimensiones y la contribución de los indicadores que integraban las mismas. Se analizaron los percentiles de la Escala MRS para obtener los valores de los percentiles de DCVD40 por debajo de los cuales se encuentra un porcentaje dado de observaciones en el DCV.

# ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la validación del SCORE DCVD40 se empleó el análisis de confiabilidad con alpha de Cronbach, test de Bartlett al 5% de confianza, y se aplicó análisis factorial con autovalores  $\geq 1$  identificando las dimensiones.

## RESULTADOS

### Diseño y Validación de Score de Calidad de Vida después de los 40 (DCVD40)

El Score resultó constituido por **5 Dimensiones**, a saber: Biológica, Psicológica, Autocuidado, Patologías Asociadas y Terapia Hormonal. Las **variables seleccionadas fueron 16** y se distribuyeron en las dimensiones correspondientes:

1. **Dimensión Biológica:** Edad, Edad de Menopausia, Índice de Masa Corporal, Circunferencia de Cintura, Estadios de Envejecimiento ovárico (STRAW).
2. **Psicológica:** Autoestima (Baja, Media y Alta).
3. **Autocuidado:** Autocuidado (Saludable y No Saludable).
4. **Patologías:** Hipertensión Arterial, Dislipemia, Insulinorresistencia, Diabetes, Hipotiroidismo, Lupus, Osteoporosis /Otras.
5. **Terapia Hormonal:** Terapia Hormonal (Con, Sin). (**Tabla 1**)

### Análisis de los Percentiles de la Escala MRS:

**P<sub>1</sub>**= Sin Deterioro

**P<sub>25</sub>**= Deterioro Leve

**P<sub>75</sub>**= deterioro Moderado

**P<sub>99</sub>**= Deterioro Severo

**P<sub>>99</sub>**=Deterioro Muy Severo

Percentiles de DCVD40: Se correspondieron a los mismos de la Escala MRS, por lo que se los **clasificó en similares categoría (Tabla 2)**

- **Sin deterioro:** P<sub>1</sub>
- **Deterioro Bajo:** P<sub>25</sub>
- **Moderado:** P<sub>75</sub>
- **Deterioro Severo:** P<sub>99</sub>,
- **Muy Severo:** > P

Valor = 5: Surgió luego de realizar simulaciones con los valores 2, 3 y 4 puntos de la Escala Likert sobre el puntaje total del Score. **Se detectó deterioro cuando estaba presente el riesgo a partir de 5 puntos.**

Puntuación del Score: Se clasificó al deterioro de calidad de Vida en:

- **Sin Deterioro:** 0-20 puntos ( P<sub>1</sub>)
- **Leve:** 21-40 puntos ( P<sub>25</sub>)
- **Moderado:** 41-60 puntos ( P<sub>75</sub>)
- **Severo:** 61-79 puntos (P<sub>99</sub>)
- **Muy Severo:** 80 puntos (>P)

**Tabla 1**

Score de Deterioro de CV después de los 40 (DCVD40). Dimensiones, variables y Puntajes.

Dimensión	Variables	Puntajes			Total Dimensión
		< 40 (0)	40-50 (1)	>50 (5)	
<b>Biológica</b>	Edad	< 40 (0)	40-50 (1)	>50 (5)	0- 25
	Edad de Menopausia	Sin Menopausia	43 a 55 (1)	< 43 (5)	
	Índice de Masa Corporal	Adecuado (0)	Sobrepeso (1)	Obesidad (5)	
	Circunferencia de Cintura	< 80 (0)	80 a 100 (1)	>100 (5)	
	Envejecimiento Ovárico - Straw	-2; -1 (0)	+1 (1)	+2 (5)	
<b>Psicológica</b>	Autoestima	Alta (0)	Media (1)	Baja (5)	0- 5
<b>Autocuidado</b>	Autocuidado	Saludable (0)	No Saludable (5)		0- 5
<b>Patología Cardiovascular / otra</b>	HTA, Dislipemias IR, DBT, Hipotiroidismo, Lupus, osteoporosis /Otras	Sin (0)	Con (5) por Patología		0-40
<b>Terapia Hormonal</b>	Terapia Hormonal	Con (0)	Sin terapia (5)		0-5
<b>Puntaje Total de SCORE</b>					0-80

**Nota: Puntuación del Score: Sin Deterioro:** 0-20 puntos (P<sub>1</sub>); **Leve:** 21-40 puntos (P<sub>25</sub>); **Moderado:** 41-60 puntos (P<sub>75</sub>); **Severo:** 61-79 puntos (P<sub>99</sub>); **Muy Severo:** 80 puntos (>P<sub>99</sub>)

**Tabla 2**

Distribución del puntaje global para la clasificación del Deterioro de CV distribuido por percentiles e instrumentos de medición: MRS-Score DC VD40

Instrumentos para Cálculo de Deterioro	Puntaje Global distribuido por Percentilo y Deterioro de CV				
	P <sub>1</sub> Sin Deterioro	P <sub>25</sub> Deterioro Leve	P <sub>75</sub> Deterioro Moderado	P <sub>99</sub> Deterioro Severo	>P <sub>99</sub> Deterioro Muy Severo
<b>MRS</b>	0	1-12	13-22	23-33	≥34
<b>DCVD40</b>	0-20	21-40	41-60	61-79	80

El puntaje asignado para cada variable a través de la Escala Likert de 0 a 5: 0=Ningún Riesgo;  
1= Riesgo Leve; 5= Riesgo Alto

**Tabla 3**

Concordancia Estadística entre DCVD40 y Escala MRS

DCVD40	MRS				Total general
	Leve	Moderado	Severo	Muy Severo	
Leve	3	6	3	0	12
Moderado	5	9	6	0	20
Severo	2	3	1	0	6
Muy Severo	0	3	1	5	9
Total	10	21	11	5	47

**Nota:** MRS (n= 47). No se incluyó 1 escala por estar incompleta. **Concordancia**=\*38% (n=18) **Discordancia**= 62% (n=29) **Percepción disminuida**\*30% (n=14) **Percepción aumentada**\*32% (n=15)

El 38% de las mujeres climatéricas asistidas en la Unidad de Climaterio mostraron *Concordancia* entre su percepción del deterioro de CV (Escala de MRS) y el Deterioro obtenido por el Score DCVD40. La *Discordancia* se presentó en el 62% de ellas y se distribuyó entre las que tenían una *percepción disminuida de su deterioro (n=14; 30%)* y las que *percibían aumentado el mismo (n=15; 32%)*. Es decir que el 30% de las mujeres se percibían por Escala MRS mejor de lo que realmente estaban y eran portadoras de un mayor deterioro. Por otra parte el 32% de las que se percibían con mayor deterioro por MRS tenían un deterioro menor con el Score diseñado.

#### Validación del Score DCVD40

Para la *validación del SCORE DCVD40* se empleó el análisis de confiabilidad con alpha de Cronbach, test de Bartlett al 5% de confianza, y se aplicó análisis factorial con auto valores  $\geq 1$  identificando las dimensiones. (Tabla 4)

**Tabla 4**

Confiabilidad. Estadísticas de total de elementos

ELEMENTOS	Correlación múltiple al cuadrado	Alfa de Cronbach si el elemento se ha suprimido
CC	0.694	0.476
STRAW	0.576	0.525
Patologías	0.570	0.555
IMC	0.548	0.509
Rango Edad Menopausia	0.442	0.545
Rango Edad	0.415	0.567
Autocuidado	0.311	0.573
Autoestima	0.236	0.604
TRH	0.231	0.587
DCVD40	<b>0.873</b>	<b>0.507</b>

**CONFIABILIDAD:** *Alpha de Cronbach*>0,64 **TEST DE BARTLETT:**  $p<0,001$

Al evaluar la fiabilidad y la consistencia interna, se analizó la intercorrelación entre los elementos que conforman el Score y se obtuvo un *alpha de Cronbach superior a 0,64*, resultado que se interpretó como aceptable. Cada uno de los elementos del Score contribuye con distintos valores. Ninguno de los elementos debe ser suprimido ya que todos contribuyen y al hacerlo se afectaría la fiabilidad y la consistencia interna del SCORE.

### **Análisis factorial y Matriz de Componentes**

Se identificaron partir del conjunto de variables del Score, los grupos independientes y homogéneos de variables que correlacionaban mucho entre sí. Así es que se descompuso el instrumento original en cuatro componentes; cada uno compuesto por todos los ítems o factores, pero con un peso específico distinto según sea su relación con cada factor. Los factores que más peso obtuvieron en cada componente fueron lo que definieron su aceptación. El análisis factorial verificó que los factores preestablecidos de cada dimensión mostraron estar asociados y que podían ser aceptados como componentes del SCORE para los que fueron diseñados. (**Tabla 5**)

### **Tabla 5**

Análisis Factorial y Matriz de Componen

Matriz de Componentes y Factores				
Factores	Componente			
	1	2	3	4
DCVD40	0.947	0.040	0.147	0.136
IMC	0.686	-0.448	-0.058	-0.129
CC	0.776	-0.449	-0.005	0.161
PATOLOGIAS	0.701	-0.204	-0.124	0.090
STRAW	0.531	0.662	0.049	-0.341
RANGO EDAD MENOPAUSIA	0.463	0.543	-0.296	0.059
TRH	0.042	-0.311	0.712	-0.096
RANGO EDAD	0.242	0.343	0.688	-0.403
AUTOCUIDADO	0.243	0.420	0.048	0.678
AUTOESTIMA	-0.209	0.069	0.504	0.658

**Nota:** Método de extracción: Análisis de componentes principales. Del análisis factorial se observa que el

**SCORE DCVD 40:** Identificó **4 componentes:** **Componente 1:** Dimensión IMC, CC y Patologías; **Componente 2:** Dimensión STRAW y Rango Edad- Menopausia; **Componente 3:** Dimensión TRH y Rango Edad; **Componente 4:** Dimensión Autocuidado y Autoestima.

La mayor contribución la realiza la CC seguido por los Estadios de Straw, las Patologías presentes, el IMC, la Edad de Menopausia, el Rango de Edad y el Grado de Autocuidado. El nivel de Autoestima y la TRH tiene una menor contribución si se los compara con los anteriores.

## INTERPRETACIÓN Y APLICACIÓN

Si el plan de apoyo médico integral llevado a cabo para mejorar la Calidad de Vida resultara eficaz en un determinado dominio del DCVD40, la mujer obtendría una puntuación más baja en dicha dimensión. Si la puntuación no se modifica o aumentara, sería recomendable revisar el plan de apoyo brindado.

# DISCUSIÓN

Se debe instruir a las mujeres después de los 40 años para solicitar su valoración integral de CV a través del SCORE DCVD40. Este detectaría su real deterioro más allá de la percepción que ella pueda manifestar.

## **Percepción disminuida de deterioro de calidad de vida**

**Ventaja:** Podría considerarse un factor psicológico protector al percibir un menor deterioro.

**Desventaja:** Podría adoptar una conducta riesgosa para su salud al considerar no relevante su control o asistencia médica.

## **Percepción aumentada de deterioro de calidad de vida**

**Ventaja:** Actuaría como un factor protector porque motivaría a consultar por su salud y con ello se podría cumplir con la Atención Integral.

**Desventaja:** Podría deberse a que la mujer percibe un deterioro mayor a causa de la falta de información que le permita comprender los cambios en esta etapa y actuaría en ella como un factor estresor.

Hoy en día las escalas se han convertido en una necesidad ya que nos permite monitorizar la mantención o mejoría de la CV de la paciente y son de utilidad en investigación clínica para la evaluación del impacto de una determinada terapéutica y efecto dosis.<sup>48</sup> Coincidiendo con este concepto sostenido en las investigaciones analizadas es que el Score DCVD40 resultaría de utilidad práctica para la valoración de la CVRS.

# CONCLUSIÓN

Los resultados de la investigación aportan un Instrumento de Medición de Relevancia sanitaria, válido y confiable para evaluar el DCV después de los 40 años en nuestro medio sociocultural y plantean:

1. Evaluar la condición de salud además de la percepción del DCV.
2. Proponer Talleres de Capacitación en el personal de salud de la Provincia y en los Valles de Tafi que permitan la implementación del Score DCVD 40.
3. Aplicar el Score a otros grupos de mujeres de otras regiones, y realizar un estudio con una muestra probabilística de alcance nacional.

# Anexo

## VALIDACIÓN LINGÜÍSTICA

Localidad de San Pablo



Originarias de Tafí del Valle



San Cayetano



Leales



## BIBLIOGRAFIA

1. Blumel JE, Lavín P, Vallejo MS, Sarrá S. Menopause or climacteric, just a semantic discussion or has it clinical implications? Climacteric 2014 Jun; 17(3):235-41. Disponible en

2. Félix Dasio Ayala Peralta, Miguel Angel Rodriguez Herrera, Humberto Izaguirre Lucano  
Instruments used for the measurement of quality of life related to health during the climacteric  
Rev Peru Investig Matern Perinat 2016; 5(2):55-65. Disponible en:  
[www.inmp.gob.pe/descargar\\_repositorio?..-..REVISTA\\_PERUANA...-INVESTIGACION](http://www.inmp.gob.pe/descargar_repositorio?..-..REVISTA_PERUANA...-INVESTIGACION)
3. Palacios S. Instrumentos para medir calidad de vida en la posmenopausia. En: Arteaga E, Bianchi M. Climaterio y menopausia en el Siglo XXI. Tangram Ediciones. Santiago de Chile 2011; pp: 94-102 9-11. Disponible en: [inmp.gob.pe/descargar\\_repositorio.-.INSTRUMENTOS...PARA...INSTRUMENT](http://inmp.gob.pe/descargar_repositorio.-.INSTRUMENTOS...PARA...INSTRUMENT)
4. Alfonso Fraga, León Díaz EM. Situación demográfica y el envejecimiento de la población en Cuba características generales. 2016; Vol. 20, No. 1:1-31. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/6292206.pdf>
5. Argentina Población 2017. Disponible en: [datosmacro.comwww/datos macro.com/demografía/población/arg](http://datosmacro.comwww/datos macro.com/demografía/población/arg)
6. Urdaneta J, Cepeda M, Guerra M, Baabel N, Contreras A. Calidad de vida en mujeres menopausicas con y sin terapia de reemplazo hormonal. Rev. chil. obstet. ginecol. 2010; 75(1):17-34. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/-scielo.php?script=sci\\_arttext&pid...75262010000100004](https://scielo.conicyt.cl/-scielo.php?script=sci_arttext&pid...75262010000100004)
7. Urzúa A. Calidad de vida relacionada con la salud: Elementos conceptuales. Rev. méd. Chile. 2010; 138(3):358-65. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/-scielo.php?script=sci\\_arttext&pid...98872010000300017](https://scielo.conicyt.cl/-scielo.php?script=sci_arttext&pid...98872010000300017)
8. Johan Sebastián Lopera-Valle; Ana María Parada-Pérez. Quality of life in menopause, a challenge in clinical practice Rev Cubana Med Gen Integr vol.32 no.3 Ciudad de La Habana jul.-set. 2016 17. Disponible en: [scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21252016000300010](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252016000300010)
9. Organización Mundial de la Salud. The World Organization quality of life instruments. Disponible en: <http://www.who.int/evidence/assessmeninstru-ments qol/ql 1 htm>. Consultado en: 27 de septiembre de 2015.
10. Fuentes E, Fuentes F et al. Mechanisms of Chronic State of Inflammation as Mediators That Link Obese Adipose Tissue and Metabolic Syndrome. Mediators of Inflammation. 2013; artic ID 136584. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23843680>
11. [Goh JW](#), Tan YS, Dodds AW, [Reid KB](#), [Lu J](#). The class A macrophage scavenger receptor type I (SR-AI) recognizes complement iC3b and mediates NF-κB activation. Protein & Cell. 2010 Feb; 1(2):174-187. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21203986> -
12. Barrionuevo O, Cornatosky M, Rodríguez N, Chayle C, Zeballos J. Prevalencia de Hipertensión Arterial en Adultos Mayores en dos regiones de la Provincia de Catamarca. Disponible en: [www.msal.gob.ar/.../0000000564cnt-2014-10\\_encuesta-nacional-factores-riesgo-200](http://www.msal.gob.ar/.../0000000564cnt-2014-10_encuesta-nacional-factores-riesgo-200).
13. Bertón P, Cañete Oliva C, de los Santos M, Diaz Coronel G, Loyola N, Lucero V, Paz Vargas W, Prado Romero G, Toselli L, Vigil M. Prevalencia de Hipertensión Arterial y Factores Biopsicosociales asociados, Población Adulta de Villa Allende, Córdoba. Disponible en: [www.fcm.unc.edu.ar/sites/default/files/-RSP11\\_1\\_08\\_art5.pdf](http://www.fcm.unc.edu.ar/sites/default/files/-RSP11_1_08_art5.pdf).
14. Angulo, "Medical progress: nonalcoholic fatty liver disease," The New England Journal of Medicine, Vol. 346, no. 16, pp. 1221–1231, 2002. [View at ublisher](#)· [View at Google](#)

- [Scholar](#). [View at Scopus](#). Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/ecam-/2018/4956079/ref/>
15. Víctor Soto-Cáceres. Value of waist circumference cut-off for the diagnosis of metabolic syndrome in Latin America. *Rev Exp Med* 2015; 1(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25795939>
  16. Tasa de obesidad en Argentina. Disponible en: <https://www.lanueva.com/.../2017-7-23-11-6-0-la-tasa-de-obesidad-en-argentina-es-la...>
  17. María Laura Rossi, María Laura Oliva, Celeste Squillace, Lorena Belén, María Beatriz Alorda, Laura Maffei, María Elena Torresani. Body weight gain after Menopause and food intake pattern in a cohort of women of the city of Buenos Aires. *Actualización en Nutrición* Vol. 16 N° 2 Junio de 2015: 41-50 ISSN 1667-8052. Disponible en: [www.revistasan.org.ar/pdf\\_files/trabajos-/vol16/num\\_2-/RSAN](http://www.revistasan.org.ar/pdf_files/trabajos-/vol16/num_2-/RSAN)
  18. Pedro Enrique Miguel-Soca, Madelaine Hernández Tamayo, Yamilé Sarmiento– Teruel, Antonio Luis Mariño–Soler, Mildre Marrero–Hidalgo, Yamileisy Santiago–Martínez. Riesgo cardiovascular en mujeres con menopausia. Disponible en: [morfovirtual2016.sld.cu/index.php/Morfovirtual2016paper/viewPaper/165](http://morfovirtual2016.sld.cu/index.php/Morfovirtual2016paper/viewPaper/165).
  19. Ruiz N, Castillo V, Colina F, Espinoza M, Leal U, González J. Factores de riesgo cardiovascular y perfil apolipoprotéico en un grupo de adultos atendidos en un centro público de salud del estado Carabobo, Venezuela. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* 2011; 28 (2): 247-255. Disponible en: <https://www.scielo.org/-article/rpmesp/2011.v28n2/247-255/>
  20. Hernández, H. Herrera, D. Caría. Coincidencias y divergencias en las prevalencias del síndrome metabólico según IDF y ATP III en adultos de Caracas. *An Venez Nutr* Vol.27 no.2 Caracas dic. 2014. ISSN0798-075. Disponible en: [ve.scielo.org/-scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0798-07522014000200002](http://ve.scielo.org/-scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-07522014000200002)
  21. Pérez-León S, Díaz-Perera FG. Punto de corte de la circunferencia de la cintura para el diagnóstico del Síndrome Metabólico. *Ciencias Clínicas y Patológica*. Disponible en: [http://www.bvs.sld.cu/revistas/rhab/Vol\\_11\\_2\\_12/rhcm-htm](http://www.bvs.sld.cu/revistas/rhab/Vol_11_2_12/rhcm-htm)
  22. Remón P.I, Gonzáles-Sotolongo OC, Arpa GA. Estimación del punto de corte de la circunferencia abdominal como criterio diagnóstico del síndrome metabólico. *Revista Cubana de Medicina Militar* 2013; 42(1): 29-38. Disponible en: [scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-65572013000100005](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572013000100005)
  23. Blumel JE, Chedraui PA, Ayala F, Benscome A, Danckers L, Lange D, Espinoza MT et al. Punto de Corte de Circunferencia de Cintura en Obesidad Abdominal. En pacientes latinoamericanas de edad mediana. *Rev Colombiana de Menopausia* 2011; 17(3). Disponible en: <http://encolombia.com/medicinare-vistasmedicas/menopausia/vm-173/-corte-obesidad-abdominal>
  24. Rosas Guzmán J., González Chávez A., Aschner P., Bastarrachea R. Editores. Consenso Latinoamericano de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD). Epidemiología, Diagnóstico, Control, Prevención y Tratamiento del Síndrome Metabólico en Adultos. *Revista de la Asociación Latinoamericana de Diabetes* 2010; 18(1): 25-44. Disponible en: <http://www.revistaalad.com/pdfs/10125-44.pdf>
  25. Fernando Lizcano, William Onatra. Factores endocrinos y paracrinos que regulan el adiposito y su relación con el riesgo cardiovascular, dislipidemia y obesidad (II Parte) Pág 11-13.

- Disponible en: <https://encolombia.com> › Revista Colombiana de Menopausia › Menopausia. 13 No. 4
26. Birkhauser MH, Barow DH, Notelovitz M. Health plan for the adult woman. International Menopause Society. Taylor & Francis. London. 2005. Disponible en: <https://www.taylorfrancis.com/books/9780429205798>
  27. Álvaro Escobar; Diego Velásquez, Estado actual de enfermedades cardíacas y vasculares. Cap 29, Pag 415-425. Disponible en: [www.siacardio.com/.../Estado-actual-en-enfermedades-cardiacas-y-vasculares-2013-C...](http://www.siacardio.com/.../Estado-actual-en-enfermedades-cardiacas-y-vasculares-2013-C...)
  28. Comhaire FH, Depypere HT. Hormones, herbal preparations and nutraceuticals for a better life after the menopause: part I. Climacteric. 2015; 18 (3):358-63//46. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25668332>
  29. Johan Sebastián Lopera-Valle; Ana María Parada-Pérez Quality of life in menopause, a challenge in clinical practice Rev Cubana Med Gen Integr vol.32 no.3 Ciudad de La Habana jul.-set. 2016 -. Disponible en: [www.revmgi.sld.cu/index-.php/mgi/article/view/128](http://www.revmgi.sld.cu/index-.php/mgi/article/view/128)
  30. Reid RL, Fortier MP. Menopausal hormone therapy and quality of life: too many pyjamas. J Obstet Gynaecol Can. 2014; 36(11):953-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
  31. Pinto D, Villagra HA, Moya JM, del Campo J, Pires R. Calidad de vida relacionada con la salud de adolescentes latinoamericanos. Rev Panam Salud Pública. 2014; 35 (1):46-52. Disponible en: [www.codajic.org/.../Calidad%20de%-20vida%20relacionada%20con%20la-%20salud%...](http://www.codajic.org/.../Calidad%20de%-20vida%20relacionada%20con%20la-%20salud%...)
  32. Ana María Soriano Rodríguez Design and validation of measurement instruments ISSN 1996-1642, Editorial Universidad Don Bosco, año 8, No.13, Julio-Diciembre de 2014, pp. 19-40. Disponible en: [www.redicces.org.sv/jspui/handle/10972/2105?-mode=full](http://www.redicces.org.sv/jspui/handle/10972/2105?-mode=full)
  33. Johan Sebastián Lopera-Valle; Ana María Parada-Pérez Quality of life in menopause, a challenge in clinical practice Rev Cubana Med Gen Integr vol.32 N°3 Ciudad de La Habana jul.-set. 2016 17. Disponible en: [scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21252016000300010](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252016000300010)
  34. Félix Dasio Ayala Peralta, Miguel Ángel Rodríguez Herrera. Instrumentos utilizados para la medición de la calidad de vida relacionada con la salud durante el climaterio. Rev Peru Investig Matern Perinat 2016; 5(2):55-65. Disponible en: [ww.inmp.gob.pe/descargar\\_repositorio-](http://ww.inmp.gob.pe/descargar_repositorio-)
  35. Gutiérrez C., H. Evaluación de la calidad de vida de la mujer durante el climaterio en la Clínica Centenario Peruano Japonesa, 2010. Disponible en: [cybertesis.unmsm.edu.pe/-/bitstream/handle/cybertesis/2085/-](http://cybertesis.unmsm.edu.pe/-/bitstream/handle/cybertesis/2085/-)
  36. Dibonaventura MD, Chandran A, Hsu MA, Bushmakina A. Burden of vasomotor symptoms in France, Germany, Italy, Spain, and the United Kingdom. Int J Womens Health. 2013; 5: 261-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23737678>
  37. Hinrichsen G, Wernecke KD, Schalinski A, Borde T, David M. Menopausal symptoms in an intercultural context: a comparison between German women, Chinese women and migrant Chinese women using the Menopause Rating Scale (MRS II). Arch Gynecol Obstet. 2014; 290(5):963-71. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24973019>
  38. Coronado PJ, Sánchez-Borrego R, Ruiz MA, Baquedano L, Sánchez S, Argudo C, et al. Psychometric attributes of the Cervantes short-form questionnaire for measuring health-

- related quality of life in menopausal women. 2016 Feb; 84:55-62. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26596902>
39. López FR, Sánchez H, Sánchez P, Miranda O, Quispe P, et al. Application of the 10-item Cervantes Scale among mid-aged Ecuadorian women for the assessment of menopausal symptoms. 2014; 79(1):100-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25085706>
  40. Jenabi E, Shobeiri F, Hazavehei SM, Roshanaei G. Assessment of Questionnaire Measuring Quality of Life in Menopausal Women: A Systematic Review. Oman Med J. 2015; 30(3):151-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
  41. Alder E. The Blatt Kupperman Menopausal index: a critique. Maturitas 1998; 29:19-2. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9643513>
  42. Hilditch JR, Lewis J, Peter A, et al. A menopause specific quality of life questionnaire, development and psychometric properties. Maturitas 1996; 24: 161-75. 29. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8844630>
  43. Blumel JE, Castelo-Branco C, Binfa L, et al. Quality of life after the menopause: a population study. Maturitas 2000; 34: 17-23. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10687878>
  44. Hilditch et al. Siseles N, Gutierrez P, Mir L. Calidad de vida de la mujer en el transcurso del climaterio. En: Artega E, Bianchi M. Climaterio y Menopausia en el Siglo XXI. 1° edición. Editorial Maval Ltda. Santiago de Chile 2011:103-112. Disponible en: [scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-)
  45. Constructing a Standard Climateric Scale. Maturitas 29(1998):25-31 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9643514>
  46. Scheneider HP, Heinemann LA, Rosemeier HP, et al. The Menopause Rating Scale (MRS) comparison with Kupperman index and quality of life scale SF-36. Climateric 2000; 3:50-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11910610>
  47. Siseles N, Gutierrez P, Mir L. Calidad de vida de la mujer en el transcurso del Artega E, Bianchi M. Climaterio y Menopausia en el Siglo XXI. 1 edición. Editorial Maval Ltda. Santiago de Chile 2011:103-112.6. Disponible en: [www.inmp.gob.pe/descargar](http://www.inmp.gob.pe/descargar)
  48. Utian WH, Janata JW, Kingsberg SA, et al. The Utian Quality of Life (UQOL) Scale: development and validation of an instrument to quantify quality of life through and beyond menopause. Menopause 2002; 9: 402-10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

Doctor en Medicina, Prof. Cátedra de Ginecología, Directora de la Carrera de Especialización de Tocoginecología, Médico Encargado de la Unidad de Climaterio<sup>1</sup>; Profesora de Cátedra de Bioestadística<sup>2</sup>; Comité Científico<sup>3</sup>. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Tucumán<sup>1</sup>,  
<sup>2</sup>; Instituto de Maternidad y Ginecología "Nuestra Señora de las Mercedes"<sup>1,2,3</sup>

# Lesiones Escamosas Intraepiteliales de Alto Grado en Menores de 25 Años en Hospital Dr. Carlos G. Durand

**Autores**

Trisoglio Bis R<sup>1</sup>, Duarte L<sup>1</sup>, Lecuona M<sup>1</sup>, Di Sarli H<sup>1</sup>, Pérez M<sup>2</sup>, Santomé Osuna A<sup>3</sup>.

## Abstract

Cervical cancer, a preventable and curable disease if detected in the pre-invasive stage, continues to be the second most frequent in women. Screening strategies with molecular techniques that detect high-risk human papillomavirus (HPV) DNA are usually directed at populations older than 25 years, excluding a vulnerable age group exposed to risk factors.

Retrospective and descriptive study carried out at the C.G. Durand Hospital Lower Genital Tract Pathology offices. Our main goal was to study the presence of High-Grade Intraepithelial Lesions in patients below 25 years old along the 2008 - 2018 period and to correlate these findings with the presence of cofactors.

Sixty-one patients with a biopsy diagnosis of High-grade Intraepithelial Lesions were registered. They mostly presented multiple risk factors. The average age was 21 years. The average number of sexual partners was 4 and the average age of the beginning of sexual relations was 16 years. 55.7% had had at least one obstetric event. Smoking was detected in 39.3%. All patients were treated with a radiofrequency excisional method. In 77% (47/61) an histological lesion of equal or greater degree was obtained in the excision piece: 24 cases of CIN II, 22 of CIN III and one case of microinvasion. Only 22.9% (14/61) had lower degree lesions.

Considering that the average time to progression from precursor lesions to invasive cervical cancer is 10 to 20 years, it would be of great use to consider the characteristics of each population in order to decide the best age to start the screening. Furthermore, it would be helpful to know the risk factors of each healthcare center young population in order to develop strategies aimed to reduce them and identify those patients who would benefit from the anticipation of screening methods

## Resumen

El cáncer de cuello uterino, enfermedad prevenible y curable si se detecta en etapa preinvasora, continúa siendo el segundo en frecuencia en la mujer. Las estrategias de tamizaje con técnicas moleculares que detectan ADN de virus del papiloma humano (VPH) de alto riesgo se dirigen habitualmente a poblaciones mayores de 25 años, excluyendo un grupo etario vulnerable y expuesto a factores de riesgo.

Estudio retrospectivo y descriptivo realizado en los consultorios de Patología del Tracto Genital Inferior del Hospital "Dr. Carlos G. Durand" de la Ciudad de Buenos Aires. Nuestro objetivo principal fue estudiar la presencia de Lesiones Intraepiteliales de Alto Grado en

pacientes menores de 25 años durante el período 2008 – 2018 y relacionar los hallazgos con la presencia de cofactores.

Se registraron 61 pacientes con diagnóstico por biopsia de Lesiones Intraepiteliales de Alto Grado. En su mayoría presentaban múltiples factores de riesgo. La media etaria fue de 21 años. El promedio de parejas sexuales fue 4 y de inicio de relaciones sexuales 16 años. El 55,7% tuvo al menos un evento obstétrico El hábito tabáquico fue detectado en un 39,3%. Todas fueron tratadas por método escisional por radiofrecuencia. En el 77 % (47/61) se obtuvo una lesión histológica de igual o mayor grado en la pieza de escisión: en 24 casos de CIN II, 22 DE CIN III y un caso con microinvasión. Sólo en el 22,9% (14/61) se obtuvo menor lesión.

Considerando que el promedio de progresión de precursores a cáncer invasor es de 10 a 20 años, se justificaría tener en cuenta las características de cada población para el inicio del tamizaje, además de redoblar esfuerzos en conocer los factores de riesgo a los que se expone la población joven de cada centro de salud con el objetivo de desarrollar estrategias de reducción de los mismos e identificar a aquellas pacientes que se beneficiarían con la anticipación de métodos de tamizaje.

## Introducción

El cáncer de cuello de útero es el segundo cáncer femenino más frecuente en Argentina (después del cáncer de mama), a pesar de ser prevenible y potencialmente curable cuando se lo detecta como enfermedad preinvasora o en estadíos precoces.

Afecta especialmente a mujeres de bajos recursos socioeconómicos que no acceden fácilmente a los servicios de salud para realizar tamizaje o seguimiento y tratamiento adecuados <sup>1</sup>. Es considerada enfermedad marcador de pobreza estructural.

La incidencia de lesiones intraepiteliales inducidas por VPH ha aumentado en las últimas décadas.

Por otra parte, la edad en el momento del diagnóstico ha disminuido, no siendo hoy excepcional su ocurrencia en mujeres menores de 30 años e inclusive en adolescentes.

El comportamiento de riesgo en estas pacientes en general y, en las adolescentes en particular, las ubica como vulnerables a enfermedades de transmisión sexual, incluyendo el VPH <sup>2</sup>.

Este grupo etario queda, en general, excluido de los programas de tamizaje debido a que las infecciones por estos virus son transitorias en mujeres jóvenes. De modo que, aplicar tests moleculares para VPH llevaría a sobrediagnóstico y tratamiento de infecciones que revertirían espontáneamente <sup>3</sup>.

A partir de esta observación en nuestra práctica diaria en el Hospital Durand, nos planteamos como objetivo analizar nuestra población menor de 25 años con lesiones intraepiteliales de alto grado (LIE-AG).

# Materiales y métodos

Estudio retrospectivo y descriptivo.

Se analizaron 61 historias clínicas de pacientes que concurren al consultorio de Patología del Tracto Genital Inferior (PTGI) del Hospital Durand, menores de 25 años, con diagnóstico histológico (biopsia dirigida) de LIE-AG entre junio de 2008 y junio de 2018. En caso de derivación desde otro centro de salud, se revisaron los tacos por el servicio de Anatomía Patológica de nuestra institución y se incluyeron aquellas en las que el diagnóstico fue confirmado.

Se evaluaron factores de riesgo, a saber: edad de inicio de relaciones sexuales, número de parejas sexuales, tabaquismo, uso y tipo de método anticonceptivo e inmunocompromiso (HIV, exposición crónica a corticoides u otro tipo de droga inmunosupresora). También edad a la primera consulta en PTGI y eventos obstétricos (aborto, parto, cesárea).

## Resultados:

Se describen las características de la población en base al análisis de 61 pacientes menores de 25 años con histología de LIE-AG.

El promedio de edad al diagnóstico fue de 21 años (15-24).

La media de número de parejas sexuales fue 4. La edad promedio de inicio de relaciones sexuales correspondió a 16 años. El 55,7% tuvo al menos un evento obstétrico.

En cuanto al uso de anticonceptivos, 46,26% (25) utilizaban métodos hormonales, 29,6% (16) métodos de barrera, el 18,5% (10) no utilizaban ningún método, 2 pacientes portaban DIU y 1 presentaba ligadura tubaria bilateral.

Del total de pacientes, no se cuenta con registro de anticoncepción al momento del diagnóstico en 7 casos.

El hábito tabáquico fue detectado en un 39,3% (24).

Del total de pacientes, 2 presentaron serología positiva para el virus de la inmunodeficiencia humana. No se detectó uso crónico de corticoides ni otros tratamientos inmunosupresores. (Tabla 1)

### Prevalencia de cofactores

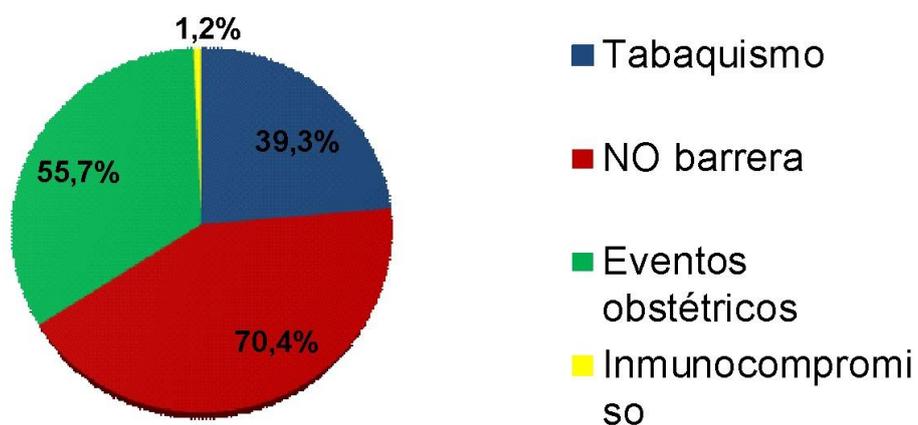
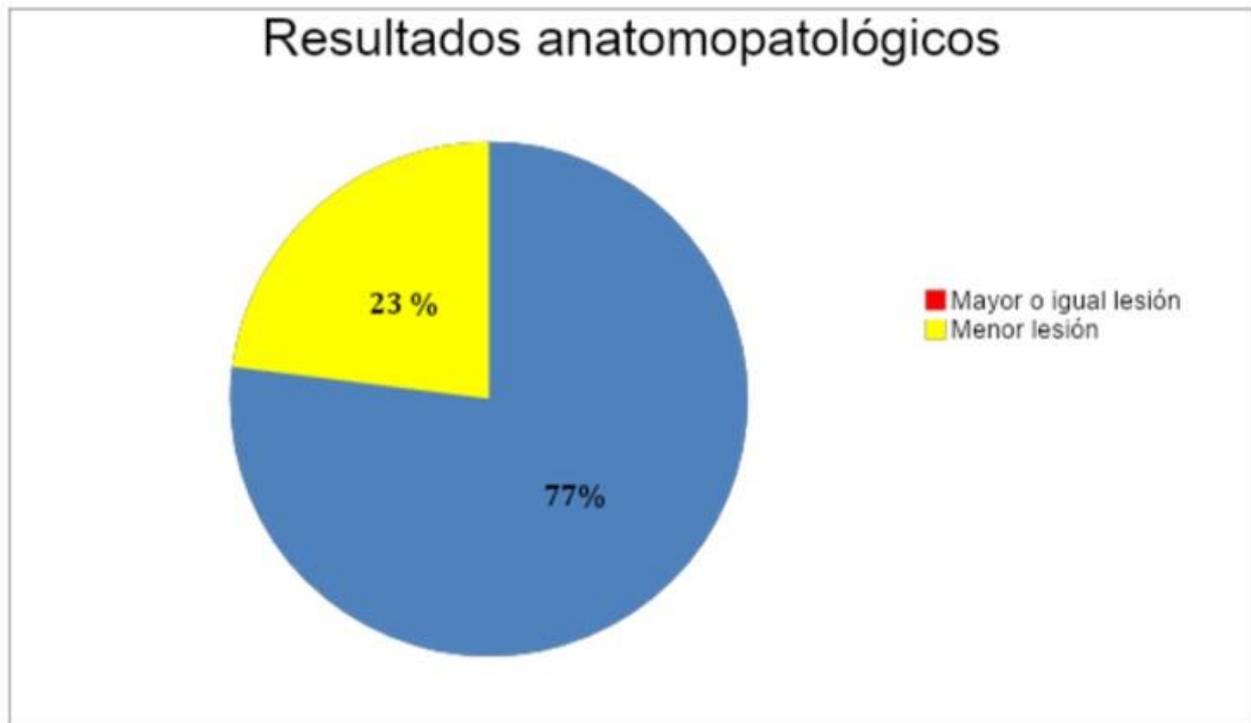


Tabla 1. Descripción de la población incluida

		Pacientes con LIE AG menores de 25 años (n= 61)
Edad (años)		21 (15-24)
Inicio de relaciones sexuales (años)		16 (12-19)
Número de parejas sexuales		4 (1-15)
<b>Paridad</b>		
	Nuligesta	27 (44.26%)
	Multipara	34 (55.74%)
<b>Anticoncepción</b>		
	Hormonal	25 (40.98%)
	No hormonal	19 (31.14%)
	Ninguno	10 (16.39%)
	No especificado	7 (11.49%)
<b>Inmunosupresión</b>		
	HIV +	2 (3.27%)
	Sin inmunocompromiso	59 (96.73)
<b>Tabaquismo</b>		
	SI	24 (39.34%)
	NO	37 (60.66%)

En cuanto a los resultados anatomopatológicos, en el 77 % (47/61) se obtuvo una lesión histológica de igual o mayor grado en la pieza de escisión: en 24 casos de CIN II, 22 DE CIN III y un caso con microinvasión. En el 22,9% (14/61) se obtuvo menor lesión.



Los casos en los que se obtuvo menor lesión en la pieza final fueron revisados confirmándose en todos ellos el H-SIL que dio origen al tratamiento. Por lo que se supone que las biopsias puntuales diagnósticas eliminaron la totalidad de la lesión preinvasora y/o provocaron alteración de la inmunidad local con remisión de las lesiones mayores. Otra posibilidad podría ser la modificación de los cofactores (especialmente cesación tabáquica) en el tiempo transcurrido entre la biopsia inicial y el tratamiento definitivo.

## Discusión:

Si bien el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG) recomienda el inicio de la citología anual 3 años después de la primera relación coital y en todas las mayores de 21 años<sup>4</sup>, advierte que la decisión de la iniciación del tamizaje con citología debe considerar la evaluación del riesgo, que incluye edad de la primera relación sexual, comportamientos que puedan poner a las adolescentes en mayor riesgo de infección por VPH, y adherencia a próximas visitas.

En nuestro país, a través del Consenso Nacional Inter-Sociedades sobre cáncer de cuello uterino realizado en el año 2015, se determina iniciar el tamizaje a la misma edad estipulada por ACOG. Como métodos disponibles de tamizaje se ofrecen la citología exfoliativa cérvicovaginal complementada con la colposcopia para disminuir sus falsos negativos con razonable eficacia. La biopsia dirigida se agrega a éstas conformando el trípede diagnóstico clásico para la detección de la patología preinvasora.

En los últimos años se han desarrollado nuevas estrategias de tamizaje para lesiones precursoras de CC. Se basan en técnicas moleculares de detección de ADN de VPH de alto

riesgo aplicables a población mayor de 30 años. La periodicidad de los controles puede prolongarse de 3 a 5 años cuando se disponga del co-test molecular asociado a la citología exfoliativa y no se asocien otros factores de riesgo o signo-sintomatología de alteración genital.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el tamizaje de CC se debe realizar por lo menos una vez a cada mujer entre 30 y 49 años de edad.

El mismo puede hacerse extensivo a mujeres menores de 30 años si se encuentran dentro de la categoría de alto riesgo (tabaquismo, exposición a anticoncepción hormonal, multiparidad, edad temprana de inicio de relaciones sexuales, múltiples parejas sexuales, inmunocompromiso y nivel sociocultural bajo).

En los últimos años hemos observado un incremento de lesiones de alto grado en mujeres muy jóvenes, por lo que decidimos abocarnos a su estudio. Se detectó en nuestras pacientes exposición a múltiples factores que las enmarcan como población de riesgo según lo considerado por la OMS y otras Sociedades Científicas y que solo quedarían fuera de las estrategias de tamizaje debido a su edad y apelando a la transitoriedad de las infecciones por VPH.

En la población en estudio que concurrió al Hospital Durand entre junio de 2008 y junio de 2018, se registraron 61 casos de pacientes de menos de 25 años con LIE-AG. Todas realizaron tratamiento escisional con LEEP.

El riesgo de persistencia o recurrencia de VPH en este grupo de pacientes puede estar influenciado por factores ambientales y otros propios de su comportamiento y hábitos sociales como el consumo excesivo de alcohol (promedio 13 años)<sup>5</sup> y múltiples contactos sexuales edades tempranas<sup>6</sup>. Estas condiciones favorecerían el aumento de la frecuencia de LIE-AG en adolescentes debido a la susceptibilidad del cuello uterino a la infección por VPH <sup>7,8</sup>.

Parte de la bibliografía internacional cuestiona la eficacia del screening del CC en pacientes menores de 25 años. Las razones para esto son principalmente la baja incidencia de cáncer de cuello, la alta tasa de falsos positivos en los estudios moleculares, y la regresión espontánea de lesiones preneoplásicas.

Sin embargo, un estudio reciente realizado sobre 650 adolescentes mujeres con anomalías citológicas demostró que no solo las adolescentes tienen alta prevalencia de Neoplasia Intraepitelial Cervical (CIN) grado II o mayor, sino que también la historia natural de su enfermedad es similar a la reportada en adultos<sup>9</sup>.

Este hallazgo cuestiona la sugerencia de minimizar los algoritmos de detección/tratamiento para identificar anomalías cervicales en adolescentes.

En nuestra casuística la edad promedio de diagnóstico de LIE-AG en estas mujeres fue de 21 años, menor a la edad media de diagnóstico de estas lesiones en la población mundial <sup>10</sup>.

La edad media de inicio de relaciones sexuales de nuestras pacientes fue 16 años fue coincidente con el informe de "Situación de los y las adolescentes en la Argentina" de 2016 que arroja un promedio de 15,3 años. Presentaron un promedio de 4 parejas por paciente, registrándose un tiempo aproximado de 5 años entre el inicio del contacto sexual y el desarrollo de LIE-AG (21 años) lo que las transforma en población de riesgo para persistencia o progresión de lesiones. Inclusive por sus características inherentes al grupo etario, las adolescentes tienden a presentar menos adherencia al seguimiento.

El hábito tabáquico, importante factor de riesgo para persistencia de las lesiones, se registró en el 39% de nuestras pacientes. Brinton <sup>11</sup> lo plantea como cofactor decisivo para el desarrollo de LIE-AG (no así para lesiones de bajo grado), con asociación directa al tiempo de exposición al humo y número de cigarrillos consumidos por día.

Si bien existen estudios que plantean la exposición a anticoncepción hormonal y el riesgo de infecciones persistentes por HPV, este cofactor es relativo.

Según la publicación de 2017 del Ministerio de Salud de la Nación "Niñas y adolescentes menores de 15 años embarazadas", hubo un incremento del embarazo adolescente y el 15 % de los recién nacidos vivos corresponde a madres menores de 20 años. Es de destacar que en la población estudiada en este trabajo el 20,3% no utilizaba ningún método. El riesgo/beneficio del uso de estos métodos no avalaría su discontinuación rutinaria.

## Conclusión:

Considerando que el promedio de progresión de precursores a cáncer invasor es de 10 a 20 años<sup>12</sup> se justificaría tener en cuenta las características de cada población para el inicio del tamizaje.

Sería fundamental hacer más esfuerzos en conocer los factores de riesgo a los que se expone la población joven de cada centro de salud para desarrollar estrategias de reducción de los mismos e identificar a aquellas pacientes que se beneficiarían con la anticipación de métodos de tamizaje. De esta manera se evitaría llegar tarde a la prevención de patología de alto grado o mayor.

## Bibliografía

1. Control integral del cáncer cervico uterino Guía de prácticas esenciales. 2ed. Washington, DC: OPS, 2016.
2. Perrota, M y col. Manejo de las lesiones intraepiteliales de cuello uterino. Congreso Argentino de Ginecología y Obstetricia. FASGO. Tucumán. 2014
3. Arrossi, S y col. Prevención del cáncer cervico uterino. Recomendaciones para el tamizaje, seguimiento y tratamiento de mujeres en el marco de programas de tamizaje basados en el test de VPH. Actualización 2015.
4. ACOG Committee Opinion. Evaluation and Management of Abnormal Cervical Cytology and Histology in the Adolescent. *Obstetrics & Gynecology*. 2006; 107: 963-968
5. Observatorio Argentino de Drogas 2009.
6. Situación de los y las adolescentes en la Argentina. PNSIA. MSALNACION/UNICEF 2016
7. Deligdisch L, Miranda CRR, Wu HS, Gil J. Human papillomavirus-related cervical lesions in adolescents: a histologic and morphometric study. *Gynecol Oncol* 2003; 89:52-9.
8. Moscicki AB, Winkler B, Irwin C, Schachter J. Differences in biologic maturation, sexual behavior, and sexually transmitted disease between adolescents with and without cervical intraepithelial neoplasia. *J Pediatr* 1989; 115:487-93.

9. Cox JT, Lorincz AT, Schiffman MH, Sherman ME, Cullen A, Kurman RJ. Human papillomavirus testing by hybrid capture appears to be useful in triaging women with a cytologic diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172: 946-54
10. Deligdisch L, Miranda CRR, Wu HS, Gil J. Human papillomavirus-related cervical lesions in adolescents: a histologic and morphometric study. *Gynecol Oncol* 2003; 89:52-9.
11. Brinton LA. Epidemiology of cervical cancer - overview. *IARC Sci Publ* 1992; (119):3-23
12. Parkin DM, Ferlay J, Curado MP, Bray F, Edwards B, Shin HR, Forman D. Fifty years of cancer incidence: C15 I-IX. *Int J Cancer* 2010; 127(12):2918-27. doi: 10.1002/ijc.25517.

1. Residente Tocoginecologia Hospital Carlos G. Durand. CABA
2. Médico de Planta Ginecología. Tracto Genital Inferior. Hospital Carlos G. Durand. CABA
3. Médico de planta Ginecología. Jefe Consultorios Tracto Genital Inferior. Hospital Carlos G Durand. CABA

# Score de Reynolds como Herramienta de Soporte Educativo para Control y Disminución de la Morbimortalidad en el Climaterio

Score de Reynolds as an Educational Support Tool for Control and Decrease of Morbimortality in the Climate

**Autores**

Nelly Esther Capua<sup>1</sup>, Adriana Elías<sup>2</sup>, Olga Graiff<sup>3</sup>

## RESUMEN

**Introducción:** Es fundamental detectar mujeres con riesgo cardiovascular (RCV) para beneficiarlas con intervención médica. EL Score de Reynolds (SR) detecta la probabilidad de padecer evento CV y muerte en 10 años.

**Objetivos:**

**Evaluar:** Factores (F) de RCV en pacientes asistidas en la Unidad de Climaterio (UCLIM) del Instituto Maternidad y Ginecología "Ntra. Sra. de las Mercedes", Tucumán, Argentina; Modificación de FRCV, metabólicos y morbimortalidad (SR) al final de la Atención Integral con seguimiento anual.

**Población:** Mujeres climatéricas voluntarias asistidas en UCLIM (2014-2016) **Muestra:** 36 mujeres que cumplieron seguimiento.

**Tipo de Estudio:** Analítico de Intervención.

**Material y Métodos:** Registro STRAW, FRCV y SR al inicio, en el seguimiento y al final de Atención Integral. Seguimiento clínico- analítico: Cada 3 meses por 1 año.

**Resultados:** Edad: 50.5 + 6 años, STRAW 25% (-1-2) y 75% (+1+2), HTA (27%), CC $\geq$ 80 (75%), Peso Inadecuado (75%), Normopeso (25%), Hipotiroidismo y Diabetes (10%), Insulino Resistencia, Colesterol > 200 y HDL <50 (50%), LDL >100 (75%), TG>150 (25%), Riesgo Aterogénico (RA) I>3, RA II $\geq$ 5 y RA III >1.50 (25%), Índice TG/HDL >3.5 (25%). 50% PCR: Riesgo Intermedio, SRR ½ Alto. Final: CC (1%) IC: 0.72 – 2. 23 cm, IMC ( $\downarrow$ 7%) IC: 1.20 - 2.23, Glucemia ( $\downarrow$ 14,7%) IC: 5.12 – 22.4 mgr/dl, HOMA ( $\downarrow$ 39%), IC: 0,88 a 2,4, Colesterol ( $\downarrow$ 14%) 179 $\pm$ 19 mg/dl IC: 21.9 - 38.7 mgr/dl, HDL ( $\uparrow$ 17%), Triglicéridos ( $\downarrow$ 24%), SM ( $\downarrow$ 40%), SRR ( $\downarrow$ 67%) 1.13 – 3.12% (IC 95%) (p<0.001).

**Conclusiones:** Alta prevalencia de FRCV en la mujer tucumana desde la transición. El Score de Reynolds es una herramienta esencial para la decisión clínica, la comunicación, la concientización del riesgo, de morbimortalidad y el cumplimiento del seguimiento.

**Palabras Claves:** Reynolds, Riesgo Cardiovascular, Transición, Posmenopausia

# SUMMARY

**Introduction:** It is essential to detect women with cardiovascular risk (CVR) to benefit them with medical intervention. The Reynolds Score (SR) detects the probability of suffering CV and death in 10 years.

**Objectives:** Evaluate: Factors (F) of CVR in assisted patients in the Climaterial Unit (UCLIM) of the Maternity and Gynecology Institute "Ntra. Sra. de las Mercedes", Tucumán, Argentina; Modification of CVRF, metabolic and morbidity and mortality (SR) at the end of the Comprehensive Care with annual follow-up.

**Population:** Women climacteric assisted in UCLIM (2014-2016)

**Sample:** 36 women who followed up. Type of Study: Analytical Intervention.

**Material and Methods:** STRAW, FRCV and SR registration at the beginning, at the follow-up and at the end of Comprehensive Care. Clinical-analytical follow-up: Every 3 months for 1 year.

**Results:** Age: 50.5 + 6 years, STRAW 25% (-1-2) and 75% (+ 1 + 2), HTA (27%), CC $\geq$ 80 (75%), Inadequate Weight (75%), Normal weight (25%), Hypothyroidism and Diabetes (10%), Insulin Resistance, Cholesterol > 200 and HDL <50 (50%), LDL > 100 (75%), TG > 150 (25%), Atherogenic Risk (RA) I > 3, RA II  $\geq$ 5 and RA III > 1.50 (25%), TG / HDL Index > 3.5 (25%). 50% CRP: Intermediate Risk, SRR  $\frac{1}{2}$  High. Final:  $\downarrow$  CC (1%) CI: 0.72 - 2.23 cm, BMI ( $\downarrow$  7%) CI: 1.20 - 2.23, Blood Glucose ( $\downarrow$  14.7%) CI: 5.12 - 22.4 mgr / dl, HOMA ( $\downarrow$  39%), CI: 0.88 to 2.4, Cholesterol ( $\downarrow$  14%) 179  $\pm$  19 mg / dl CI: 21.9 - 38.7 mgr / dl, HDL ( $\uparrow$  17%), Triglycerides ( $\downarrow$  24%), SM ( $\downarrow$  40%), SRR ( $\downarrow$  67%) 1.13 - 3.12% (95% CI) (p <0.001).

**Conclusions:** High prevalence of CVRF in tucuman women since the transition. The Reynolds Score is an essential tool for clinical decision, communication, risk awareness, morbidity and mortality and follow-up compliance.

**Keywords:** Reynolds, Cardiovascular Risk, Transition, Postmenopause

## Introducción

Es fundamental que los países en vías de desarrollo mejoren la capacidad de detectar a los individuos con alto riesgo cardiovascular (RCV), quienes se beneficiarían con intervenciones médicas más intensas<sup>1</sup> En las investigaciones analizadas, se documentó la existencia de cambios significativos dentro de los primeros 6 meses de menopausia, con un aumento del 6% en el colesterol total, 11% en los niveles de triglicéridos y 10% en LDL; mientras que HDL descende gradualmente en 48 meses. La hipertensión es un factor de riesgo de Enfermedad Cardiovascular (ECV). Estos estudios informan que la prevalencia de hipertensión aumenta con la edad, por ejemplo, en las mujeres de 55 a 64 años es del 53%, y en mayores de 65 años, del 67,5%. Algunos estudios sostienen que la menopausia no presenta en sí misma un rol pronóstico de riesgo de la hipertensión y otros sostienen que la relación entre menopausia e hipertensión es evidente.<sup>2</sup>

También la bibliografía informa que la hipertensión sistólica adelantaría la fecha de la menopausia y al contrario, tener la presión 10 mmHg más baja la retardaría levemente; lo

mismo sucede con la presión diastólica. Por lo tanto, frente a una paciente que presente elementos del síndrome metabólico se debe considerar la posibilidad de que su menopausia se presente a una edad más temprana de la que se había previsto<sup>3</sup>.

Para la Organización Mundial de la Salud (OMS), el 60% de los argentinos tiene sobrepeso y la prevalencia de obesidad pasó del 14,6% registrado en 2005, al 18% en 2009 y el 20,8% en 2013, lo que implica un aumento del 42,5%.<sup>4</sup>

La estimación del RCV futuro no solo facilita el manejo clínico global como base para la toma de decisiones terapéuticas a nivel individual, sino también como herramienta para la evaluación del perfil de riesgo a nivel poblacional.<sup>5</sup>

A su vez, el cálculo del RCV no solo constituye una herramienta de soporte esencial para la toma de decisiones clínicas, sino también *colabora para la comunicación y transmisión de información a los pacientes*.<sup>6</sup> El cálculo del riesgo de padecer enfermedad aterosclerosa sintomática es muy importante en la población asintomática puesto que la ausencia de síntomas no asegura la ausencia de enfermedad.

**Consenso de Prevención Cardiovascular:** Este Consenso<sup>7</sup> está integrado por una encuesta nacional de factores de riesgo en la Argentina, 10 secciones elaboradas por sus respectivas comisiones de trabajo, dirigidas por un coordinador y un grupo de colaboradores y un artículo de opinión. Las comisiones de trabajo consideraron la evaluación del riesgo global, las dislipidemias, la hipertensión arterial, el tabaquismo, la diabetes, el sedentarismo, la obesidad, los factores psicosociales, los biomarcadores, imágenes y otros marcadores de RCV y los agentes farmacológicos para prevención CV. Un concepto fundamental en la elaboración y la emisión de este Consenso fue enfatizar el hecho de la evaluación del RCV global (RCVG) de un individuo y no únicamente encarar la presencia de factores de riesgo presentes en él. Pequeños aumentos de varios factores de riesgo (FR) se potencian entre sí y elevan exponencialmente el riesgo del paciente. No se debe tratar el FR, sino al paciente. Se podrían resumir en una lista las causas identificadas que pueden explicar la insuficiencia en el éxito para lograr la implementación correcta de las normas en la práctica<sup>7</sup>. Las siguientes son algunas de ellas: Falta de hábito de practicar la medicina según guías de práctica clínica, costos de ciertos medicamentos, *escasez de tiempo para educar al paciente sobre adopción de estilo de vida saludable*, temor a efectos colaterales de los medicamentos, dificultades en el trámite administrativo para adquirir los medicamentos.<sup>8</sup> Dado que la ECV tiene un origen multifactorial, para estimar el riesgo de personas que aparentemente están sanas de presentar un evento vascular, es importante considerar todos los FR en forma simultánea. Los FR, interactúan entre sí y podrían potenciar sus efectos; así, un individuo que posea varios FR, aunque sean leves, podría estar en mayor riesgo que otro que tuviera un solo FR, aunque éste sea de elevada magnitud.<sup>2</sup>

Se han desarrollado diversos métodos para el cálculo del riesgo vascular de un individuo mediante tablas, gráficos o programas informáticos, que se han incorporado a las guías de las diversas sociedades científicas.<sup>9</sup> Este cálculo del riesgo se basa en las funciones de riesgo observadas en estudios epidemiológicos. Es decir, las tablas de riesgo son métodos simplificados de estimación, basados en funciones matemáticas que permiten generar un modelo del riesgo de individuos de distintas cohortes de poblaciones seguidas generalmente por 10 años se establece un algoritmo matemático que permite obtener el porcentaje de individuos con cada combinación de FR que pueden desarrollar un evento vascular a los 10 años<sup>9</sup> Los puntajes han demostrado que son de utilidad para homogeneizar métodos de evaluación y criterios de diagnóstico y tratamiento favoreciendo el uso de estrategias basadas en la mejor evidencia médica disponible. Por ello se recomienda como indicación de clase I.

En relación con el nivel de evidencia, se considera de tipo B dado que la evidencia que avala su utilización proviene de estudios epidemiológicos de cohorte<sup>9</sup>.

## PUNTAJES DE RIESGO

### **Puntuación Tipo I (sistema de puntaje validado) Nivel de Evidencia C (no contiene evidencia que avale su utilización específica en la Argentina)**

#### **1. Score de Riesgo de Reynolds (SRR)**

Se desarrolló y validó usando datos de 24,558 mujeres americanas inicialmente sanas que fueron seguidas por un período de 10 años para la presentación de un infarto del miocardio, embolia, angioplastia, revascularización coronaria, o la muerte relacionada con enfermedad Cardíaca. Calcula el riesgo de sufrir un futuro ataque cardíaco, embolia, u otra enfermedad cardíaca en los siguientes 10 años, en pacientes sin Diabetes Mellitus y sin ECV establecida (entre 45 y 80 años de edad). Los Pacientes se consideran con Riesgo "elevado" cuando el riesgo es  $\geq 10\%$ . Una ecuación de riesgo de la región que pueda aplicarse en los países del Cono Sur para tomar decisiones sanitarias clave, como el uso preventivo de estatinas.<sup>7</sup> Este puntaje luego también fue validado en el sexo masculino, mediante el estudio de 10.407 hombres de 50 o más años, de la cohorte del Physicians Health Study II, entre 1995 y 2008. Este algoritmo estima el riesgo a los 10 años de eventos cardiovasculares compuestos por infarto agudo de miocardio, ACV, revascularización coronaria y muerte cardiovascular.<sup>10</sup>

En el puntaje de Reynolds se evalúan edad, presión arterial sistólica(PAS), hemoglobina A1c (si el paciente es diabético), tabaquismo, colesterol total, HDL, proteína C reactiva ultrasensible (PCR) e historia familiar de IAM <60 años. En comparación con la evaluación de los pacientes por el puntaje de Framingham, la utilización del de Reynolds, con la incorporación de la PCR y de la historia familiar de IAM, *permite mejorar la predicción del riesgo cardiovascular global mediante la reclasificación de los pacientes, tanto a un nivel de riesgo mayor como a uno menor.*<sup>11,12</sup> *Se recomienda el uso del sistema de puntuación de Reynolds para la evaluación de riesgo global y guiar el tratamiento.*

#### **2. Framingham**

Se registran los siguientes ítems: edad, las concentraciones plasmáticas de colesterol total (CT) y HDL, el antecedente de tabaquismo y de diabetes, además de los niveles de presión arterial sistólica (PAS), tanto en los individuos sin tratamiento como los que fueron tratados<sup>10</sup>

A cada uno de estos ítems se le aplica un valor determinado, que clasifica a los pacientes en riesgo bajo (< 6%), riesgo moderado (6-9%), riesgo moderadamente alto (10-20%) y riesgo alto (> 20%). Cuando la suma de los valores de los ítems es <6, corresponde a un riesgo bajo, inferior al 6% a los 10 años o, lo que es lo mismo, menor del 0,6% al año. Si la suma de los valores de los ítems es una cifra entre 6 y 9, el riesgo es moderado, del 6% al 9% a los 10 años, o de 0,6-0,9% a un año. Cuando la suma de los factores es de entre 10 y 20, el riesgo es moderadamente alto, que equivale a un riesgo de evento vascular a los 10 años del 10% al 20%, o del 1% al 2% al año. Por último, si la suma de los factores en un individuo es >20, tiene un riesgo elevado de evento vascular a los 10 años, superior al 20%, o equivalente a más del 2% al año.<sup>12</sup> El puntaje tiene la ventaja de que es conocido y fácil de utilizar. Se analizó en una población blanca anglosajona, por lo que en diversos países en los que se aplicó se comprobó una sobrestimación del riesgo vascular. Tampoco analiza la presencia antecedentes familiares de enfermedad vascular.<sup>13,14</sup> Se recomienda el uso del sistema de puntuación de Framingham para la evaluación de riesgo global y guiar el tratamiento

### **3. Procam**

Analizó los FR de enfermedad coronaria en una población de hombres en Münster, Alemania, mejorar la predicción, la detección precoz y realizar recomendaciones para la prevención primaria de estos cuadros clínicos. Se reclutaron 5.389 hombres de 35 a 65 años entre 1979 y 1985 y el seguimiento fue de 10 años. Se analizaron: edad, LDL, HDL, triglicéridos (TG), tabaquismo, presión arterial (PA), antecedentes de enfermedad coronaria y diabetes. Se clasificaron de riesgo alto los sujetos con una probabilidad superior al 20% de desarrollar algún evento vascular a los 10 años. Estos individuos eran el 7,5% de la cohorte analizada.<sup>15</sup> Se recomienda el uso del sistema de puntuación de PROCAM para la evaluación de riesgo global y guiar el tratamiento.

### **4. QRISK**

En Inglaterra se evaluó una cohorte de 1,28 millones de personas de ambos sexos (50,4%, mujeres), reclutadas entre 1995 y 2007, libres de enfermedad vascular y diabetes, de entre 35 y 74 años. La mediana de seguimiento fue de 6,5 años, pero más de 300 mil fueron evaluadas por más de 10 años. Se analizaron las siguientes variables: edad, sexo, tabaquista, PAS, relación colesterol total/HDL, índice de masa corporal (IMC), antecedente de enfermedad coronaria en familiares de primera línea <60 años, falta de contención social y existencia de tratamiento con drogas antihipertensivas. La incidencia cruda de enfermedad cardiovascular fue de 7,96 por mil personas/año. El 6,6% de las mujeres presentaron algún evento vascular a los 10 años; de la misma manera, el 9,28% de los hombres. El 8,5% de todos los individuos analizados tenían riesgo alto, es decir, una probabilidad superior al 20% a los 10 años de eventos vasculares. Este puntaje de riesgo se adapta mejor a la población inglesa que el puntaje de Framingham.<sup>16</sup>

### **5. ASSIGN**

En Escocia se estudió una cohorte de 6.540 hombres y 6.757 mujeres de entre 30 y 74 años, seguida desde 1984 hasta 1995, al inicio libres de ECV. Se evaluó la aparición enfermedad o muerte CV hasta el 2005. Este puntaje analizó el riesgo a los 10 años de ECV (muerte cardiovascular, enfermedad coronaria o ACV). Este puntaje comprende los FR clásicos, además de los antecedentes familiares de ECV y de relevancia además a la inequidad social como FR de ECV.<sup>17</sup> Se recomienda el uso del sistema de puntuación ASSIGN para la evaluación de riesgo global y guiar el tratamiento

### **6. SCORE Project (Systematic COronay Risk Estimation)**

Se basa en estudios epidemiológicos de cohorte de 12 países europeos, que incluyeron 205.178 personas (117.098 hombres y 88.080 mujeres) examinadas entre 1970 y 1988, en las que observaron 7.934 muertes por ECV.<sup>18</sup> La predicción se basa en el total de muertes CV, aunque no sean de causa coronaria. Un riesgo absoluto  $\geq 5\%$  es equivalente a un cálculo según Framingham de  $\geq 20\%$ ; esto justifica una intervención intensiva por medio de la adopción de hábitos de vida saludables y de tratamientos farmacológicos adecuados

### **7. Regicor (Registre Gironí del Cor)**

Surge de una adaptación del puntaje de Framingham a las características de la población española. Esta función puede predecir en forma adecuada la tasa de eventos coronarios a los 5 años en la población española comprendida entre los 35 y los 74 años.<sup>19,20</sup> El uso del sistema de esta puntuación para la evaluación de riesgo global y como guía del tratamiento podría ser de utilidad.

# EVIDENCIA Y PUNTUACIÓN PROPUESTA EN ARGENTINA

Localmente se realizó una primera aproximación con el cálculo de riesgo derivada de los datos del estudio FRICAS, en el que a partir de la prevalencia de FR se estimó el riesgo asociado con ellos. Su utilidad fue cuestionada debido a que la muestra analizada no se hizo con un modelo probabilístico. La OMS ha publicado un sistema de puntuación para los países de ingresos bajos y medianos<sup>21</sup> construido con modelos estocásticos, a diferencia del SCORE europeo y del puntaje de Framingham, que se realizaron a partir de estudios epidemiológicos con análisis de prevalencia de los FR en diferentes países. Los modelos estocásticos se desarrollan a partir de estimaciones estadísticas de los datos y sirven para evaluar el riesgo a los 10 años de sufrir IAM o ACV mortal o no mortal.<sup>22, 23</sup>

**Puntuación tipo I. Nivel de Evidencia tipo B (información formulada con datos de nuestro país).**

## 1. Tablas de Predicción de la OMS para los países de la Región B de las Américas

Tiene una estratificación en 5 (< 10%, 10%-< 20%, 20% - < 30%, 30% - < 40% y  $\geq$  40%) en base a la presencia de diabetes, edad, sexo, tabaquismo, valor de PA y de CT. El Ministerio de Salud de la Nación ha adoptado, con el aval de la Sociedad Argentina de Cardiología y otras sociedades científicas del país, el uso de las, en la cual estamos incluidos.<sup>24</sup> Las tablas no tienen validación prospectiva y que proponen, como medidas de tratamiento, sólo los fármacos de la lista de medicamentos esenciales de la OMS. Son hasta este momento el único instrumento que se basa en datos epidemiológicos de nuestra región y que cuenta con el aval de la máxima autoridad sanitaria del país y de nuestra sociedad científica.<sup>24</sup> Con estos instrumentos *se pueden estimar riesgos a escala poblacional*, pero puede existir una gran incertidumbre en lo que respecta a la *valoración del paciente individual*. Esto implica que se debe realizar una juiciosa selección de los pacientes candidatos a recibir tratamientos que van a ser prolongados o, en algunos casos, para toda la vida.<sup>13, 14</sup> El fenómeno por el cual la mayor cantidad de muertes se produce entre los individuos de menor riesgo, que en realidad son los más numerosos, se denomina "paradoja de Rose". Esto nos explica que el tratamiento farmacológico produce un beneficio mayor en los individuos de riesgo alto y que las medidas higiénico dietéticas, al actuar sobre toda la población, tienen una gran importancia.<sup>25</sup>

## OBJETIVOS

**General:** Evaluar los Factores de Riesgo Cardiovascular en las pacientes asistidas en la Unidad de Climaterio (UCLIM) del Instituto Maternidad y Ginecología "Ntra. Sra. de las Mercedes", Tucumán, Argentina

**Específico:** Evaluar la modificación de los Factores de Riesgo Cardiovascular y de la morbimortalidad por Score de Reynolds al final de la atención con seguimiento anual.

**POBLACIÓN:** Mujeres climatéricas asistidas en la UCLIM del Instituto de Maternidad y Ginecología "Ntra. Sra. de las Mercedes"

**MUESTRA:** 36 mujeres climatéricas voluntarias que completaron el seguimiento anual. (2014-2016)

## CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Mujeres de  $\geq 40$  años asistidas en la Unidad de Climaterio que aceptaron participar voluntariamente en el estudio, firmaron el consentimiento informado y cumplieron con el seguimiento requerido en el estudio de calidad de vida.

## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Mujeres con patología mental, sordomudez, trastornos cognitivos, severos de la visión y neoplasias activas

**TIPO DE ESTUDIO:** Analítico de Intervención.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Para poder ingresar al estudio la paciente debía brindar su consentimiento informado bajo firma. Se brindó información sobre los objetivos del estudio, su metodología y seguimiento. Podía abandonar la participación en la investigación en cualquier momento sin que afectara por ello la atención de la misma en la Unidad de Climaterio. Se efectuó el registro de sus antecedentes personales, FRCV personales y familiares, ginecoobstétricos, estadios de envejecimiento ovárico de STRAW, los controles antropométricos, CV (Peso, Talla, IMC, Circunferencia de Cintura-CC, TA) y analíticos (glucemia, insulinemia, HOMA, CT, HDL, LDL, TG, TSH). Se calcularon los riesgos aterogénicos y se cuantificó por Puntuación Score de Reynolds el riesgo de evento CV en 10 años futuros con los indicadores del inicio de la Atención médica. Al momento de brindar la consejería relacionada a la prevención del evento CV se educó con la Herramienta online del Score para concientizar con el resultado del riesgo obtenido a cada una de las pacientes. La mujer era invitada a visualizar en la pantalla la modificación y disminución del riesgo al variar positivamente el valor/res de los indicadores con el propósito de motivar su adherencia a las indicaciones. El seguimiento clínico, analítico y antropométrico se realizó cada 3 meses durante 1 año al final del cual se valoró el RCV con el Score de Reynolds. Se brindó Atención Integral y el tratamiento era indicado considerando cada caso particular.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO:** Se realizó el análisis de características demográficas, el perfil clínico-analítico y se comparó el perfil clínico-analítico al inicio y al final de la Atención Integral recibida. Se emplearon técnicas del análisis exploratorio de datos, tablas y gráficos univariados y bivariados. Se aplicó la prueba "t" de Student para datos pareados; Test  $\chi^2$  para el estudio de asociaciones y comparación de proporciones al 5% de significación. Se emplearon los programas Excel 2013 y SPSS v 22. Los resultados se expresaron como, número de pacientes (n), el promedio  $\pm$ , el error standard o como porcentaje (%) según cada caso en particular.

## RESULTADOS

La edad promedio en las mujeres Climatéricas asistidas fue de  $50.5 \pm 6$  años. El 75% de las pacientes tenían como máximo 54 años y solo el 10% 60 o más años. Se observaron mujeres con diferentes estadios de Envejecimiento Ovárico según STRAW: 25% con Transición menopáusica y 75% con Postmenopausia. El 27% de las Mujeres eran Hipertensas y de ellas

el 19% presentaron HTA Nivel II (160-179/100-109). El 10% y 6 % (TA Óptima y Límite respectivamente). Sólo el 4% presentaron TA Normal. La mayoría de las mujeres estudiadas presentaron un CC patológico  $\geq 80$  (75%) Al analizar el IMC. Se observó Peso Inadecuado en el 75% de las mujeres estudiadas, y en ellas las mujeres obesas fueron dos veces más que las mujeres con sobrepeso. No se encontraron mujeres con bajo peso. Sólo el 25% presentó Normopeso.

**Tabla 1.** Valores de Indicadores de Riesgo Cardiovascular posterior a la Atención Integral con Seguimiento anual (n= 36).

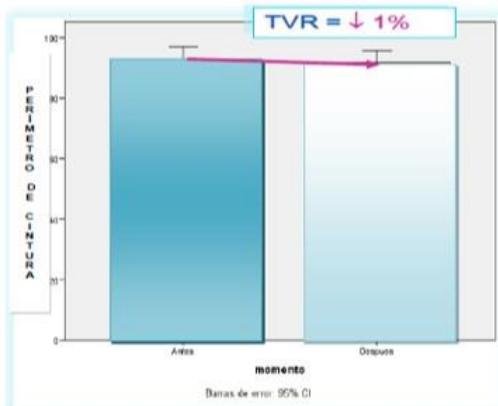
Indicadores	Percentiles							
	$\bar{x} \pm SD$	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
Glucemia (ml/dl)	104± 52	72,75	78,70	85,75	94,00	105,00	133,60	154,30
Insulinemia (UI/ml)	14,3±8,5	5,10	6,64	7,58	11,30	19,69	24,00	36,43
HOMA	3,9±4,0	1,10	1,34	1,72	2,77	4,44	7,98	12,20
TSH (uU/ml)	3,8±3,2	1,27	1,43	2,10	3,13	3,87	6,59	10,77
Colesterol (mg/dl)	209±36	161,40	165,00	181,75	205,00	227,75	268,60	278,60
HDL (mg/dl)	54±15	31,40	37,00	40,00	53,50	62,25	78,00	82,65
LDL (mg/dl)	136±32	91,40	98,70	109,75	133,25	160,00	181,20	206,90
TG (mg/dl)	156±69	65,45	74,70	93,50	148,00	199,75	272,10	278,95
Riesgo Aterogénico I	2,7±1,2	1,19	1,25	1,77	2,56	3,55	4,32	5,29
Riesgo Aterogénico II	4,1±1,4	2,23	2,34	3,14	3,81	5,13	6,04	7,05
Riesgo Aterogénico III	1,6±0,7	0,77	0,86	1,03	1,42	2,10	2,58	2,82
INDICE TG/HDL	4,4±8,7	0,99	1,13	1,67	2,54	3,89	6,89	8,70
PCR (mg/l)	1,3±0,4	0,74	0,80	0,98	1,30	1,60	1,80	1,97

**Nota:** Riesgo Aterogénico I: Valor que surge de proporción matemática entre los niveles de colesterol LDL y colesterol HDL. Con Riesgo ( $VR \geq 3$ ). Sin Riesgo ( $VR < 3$ ). Riesgo Aterogénico II: Proporción matemática entre los niveles de colesterol total en el organismo y colesterol HDL o lipoproteínas de alta densidad. Bajo ( $< 4,5$ ), Moderado (4,5-7), Alto ( $> 7$ ). Riesgo Aterogénico III: Relación entre los valores de colesterol total y los valores de Triglicéridos. Sin Riesgo y Con Riesgo: (0.95 -1.30). Índice TG/HDL: Proporción matemática entre los niveles de triglicéridos y HDL colesterol. Sin Riesgo (2.05) y Con Riesgo con predominio de LDL pequeñas y densas ( $> 3.5$ ). PCR: Normal: 1.0 mg/dl, Riesgo Intermedio (1.0 y 3.0 mg/dl) y de Alto Riesgo 3.0 mg/dl.

Los indicadores se distribuyeron en los siguientes porcentajes: Valores de glucemia  $\geq 133$  mg/dl (Diabetes: 10%), Insulinemia  $\geq 19$  UI/ml (25 %), Homa  $\geq 2.5$  = Insulino Resistencia: 50%, TSH  $> 5.1$  mUI/l: Hipotiroidismo (10%),  $> 200$  mgr de colesterol total (50%),  $< 50$  mgr/dl de HDL (50%) y  $> 100$  mgr/dl de LDL (75%),  $> 150$  mgr. de TG. (25%), Riesgo Aterogénico I  $> 3$ : 25% y Riesgo Aterogénico II Moderado-Alto:  $\geq 5$  (25%). Riesgo Aterogénico III  $> 1.50$  (25%), Índice TG/HDL  $> 3.5$  con predominio de LDL pequeñas menos densas (25%). El 50% de las mujeres

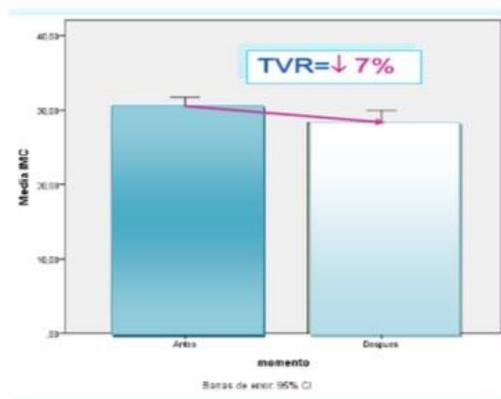
tuvieron valores de PCR de Riesgo Intermedio y no se detectaron valores de PCR > 3.0 mg/dl=Riesgo Alto).

**Gráfico 1.** Tasa de Variación Relativa del Circunferencia de cintura posterior a la Atención con Seguimiento anual.



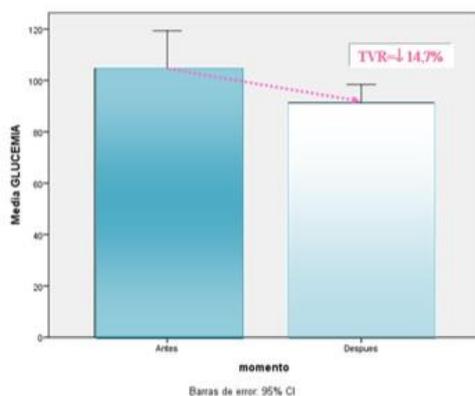
El efecto de la Atención observado en CC fue una disminución del **1%**, de 93 a 92cm, diferencia estadísticamente significativa (**T=3,956; p<0,001**). El valor medio de la diferencia del PC fue de 1.47 cm con un **IC: 0.72 – 2.23 cm**.

**Gráfico 2.** Tasa de Variación Relativa del IMC posterior a la Atención con Seguimiento anual.



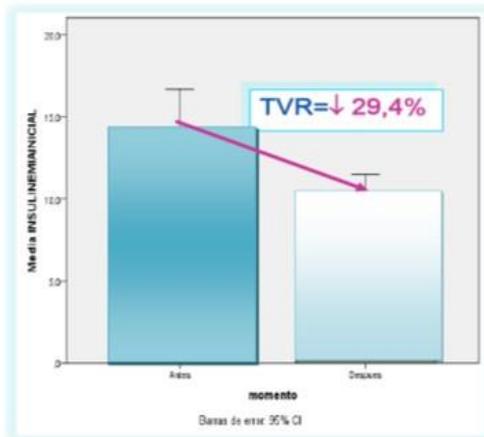
Se observó una disminución significativa (**7%**) en el IMC después respecto a antes de la atención (**T=6.733; p<0,001**). El valor medio de la diferencia fue de 1.72 con **IC: 1.20 - 2.23**.

**Gráfico 3.** Tasa de Variación Relativa del nivel de Glucemia posterior a la Atención con Seguimiento anual



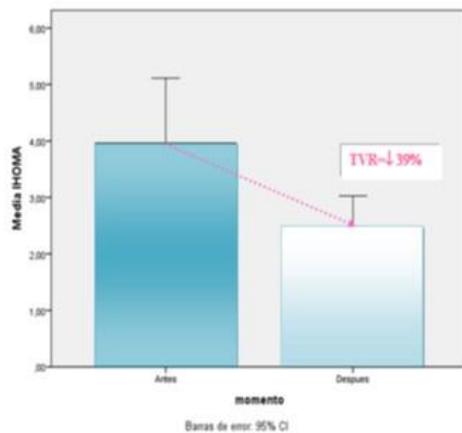
La media del nivel de glucemia posterior de la Atención significativa (**T=3,208; p=0.002**). Con **IC: 5.12 – 22.4 mgr/dl** Integral fue de **91 mgr/dl**, un **14,7%** menor que los valores iniciales de **105 mgr/dl**, disminución estadísticamente.

**Gráfico 4.** Tasa de Variación Relativa del nivel de Insulinemia posterior a la Atención con Seguimiento anual



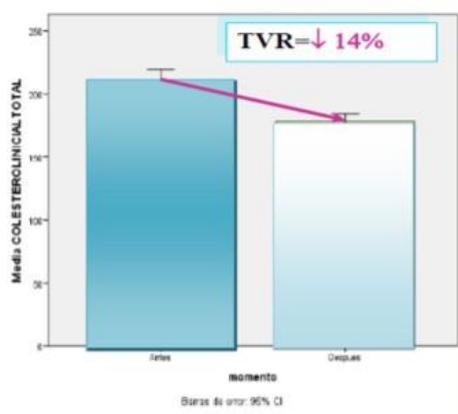
Los valores de insulina disminuyeron significativamente en un 29% por efectos del tratamiento integral ( $T=5,261$ ;  $p<0,001$ ). El promedio de la disminución fue de 4,20 UI/ml, con IC: 2,6 a 5,8 UI/ml.

**Gráfico 5.** Tasa de Variación Relativa del nivel del Índice de HOMA posterior a la Atención con Seguimiento anual



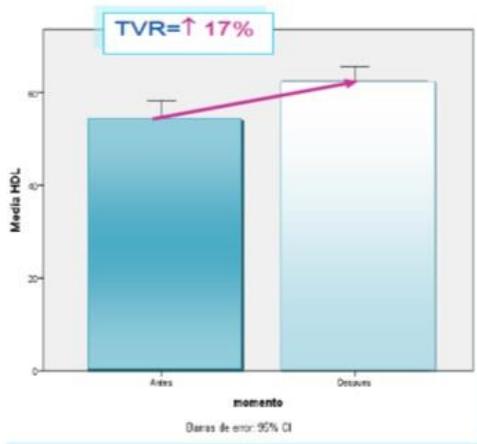
La disminución observada fue del 39% ( $T=4,502$ ;  $p<0,001$ ). El promedio de las diferencias fue de 1,6 con IC: 0,88 a 2,4.

**Gráfico 6.** Tasa de Variación Relativa del nivel del valor de colesterol posterior a la Atención con Seguimiento anual



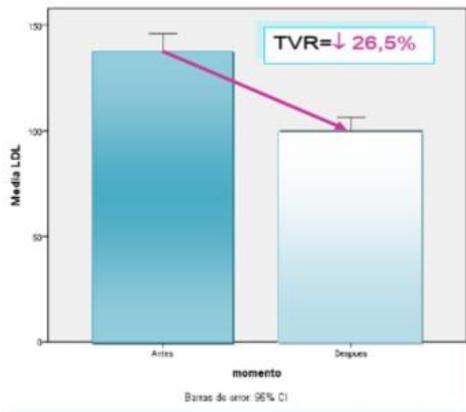
El valor del colesterol antes de la Atención fue de  $209\pm35$  mgr/dl, disminuyendo a  $179\pm19$  mg/dl después de la misma. La disminución del 14% en el nivel de colesterol fue estadísticamente significativa ( $T=7,253$ ;  $p<0,001$ ). El valor medio de la diferencia del nivel de colesterol fue de 30.3 mgr/dl con IC: 21.9 - 38.7 mgr/dl.

**Gráfico 7.** Tasa de Variación Relativa del nivel del valor de HDL posterior a la Atención con Seguimiento anual



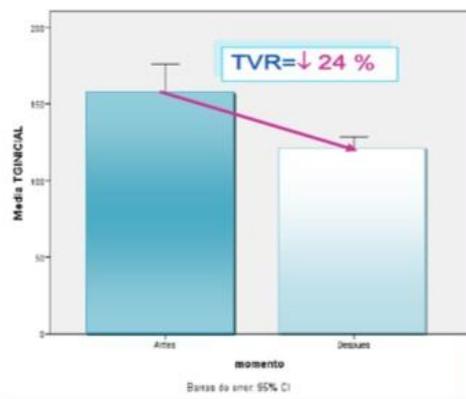
Los valores de HDL antes de la Atención Integral fue de **54±15 mg/dl** aumentando a **64±10 mg/dl** después de la Atención brindada. El nivel de colesterol se incrementó en **17%**, incremento estadísticamente significativo ( $T=-4,930$ ;  $p<0.001$ ). La media de las diferencias fue de -8,291 mgr/dl con **IC: -11,675 a -4,906 mgr/dl**.

**Gráfico 8.** Tasa de Variación Relativa del nivel del valor de LDL posterior a la Atención con Seguimiento anual



La media del nivel de LDL inicial fue de **136 mgr/dl±32** y el final fue de **102,1 mgr/dl±16**. La disminución del nivel de colesterol **26,5%** fue estadísticamente **significativa** ( $T=7,725$ ;  $p<0.001$ ). La diferencia promedio fue de 36 mgr/dl, con **IC: 26,7 a 45,5 mgr/dl**.

**Gráfico 9.** Tasa de Variación Relativa del nivel del valor de TG posterior a la Atención con Seguimiento anual



La media del nivel de triglicéridos inicial fue de **157 mg/dl±68** y el de triglicéridos final de **119 mg/dl±30**. La modificación del nivel de triglicéridos observada fue una disminución estadísticamente significativa del **24%** ( $T=5.422$ ;  $p<0.001$ ). El valor medio del nivel de triglicéridos fue de 37.9 mgr/dl y se encontró entre **23.8 – 51.9 mgr/dl** para un **IC de 95%**.

**Tabla 2.** Modificación de los indicadores de morbimortalidad al inicio vs. al final de la atención con seguimiento anual (n=36 mujeres asistidas)

Indicador	$\mu$ inicio	$\mu$ final	Diferencia promedio	IC95%	TVR (%)	Test	p
S. de Reynolds (%)	3,90±0,6	1,3±0,23	2.1±0,5	1.13 – 3.12	↓67	T	<0.001
SM (%)	89	53	36	28,6-37,4	↓40	Chi <sup>2</sup>	0,0007
HOMA	4±4	2,5±1,8	1,6	0, 88 - 2, 3	↓37,5	T 4,502	<0.001
Insulinemia (U/ml)	±17±9	±12±4	5,3	2,8 - 7,8	↓29,4	5,261	<0.001
LDL (mgr/dl)	± 136 ±32	± 102,1 ± 16	36	26,7 a 45,5	↓26,5	T 7,725	<0.001
TG (mgr/dl)	±157 ±68	±119 ±30	37.9	21.8-51,9	↓24	T 5.422	<0.001
HDL (mgr/dl)	±54± 15	64±10	-8,291	11,675 - 4,906	↑17	T 4,930	<0.001
CT (mgr/dl)	209±35	179±19	30.3	21.9 - 38.7	↓14	T 7,253	<0.001
Glucemia (mgr/dl)	105±51	91±24	14.20	5.12 – 22.4	↓13	T 3,208	0.002
IMC (kg/cm <sup>2</sup> )	30±6	28±6,	1.72	1.20 - 2.23	↓7	T 6.733	<0,001
CC (cm)	93±14	92±13	1%	0.72 – 2.23	↓1	T 3,956	<0,001

La paciente que cumplió con el seguimiento se benefició y disminuyó los indicadores de morbimortalidad con respecto a los valores encontrados al inicio de su atención. Los indicadores que mejor colaboraron lo hicieron en el siguiente orden: SM, HOMA, insulinemia, lipidemia, glucemia, IMC y CC. La puntuación del SCORE de REYNOLDS demostró la disminución del riesgo de sufrir un futuro ataque cardiaco, embolia, u otra enfermedad cardiaca en los siguientes 10 años por haber alcanzado a disminuir los FRCV

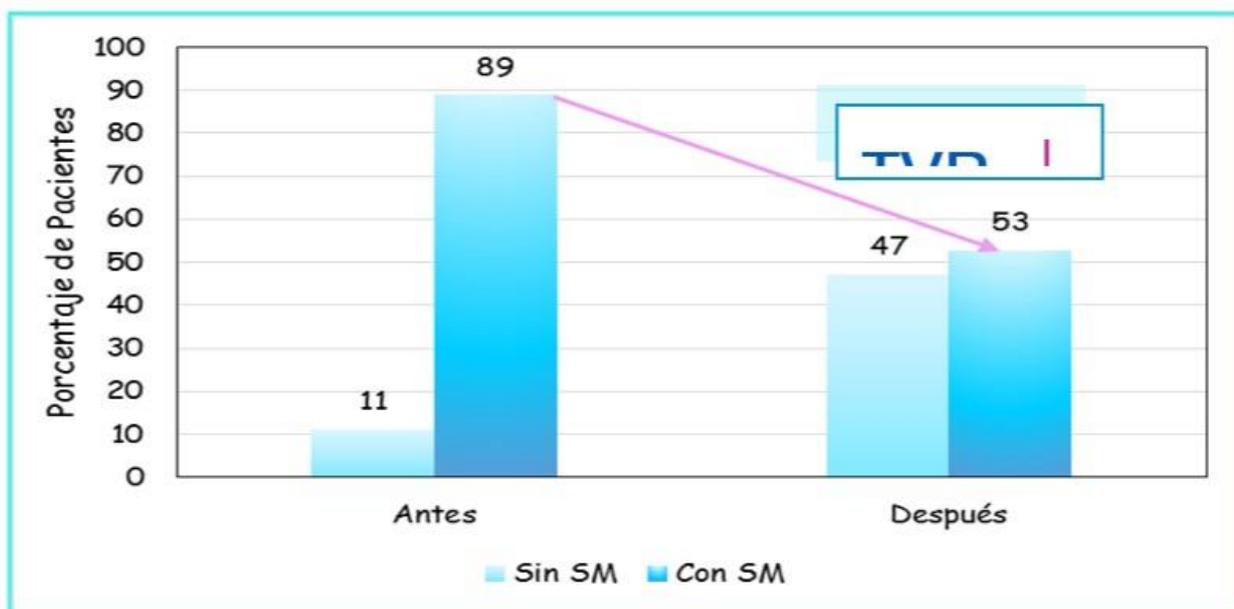


Gráfico 10. Distribución Porcentual del SM en Mujeres Climatéricas antes y después del seguimiento anual de la Atención integral (n= 36).

Diferencias significativas en el porcentaje de pacientes con SM antes respecto a después de la Atención Integral (Chi-cuadrado, p=) 0,0007. El 53 % de las Mujeres después del seguimiento de la Atención Integral siguen clasificando con SM por ser Hipertensas, diabéticas, no haber logrado una disminución adecuada de PC y porque a pesar de modificar los otros indicadores: HDL, TG y Niveles de Glucemia, a lo sumo 1 o 2 de ellos no alcanzó el valor óptimo.

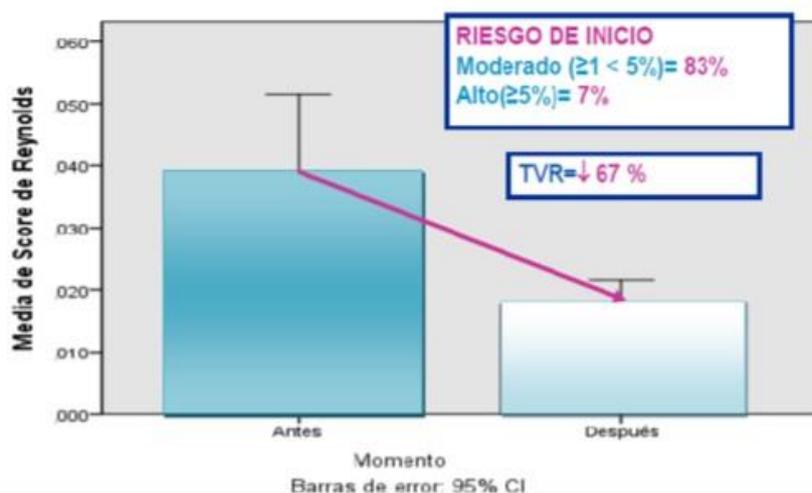


Gráfico 11. Distribución de la Media del Score de Reynolds en Mujeres Climatéricas antes y después de la Atención del seguimiento anual (n= 36).

Nota: Riesgo de Inicio: Moderado ( $\geq 1 - < 5\%$ ): 83%; Alto ( $\geq 5\%$ ): 7%. Score de Reynolds: Al inicio = 3,90%  $\pm 0,6\%$ , Al final de la Atención Integral = 1,3%  $\pm 0,23\%$ ,

Al inicio de la Atención Integral las mujeres estudiadas presentaron como máximo de 2 a 4 factores de riesgo cardiovascular y fueron clasificadas con riesgo intermedio a riesgo alto, en su probabilidad de padecer un evento cardiovascular en los próximos 10 años. La modificación del nivel medio de los valores del Score de Reynolds presentó una disminución estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ; prueba "t" de Student para datos pareados). La TVR  $\sim 67\%$ , los niveles de la disminución se encontraron entre 1.13 – 3.12% (IC del 95% de confianza).

## DISCUSIÓN

La educación de la paciente a través del soporte online del SCORE DE REYNOLDS permitió incrementar la percepción sobre la ECV en las mujeres asistidas en la UCLIM. La investigación brindó respuesta a la necesidad ginecológica de actuar sobre el riesgo CV en la transición y en la postmenopausia y permitió ejercitar la docencia epidemiológica con las pacientes. Como la edad de la menopausia no está cambiando de manera sustancial, las mujeres pueden esperar a ser posmenopáusicas por 30 a 40% de sus vidas. La cuarta parte del total de las mujeres tucumanas asistidas eran Hipertensas, 89% tuvieron SM y casi el 80% peso inadecuado con indicadores elevados de RCV, es por ello que el ginecólogo debe tener en cuenta ejecutar acciones tempranas que corrijan la probabilidad de evento CV y llegar a la meta de disminuir la morbimortalidad de la mujer.

## CONCLUSION

La mujer de la transición y postmenopausia demostró ser una “mujer vulnerable” a los eventos CV. Por lo tanto, en nuestra acción de servicio se debe brindar un espacio educativo para disminuir la probabilidad de desarrollar eventos cardíacos en el futuro. Se enfatiza la importancia de los resultados de esta investigación en la práctica diaria ya que el SCORE DE REYNOLDS demostró ser una herramienta de soporte educativo para concientizar a la población femenina y contribuir conjuntamente con la atención integral con seguimiento a disminuir su morbimortalidad.

## BIBLIOGRAFIA

1. Gulayin PE, Danaei G, Gutiérrez L, y col. Validación externa de ecuaciones de riesgo cardiovascular en el Cono Sur de Latinoamérica: ¿cuál predice mejor? Argent Cardiol 2018; Vol. 86:14-19. Disponible en: <http://bit.ly/2kF3zN2>
2. Budakoglu, Il, Ozcan C, Eroglu D, Yanik F. Quality of life transition and reproductive hormones in midlife women and postmenopausal symptoms among women in a rural district of the capital city of Turkey. Gynecol Endocrinol, 2007; 23:404-9.
3. Murillo-Uribe A1, Carranza-Lira S, Ascencio-González D, Santos-González J. Metabolic changes in climacteric women in terms of body mass index. Ginecol Obstet Mex. 2011 Apr; 64:161-6.137
4. Víctor Soto-Cáceres. Value of waist circumference cut-off for the diagnosis of metabolic syndrome in Latin America. Rev Exp Med 2015; 1(1). [www.lanueva.com/.../mas-del-50-de-la-poblacion-argentina-padece-sobre-peso-u-obesidad115-116](http://www.lanueva.com/.../mas-del-50-de-la-poblacion-argentina-padece-sobre-peso-u-obesidad115-116)
5. Guía europea sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica versión 2012 <http://www.escardio.org/guidelinessurveys/esc-guidelines/Translated-GuidelinesDocuments/GuidelinesCVD-Prevention--Spanish-2012.pdf>. Accessed 07-Jul-2017
6. Lloyd-Jones DM. Cardiovascular risk prediction: basic concepts, current status, and future directions. Circulation 2010;121:1768-7
7. Bassand JP, Priori S, Tendera M. Evidence-based vs. ‘impressionist’ medicine: how best to implement guidelines. Eur Heart J 2005; 26:1155-8.
8. Jorge Lerman. Concenso de Enfermedad Cardiovascular. Revista Argentina de Cardiología / Vol 80 Suplemento 2 / septiembre-octubre 2012
9. Horacio Zylbersztein, Mariano Giorgi Evaluación Global de los Factores de Riesgo Cardiovascular. Cálculo del Riesgo. Rev Argent Cardiol 2018; Vol. 86:10-20. Disponible en: <http://bit.ly/2kF3zN2>
10. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. JAMA 2007; 297:611-9.
11. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. Circulation 2008; 118:2243-51.

12. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112; 2735-52.
13. Alfonso F, Segovia J, Heras M, Bermejo J. Prevención cardiovascular: siempre demasiado tarde? *Rev Esp Cardiol* 2008; 61:291-8.19.
14. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97
15. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Circulation* 2002;105:310-5.
16. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *Br Med J* 2007;335:136-47
17. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart* 2007; 93:172-6.
18. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE Project group. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003
19. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cerdán F y col. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56:253-61.
20. Ramos R, Solanas P, Cerdán F, Rohlfs I, Elosua R, Sala J y col. Comparación de la función de Framingham original y la calibración del Regicor en la predicción del riesgo coronario poblacional. *Med Clin* 2003;121:521-6
21. World Health Organization. Prevention of cardiovascular disease: guidelines for assessment and management of total cardiovascular risk. Geneva: World Health Organization Library; 2007
22. Methodology for assessment of environmental burden of disease– Annex 4.1. Disponible en: [www.who.int/quantifying\\_ehimpacts/methods/en/wsh0007an4.pdf](http://www.who.int/quantifying_ehimpacts/methods/en/wsh0007an4.pdf).
23. Questions and Answers. Prevention of cardiovascular disease: pocket guidelines with cardiovascular risk prediction charts for assessment and management of cardiovascular risk. Disponible en [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/guidelines/Questions and Answers on web PDF file 12.9.2007.pdf](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/guidelines/Questions_and_Answers_on_web_PDF_file_12.9.2007.pdf).
24. Prevention of cardiovascular disease: pocket guidelines with cardiovascular risk prediction charts for assessment and management of cardiovascular risk. Disponible en: [who.int/publications/list/PocketGL\\_spanish.pdf](http://who.int/publications/list/PocketGL_spanish.pdf)
25. Rose G. The strategy of prevention. Lessons from cardiovascular disease. *Br Med J* 1981; 282:1847-51.

Doctor en Medicina, Prof. Cátedra de Ginecología, Directora de la Carrera de Especialización de Tocoginecología, Médico Encargado de la Unidad de Clímatario<sup>1</sup>; Profesora de Cátedra de Bioestadística<sup>2</sup>; Comité Científico<sup>3</sup>. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Tucumán<sup>1</sup>; Instituto de Maternidad y Ginecología "Nuestra Señora de las Mercedes"<sup>1,2,3</sup>

# Úlceras de Lipschutz: ¿Tiempo de Rever los Criterios Diagnósticos? Revisión de serie de 15 casos.

## **Autores**

Collazos AM, Sluga MC, Peremateu MS, Domenech MM, Marcos MF, Marchitelli CE.  
Servicio de Ginecología del Hospital Italiano de Buenos Aires

## **Resumen**

Las úlceras de Lipschutz son úlceras dolorosas de aparición aguda y de causa desconocida, precedidas por un cuadro febril de resolución espontánea y ad-integrum. Una patología subdiagnosticada, a tener en cuenta ante úlceras genitales agudas.

**Objetivo:** Mostrar una serie de casos de úlceras de Lipschutz atendidos en el Hospital Italiano de Buenos Aires entre Octubre de 2010 y Julio 2019.

**Pacientes y Métodos:** Estudio Observacional retrospectivo, serie de 15 casos de Úlceras de Lipschutz.

**Resultados:** Se evaluaron 15 casos de pacientes de Úlcera de Lipschutz. Edad media de aparición 21 años (rango entre 11-49 años). Las pacientes consultaron por lesión vulvar de aparición reciente y dolorosa. La mayoría de las úlceras se localizaron en el vestíbulo. 15/15 pacientes presentaron cuadro febril o viral previo y Serologías para ITS negativas.

En el 33% (5 pacientes) se registro positividad de anticuerpos IgG anti HSV tipo 1 y en 40% (6 pacientes) IgG anti VCA (antígeno de cápsula viral) Epstein-Barr positivo. En solo un 20% se obtuvo serología positiva CMV. 6/15 pacientes declararon no haber iniciado relaciones sexuales.

Todos los casos tuvieron resolución espontánea y ad- integrum, entre 3 y 5 semanas y sólo requirieron tratamiento analgésico.

**Conclusiones:** La úlcera de Lipschutz es un diagnóstico diferencial ante la presencia de úlceras vulvares de aparición aguda y dolorosa. El diagnóstico se realiza por exclusión y consideramos que existe un subdiagnóstico de las mismas por desconocimiento de la patología.

## **Lipschutz Ulcers: Time to review the diagnostic criteria? series of 15 cases**

Collazos AM, Sluga MC, Peremateu MS, Domenech MM, Marcos MF, Maidana MC Marchitelli CE.

Gynecology Department of the Italian Hospital of Buenos Aires

## Introduction

Lipschutz ulcers are painful ulcers with acute onset and unknown origin, preceded by fever of spontaneous and ad integrum resolution. This is a sub diagnosed pathology to be taken into account before acute genital ulcers

**Objetive:** a sample cases series of Lipschutz ulcers treated at the Italian Hospital of Buenos Aires between October 2010 and July 2019.

**Methods and patients:** retrospective observational study. a series of 15 cases of Lipschutz ulcers recorded on the database of the area of Vulvar Pathology of the Hospital Italiano de Buenos Aires

**Results:** 15 cases of patients with Lipschutz ulcer were evaluated. Mean age of onset 21 years (11-49 range of age). The patients presented with vulvar lesion of recent and painful onset. The majority of the ulcers were located in the vestibule. 15/15 patients had previous feverish or viral background and serologies for ITS appeared negative.

In 33% of the patients (5 patients) there was a rise of antibodies IgG anti type 1, and in 40% of cases (6 patients) there was a rise of IgG anti VCA (viral capsule antigen) Epstein-Barr positive. Only a 20% showed CMV positive serology. 6/15 of patients declared not having had sexual intercourse ever. All cases had spontaneous and ad integrum resolution within 3-5 weeks with anesthetics treatment only.

**Conclusions:** Lipschutz ulcer is a differential diagnosis before the appearance of painful vulvar ulcers of acute onset. Diagnosis was made by exclusion and we think that sub diagnosis is due to lack of knowledge of this pathology.

## INTRODUCCION

La úlcera de Lipschütz (LU) fue descrita por primera vez en 1913 por el dermatólogo y microbiólogo austriaco Benjamin Lipschütz; [1]; en el transcurso del tiempo ha sido denominada de diferentes maneras: úlcera genital aguda o úlceras reactivas no sexuales. [1-4] y hoy en día se prefiere la denominación de Úlcera Idiopática Aguda (ISSVD).

Se caracteriza por la aparición de úlceras genitales que en la mayoría de los casos afecta a personas jóvenes y adolescentes sin historia previa de contacto sexual (según su descripción inicial) [1-5]. Tiene baja incidencia y a pesar de su característica clínica , continúa siendo poco conocida y, por ello, poco diagnosticada. [6-7].

Las lesiones pueden debutar como vesículas eritemato-violáceas, que, en su totalidad, evolucionan a úlceras dolorosas de bordes irregulares y fondo necrótico o hemorrágico, se pueden presentar en un patrón de espejo (imagen en beso) (imagen 1y2). [6].

Previa a la aparición de la lesión vulvar las pacientes pueden presentar síntomas sistémicos como fiebre, mialgias, cefalea, síntomas respiratorios y/o adenopatías inguinales [1-6].

La causa es desconocida, aunque estudios recientes lo asocian con una respuesta inmune exacerbada al virus de Epstein-Barr (EBV) y Citomegalovirus (CMV) [5].

El diagnóstico se realiza por exclusión; sin embargo se deben tener en cuenta diagnósticos diferenciales tales como enfermedades de transmisión sexual, traumatismo o abuso sexual<sup>[3-4-5]</sup>.

Presentan una resolución espontánea en 3 a 5 semanas, sin tendencia a la recidiva ni cicatrices por lo cual no requiere tratamiento específico. Se pueden indicar antibióticos de amplio espectro en casos de variedad gangrenosa o infecciones sobreagregadas <sup>[2-3]</sup>.



Foto1. UL bilateral, con fondo hemorrágico.  
Paciente de 15 años.



Foto2. UL Unilateral, con presencia de fibrina.  
Paciente de 14 años.

## Objetivo:

Mostrar una serie de casos de úlceras de Lipschutz diagnosticadas en nuestra institución con el fin de reconocer la patología como diagnóstico posible ante úlceras genitales agudas.

## Materiales y Métodos:

Estudios Observacional retrospectivo, serie de casos que incluían 15 pacientes evaluadas en consulta atendidos entre Octubre de 2010 y Julio 2019 ; registradas en la base de datos en la sección de Patología Vulvar de nuestra institución con diagnóstico de úlcera de Lipschutz.

## Resultados:

El análisis de la serie de 15 casos evaluados arrojó una edad promedio de aparición de 21 años (rango entre 11-49 años). Las úlceras aparecieron en todas las pacientes en el contexto de un cuadro gripal, con registros febriles y decaimiento general en los días previos y/o concomitantes.

6 de 15 pacientes declararon no haber iniciado relaciones sexuales al momento del diagnóstico coincidiendo con las de menor edad (entre 11 y 15 años). En 11 de 15 pacientes las lesiones aparecieron en el vestíbulo, bilateralmente “en forma de beso” o en espejo; solo 2 de las pacientes tuvieron localización unilateral y en otros dos casos se presentaron con multifocalidad.(Tabla1.)

A todas las pacientes se les solicitó hemograma , serología para virus de inmunodeficiencia humana HIV tipo 1 y 2, VDRL, CMV, Herpes simple 1 y 2 y virus de Epstein-Barr. Se realizó Biopsia de la lesión en tres de las pacientes que arrojó como resultado: base de úlcera tejido de granulación.

En el 33% (5 pacientes) de las pacientes se observó aumento de anticuerpos IgG anti HSV tipo 1 y el 40% (6 pacientes) de las pacientes presentaron IgG anti VCA (antígeno de cápsula viral) Epstein-Barr positivo. En solo un 20% (3 pacientes) de los casos se constató serología positiva para CMV (Tabla 2).

Se constató en todas leucocitosis (14.000 a 18.000 leucocitos a predominio de polimorfonucleares). Las serologías resultaron negativas para Sífilis y HIV.

En todos los casos se instauró tratamiento sintomático, con antiinflamatorios no esteroideos orales. Y la resolución se presentó de forma completa entre 3-5 semanas, sin dejar cicatriz (imagen 3).

1 día de aparición 5to día de evolución 15 días de evolución



Foto3. UL Bilateral que muestra la resolución ad Integrum en paciente de 27 años en un periodo aproximado de 15 días.

Tabla 1.

<b>Localización:</b>	<b>N=15</b>
Vestíbulo	11
Labio Menor	4
Labio Mayor	0
<u>Clitoris</u>	0
<b>Lateralidad</b>	
Bilateral	11
Unilateral	2
Multifocal	2
Recurrencia	0

Tabla 2.

Edad	RS	EBV	CM	Herpes simple 1 y 2	VIH	VRDL
11	No	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
12	No	<b>IgG positivo</b>	<b>IgG positivo</b>	Negativo	Negativo	Negativo
13	No	<b>IgG positivo</b>	Negativo	<b>IgG positivo</b>	Negativo	Negativo
14	No	<b>IgG positivo</b>	Negativo	<b>IgG positivo</b>	Negativo	Negativo
14	No	<b>igG positivo</b>	Negativo	<b>IgG positivo</b>	Negativo	Negativo
15	No	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
16	Si	Negativo	<b>IgG positivo</b>	Negativo	Negativo	Negativo
18	Si	Negativo	<b>Negativo</b>	Negativo	Negativo	Negativo
21	Si	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
21	Si	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
21	Si	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
30	Si	<b>IgG positivo</b>	Negativo	<b>IgG positivo</b>	Negativo	Negativo
32	Si	<b>IgG positivo</b>	<b>IgG positivo</b>	<b>IgG positivo</b>	Negativo	Negativo
36	Si	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
49	Si	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo

## Discusión

La Úlcera Idiopática Aguda o Úlcera de Lipschutz hace referencia a la aparición de lesiones ulcerosas agudas y dolorosas con signos sugestivos de sospecha sin embargo aún no existe un consenso sobre los criterios diagnósticos para esta patología.

Lipschütz describe la patología como una manifestación repentina de úlceras genitales gangrenosas y dolorosas que afecta principalmente mujeres jóvenes sin inicio de relaciones sexuales<sup>[1]</sup>; tiempo después Fahri describe criterios diagnósticos para orientarse hacia la patología. Estos se dividen en criterios mayores y menores.<sup>[5]</sup>

Los criterios mayores descriptos incluyen: edad menor de 20 años, primer episodio de úlcera aguda, aparición repentina, ausencia de contacto sexual en los 3 meses anteriores al inicio de la úlcera y ausencia de inmunosupresión. Entre los criterios menores incluía una o más úlceras con centro necrótico o fibrinoso, bien delimitadas, con patrón doloroso y simétrico (espejo); para realizar el diagnóstico se debe cumplir con los 5 criterios mayores y al menos un criterio menor<sup>[5]</sup>.

Sin embargo lo observado en nuestra serie de casos fue que el 60% de las pacientes habían iniciado relaciones sexuales y no habían tenido un periodo de abstinencia sexual mayor a 3 meses así mismo teniendo en cuenta el rango de edad de nuestras pacientes que fue de 11 a 49 años, consideramos que esta entidad no es exclusiva de niñas y mujeres jóvenes sin vida sexual activa.

Nuestros hallazgos coinciden con la literatura; Vieira- Baptista y Anucha Andrade en sus respectivos estudios indican la necesidad de utilizar criterios menos estrictos para el diagnóstico de la patología por lo cual se propone tener en cuenta dicho diagnóstico ante la presencia de úlceras vulvares en pacientes activas sexualmente; ya que no tiene relación alguna con la sexualidad y el haber o no tenido relaciones sexuales en los últimos tres meses.<sup>[1-5]</sup> En nuestra serie de casos otro de los hallazgos que coincide con la bibliografía es que todas las úlceras fueron precedidas de un cuadro clínico viral caracterizado por la presencia de fiebre, malestar general y no observamos recurrencias.

Las Ulceras Idiopáticas Agudas o Ulceras de Lipschutz son una entidad poco frecuente, generalmente desconocida y de resolución espontánea por lo cual no se logra establecer la frecuencia con que se presentan ya que es subdiagnosticada en la mayoría de los casos; a pesar que la presentación clínica, formas de presentación de la ulcera, localización son características en la mayoría de los casos para los médicos expertos en esta área, siempre debe descartarse las enfermedades de transmisión sexual<sup>[3-6]</sup>.

## Conclusiones

De los datos arrojados de este trabajo concluimos que el diagnóstico de estas úlceras es clínico y por exclusión. Pueden aparecer a cualquier edad desde niñas hasta mujeres adultas independientemente del inicio de relaciones sexuales y/o de la actividad sexual previa.

Tener en cuenta que están precedidas de un cuadro viral y/o febril previo y resuelven espontáneamente y ad integrum entre 3-5 semanas.

El ginecólogo debe estar al tanto de esta entidad para tenerla en cuenta ante el diagnóstico de úlceras genitales agudas y evitar de esta manera el subdiagnóstico o sobretratamiento de las mismas.

## Bibliografía

1. Anucha Andrade Schindler Leal, Carla Azevedo Piccinato, Ana Paula Avritscher. Acute genital ulcers: keep Lipschütz ulcer in mind. Archives of gynecology and Obstetrics. 2018 Nov;298(5):927-931.
2. A. Moise, P. Nervo, J. Doyen, F. Kridelka, J. Maquet, G. Vandebossche. Ulcer of Lipschutz, a rare and unknown cause of genital ulceration. [Facts Views Vis Obgyn](#). 2018 Mar;10(1):55-57
3. Wolters V, Hoogslag I, Wout JVT, Boers K. Lipschütz Ulcers: A Rare Diagnosis in Women With Vulvar Ulceration. [Obstet Gynecol](#). 2017 Aug;130(2):420-422.
4. Pedro Vieira-Baptista. Joana Lima-Silva, Jorge Beires, Jose Martinez de Olivera. Lipschutz Ulcers: Should we rethink this? An analysis of 33 cases. [Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol](#). 2016 Mar;198:149-152.
5. Farhi D, Wending J, Molinari, Raynal J. Non -sexually related acute genital ulcers in 13 pubertal girls: a clinical and microbiological study. Arch Dermatol. 2009;145(1):38-45.
6. [Huppert](#) Lipschutz ulcers: evaluation and management of acute genital ulcers in women. [Dermatol Ther](#). 2010 Sep-Oct;23(5):533-40
7. [Silvia Delgado-García](#), [Ana Palacios-Marqués](#), [Juan Carlos Martínez-Escoriza](#) y [Tina-Aurora Martín-Bayón](#). Acute Genital Ulcers. BMJ Case Re 2014;28:2014.

# Descifrando la Mineralización Ósea y sus Dilemas: Factores Cardiovasculares, Metabólicos, Herramienta FRAX, Modelo FRIDEX y DMO.

**Descifring Bone Mineralization and its Dilemas: Cardiovascular Factors, Metabolics, FRAX Tool, FRIDEX and DMO Model**

**Autores**

Nelly Esther Capua<sup>1</sup>, Adriana Elías<sup>2</sup>, Olga Graiff<sup>3</sup>

## RESUMEN

**Introducción:** La Osteoporosis es un proceso multifactorial que impacta en la carga de las fracturas sobre la sociedad. Por lo tanto la desmineralización ósea debe ser una de las prioridades en materia de salud para generar conciencia respecto a su riesgo de fractura.

**Objetivo General:** Definir perfil lipídico, óseo y mineralización en mujeres  $\geq 40$  asistidas en Unidad de Climaterio, Instituto de Maternidad y Ginecología "Ntra. Sra. de las Mercedes", Tucumán.

**Específicos:** Riesgo de fractura a 10 años (RF10a) FRAX y Modelo Fridex; Comparar Frax - Fridex sin y con densitometría ósea (DMO); concordancia T-score - densidad mineral ósea (dMO) L1-L4 y cuello femoral (CF); asociación factores de riesgo cardiovascular (FRCV), T-Score y dMO.

**Estudio:** Exploratorio descriptivo, corte transversal.

**Población:** 77 mujeres  $\geq 40$  años (2018 - 2019)

**Criterios de inclusión:** Postmenopáusica (PM), voluntarias y consentimiento.

**Material y Métodos:** Análisis factores de riesgo, cardiovascular, óseo, Herramienta FRAX, Fridex, DMO.

**Resultados:** 25(OH) Vit D: insuficiente (50%), suficiente (25%), deficiente (15%) óptimo (5%); L1-L4: dMO  $\leq 0.98/\text{cm}^2$  (57%); Osteoporosis L1-L4 y dMO  $\leq 0.83 \text{ g}/\text{cm}^2$  (74%) y  $> 10$  aPM: +2,2 veces; CF  $< 10$  aPM  $\leq 0.98/\text{cm}^2$  (84 %); FRAX con DMO: Riesgo de fractura principal  $\leq 6,4\%$  (90%);  $> 11\%$  (5%). Cadera  $> 3\%$  (5%); FRAX sin DMO: RFP  $> 10\%$  y  $> 3\%$  cadera (5%); Modelo Fridex: Concordancia (79,2%); Concordancia T-score L1-L4 y CF (39%), Discordancia (61%); Concordancia dMO L1-L4 y CF (50,6%), Discordancia (49,4%); FRAX (sin y con DMO): Relación lineal positiva (84%); Asociación TG  $\geq 150 \text{ mgr}/\text{dl}$  y dMO CF ( $p=0,016$ ). Se observó asociación significativa entre valor de TG encontrado y mineralización de cuello femoral ( $p=0,016$ ); Colesterol  $\geq 200 \text{ mg}/\text{dl}$  y dMO  $< 0,98 - 0,83 \text{ gr}/\text{cm}^2$  (79%); Sin Asociación FRCV y T-Score. **Conclusión:** Modelo Fridex: desciende límite de riesgo Frax de 20% para fractura principal e inicio de tratamiento. Efectuar DMO al inicio de menopausia, con valores TG  $\geq 150 \text{ mg}/\text{dl}$  y screening 25(OH) Vit D.

**Palabra clave:** Mineralización ósea, Frax, Fridex, DMO, Factores Cardiovasculares

## SUMMARY

**Introduction:** Osteoporosis is a multifactorial process that impacts the burden of fractures on society. Therefore, bone demineralization should be one of the health priorities to raise awareness about your risk of fracture.

**General Objective:** Define lipid profile, bone and mineralization in women  $\geq 40$  assisted in Climaterial Unit, Institute of Maternity and Gynecology "Ntra. Mrs. de las Mercedes", Tucumán.

**Specific Objective:** Fracture risk at 10 years (RF10a) FRAX and Fridex Model; Compare Frax - Fridex without and with bone densitometry (BMD); T-score concordance - bone mineral density (BMD) L1-L4 and femoral neck (CF); association of cardiovascular risk factors (CVRF), T-Score and BMD.

**Study:** Descriptive exploratory, cross section. Population: 77 women  $\geq 40$  years (2018 - 2019)

**Inclusion criteria:** Postmenopausal, (PM) voluntary and consent.

**Material and Methods:** Analysis of risk factors, cardiovascular, bone, FRAX Tool, Fridex, BMD.

**Results:** 25 (OH) Vit D: insufficient (50%), sufficient (25%), poor (15%) optimal (5%); L1-L4: dMO  $\leq 0.98$  / cm<sup>2</sup> (57%); Osteoporosis L1-L4 and BMD  $\leq 0.83$  g / cm<sup>2</sup> (74%) and  $> 10$  aPM: +2.2 times; CF  $< 10$  aPM  $\leq 0.98$  / cm<sup>2</sup> (84%); FRAX with BMD: Main fracture risk  $\leq 6.4\%$  (90%);  $> 11\%$  (5%). Hip  $> 3\%$  (5%); FRAX without BMD: RFP  $> 10\%$  and  $> 3\%$  hip (5%); Fridex Model: Concordance (79.2%); Concordance T-score L1-L4 and CF (39%), Discordance (61%); Concordance dMO L1-L4 and CF (50.6%), Discordance (49.4%); FRAX (without and with BMD): Positive linear relationship (84%); Association TG  $\geq 150$  mgr / dl and dMO CF (p = 0.016). Significant association was observed between TG value found and femoral neck mineralization (p = 0.016); Cholesterol  $\geq 200$  mg / dl and BMD  $< 0.98 - 0.83$  gr / cm<sup>2</sup> (79%); Without Association FRCV and T-Score. **Conclusion:** Fridex Model: Frax risk limit drops by 20% for main fracture and start of treatment. Perform BMD at the onset of menopause, with TG values  $\geq 150$  mg / dl and screening 25 (OH) Vit D.

**Keyword:** Bone mineralization, Frax, Fridex, BMD, Cardiovascular Factors

## INTRODUCCIÓN

Debido al impacto de la carga de las fracturas sobre la sociedad la desmineralización ósea debe ser una de las prioridades en materia de salud para generar conciencia entre los pacientes respecto a su riesgo de fractura. La población crecerá 13% para 2050 y alcanzará 53 millones, pero la población añosa será de 19,5 millones.<sup>1</sup> Por otra parte, las tasas de fertilidad están cayendo: mientras que el número promedio de hijos por cada mujer es 2,3, caerá a 2,0 dentro de 20 años, y a 1,8 dentro de 50 años. Esto implica que para 2050 el número de personas económicamente activas no alcanzará a subsidiar los sistemas de salud y de retiro. En consecuencia es razonable asumir que la osteoporosis tendrá un impacto económico significativo para la Argentina en los años venideros.<sup>1</sup> En Argentina, se producen aproximadamente 34.000 fracturas de cadera por año entre personas mayores de 50 años, con un promedio de 90 fracturas por día. Las proyecciones demuestran que el número de

fracturas de cadera por año en esta población casi se triplicará en 2050. Los estudios de densidad mineral ósea revelan que, en Argentina, dos de cada cuatro mujeres mayores de 50 años sufren de osteopenia, una sufre osteoporosis y una 4 posee una densidad ósea normal<sup>2</sup> En el primer estudio epidemiológico sobre fracturas en el norte de nuestro país (UBA, año 2012) se observó que las tasas de incidencia que registraba la provincia de Tucumán eran similares a algunas zonas de Estados Unidos y Europa<sup>3</sup> La investigación se realizó en poblaciones (mujeres y hombres) mayores de 50 años y se analizaron casos estudiados en centros médicos de la ciudad de San Miguel de Tucumán y otras localidades situadas en áreas urbanas y rurales. Otro estudio analizado reveló que en Argentina, la mortalidad de pacientes hospitalizados fue del 10%, mientras que un 33% de pacientes con fracturas fallecieron un año después de haber sufrido la fractura<sup>4</sup>

## *PATOLOGÍA DE LA MINERALIZACIÓN ÓSEA*

La disminución de la densidad mineral ósea (DMO) se correlaciona con el riesgo de sufrir fracturas, pero no es el único factor. Además de la densidad del hueso, influye también su composición y su estructura, lo que ha llevado a introducir en la terminología de la clínica el ambiguo concepto de "calidad ósea". Sus principales componentes son dos: los aspectos referentes a la estructura del hueso (macroarquitectura -tamaño, momento de inercia, pandeo- y microarquitectura - conexión trabecular, concentradores de tensión-) y la calidad del tejido óseo per se (mineralización, microdaños, colágeno, viabilidad de los osteocitos, cristalinidad)<sup>5</sup>

Concretamente definimos a la osteoporosis cuando la densidad de la masa ósea de un individuo está 2,5 desviaciones estándar por debajo de la media de la población adulta joven que le sirve de referencia.<sup>6</sup> La osteoporosis es una entidad multifactorial, que parte como muchos otros procesos de una predisposición individual sobre la que actúan factores externos que modulan la expresión del genoma y condicionan el "pico de masa ósea" en la edad adulta. El máximo de DMO alcanzada constituye el punto de partida desde el que se iniciará el declive a lo largo de los siguientes años; por tanto, cuanto mayor sea, menores son las posibilidades de desarrollar la enfermedad osteoporótica.<sup>6</sup> Se conoce que las osteopenias son alteraciones antropométricas de la cantidad de hueso (tejido) dentro del hueso (órgano) conservando la calidad del material remanente (calidad del tejido), cuyo diagnóstico debe hacerse determinando densitométricamente la llamada 'masa ósea' en la forma mejor estandarizada disponible (de momento, los T-scores de DMO establecidos, estandarizados y difundidos por la OMS), y evaluando el resultado sin tener en cuenta ningún límite inferior para establecer ningún diagnóstico de osteoporosis.<sup>7</sup> Las osteoporosis (fragilidades osteopénicas, según el NIH) son alteraciones biomecánicas de la resistencia a la fractura (calidad ósea) derivadas de osteopenias suficientemente intensas como para deteriorar la eficiencia arquitectónica del diseño cortical o trabecular (calidad del diseño), sin afectar la 'calidad del tejido', cuyo diagnóstico requiere el de 'fragilidad ósea', y por tanto es imposible de efectuar densitométricamente.<sup>7</sup>

La osteoporosis es una enfermedad del diseño óseo con calidad tisular normal, independiente de la intensidad de la osteopenia (es decir, es una 'enfermedad de la direccionalidad' de la estructura ósea osteopénica. La direccionalidad es una orientación local de la modelación ósea en una determinada dirección ('drift modelatorio'), que adapta el diseño óseo cortical o trabecular a las correspondientes necesidades arquitectónicas, tendiendo a rigidizar las regiones óseas demasiado flexibles, y a flexibilizar las demasiado rígida La osteopenia es independiente de la direccionalidad (y de la resistencia mecánica)<sup>7</sup> La osteoporosis idiopática en las mujeres premenopáusicas es poco frecuente. En este caso el diagnóstico no se realiza

por el T score sino por el Z score. La densidad mineral baja en la mujer premenopáusica esta asociada con defectos en la micro arquitectura ósea, sin embargo no ha datos de estudios que permitan usar la densidad mineral ósea como predictor de fractura de riesgo.<sup>8</sup>

La presencia de baja densidad mineral ósea en mujeres pre menopáusicas lleva la pronta evaluación de causas secundarias que provocan pérdida de masa ósea. Si la causa secundaria se diagnostica la resolución de la misma mejora la osteoporosis. En los pocos casos que no se diagnostica la causa, el uso de terapia farmacológica activa en hueso, debería ser considerada. La intervención farmacológica debe ser considerad en casos de mujeres con baja masa ósea y fracturas y con perdida continua de densidad mineral sea como en la osteoporosis glucocorticoide o enfermedades reumáticas<sup>8</sup>

## **DEFICIENCIA DE VITAMINA D Y BAJA INGESTA DE CALCIO**

Varios estudios detectaron una ingesta insuficiente de calcio (promedio de 500 mg diarios) en la población adulta de Argentina.<sup>9</sup> A pesar de la heliofanía en la mayoría de las zonas del país, la prevalencia de niveles insuficientes de 25(OH)D (<20 ng/ml) en personas de edad avanzadas relativamente alta, no solo en el sur (87% de la población) sino también en las regiones del centro (64%) y el norte (52%)<sup>8</sup> La población de la Patagonia –la región más austral del país– tiene mayor riesgo de padecer hipovitaminosis D<sup>9</sup>. En Chile, la deficiencia de vitamina D es un problema entre las poblaciones pediátrica y adulta. Un estudio descubrió que el 47,5% de los sujetos (entre 55 y 84 años) sufría hipovitaminosis D en base a un nivel límite de 17 ng/ml<sup>15</sup>.<sup>10</sup> En 2009, un estudio realizado en Brasil reveló que el 60% de los adolescentes saludables estudiados tenían deficiencia de vitamina D según lo definen las concentraciones de 25(OH) D sérica >25 ng/ml.<sup>10</sup>

## **VÍNCULOS PATOGENICOS E INTERACCIONES FISIOPATOLÓGICAS**

### **1. ENTRE EL METABOLISMO ÓSEO Y LOS FACTORES DE RIESGO DE LA ECV**

Al igual que la arteriosclerosis, la osteoporosis presenta una alta prevalencia en la población y una importante morbimortalidad asociada. Es por ello de gran interés estudiar las posibles asociaciones entre ambas, con la finalidad de promover las actividades de prevención primaria con mayor potencial y priorizar las intervenciones sobre los factores de riesgo de ambas entidades.<sup>11</sup> La relación entre la arteriosclerosis y la osteoporosis parece ir más allá de una mera coincidencia de factores de riesgo comunes. Es más, en los últimos años, se ha planteado la posible existencia de vínculos patogénicos e interacciones fisiopatológicas entre el metabolismo óseo y los factores de riesgo de la ECV. Este hecho ha quedado refrendado por el descubrimiento de alguno de los mecanismos moleculares de acción de las estatinas y los bisfosfonatos<sup>12</sup> a los que se atribuyen efectos antiaterógenos mediante la reducción de la acumulación de lípidos y de la fibrosis en la placa de ateroma, al igual que la inhibición de la calcificación extraósea.<sup>13</sup> Por otra parte, las estatinas inhiben el paso limitante de la ruta biosintética del colesterol: la conversión de 3-hidroxi-3-metilglutarilcoenzima A en mevalonato, disminuyendo la síntesis de éste y de isoprenoides, lo cual afecta también a la función osteoclástica, lo que representa un efecto común con los aminobisfosfonatos

Recientemente se ha propuesto que la dislipemia podría ser un factor de riesgo común para la ECV y la osteoporosis. Estudios in vitro han demostrado que los productos de oxidación lipídica en el espacio subendotelial de las arterias del hueso inhiben la diferenciación

osteoblástica entidades<sup>11</sup>, y que la hiperlipemia potencia la actividad de los osteoclastos. También cabe destacar la presencia de productos de oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) en las placas ateroscleróticas. Se ha hablado de una similitud entre el proceso de mineralización ósea y la calcificación vascular, y los factores que pueden influir en el desarrollo de ambas, como por ejemplo la presencia de LDL oxidadas, con su elevado potencial aterógeno entidades<sup>11</sup>

Aunque el mecanismo intrínseco preciso de dicho nexo aún no se conoce, recientemente se ha comprobado que las lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) tienen un efecto regulador de la diferenciación osteoblástica y de la calcificación vascular. Las estatinas podrían ser un fármaco útil en el tratamiento de la osteoporosis, ya que no sólo comparten con los bisfosfonatos propiedades antiinflamatorias, sino que también poseen características moduladoras sobre la formación y la resorción ósea<sup>14</sup> Sin embargo, los estudios realizados con la finalidad de establecer un claro nexo patogénico entre la alteración de los parámetros del metabolismo lipídico, la densidad mineral ósea (DMO) y/o las fracturas osteoporóticas, no han sido concluyentes. La principal cuestión probablemente sea si existe o no una relación directa entre la densidad mineral ósea y los lípidos séricos o si esa hipotética asociación es debida a factores de confusión (principalmente el estado estrogénico en el caso de las mujeres) Poli et al.<sup>15</sup> en un estudio que incluyó a 1.303 mujeres postmenopáusicas observaron que aquéllas con niveles plasmáticos de LDL-C  $\geq 160$  mg/dl tenían más del doble de probabilidad de presentar osteopenia lumbar que las mujeres con niveles de LDL-C más bajos. Yamaguchi et al. Entidades<sup>11</sup> hallaron una asociación inversa entre los niveles de LDL-C y la DMO a nivel del antebrazo y de columna lumbar, y directa entre el HDL-C y la DMO en las áreas mencionadas en 214 mujeres japonesas postmenopáusicas. Observaron también que las mujeres con fracturas vertebrales prevalentes tenían niveles más bajos de triglicéridos que las mujeres no fracturadas. Makovey et al. Entidades<sup>11</sup> en un estudio longitudinal, llevado a cabo con 497 mujeres gemelas con edades comprendidas entre los 20 y 81 años (224 en etapa pre menopáusica, y 273 en la postmenopáusica; 156 en tratamiento con terapia hormonal sustitutiva (THS), y 117 sin ella). Examinaron la influencia de la edad, el estatus menopáusico y la THS sobre el colesterol sérico y la DMO (medida en columna lumbar, cadera total, cuello femoral y corporal total, mediante absorciómetro radiológico dual -DXA-). Observaron una relación inversa entre los niveles de colesterol total y de LDL-C con la DMO a nivel de columna lumbar y en la medición corporal total, en las mujeres postmenopáusicas, además de una relación negativa entre HDL-C y DMO en cadera, que parecía modificarse con la THS. Nuzzo et al.<sup>16</sup> investigaron la calidad ósea en 256 mujeres postmenopáusicas estratificadas según la ausencia (colesterol total  $< 200$  mg/dl; n= 180) o presencia (colesterol total  $\geq 200$  mg/dl; n= 76) de hipercolesterolemia (a su vez, divididas en subgrupos en función de si recibían tratamiento dietético o estatinas). Concluyendo que la hipercolesterolemia per se podría ser un factor de riesgo para el deterioro óseo y que las estatinas podrían ejercer un efecto protector sobre el hueso independiente de la ingesta de calcio. En un estudio de 52 mujeres postmenopáusicas con sobrepeso, Orozco et al.<sup>17</sup> observaron que las pacientes con un perfil lipídico aterogénico (colesterol total  $\geq 240$  mg/dl o LDL-C  $>160$  mg/dl) presentaron una DMO más baja en la columna lumbar y en el cuello femoral, así como un mayor riesgo de osteopenia, en comparación con las pacientes con un perfil lipídico normal, sugiriendo una posible asociación de la hiperlipidemia con la osteoporosis. Adami et al.<sup>18</sup> estudiaron esta relación en dos cohortes de sujetos: una cohorte clínica que incluyó 236 mujeres pre y postmenopáusicas de entre 35 y 82 años, que habían sido atendidos en una consulta especializada de osteoporosis, y una cohorte poblacional (265 varones y 481 mujeres de entre 68 y 75 años). En la cohorte clínica se evidenció una relación negativa entre la DMO lumbar y de cadera y los niveles de HDL-C, y positiva con los niveles de triglicéridos séricos. En la cohorte comunitaria se encontraron las mismas correlaciones entre dichos lípidos y la DMO en cadera y en medición corporal total. En ambas, la relación entre el perfil lipídico y la masa

ósea permaneció significativa tras ajustar por el índice de masa corporal y el peso. En la cohorte de Hertfordside<sup>19</sup> en Gran Bretaña, que incluyó a 465 mujeres y 48 varones, se observó una asociación directa entre la DMO lumbar y de cadera total y los niveles de triglicéridos en ambos sexos, así como una relación inversa entre el HDL-C y la DMO lumbar en varones y la DMO de cadera total en ambos sexos. Sin embargo estas asociaciones se neutralizaban al ajustar por el porcentaje de grasa corporal. No se observó ninguna asociación entre la DMO y el colesterol total o el LDL-C.

## 2. ENTRE EL METABOLISMO ÓSEO Y DIABETES

Además de las conocidas complicaciones de la diabetes, como retinopatía, nefropatía, neuropatía y arteriosclerosis, la osteoporosis y el incremento del riesgo de fracturas también son complicaciones de la enfermedad.<sup>20</sup> La patogenia de la osteoporosis y las fracturas en pacientes con diabetes es compleja. Los factores que pueden contribuir a las caídas y fracturas en pacientes diabéticos comprenden la alteración de la visión por retinopatía, la alteración del equilibrio postural por neuropatía y aterosclerosis, así como los episodios de hipoglucemia. La reducción de la densidad mineral ósea se relaciona con varios factores. Uno de ellos es el aumento de la excreción de calcio por orina relacionado con la excreción forzada de calcio debido a la hiperglucemia y glucosuria. El metabolismo de la vitamina D y de la parathormona puede estar alterado por hipoparatiroidismo funcional y disminución del nivel de 24,25-dihidroxi-vit.D.<sup>21</sup>

La alteración del metabolismo de la vitamina D y de la parathormona es particularmente prominente en pacientes con función renal reducida. La macroangiopatía con aterosclerosis puede conducir a reducción del aporte sanguíneo a los huesos. En pacientes con neuropatía, la carga alterada para los huesos también puede contribuir a la pérdida ósea. La glucación también puede estar implicada, con deterioro del entrecruzamiento del colágeno y reducción de la función de los osteoblastos debido a formación de productos finales de glucación avanzada relacionados con la edad junto con alteraciones de los niveles de insulina y de factor de crecimiento similar insulina tipo 1 (IGF-1). El incremento del peso corporal observado en muchos pacientes con diabetes tipo 2 puede aumentar la densidad mineral ósea y prevenir las fracturas. El tratamiento con insulina y con hipoglucemiantes orales puede reducir el riesgo de fractura debido a la normalización de los niveles de glucemia.<sup>20</sup>

Un meta-análisis de 21 estudios prospectivos demostró una asociación inversa entre la diabetes tipo 2 y los niveles de 25OHD.<sup>22, 23</sup> Otros estudios hallaron una relación inversa entre 25OHD, HbA1c y glucemia en ayunas.<sup>10</sup> Varios estudios poblacionales apoyan la hipótesis de que los bajos niveles de 25OHD se asociarían a un deterioro de la función de las células  $\beta$ , a resistencia insulínica, intolerancia a la glucosa y riesgo incrementado de diabetes tipo 2.<sup>22</sup> En el estudio NHANES, la deficiencia de vitamina D fue vinculada a un mayor riesgo de complicaciones microvasculares y macrovasculares en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2.<sup>24</sup> En el estudio Women's Health Initiative (WHI) y en el análisis secundario del estudio RECORD no se observó efecto en la incidencia de diabetes con suplementos de vitamina D.<sup>25,26</sup> Por lo tanto, se necesitan más estudios para determinar una relación entre ambas entidades y evaluar la suplementación de vitamina D sobre la incidencia de diabetes mellitus.

En pacientes diabéticos tipo 1 (DMT1) se encuentran disminuida la Densidad Mineral Ósea (DMO), en diabéticos tipo 2 (DMT2) se encuentra normal o aumentada y en ambos tipos de diabetes se verificó aumento de la incidencia de fracturas. Hay aumento de la porosidad cortical, disminución del área cortical, alteración de la matriz ósea y depósito de AGES. El turnover óseo está disminuido y en algunos casos se ha encontrado disminución de los niveles de Osteocalcina (OC) y de Beta Crosslaps (CTX).<sup>27</sup> Las drogas antidiabéticas tienen distintos efectos sobre el metabolismo mineral. Las Tiazolidindionas (TZ) a través del factor

de transcripción nuclear PPAR promueven la diferenciación de células del linaje mesenquimático a adipocitos, alterando la función osteoblástica y frenando la osteoblastogénesis. Las TZ disminuyen la formación ósea, promueven la apoptosis de osteoblastos y osteocitos y en estudios clínicos se verificó disminución de los niveles de Osteocalcina y de PINP (pro péptido N-terminal del colágeno tipo I) como asimismo disminución de la DMO en fémur total y columna lumbar. En estudios epidemiológicos y en distintos protocolos de investigación (ADOPT y BARI) se encontraron aumento significativo de la incidencia de fracturas.<sup>27</sup> La metformina en cultivos de dos tipos de células osteoblástica (células UMR 106 y MC3T3E1) estimula la proliferación, diferenciación y mineralización de osteoblastos en cultivo. Induce la activación y redistribución de P-ERK en forma transitoria y aumenta la expresión de e NOS (óxido nítrico sintetasa endotelial) e i NOS (óxido nítrico sintetasa inducible) en forma dependiente de la dosis. La metformina induce efectos osteogénicos a través de la vía de P-ERK (Anticuerpo E-4 monoclonal Ig G) y NOS bloqueando los efectos deletéreos de los AGES (advanced glycation end products: espectro de compuestos heterogéneos que derivan de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos que son glicosados y oxidados en forma no enzimática en un proceso llamado reacción de Maillard). El tratamiento in vivo con metformina no modifica la capacidad adipogénica ex vivo, ni altera los niveles de expresión de PPAR Y hay pocos estudios clínicos con metformina y los que se efectuaron mostraron disminución de la incidencia de fracturas.<sup>27</sup>

El incremento en la adiposidad ha sido consistentemente asociado con niveles plasmáticos disminuidos de 25OHD y resultados cardiometabólicos adversos, aunque los mecanismos subyacentes de la relación con 25OHD son inciertos. Se ha postulado que los individuos con sobrepeso presentan menores niveles de 25OHD debido a su alta solubilidad en lípidos y al consiguiente secuestro en el tejido adiposo dando lugar a una disminución de su biodisponibilidad.<sup>28,23</sup> Una explicación alternativa es que la adiposidad sería un factor de confusión, dado que los pacientes con sobrepeso u obesidad realizarían menores niveles de actividad física con la con siguiente menor exposición solar y síntesis de vitamina D. Por otra parte, algunos datos experimentales han sugerido que la deficiencia de vitamina D podría favorecer la mayor adiposidad mediante el incremento de los niveles de PTH y mayor flujo de calcio hacia el interior de los adipocitos, incrementando la adipogénesis. Además, la depleción de vitamina D podría desencadenar una excesiva diferenciación de pre-adipocitos hacia adipocitos.<sup>29,23</sup> La asociación entre los niveles de 25OHD y SM ha sido previamente estudiada en diferentes poblaciones y se confirmó una relación inversa. Además, la hipovitaminosis D y la elevación de PTH pueden intervenir en la etiología de SM, ya que los niveles de 25OHD han sido relacionados inversamente con la glucemia en ayunas, la adiposidad y la regulación de la presión arterial.<sup>30-33</sup>

## ***IDENTIFICANDO PERSONAS CON MAYOR RIESGO DE FRACTURAS***

El test online para la Evaluación de Riesgo de Fractura de la OMS, conocida como FRAX® es una herramienta de la Organización Mundial de la Salud tiene una especial utilidad en aquellas regiones donde las pruebas de densidad ósea son escasas o no están disponibles. La International Osteoporosis Foundation (IOF) apoya su uso masivo y mayor desarrollo, dado que es un paso importante para que la prevención de las fracturas sea prioritaria en todo el mundo<sup>34</sup>. Es conocido que la DMO es un fuerte predictor de riesgo de fractura, sin embargo, la mayoría de las fracturas se producen en mujeres con DMO por encima del umbral de osteoporosis, generalmente, en el rango de la .osteopenia.<sup>35</sup> Si bien es una técnica probada, existen varios problemas con el uso exclusivo de las pruebas de DMO en la evaluación del riesgo de fractura. La principal dificultad reside en que la DMO por sí sola posee baja

sensibilidad, de manera tal que la mayoría de las fracturas por osteoporosis se producirán en individuos que presentan valores de DMO por encima del umbral de osteoporosis, generalmente, en el rango de osteopenia (T-score inferior a -1 y mayor a -2,5 DE) la consideración de factores de riesgo bien validados, con o sin DMO, mejore la predicción de fractura y la selección de los individuos más apropiados para recibir tratamiento.<sup>34</sup> Mediante el trabajo conjunto de numerosos investigadores líderes de todo el mundo, el Centro Colaborador de la OMS cotejó información sobre los factores de riesgo de fractura de 12 cohortes (grupos) de base poblacional estudiadas prospectivamente en diferentes territorios geográficos, utilizando datos individuales primarios. Los cohortes incluyeron centros en Europa (estudios multicéntricos EVOS y EPIDOS, y estudios de centro único en Róterdam, Kuopio, Lyon, Gothenburg y Sheffield), América del Norte (el estudio, EE. UU.), CaMos y Rochester Australia (el estudio DOES) y Japón (Hiroshima).<sup>35</sup> Los participantes del cohorte tuvieron una evaluación de base, en la que se documentaron los factores de riesgo clínicos de fractura y, en el 75% de los casos, aproximadamente, también se midió la DMO de la cadera. El seguimiento comprendió alrededor de 250.000 pacientes por año en 60.000 hombres y mujeres, durante el cual se registraron más de 5.000 fracturas. Este exclusivo compendio de datos permitió examinar varios factores de riesgo de fractura individuales y sus interrelaciones con otras variables de riesgo, principalmente, edad y DMO.<sup>35</sup> En el modelo final de FRAX®, el riesgo de fractura de hombres y mujeres se calcula a partir de la edad, el índice de masa corporal (IMC) computado según altura y peso, y las variables de riesgo independientes, tales como fractura previa por fragilidad, antecedentes de fractura de cadera en los progenitores, tabaquismo actual, uso prolongado de glucocorticoides orales en alguna oportunidad, artritis reumatoide, otras causas de osteoporosis secundaria y consumo diario de alcohol equivalente a 3 ó más unidades por día. También se puede ingresar la DMO del cuello del fémur (cadera), preferentemente como un T-score. FRAX® ofrece un cálculo inmediato de la probabilidad, a 10 años, de fractura severa (columna, muñeca, húmero proximal y cadera) o fractura de cadera sola, con o sin el agregado de la medición de la DMO del cuello del fémur.<sup>34</sup> El rendimiento de FRAX® ha sido evaluado en once cohortes independientes en Europa, América del Norte, Australia y Japón que no participaron en la elaboración del modelo, lo cual demuestra que FRAX® es una herramienta de amplio alcance. Existen otras validaciones en marcha en otros estudios de hombres y en grupos étnicos no cubiertos hasta la fecha.<sup>34</sup> En la actualidad, existen modelos FRAX® para los países enunciados (izquierda), según las categorías de riesgo (probabilidad de fractura de cadera a 10 años en mujeres de 65 años, sin factores de riesgo clínicos). Riesgo muy elevado Austria, Bélgica, Suecia, Suiza Riesgo elevado Argentina, China (Hong Kong), Finlandia, Alemania, Italia, China (Taiwán), Reino Unido, Estados Unidos (caucásicos) Riesgo moderado Francia, Japón, España, Nueva Zelanda, Estados Unidos (hispanos), Estados Unidos (asiáticos) Riesgo bajo China, Líbano, Turquía, Estados Unidos (negros)<sup>34</sup> En la actualidad, la herramienta FRAX® limita la DMO a aquella que se mide en el cuello del fémur, ya que hay gran cantidad de información disponible sobre este sitio del esqueleto. Cuenta con la ventaja de que para cualquier edad y DMO, el riesgo de fractura es aproximadamente el mismo en hombres y mujeres. Por tal motivo, el T-score surge de un estándar de referencia único (la base de datos NHANES III para mujeres caucásicas entre 20 y 29 años), tal como se ha recomendado ampliamente

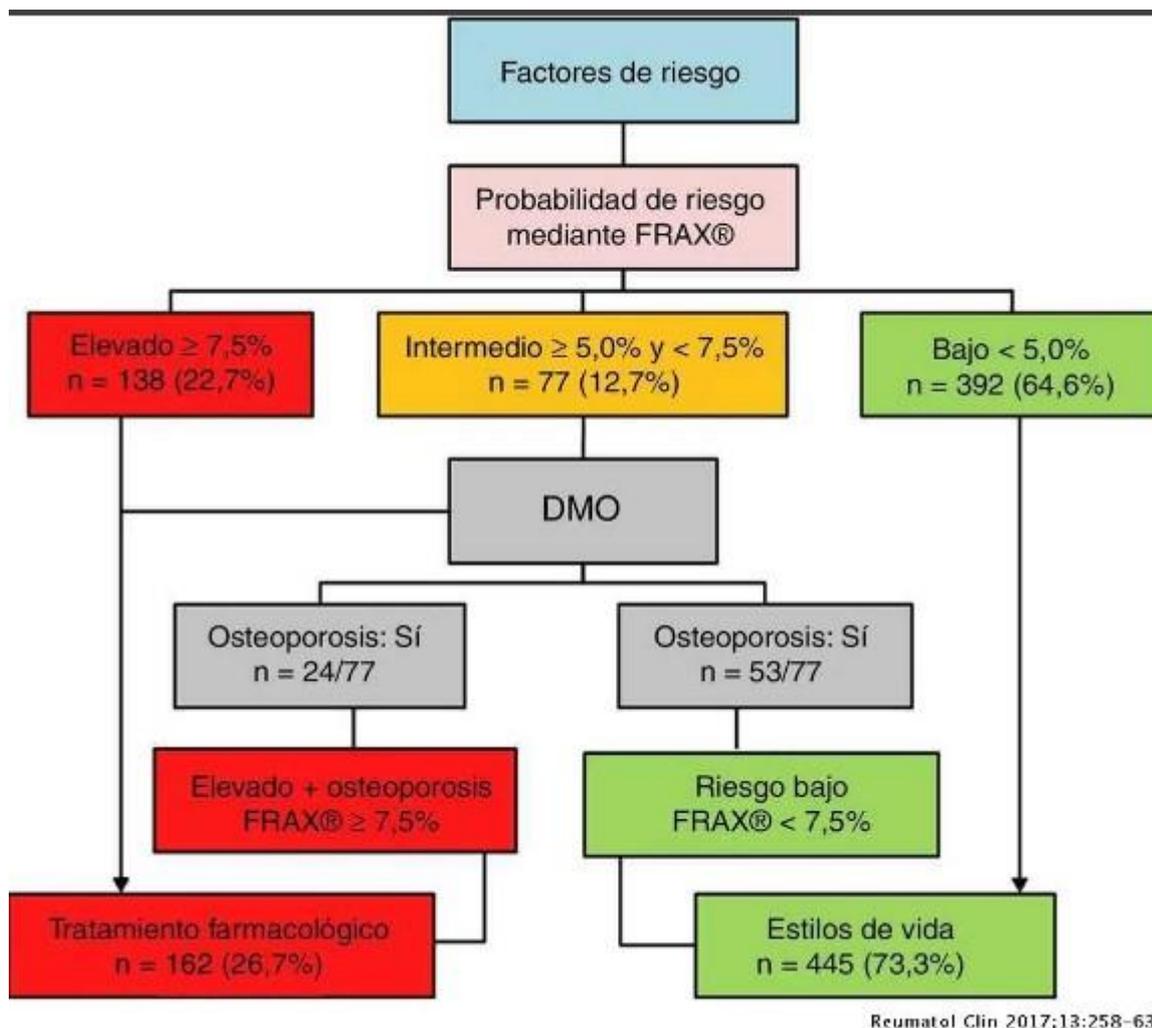
## ***FRAX EN LA PRÁCTICA CLÍNICA.***

El médico puede usar el riesgo de fractura establecido por FRAX® a la hora de decidir los próximos pasos a seguir. Por ejemplo, sobre la base de los lineamientos del NOGG en el Reino Unido: si el riesgo de fractura es bajo, se asesora sobre el estilo de vida –dieta y actividad física– pero no se requiere medicación; si el riesgo es elevado, entonces, es probable que el

médico recomiende tratamiento; si el riesgo es intermedio, se suele indicar la DXA. Luego se calcula el riesgo establecido por FRAX® y se decide si es necesario indicar medicación. A las mujeres que ya han sufrido una fractura después de la menopausia se les puede ofrecer tratamiento sin necesidad de calcular su riesgo.<sup>35, 37, 38</sup>

## MODELO FRIDEX

El modelo FRIDEX incluyó 23.434 mujeres y 2.349 hombres derivados a una Unidad de Densitometría hospitalaria del Hospital Valle de Hebron, Barcelona, España por médicos de familia y otros especialistas desde el año 2000, escogiendo una muestra aleatorizada de 770 mujeres españolas mujeres de 40 a 90 años y seguidas durante 10 años entre enero y diciembre del 2000. Posteriormente fue validado en otra cohorte representativa de la población general.<sup>39</sup> Se estratificaron en 3 grupos de niveles de riesgo de fractura principal en base a los resultados reales de fractura sufrida durante 10 años (bajo<10%, intermedio 10-20% y alto>20%) y se buscaron los puntos de corte equivalentes de FRAX® basal. Los umbrales de FRAX® basal para fractura principal fueron: riesgo bajo<5; intermedio≥5 y <7,5 y alto≥7,5.<sup>40</sup> En esta cohorte se observó que, en las mujeres <55 años, un 91% de las fracturas se producían con valores basales de osteopenia o normalidad, mientras que en las mujeres entre 55 y 65 años de edad este porcentaje era del 80%. En cambio, se corregía en las mujeres entre 65 y 75 años de edad, con un 58% de fracturas en osteopenia o normalidad, y un 42% a partir de los 75 años de edad. Según el modelo FRIDEX, una mujer sin factores de riesgo según FRAX® y sin incluir el T-score de la *densitometría deja de ser de bajo riesgo a los 69 años*. Si tuviera una *fractura osteoporótica lo sería a partir de los 61 años*. De *alto riesgo* lo sería a partir de los *75 y 66 años*, respectivamente. FRIDEX propone «considerar el tratamiento» no «indicar el tratamiento», especialmente sin DMO.<sup>41</sup> La aplicación del modelo FRIDEX también aporta que paciente y médico conozcan que existe un riesgo intermedio-alto de fractura osteoporótica. Entre las limitaciones, puede argumentarse que ambas cohortes forman parte de una sola comunidad autónoma española cuando sabemos que existen diferentes tasas de fracturas de cadera entre ellas<sup>41</sup>. (Fig.1) No obstante, esta limitación es aplicable a prácticamente todos los modelos y en medicina, se asume que los modelos matemáticos de predicción de riesgo son ajustados en una población y necesitan ser validados en otras como en el caso FRIDEX.<sup>39, 41</sup>



**Fig. 1.** Aplicación del Modelo Frindex. **Fuente:** Georgios Kyriakosa, Alfonso Vidal-Casariégoa, Estudio comparativo de la aplicación de la calibración FRIDEX

y de la guía NOGG en el manejo de la Osteoporosis en la práctica clínica habitual. Reumatología Clínica.2017, Vol13. N°5 258-263

## MEDICIÓN DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA (DMO)

Desde el punto de vista conceptual, la osteoporosis es una enfermedad general que afecta a todo el esqueleto, pero en la práctica nos encontramos con que la desmineralización no es uniforme y suele afectar más a unas zonas que a otras. Por eso interesa medir la DMO en lugares en los que las fracturas son más problemáticas y revisten mayor importancia: la columna vertebral y la cadera.<sup>37</sup> En las mujeres la desmineralización suele ser más precoz en la columna y la afectación de la cadera aparece en las de mayor edad, generalmente por encima de los sesenta y cinco años. La medida de la DMO en las vértebras torácicas se ve distorsionada por la proximidad de las costillas y por el esternón; por eso la densitometría se realiza en la columna lumbar.<sup>42</sup> Para ello se utilizan la L2, L3 y L4. La L1 generalmente se desestima debido a la proximidad de las costillas y a la presencia ocasional de elementos supernumerarios; en la L5 suelen darse con frecuencia sacralizaciones que también pueden afectar a los resultados, el fémur se mide en tres regiones: el trocánter mayor, el cuello femoral y el triángulo de Ward. Éste último no es una región anatómica concreta: se denomina así a la zona de menor densidad de la cadera. Su localización puede variar

ligeramente de individuos a otros y viene definida por el “software” del densitómetro (figura 4). De las tres zonas que habitualmente se miden en el fémur, la que mejor se correlaciona con el riesgo de sufrir una fractura es la DMO del cuello.<sup>42</sup>

## ***PORCENTAJE DE SUBVALORACIÓN DEL DIAGNÓSTICO EVALUANDO SOLO EL CUELLO FEMORAL***

Un editorial de Gupta SK,<sup>43,44</sup> sobre el estudio de prevalencia de osteoporosis en mujeres de Buenos Aires, señala la utilidad de estos estudios y enfatiza la importancia de medir simultáneamente tres áreas: columna lumbar (CL), cuello femoral (CF) y fémur total, ya que los resultados pueden discrepar de acuerdo con el área evaluada. NHANES 2005-2008: 54% de subdiagnóstico de osteoporosis evaluando solo el CF.<sup>45</sup> En los hombres, se revisaron solo 3 estudios, todos efectuados en poblaciones asiáticas; la subvaloración diagnóstica desaparece ya en la franja 70-79 y en la valoración total.

A pesar de las recomendaciones de algunos autores, la revisión de 9 estudios efectuados en distintas poblaciones muestra claramente la necesidad de evaluar CL y CF para establecer la prevalencia de osteoporosis, especialmente en mujeres menores de 80 años.<sup>46</sup>

## **OBJETIVOS**

**GENERAL:** Definir el perfil clínico, lipídico, el metabolismo óseo y la mineralización ósea en las mujeres postmenopáusicas de 40 y más años asistidas en la Unidad de Climaterio (UCLIM) del Instituto de Maternidad y Ginecología “Nuestra Sra. de las Mercedes”, Provincia de Tucumán, Argentina.

## ***ESPECÍFICOS***

1. Evaluar la probabilidad del riesgo futuro de fractura osteoporótica a 10 años por medio de la Herramienta FRAX y Modelo Fridex.
2. Comparar los resultados sin y con DMO de la herramienta Frax y del Modelo Fridex.
3. Analizar la concordancia diagnóstica de los T-score y densidad mineral ósea en las regiones estudiadas: L1-L4 y cuello de fémur.
4. Describir la asociación de los factores de riesgo cardiovascular, metabólico con densidad mineral ósea y T-Score informados por DMO.

**TIPO DE ESTUDIO:** Estudio descriptivo de corte transversal.

**POBLACIÓN OBJETIVO:** Mujeres de 40 y más años postmenopáusicas asistidas en la Unidad de Climaterio del Instituto de Maternidad y Ginecología “Ntra. Sra. de las Mercedes” en el período comprendido entre 1° de Junio de 2018 y 1° de junio de 2019.

**MUESTRA:** 77 mujeres postmenopáusicas y voluntarias asistidas en la UCLIM

**CRITERIOS DE INCLUSIÓN:** Mujeres con edad igual o superior a 40 años postmenopáusicas que acepte ingresar en el estudio y firme el consentimiento informado.

**PACIENTES Y MÉTODOS:** Se analizaron los factores de riesgo para osteoporosis en las mujeres postmenopáusicas que acudían a la consulta en la UCLIM. Se estudió el perfil clínico y de riesgo cardiovascular al igual que el perfil óseo a través de la analítica y de la DMO. Se utilizó el densitómetro óseo por rayos x con software en CORE v17 (GE Healthcare Lunar Prodigy Primo) adquirido por la Institución e informado por el médico encargado de dicho servicio. Para evaluar la probabilidad de fractura ósea en una proyección futura de 10 años se utilizó la herramienta online FRAX. Para ello se completaron los datos solicitados y se calculó el riesgo en 2 etapas. Primero sin ingresar los datos del T-score de la DMO de cuello femoral solicitada en la consulta y posteriormente con su inclusión. Al utilizar la opción que considera la DMO el sistema deja de considerar el IMC y las otras causas de osteoporosis porque ya no contribuyen al cálculo de predicción de riesgo. Después de detectar los umbrales de la herramienta FRAX® se determinó la categorización de los grupos de riesgo de fractura osteoporótica principal: riesgo bajo <5; intermedio  $\geq 5$  y <7,5 y alto  $\geq 7,5$  siguiendo el Modelo FRIDEX<sup>47,48</sup>

De esta manera se evaluaron los 2 resultados obtenidos y sus diferencias. Por otra parte se obtuvieron las discrepancias de los valores informados por la DMO entre el T-score de columna Lumbar L1-L4 y el de cuello de fémur.

**VARIABLES:** 1. Edad, Edad de Menopausia, Tiempo de Postmenopausia, IMC, 2. DMO: Normal hasta 1, Osteopenia: entre -1 y -2,5, Osteoporosis: < -2,5, Osteoporosis grave: < -2.5 más la presencia de fractura, 3. Menopausia precoz (< 40 años), Amenorrea Primaria o secundaria superior al año, 4. Sedentarismo (inactividad física), 5. Tratamiento prolongado con corticoides (> 3 meses) inmunosupresores, anticoagulantes, 6. Abuso de alcohol (3 o más dosis; 1 dosis: 8-10 gr. de alcohol (1 caña cerveza, 1 copa licor, 1 copa vino), de café (> 4 cafés/día), 7. Tendencia a las caídas, 8. Consumo pobre de calcio (< 1200 mgrs/día), 9. Existencia de otras patologías crónicas: Cushing, Hepatopatías graves, Hiperparatiroidismo, Mieloma múltiple, Hipertiroidismo, Insuficiencia renal crónica, Artritis reumatoide, Malabsorción, Malnutrición, Enfermedad Inflamatoria intestinal, Celiaquía, Anorexia nerviosa, Hipogonadismo, 6. Pérdida de altura, Deformidad de columna: Cifosis de predominio dorsal, escoliosis, 8. Tratamiento hormonal sustitutivo (THS) y tratamientos con antiresortivos, Calcio + vitamina D.

Se utilizó las definiciones de la World Health Organization (OMS) y del National Institutes of Health (NIH) para la definición de los niveles de DMO (Tabla 1)

**Tabla 1.** Definición de los niveles de DMO.

Definiciones de la World Health Organization según los niveles de densidad ósea	
Nivel	Definición
Normal	La densidad ósea está dentro de 1 DE (+1 ó -1) del promedio para un adulto joven.
Densidad ósea baja	La densidad ósea está entre 1 y 2.5 DE por debajo del promedio para un adulto joven (-1 a -2.5 DE).
Osteoporosis	La densidad ósea está 2.5 DE o más por debajo del promedio para un adulto joven (-2.5 DE o más baja).
Osteoporosis grave (establecida)	La densidad ósea está más de 2.5 DE por debajo del promedio para un adulto joven y han ocurrido una o más fracturas producidas por la osteoporosis.

**Fuente:** Prueba de la Densidad Ósea: Lo que significan los números. NIH Osteoporosis and related Bone Diseases National Resource Centers. <https://www.bones.nih.gov/health-info/bone/espanol/salud.../bone-mass-espanol>

**Umbral de Fractura:** Nivel por debajo del cual la fuerza del hueso es insuficiente para resistir una caída desde la posición de bipedestación. (Tabla2)

**Tabla 1.** Umbrales de fractura según el lugar óseo estudiado por DMO.

Umbral de Fractura	
L1-L4	0,98 gr/cm <sup>2</sup>
Cuello femoral	0,73 gr/cm <sup>2</sup>
<b>Masa crítica</b>	
0,83gr/cm <sup>2</sup>	

**Fuente:** Elaboración propia en base a datos de Luis Vidal Neira. Bases y Principios de Densitometría clínica, CEDOR (Centro Diagnóstico de Osteoporosis y Enfermedades Reumáticas). Disponible en: [www.cedor.pe/web/documentos/densitometria11.pdf](http://www.cedor.pe/web/documentos/densitometria11.pdf)

**CONSIDERACIONES ÉTICAS:** Se consideraron los principios fundamentales de la Declaración de Helsinki, sobre derechos humanos y biomedicina y la confidencialidad de los datos de carácter personal. El informe final y publicación de resultados garantizará el anonimato de los pacientes estudiados. Los pacientes incluidos en el estudio no fueron sometidos a ninguna consideración experimental, y por ello no presentaron ningún riesgo adicional por su participación en el mismo, ni tampoco por su rechazo a participar. El desarrollo del estudio no implicaba riesgos añadidos al paciente respecto a los propios del control de su patología en la práctica clínica habitual.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis Estadístico fue Epidemiológico descriptivo, se emplearon cuadros y gráficos uni y bivariados. Se emplearon técnicas del análisis exploratorio de datos. Se aplicó Test chi<sup>2</sup> para el estudio de asociaciones y comparación de proporciones al 5% de significación. Se emplearon los programas Excel 2013 y SPSS v 22.

## RESULTADOS

**Tabla 1.** Características de la población de estudio. 77 mujeres postmenopáusicas asistidas en U.CLIM del Instituto Maternidad y Ginecología "Ntra. Sra. de las Mercedes"

ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS	N	Mn	Mx	Media	DE	PERCENTILES						
						5	10	25	50	75	90	95
Edad	77	40	76	58	8	46,5	50	52,5	56	61	68	73
Edad de Menopausia	71	30	53	47	5	36,5	39	42	48	50	52	53
Años de Postmenopausia	71	1	33	12	8	3	4	5	12	15	25	28,5

**Nota:** Edad mínima de menopausia =30 años corresponde a paciente de 45 años con diagnóstico de leucemia linfoblástica. Las pacientes no incluidas en edad de Menopausia son las que no identificaron el tiempo en que ocurrió.

La edad media de las pacientes fue de 58 años (Mn=40, Mx=76); la edad media de Menopausia fue de 47 años (Mn=30; Mx=53). El promedio de años de postmenopausia fue de 12 años. El 90 % de las pacientes tenían a lo sumo 25 años desde su menopausia y el 5% por lo menos 28 años.

**Tabla 2.** Perfil clínico, lipídico, metabólico de la población de estudio. 77 mujeres postmenopáusicas asistidas en U.CLIM del Instituto Maternidad y Ginecología "Ntra. Sra. de las Mercedes"

ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS	N	Mn	Mx	Media	DE	PERCENTILES						
						5	10	25	50	75	90	95
IMC	77	19	52	28	6	20	22	24	27	29,5	33	37,5
Glucemia	77	1,2	237,0	98,4	23,6	82	85	90	95	101,5	115	127
Insulina	77	4,0	46,0	13,5	8,6	4,5	5,29	7,5	11,2	15	22	34
HOMA	76	0,8	14,4	3,5	2,8	0,98	1,17	1,92	2,72	4,21	5,7	9,565
CT	77	136,0	309,0	215,5	38,4	152	162	193	213	253,5	288	301,5
HDL	77	30,0	97,0	55,9	15,8	36	38	42	53	68,5	77	91
LDL	77	63,0	231,0	144,1	34,7	94,5	102	112	146	179	209	221,5
TG	76	0,7	388,0	162,0	76,4	61,5	70	99	150	225,5	339	388
TSH	77	0,0	8,6	2,7	1,8	0,02	0,607	1,1	1,92	3,025	6,6	7,005
T4	56	0,9	25,0	4,2	4,3	1,11	1,13	1,215	1,4	7,95	8,5	9,4

**Nota:** IMC (18.5-24.9=normal-saludable; 25.0-29.9=sobrepeso, ≥30=obesidad); Glucemia(VR: 70-105mgr/dl);insulina(VR:2,6-15uUI/ml); insulino resistencia 2.5; CT(VR<200 mg/dl);HDL(VR>50 mg/dl);LDL(VR < 130 mg/dl); <150);TSH(VR: 0.27-4.0 u U/ml)

El 25% del total tenían peso saludable y en el 50% de ellas los valores correspondían a peso inadecuado. El 10 % del IMC estuvo dentro de los valores de obesidad. El 75% de las mujeres tuvieron glucemia > 100 mgr/dl y el 5% eran diabéticas. El 50% tenían cifras de CT >200 mgr, 25% valores de HDL <50, el 75% presentó TG >150 mgr y el 10% eran hipotiroideas.

**Tabla 3.** Perfil del metabolismo óseo en la población de estudio. 77 mujeres postmenopáusicas asistidas en U.CLIM del Instituto Maternidad y Ginecología "Ntra. Sra. de las Mercedes"

ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS	N	Mn	Mx	Media	DE	PERCENTILES						
						5	10	25	50	75	90	95
CALCEMIA (8,5-10,5 mg/dl)	76	7,0	11,0	9,6	0,5	8,55	8,6	8,9	9,7	10	10,2	10,55
CALCIURIA (100-321 mgr/dl)	77	5,0	450,0	159,7	96,2	35	68	92,5	120	151,5	390	434
MAGNESIO (1,6-2,6 mgr/dl)	77	1,7	2,4	2,0	0,2	1,75	1,9	2	2	2,1	2,2	2,3
FOSFATEMIA	76	0,7	5,1	3,7	0,7	3	3,3	3,45	3,8	4,2	4,4	4,6
25 HIDROXI-VIT D	47	8	55	23,71	9,83	8,6	8,8	17,87	24	30,35	33,8	40,45

**Nota:** Metabolismo óseo y valores de referencia: Calcemia total: 8,5-10,5; Calciuria: 100-321mgr/dl, Magnesio: 1,6 -2,6 mgr/dl; Fosfatemia: 2,7- 5,5mgr/dl; 25(OH) Vit. D (Deficiencia: <10 ng/ml; Insuficiencia: 10 <30 ng/ml; Suficiencia 30 ng/ml, Óptima: ≥ 40 - 100 ng/ml; Tóxica:>100 ng/ml de 25(OH)

La concentración en sangre de calcio, fósforo y magnesio mostraron valores dentro del intervalo mínimo y máximo aceptables en todas las pacientes. Las medias respectivas fueron de 9,6, 159 y 2,4 mgr/dl. Respecto a los niveles de 25(OH) Vit D se observó en el 50% de las mujeres valores insuficientes y deficientes en el 15% de ellas. Sólo el 25% tuvo niveles suficientes y un 5% valores óptimos. Ninguna de ellas obtuvo valores tóxicos de 25(OH) Vit D.

**Tabla 4.** Perfil de los niveles de Densidad Mineral Ósea en la población de estudio. 77 mujeres postmenopáusicas asistidas en U.CLIM del Instituto Maternidad y Ginecología “Ntra. Sra. de las Mercedes”

ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS	N	Mn	Mx	Media	DE	PERCENTILES						
						5	10	25	50	75	90	95
DMO L1- L4 gr/cm <sup>2</sup>	76	0,1	1,4	0,9	0,2	0,753	0,793	0,8455	0,949	1,125	1,259	1,3605
T SCORE L1-L4	77	-4,3	0,0	-1,9	1,0	-4	-3,5	-2,6	-1,9	-0,95	-0,5	-0,2
DMO Cuello Fémur gr/cm <sup>2</sup>	76	0,1	1,1	0,8	0,2	*0,360	*0,682	0,768	0,836	0,986	1	1,0845
T SCORE Cuello Fémur	77	-3,6	0,2	-1,5	0,8	-2,75	-2,6	-1,9	-1,5	-0,55	-0,3	-0,05

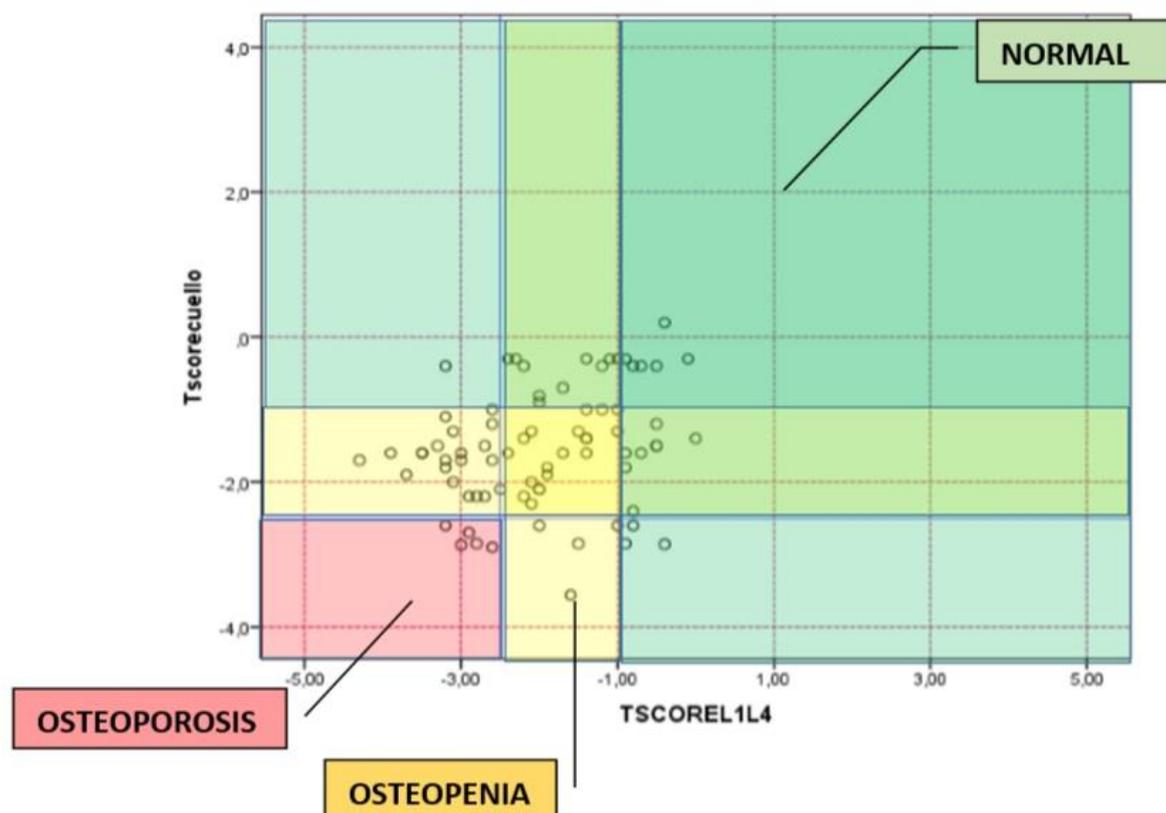
**Nota:** Normal hasta - 1.0 DE o un valor superior; Osteopenia: entre - 1.0 y - 2.5 DE; Osteoporosis: - 2.5 DE o un valor superior; Osteoporosis grave: - 2.5 DE o un valor superior y presencia de fractura.

L1-L4	Cuello Femoral			
	Normal	Osteopenia	Osteoporosis	total
Normal	6	8	3	17
Osteopenia	10	19	4	33
Osteoporosis	1	21	5	27
Total	17	48	12	77

El 75% de las mujeres tuvieron DMO >1 en columna lumbar (L1-L4) y sólo el 10% ≥1 en cuello femoral. Se observó que entre las mujeres con DMO L1-L4 por debajo de 0,98 gr/cm<sup>2</sup> el 75% tenían entre osteopenia y osteoporosis. El 50% del total de mujeres tuvieron osteopenia L1-L4, el 10 % osteoporosis en cuello femoral y con densidad mineral ósea por debajo de 0,73 gr/cm<sup>2</sup> (umbral de fractura)\*

**Tabla 5.** Niveles de Concordancia entre T-Score L1-L4 y Cuello Femoral en la población de estudio. 77 mujeres postmenopáusicas asistidas en U.CLIM del Instituto Maternidad y Ginecología “Ntra. Sra. de las Mercedes”

Se observó una concordancia diagnóstica del 39% (n=30) entre los niveles de T-score informados en columna lumbar (L1-L4) y cuello de fémur. El 5/77 de las mujeres fueron diagnosticadas con osteoporosis en columna y fémur. La discordancia fue de 61% (n=47). De las 47 mujeres con discordancia, 32% de ellas (15/47) fueron diagnosticadas como osteopénicas - osteoporóticas en la DMO de cuello femoral y no en columna L1-L4. El 68% (32/47) restante de informes discordantes lo hicieron a la inversa.



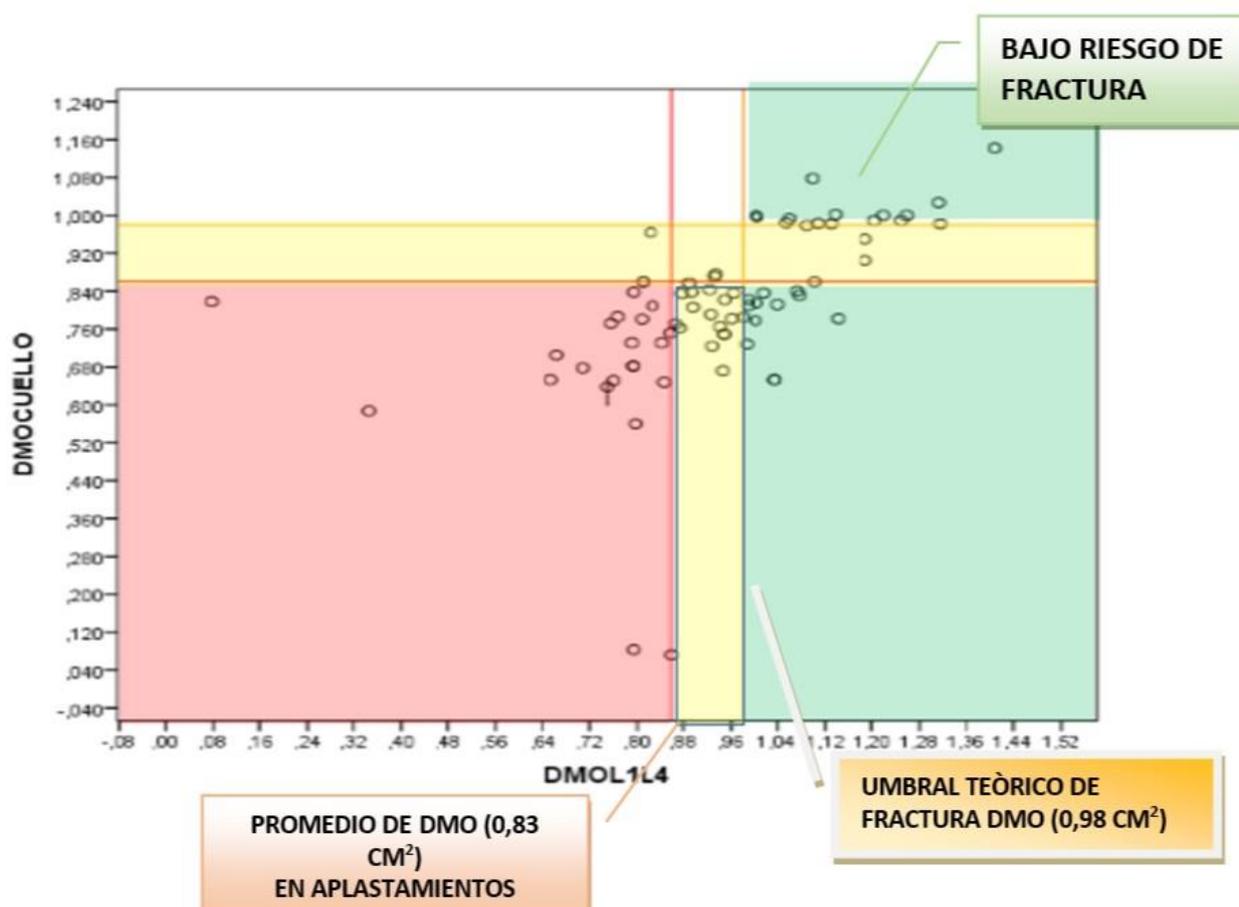
**Gráfico 1.** Discordancia diagnóstica de DMO columna Lumbar y cuello de fémur  
Discordancia diagnóstica DMO =39%

**Tabla 6.** Concordancia entre niveles de densidad mineral ósea de columna (L1-L4) y Cuello Femoral en la población de estudio. 77 mujeres postmenopáusicas asistidas en U.CLIM del Instituto Maternidad y Ginecología “Ntra. Sra. de las Mercedes”

L1L4	CUELLO			TOTAL
	<0,83 gr/cm <sup>2</sup>	0,83 - 0,98 gr/cm <sup>2</sup>	≥ 0,98 gr/cm <sup>2</sup>	
<0,83 gr/cm <sup>2</sup>	16	4	0	20
0,83 a - 0,98 gr/cm <sup>2</sup>	16	8	0	24
≥ 0,98 gr/cm <sup>2</sup>	10	8	15	33
Total	42	20	15	77

Al analizar la concordancia entre los niveles de densidad mineral ósea entre columna lumbar (L1-L4) y cuello de fémur se observó la concordancia en 39 de los niveles informados, representando 50,6% de concordancia. En los restantes 38 informes la discordancia fue del 49,4%. De este total en el 47% de ellos (18/38) la densidad mineral en L1-L4 se encontraba por

encima del umbral de fractura y no concordaba con el diagnóstico de masa crítica en cuello de fémur. 4/20

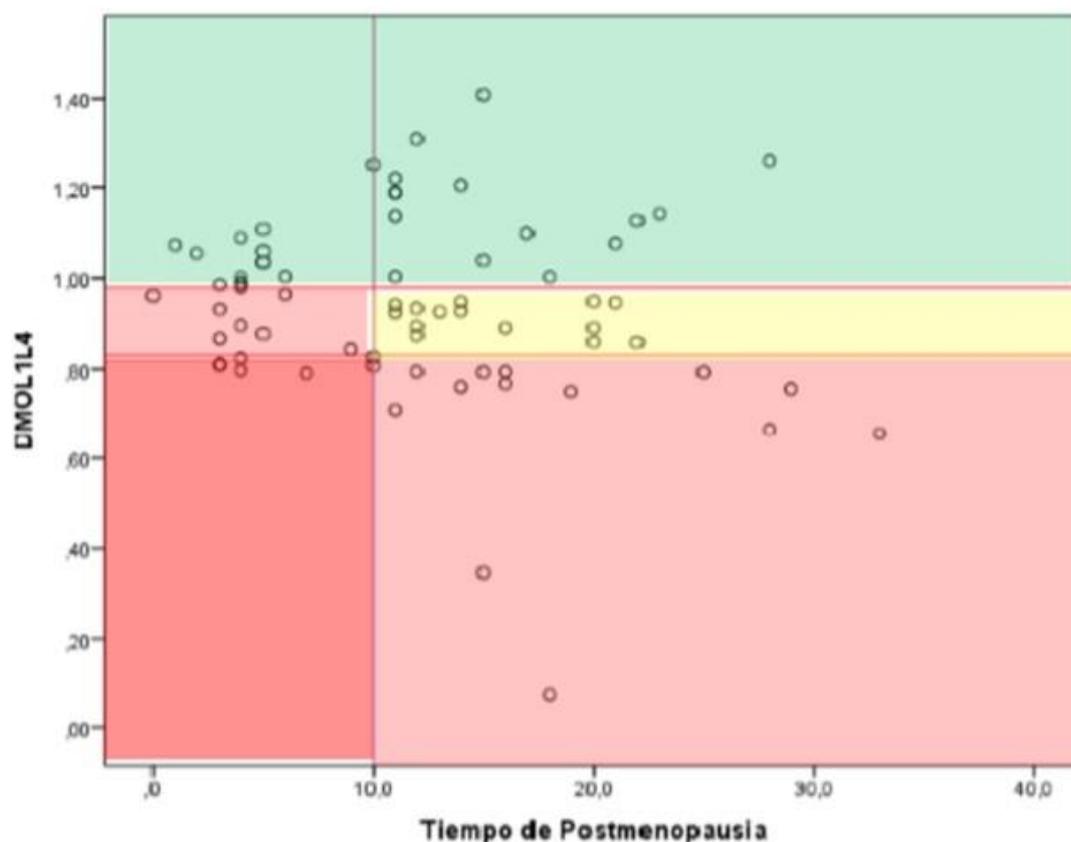


**Gráfico 2.** Distribución de densidad mineral ósea y umbral teórico de fractura (L1-L4)

El 57% de las mujeres asistidas (44/77) presentaron su DMO por debajo del umbral de fractura (0.98/cm<sup>2</sup>) y de las 27 mujeres con osteoporosis en L1-L4, el 74% (20/27) tuvieron DMO por debajo del promedio ( $\leq 0.83$  g/cm<sup>2</sup>) para aplastamiento vertebral en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. El 43% del total de pacientes (33/77) tuvo densidad mineral  $\geq 0.98$ /cm<sup>2</sup> con poco riesgo de fractura si se considera el umbral teórico. **Tabla 7.** Distribución de DMO de columna lumbar (L1- L4) considerando el tiempo de postmenopausia en años. U.CLIM del Instituto Maternidad y Ginecología “Ntra. Sra. de las Mercedes” (n= 71 mujeres)

Tiempo	DMO L1L4			TOTAL
	<0,83 gr/cm <sup>2</sup>	0,83 - 0,98 gr/cm <sup>2</sup>	$\geq 0,98$ gr/cm <sup>2</sup>	
Postmenopausia				
<10 años	5	8	13	26
$\geq 10$ años	15	14	16	45
Total	20	22	29	71

Se observa que a medida que se incrementa el tiempo en años de postmenopausia (PM) es mayor el número de mujeres con DMO por debajo del umbral crítico de fractura. A un tiempo mayor de 10 años el número de mujeres se duplica (2,2 veces) si se lo compara con el número de casos a un tiempo menor de 10 años



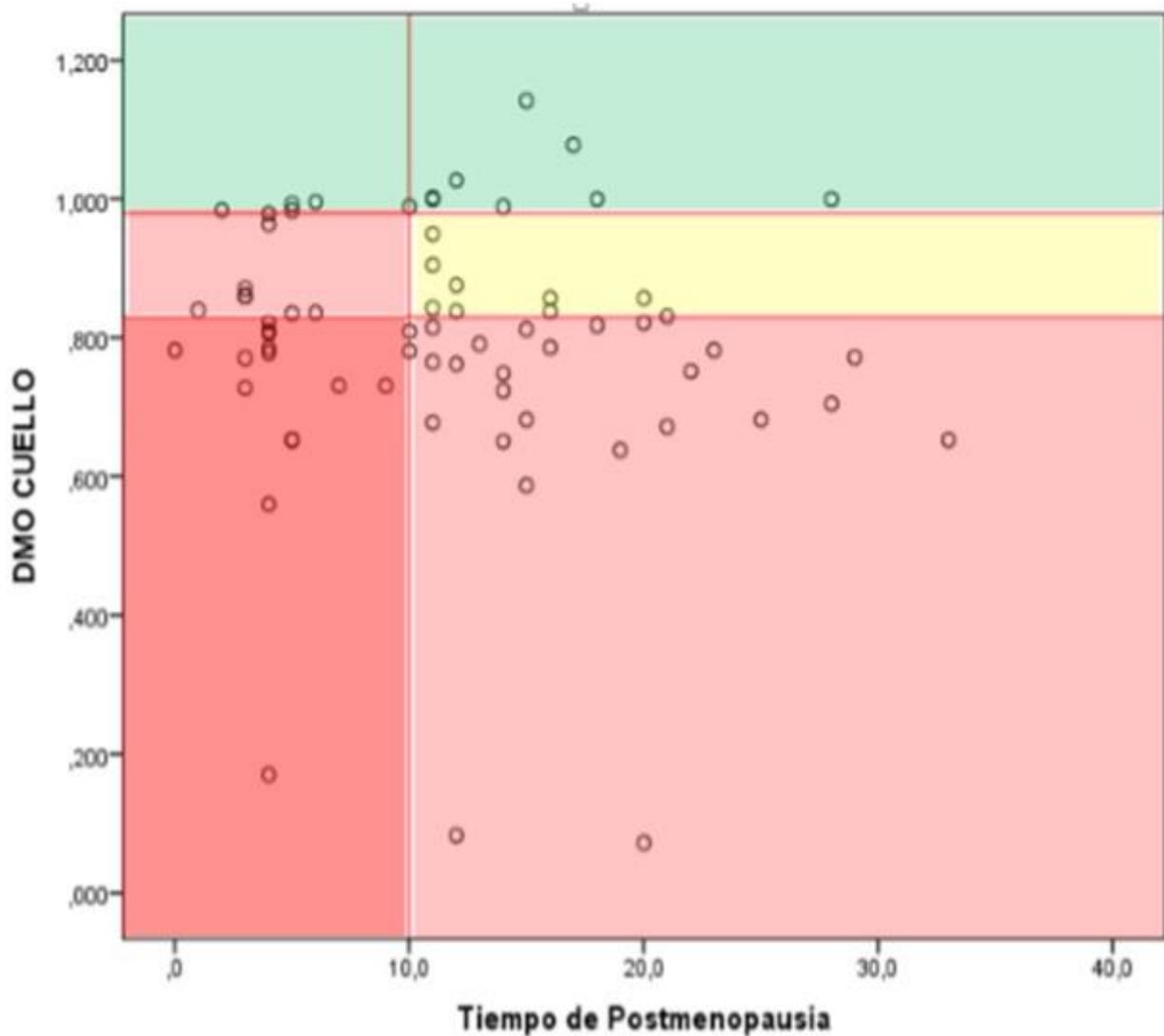
**Gráfico 3.** Distribución de densidad mineral ósea L1-L4 y tiempo de Postmenopausia en años

Del total de mujeres que tuvieron su menopausia en tiempo menor de 10 años (n=26) la mitad de ellas tuvieron niveles de DMO inferior a nivel teórico de fractura (n=13). Se observa aumento de la desmineralización en las mujeres con más de 10 años de PM.

**Tabla 8.** Distribución de DMO de cuello femoral (L1- I4) considerando el tiempo de postmenopausia en años. U.CLIM del Instituto Maternidad y Ginecología “Ntra. Sra. de las Mercedes” (n= 71 mujeres)

Tiempo Postmenopausia	DMO Cuello			Total
	<0,83 gr/cm <sup>2</sup>	0,83 - 0,98 gr/cm <sup>2</sup>	≥ 0,98 gr/cm <sup>2</sup>	
<10 años	14	8	4	26
≥ 10 años	26	10	9	45
Total	40	18	13	71

Se detectó que en menos de 10 años de PM el 84 % de las mujeres (22/26) presentaron niveles de mineralización ósea inferior al nivel de fractura y de ellas el 63% (14/22) tuvieron una densidad mineral de <0.83g/ cm<sup>2</sup>. A un tiempo ≥ 10 años de PM se observó un 80% de mujeres por debajo del umbral de fractura (<0,98 gr/cm<sup>2</sup>) y de ellas el 72% presentó <0,83 gr/cm<sup>2</sup>.



**Gráfico 4.** Distribución de densidad mineral ósea de cuello de fémur y tiempo de Postmenopausia en años

Se observa que a medida que se incrementa el tiempo en años de postmenopausia (PM) es mayor el número de mujeres con DMO por debajo de 0,98gr/cm<sup>2</sup>. Sin embargo a menor tiempo de PM se encontró un número importante de mujeres que comparten la misma condición (22/26) y dentro de este grupo predominó el nivel óseo crítico <0,83 gr/cm<sup>2</sup>).

**Tabla 9.** Riesgo de fractura calculado con Herramienta FRAX en la población de estudio. 77 mujeres postmenopáusicas asistidas en U.CLIM del Instituto Maternidad y Ginecología “Ntra. Sra. de las Mercedes”

ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS	N	Mínimo	Máximo	Media	DE	PERCENTILES						
						5	10	25	50	75	90	95
<b>Con DMO</b>												
Principal	77	0,1	15,0	3,5	2,7	0,5	1	1,3	2,5	4,15	6,4	11,15
Cadera	77	0,0	6,0	0,9	1,2	0,05	0,1	0,1	0,3	0,6	1,4	3,65
<b>Sin DMO</b>												
Principal	77	0,8	19,0	3,3	2,8	0,8	1	1,1	1,6	3,75	7,5	13,75
Cadera	77	0,0	10,0	0,8	1,3	0,1	0,1	0,1	0,3	0,75	1,9	6,35

**FRAX con DMO:** El 90 % de las mujeres tuvieron riesgo de fractura principal  $\leq 6,4\%$  y el 5%  $>11\%$  de riesgo en 10 años. El 90% de las pacientes tuvieron una probabilidad de cadera  $\leq 1,4\%$  y sólo el 5%  $>3\%$ .

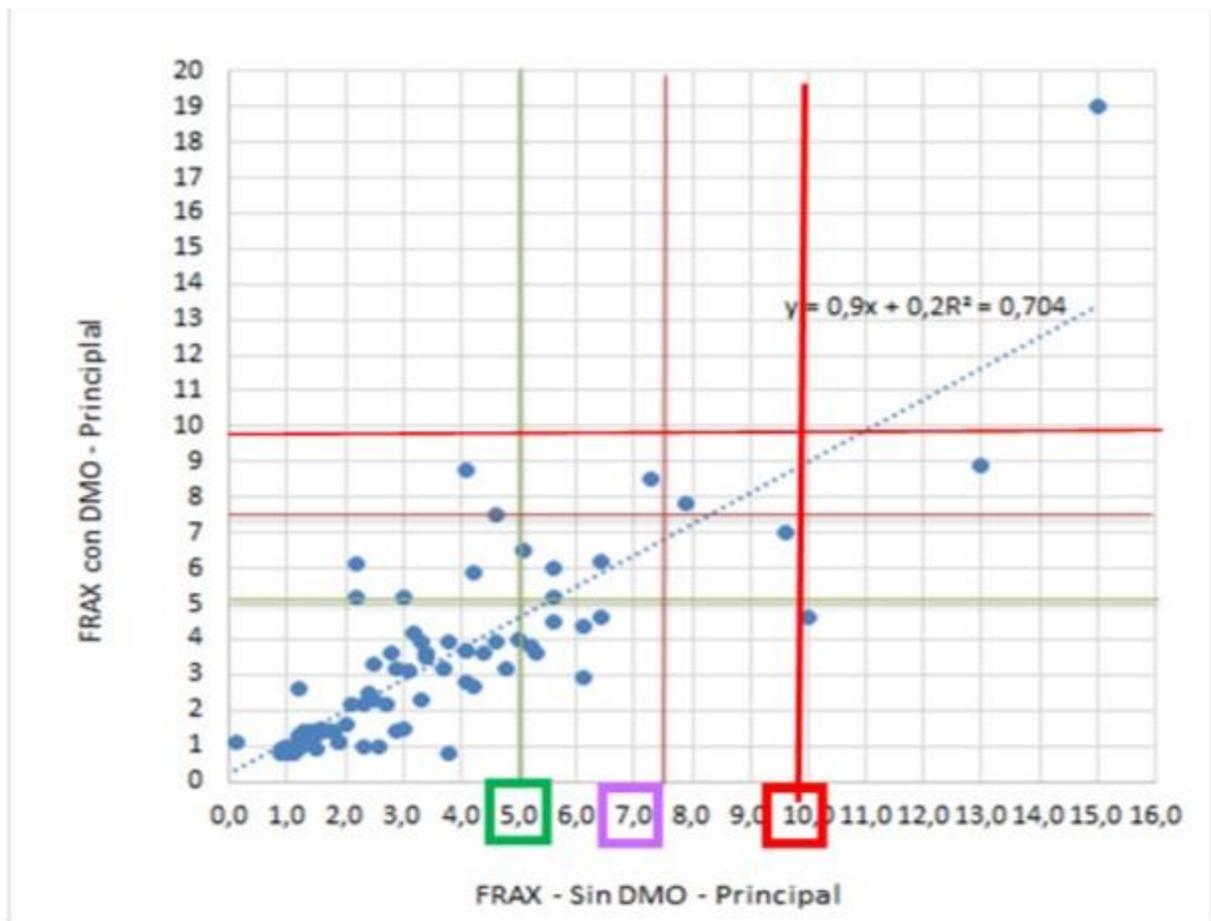
**FRAX sin DMO:** En el 5% de ellas se reportó un riesgo de fractura principal  $>10\%$  y  $>3\%$  de cadera. El 90 % registró riesgo de fractura principal del 7.5% y de cadera del 1,9%.

**Tabla 10.** Calculo de Riesgo de fractura con Herramienta FRAX y categorización de riesgo con Umbrales de Modelo Fridex. U.CLIM del Instituto Maternidad y Ginecología "Ntra. Sra. de las Mercedes"(n=77)

FRAX con DMO	FRAX sin DMO			
	<5	5 a - 7,5	$\geq 7,5$	Total
<5	54	4	2	60
5 a - 7,5	7	4	1	12
$\geq 7,5$	1	1	3	5
Total	62	9	6	77

**Nota:** Categorización de Umbrales Modelo Fridex basal para fractura principal: riesgo bajo  $<5$ ; intermedio  $\geq 5 < 7,5$  y alto  $\geq 7,5$ .

En esta tabla se considera el riesgo en tres niveles: bajo, moderado y alto por Modelo Fridex. Los resultados según riesgo concuerdan en un 79,2% (61/77). La mayor discordancia se observa en riesgo moderado (8/12). En riesgo alto 2 casos no se detectarían sin DMO (2,6%).

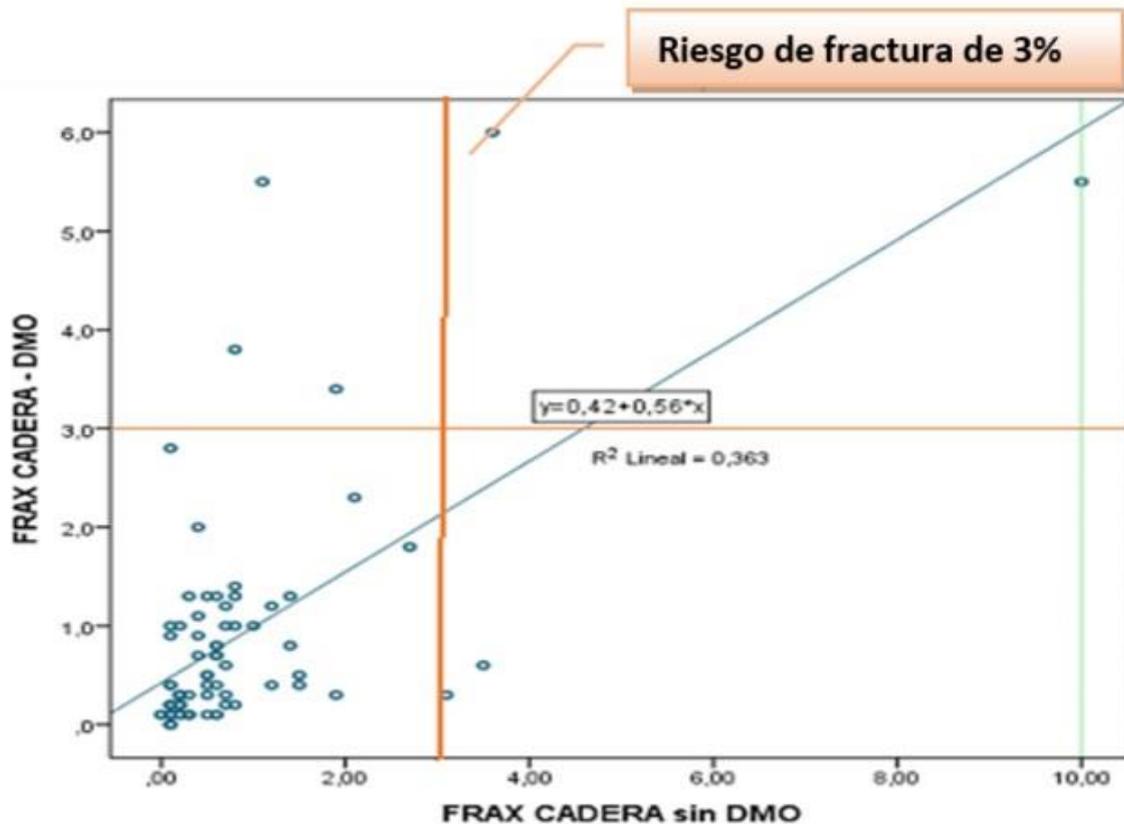


**Gráfico 5.** Relación lineal entre Riesgo de Fractura Principal por herramienta FRAX - Fridex, sin y con DMO

**Nota: Umbrales** de FRAX =10; Modelo Fridex para Fractura Principal: Riesgo Bajo <5; Intermedio  $\geq 5 < 7,5$  y Alto  $\geq 7,5$ .

Al relacionar ambos FRAX (sin y con DMO) se obtuvo una relación lineal positiva de un 84%. La pendiente es igual a 0,90 es decir que el grado de variación de riesgo de fractura detectada con FRAX con DMO y aplicando FRAX sin DMO fue del 10%.

Si se considera que valores mayores o iguales a 10 (Umbral FRAX) se observa que existe un caso que sería diagnosticado de igual manera con ambos métodos. Y otro caso que se puede considerar como un falso positivo (detectado con Frax sin DMO) que correspondería a riesgo Alto con DMO en el Modelo Fridex.

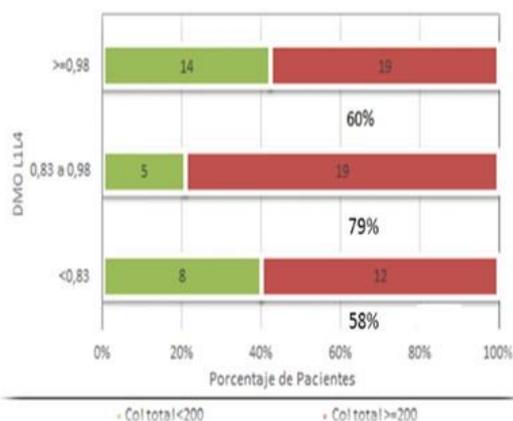


**Gráfico 6.** Relación lineal entre Riesgo de fractura de cadera por herramienta FRAX sin y con DMO

Se identificaron 5 casos con  $FRAX \geq 3\%$  (con DMO) de los cuales 3 casos no hubieran sido detectados con FRAX sin DMO. Con DMO no se observaron casos con FRAX de Cadera de 10 o más riesgo, Con FRAX sin DMO se observó un caso con riesgo de fractura =10 (falso positivo); el resto de las pacientes mostraron un riesgo entre 3-4%.

### Asociación entre FRCV (lipídicos – metabólicos) y niveles de densidad mineral ósea en los lugares óseos estudiados

**DMO (L1-L4):** Al analizar relación entre niveles de colesterol total ( $p=0,21$ ), HDL ( $p=0,17$ ), LDL ( $p=0,93$ ), TG ( $p=0,98$ ), Glucemia ( $p=0,94$ ) e IR ( $p=0,56$ ), SM ( $p=0,20$ ) no se observó asociación significativa.

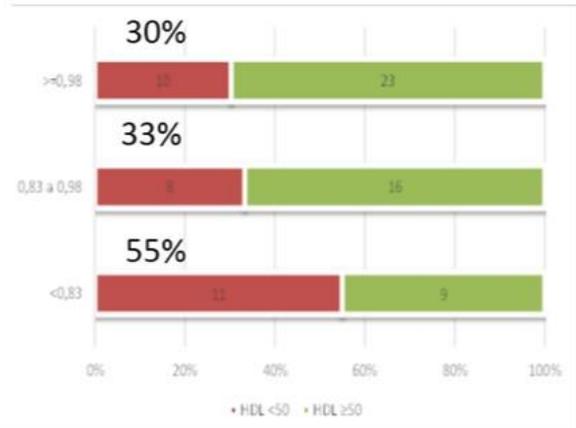


**Gráfico 7.** Distribución Porcentual de niveles de DMO de L1-L4 y valor de Colesterol Total

A pesar de no encontrar asociación entre DMO y valor de colesterol, se observó que en el 79% (19/24) de las mujeres con densidad mineral por debajo del umbral de fractura ( $0,98 \text{ gr/cm}^2$ ) y con densidad ósea crítica ( $0,83 \text{ gr/cm}^2$ ) tenían niveles de colesterol  $\geq 200 \text{ mg/dl}$ .

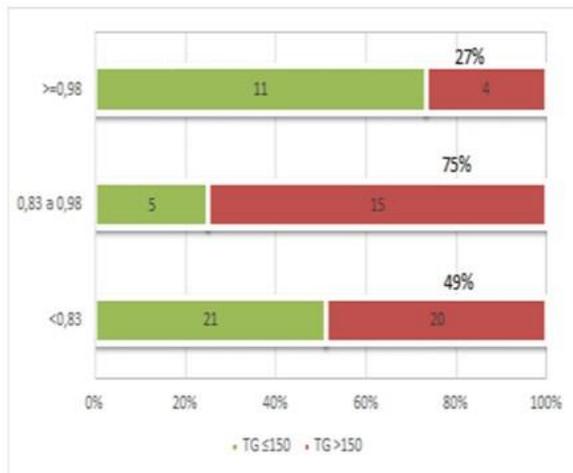
**Gráfico 8.** Distribución Porcentual de niveles de DMO de L1-L4 y valor de HDL

El 32% (25/77) de mujeres con valores HDL  $\geq 50$ mg/dl tuvieron valores de  $<0,98$  y  $\leq 0,83$  gr/cm<sup>2</sup> en la DMO de L1-L4. En aquellas con DMO  $\leq 0,83$  gr/cm<sup>2</sup> (11/20) el 55% tenían valores inferiores a los citados.



**Cuello Femoral:** Se observó *asociación significativa entre valor de TG encontrado y mineralización de cuello femoral* ( $p=0,016$ )

Al analizar relación entre niveles de colesterol total ( $p=0,51$ ), HDL ( $p=0,34$ ), LDL ( $p=0,36$ ), Glucemia (0,12) e IR (0,39), SM (0,17) no se observó asociación significativa.

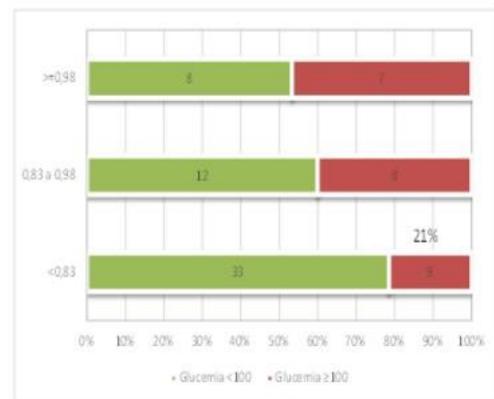


**Gráfico 9.** Distribución Porcentual de niveles de DMO de cuello femoral y valor de TG

El 75% (15/20) de mujeres cuya DMO en cuello femoral se encontraba entre 0,83-0,98gr/cm<sup>2</sup> tenían niveles de TG  $\geq 150$ mgr/dl.

**Gráfico 10.** Distribución Porcentual de niveles de DMO de cuello femoral y valor de glucemia.

Se observó que sólo el 21% (9/42) de las mujeres estudiadas con valores de glucemia  $\geq 100$  mgr/dl tuvieron niveles de DMO de cuello femoral entre  $\leq 83$  a  $\leq 0,98$  gr/cm<sup>2</sup>. El 79% presentaron valores  $< 100$  mgr/dl.



**Asociación entre FRCV (lipídicos – metabólicos) y T-Score en los lugares óseos estudiados**

Se seleccionaron los valores de FRCV próximos a  $p=0,10$  para el cálculo de las condicionales horizontales de T-score

**T-score (L1-L4):** Al analizar relación entre niveles de colesterol total ( $p=0,96$ ), TG ( $p=0,91$ ), Glucemia ( $p=0,59$ ) no se observó asociación significativa.

**T-score (cuello femoral):** Al analizar relación entre niveles de colesterol total ( $p=0,21$ ), TG ( $p=0,50$ ), Glucemia ( $p=0,18$ ) no se observó asociación significativa.

## DISCUSIÓN

La medición de los niveles séricos permitió determinar que el 65% de las mujeres asistidas tenían niveles inadecuados de 25(OH) Vit D y que sólo el 5% tenían valores óptimos. Por ese motivo se debería incentivar la consejería cálcica y de suplementos con Vitamina D y calcio con el objetivo de lograr además de los efectos esqueléticos una acción protectora sobre la fuerza muscular, el equilibrio y el riesgo de caídas.<sup>49</sup>

En este estudio se detectó que superado los 10 años de PM el número de mujeres con densidad mineral por debajo del umbral teórico de fractura se duplica. A medida que se incrementaba el tiempo en años de postmenopausia (PM) fue mayor el número de mujeres con disminución de la DMO por debajo del umbral crítico de fractura en el cuello femoral. Sin embargo a menor tiempo de PM se encontró un número importante de mujeres que comparten la misma condición (22/26) y dentro de este grupo predominó el de nivel óseo crítico ( $<0,83 \text{ gr/cm}^2$ ). Esta desesperanza reinará en la mujer PM sino se implementan medidas correctivas que ya debieran haberse iniciado desde la juventud y permitirle llegar en mejor condición de mineralización. El 50% de las mujeres tucumanas asistidas en UCLIM tenían osteopenia L1-L4 y el 10 % osteoporosis en cuello femoral. Conocemos que si bien la tasa de fragilidad es más alta en mujeres con osteoporosis, el número absoluto de fracturas es mayor en pacientes con osteopenia.<sup>50</sup> Nuestras cifras permiten sostener que ellas se encuentran en un estado de debilidad y no de fortaleza respecto al futuro óseo que enfrentan y debemos sostenerlas terapéuticamente. Según la Guía Nacional de Osteoporosis y las Guías NOF (Nacional Osteoporosis Foundation de EEUU)<sup>49</sup> cuando el riesgo de fractura es  $\geq 20\%$  para fractura principal y cuando es  $\geq 3\%$  para cuello femoral (Modelo FRAX) se debe determinar la necesidad de efectuar tratamiento. Sin embargo al considerar la categorización de los grupos de riesgo de fractura osteoporótica principal en riesgo bajo  $<5$ ; intermedio  $\geq 5$  y  $<7,5$  y alto  $\geq 7,5$  siguiendo el Modelo FRIDEX, se encontró que el 22% de las mujeres (17/22) tuvieron riesgo moderado y alto. Este hallazgo replantea su valoración y necesidad terapéutica. Para ello se debiera también considerar que el riesgo de fractura es un gradiente y no un umbral. La discrepancia de diagnóstico según el área informada concuerda con lo sostenido por Mautalen y cols.<sup>51</sup> al afirmar que existe subdiagnóstico de osteoporosis en mujeres mayores de 50 años cuando no se considera el cuello de fémur como sugiere la International Osteoporosis Foundation (IOF). En nuestro estudio este resultado fue del 32%. En el trabajo de Silvina Mastaglia y Alicia Bagur y Alfredo Mautalen (UBA)<sup>52</sup> se informó un subdiagnóstico del 52% si la Osteoporosis era dimensionada sólo por cuello femoral mientras que en nuestros resultados ocurrió en el 68% de los casos. Debido a estas discrepancias confirmadas en la investigación realizada es que concordamos con la International Society for Clinical Densitometry (ISCD)<sup>50</sup> que sugiere evaluar Columna Lumbar y fémur proximal. El subdiagnostico cuando se estima únicamente por cuello femoral podría deberse a la tasa de remodelamiento diferente que tiene el hueso trabecular respecto al cortical. Por otra parte existe el concepto de riesgo de fractura y éste dependerá de su salud ósea. Así por ejemplo en una paciente con T-score -2.4 (osteopenia) el riesgo será igual al de otra con T-Score -2.6 (osteoporosis) y sin embargo será mayor en una paciente con T-score -5 que otra con T-score -2.5 a pesar de pertenecer a la misma categoría diagnóstica<sup>51</sup> El grado de variación de riesgo de fractura detectada por FRAX con DMO y aplicando FRAX sin DMO fue

del 10% en columna lumbar. La herramienta de FRAX sin DMO online resultó más confiable al aplicarla para el cálculo de riesgo de fractura principal en L1-L4.

Se sigue planteando la conexión entre metabolismo óseo y factores de riesgo CV. El dilema es si existe relación entre los niveles lipídicos y la DMO ya que los resultados no son concluyentes. En el trabajo de relación entre dislipemia y parámetros de metabolismo óseo realizada de Irena Sushko<sup>52-55</sup> se documenta que no se objetiva correlación entre los niveles lipídicos y los parámetros densitométricos en las mujeres mientras que existe correlación positiva en los varones entre la DMO de cadera y niveles de CT y LDL. También se encontró en las mujeres asociación entre valores de TG y valores de DMO ( $p=0,0001$ ) coincidente al nuestro donde se observó asociación significativa entre valor de  $TG \geq 150\text{mg/dl}$  encontrado y la desmineralización de cuello femoral ( $p=0,016$ ). Por otra parte informaron correlación inversa en relación a niveles de HDL y DMO. En nuestra investigación a pesar de no demostrarse asociación, el 32% de mujeres con valores HDL  $\geq 50\text{mg/dl}$  tuvieron valores de  $\leq 0,83\text{ gr/cm}^2$  en la DMO de L1-L4. En aquellas con DMO  $\leq 0,83\text{ gr/cm}^2$  (11/20) el 55% coincidían con esos valores. La fortaleza de nuestro estudio está dada por ser el primer reporte sobre la búsqueda de asociaciones entre los FRCV y los informes de DMO en mujeres climatéricas tucumanas. La limitación está en la relación temporal entre la densidad mineral ósea y la dislipidemia, situación que ocurre por ser un estudio de cohorte transversal.

## CONCLUSIÓN

Debemos considerar que el valor aislado del FRAX® no debe suponer la toma de una decisión diagnóstico-terapéutica por sí misma, sino que se debe realizar una valoración global de la paciente y de sus factores de riesgo, para lo cual el FRAX® representa una herramienta útil ya que consolida la educación sanitaria de la atención. Cuando la densidad mineral ósea es extremadamente baja debemos profundizar la búsqueda de factores asociados a la misma. Considerar el riesgo a través de FRAX y categorizarla con el Modelo Frindex permitió descender el límite de riesgo del 20% para fractura principal e inicio del tratamiento. Al incluir a un mayor número de mujeres candidatas al tratamiento preventivo se las ayudaría a disminuir su riesgo óseo futuro. Se conoce que la pérdida de masa ósea comienza antes de la menopausia en forma solapada y al haber registrado en este estudio, en los primeros 10 años de PM, un 84% de mujeres con cifras inferiores a  $0,83\text{gr/cm}^2$ , es que recomendamos la medición de la DMO al inicio de la menopausia. Otro indicador a ser pesquisado y que reforzaría dicha indicación serían los valores de  $TG \geq 150\text{mgr/dl}$ , ya que quedó demostrada como en otros estudios dicha asociación. Respecto a esto debería considerarse el hallazgo que reportamos sobre la densidad mineral ósea presente entre  $0,83\text{-}0,98\text{gr/cm}^2$  asociada con esos niveles de TG. Finalmente ante la evidencia de que nuestras mujeres en esta etapa de la vida cursan con déficit de 25(OH) Vit D es que se transforman en candidatas para ser evaluadas a través del screening de la misma.

## BIBLIOGRAFIA

1. Francisco R. Spivacow, Ariel Sánchez Epidemiología y costos financieros de la Osteoporosis en Argentina Actualizaciones en Osteología, VOL. 6 - N° 3 – 2010. Disponible en: [osteologia.org.ar/files/pdf/rid25\\_5.pdf](http://osteologia.org.ar/files/pdf/rid25_5.pdf)
2. Schurman L, Bagur A, Claus-Hermberg H, et al (2007) [Argentine Guidelines for the Diagnosis, Prevention, and Treatment of Osteoporosis.] Actual Osteol 3:117-136; and Rev Arg Osteol

- 6(3):27-42 (double publication). Disponible en: [iofbonehealth.org/health-professionals/national-regional-guidelines/](http://iofbonehealth.org/health-professionals/national-regional-guidelines/)
3. The Latin America Regional Audit International Osteoporosis. Disponible en: [https://www.iofbone-health.org/sites/default/.../2012-Latin\\_America\\_Audit-](https://www.iofbone-health.org/sites/default/.../2012-Latin_America_Audit-)
  4. Somma LF, Rosso GZ, Trobo RI, Barreira JC, Messina OD (2000) [Epidemiology of hip fracture in Luján, Argentina.] (Abstract). *Osteology* 3:267. Disponible en: [https://www.iofbonehealth.org/.../2012-Latin\\_America\\_Audit-key\\_findings-Es...00](https://www.iofbonehealth.org/.../2012-Latin_America_Audit-key_findings-Es...00)
  5. Rubin CD. Emerging concepts in osteoporosis and bone strength. *Curr Med Res Opin* 2005; 21:1049-56. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16723-616>
  6. Seeman E, Dumas PD. Bone quality- the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med* 2006; 354:2250-61. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16723616>
  7. Paradiñeiro Somoza A, Valero Crespo LM Patología de la mineralización ósea (y II). Disponible en; study LIB
  8. José Luis Ferretti. Masa, Calidad, Direccionalidad, Resistencia, Osteoporosis. *Revista Argentina de Osteología Año 2018/Vol 16/Nº 1 Pág 7-8*. Disponible en: <https://www.osteoporosis.org.ar/>
  9. Fracturas en pre-menopausia y embarazo Dra. Claudia Gómez Acotto *Revista Argentina de Osteología Año 2018/Vol 16/Nº 1 Pág 10*. Disponible en: <https://www.osteoporosis.org.ar/>
  10. Ronayne de Ferrer PA (2007) [Intake of dairy products in Argentina: Evolution and present situation.] *Actual Osteol* 3:81-88. Disponible en: [www.dieteticactiva.-com.ar/descarga-/2016-Silvia-Viggiola.pptx](http://www.dieteticactiva.-com.ar/descarga-/2016-Silvia-Viggiola.pptx)
  11. Oliveri B, Plantalech L, Bagur A, et al (2004) High prevalence of vitamin D insufficiency in healthy elderly people living at home in Argentina. *Eur J Clin Nutr* 58:337-342. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14749755>
  12. Plantalech L. Mapa de la hipovitaminosis D en Argentina. *Actual Osteol* 2005; 1: 11-6. Disponible en: [osteologia.org.ar/files/pdf/rid5\\_art4.pdf](http://osteologia.org.ar/files/pdf/rid5_art4.pdf)
  13. Rodríguez JA, Valdivia G, Trincado P (2007) Vertebral fractures, osteoporosis and vitamin D levels in Chilean postmenopausal women. *Rev Méd Chile* 135:31-36. Disponible en: [https://www.researchgate.net/.../6437511\\_Vertebral\\_fractures](https://www.researchgate.net/.../6437511_Vertebral_fractures)
  14. Yezerska I, Hernández Hernández JL, Olmos Martínez JM, González Macías J. Dislipemia y metabolismo óseo. ¿Un vínculo común de la osteoporosis y la aterosclerosis? *Rev Osteoporosis Metab. Miner.* 2011;3(1):41-50... Disponible en: <https://revistadeosteoporosisy-metabolismomine-ralcom./dislipemia-metabolismo-oseo>
  15. Hernández JL, Riancho JA, González J. Síndrome metabólico, ¿también del hueso? *Med Clin (Barc)* 2008; 130:745-50. Disponible en: <https://www.medigraphic.com-/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=76960>
  16. Persy V, De Broe M, Ketteler M. Bisphosphonates prevent experimental vascular calcification: treat the bone to cure the vessels? *Kidney Int* 2006; 70:1537-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17051257>
  17. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel of detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult

- Treatment Panel III). JAMA 2001; 285:2486-97. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11368702>
18. EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries. Principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. Eur Heart J 2001; 22:554-72 doi:10.1053/euhj.2001.2610. Disponible en:  
<http://www.idealibrary.com> on
  19. Nuzzo V, d' Milita AM, Cerraro T, Monaco A, Florio E, Miano P, et al. Analysis of skeletal status by quantitative ultrasonometry in a cohort of postmenopausal women with high blood cholesterol without documented osteoporosis. Ultrasound Med Biol 2009; 35:717-22. Disponible en: <https://books.google.com.ar/>
  20. Orozco P. Atherogenic lipid profile and elevated lipoprotein (a) are associated with lower bone mineral density in early postmenopausal overweight women. Eur J Epidemiol 2004; 19:1105-12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
  21. Adami S, Braga V, Zamboni M, Gatti D, Rossini M, Bakri J, et al. Relationship between lipids and bone mass in two cohorts of healthy women and men. Calcif Tissue Int 2004; 74:136-42. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/>
  22. Dennison EM, Syddall HE, Aihie A, Martin HJ, Cooper C. Lipid profile, obesity and bone mineral density: the Hertfordshire Cohort Study. QJM 2007; 100:297-303. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2080690/>
  23. Peter Vestergaard Incremento del riesgo de fracturas en pacientes con diabetes. Suplemento de Salud Ciencia 3, N°2. 2007. Disponible en: [www.siicsalud.com/des/-expertoimpreso.php/84372](http://www.siicsalud.com/des/-expertoimpreso.php/84372)
  24. Vestergaard P, Krogh K, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture rates and risk factors for fractures in patients with spinal cord injury. Spinal Cord 1998; 36:790-6. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9848488>
  25. Song Y, Wang L, Pittas AG, et al. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. Diabetes Care 2013; 36:1422-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23613602>
  26. Brance ML, Ramírez Stieben LA, Dobry R, Anca L, González A, Niveles de 25-hidroxi-vitamina D, densidad mineral ósea y fracturas vertebrales en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 Actualizaciones en Osteología, VOL. 13 - N° 3 – 2017. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23613602>
  27. Chonchol M, Scragg R. 25-Hydroxyvitamin D, insulin resistance, and kidney function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Kidney Int 2007; 71:134-9}. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
  28. León Schurman. Medicamento que afectan al hueso en positivo y en negativo – Antidiabéticos Revista Argentina de Osteología Año 2018 / Vol 16 / N° 1Pág 13-14 Disponible en:  
<https://www.osteoporosis.org.ar/>
  29. De Boer IH, Tinker LF, Connelly S, et al; Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the Women's Health Initiative. Diabetes Care 2008; 31:701-7. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18235052>

30. Avenell A, Cook JA, MacLennan GS, McPherson GC; RECORD trial group. Vitamin D supplementation and type 2 diabetes: a substudy of a randomized placebo-controlled trial in older people. *Age Ageing* 2009; 38:606-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19617604>
31. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:690-3. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10966885>
32. Wood RJ. Vitamin D and adipogenesis: new molecular insights. *Nutr Rev* 2008; 66:40-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18254883>
33. Parker J, Hashmi O, Dutton D, et al. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2010; 65:225-36. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20031348>
34. Oliveri B, Plantalech L, Bagur A, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in healthy elderly people living at home in Argentina. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58:337-42. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14749755>
35. Eugene McCloskey. FRAX - International Osteoporosis Foundation. Disponible en: [https://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/PDFs/.../FRAX\\_](https://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/PDFs/.../FRAX_)
36. Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, Faulkner KG, Wehren LE, Abbott TA, Berger ML, Santora AC, Sherwood LM Osteopenia Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. 2001 Dec 12; 286(22):2815-22. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
37. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, Eisman J, Fujiwara S, Garnero P, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 2004 Aug; 35(2):375-82. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?db=pubmed...>
38. Kanis J.A. et al. (2008). Case finding for the management of osteoporosis with FRAX-assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int* 19(10): 1395-408. Disponible en: [shef.ac.uk/NOGG](http://shef.ac.uk/NOGG)
39. Azagra, M. Zwart, A. Aguyé, J.C. Martín-Sánchez, E. Casado, M.A. Díaz-Herrera, et al. Fracture experience among participants from the FROCAT study: What thresholding is appropriate using the FRAX tool. *Maturitas*, 83 (2016), pp. 65-71. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26546077>
40. Cristian Tebéa,b, Luis Miguel del Ríoc,d, Lidia CasaseRisk factors for fragility fractures in a cohort of Spanish women. *Gac Sanit* Vol.25 N°6 Barcelona. 2011. Disponible en: [cielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0213-91112011000600012](http://cielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-91112011000600012).
41. Azagra, G. Roca, J.C. Martín-Sánchez, E. Casado, G. Encabo, M. Zwart, et al. FRAX® thresholds to identify people with high or low risk of osteoporotic fracture in Spanish female population. *Med Clin (Barc)*, 144 (2015), pp. 1-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24461732>
42. Kanis, J.A. on behalf of the WHO Scientific Group (2008). Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. Sheffield, WHO Collaborating Centre, University of Sheffield, UK. Disponible en: [shef.ac.uk/FRAX](http://shef.ac.uk/FRAX)

43. Mastaglia S, Bagur A, Mautalen C. Prevalencia de osteoporosis: ¿qué medir: columna lumbar o fémur?, Salud e Investigación. Laboratorio de Enfermedades Metabólicas Oseas, Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM-UBA). Disponible en: [aaomm.org.ar/reunion-2016/files/libro-resumenes-congreso](http://aaomm.org.ar/reunion-2016/files/libro-resumenes-congreso).
44. Gupta SK. Editorial: Prevalence of Osteoporosis in Women in Buenos Aires Based on Bone Mineral Density at the Lumbar Spine and Femur. J Clin Densitom 2016. Disponible en: [dx.doi.org/10.1016/j.jocd.2016.03.005](http://dx.doi.org/10.1016/j.jocd.2016.03.005)
45. Mautalen C, et al. J Clin Densitom 2016 (en prensa) (10.1016/j.jocd.2016.01.003). Disponible en: [osteologia.org.ar/files/pdf/rid51\\_](http://osteologia.org.ar/files/pdf/rid51_)
46. Wright NC, et al. The recent prevalence of osteoporosis and low bone mass in the United States based on bone mineral density at the femoral neck or lumbar spine. J Bone Miner Res 2104; 29:2520-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>.
47. Bagur A, Mautalen Prevalencia de osteoporosis: ¿qué medir: columna lumbar o fémur? Revista Argentina de Osteología. 2016 - Volumen 15; 2:4-5. Disponible en: <https://www.osteoporosis.org.ar/revista/revistaSAO2016-12.pdf>
48. Rafael Azagra, Genís Roca., FRAX® thresholds to identify people with high or low risk of osteoporotic fracture in Spanish female population. Medicina Clínica. Volume 144, Issue 1, 6 January 2015, Pag. 1-8 Vol. 144. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-umbrales-frax-identificar-pdf>
49. León Schurman, Ana Galich. Guías Argentinas para el Diagnóstico, Prevención y el Tratamiento de la Osteoporosis. Medicina 2017; 77:46-60. Disponible en: [osteologia.org.ar](http://osteologia.org.ar)
50. Francisco R. Spivacow. Ariel Sánchez. Epidemiología y Costos Financieros de Osteoporosis en Argentina, 2009. Actual Osteol.6 (3):184-193,2010. Disponible en: <http://www.osteologia.org.ar>
51. Mautalen C; Schlanchi A, Sigal D, et al. Prevalence of Osteoporosis in Woman in Bs. As. Base Bone Mineral Density at the Lumbar Spine and Femur. J Clin Densitom 2016; 19: 471-476. Disponible en: <https://www.siicsalud.com/dato/>
52. Silvina Mastaglia y Alicia Bagur y Alfredo Mautalen. Prevalencia de Osteoporosis: Discrepancia de Acuerdo a las Áreas Esqueléticas de Medición. Actual Osteol 2016; 12 (3):162-168. Disponible en: [osteologia.org.ar/files/pdf/rid52\\_mastaglia.pdf](http://osteologia.org.ar/files/pdf/rid52_mastaglia.pdf)
53. International Society for Clinical Densitometry 2013 ISCD Official positions Adult. Middletown CT: International Society for Clinical Densitometry. Disponible en: <https://www.iscd.org/official-positions/2013-iscd-official-position>.
54. Luis del Río. Papel de la DMO en la Era del Disponible en: <https://docplayer.es/27273036-Papel-de-la-densitometria-osea-en-la-era-del-frax->
55. Irena Sushko Relación entre dislipemia y parámetros de metabolismo óseo en mujeres posmenopáusicas y varones mayores de 50 años en Cantabria. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=41708>

Doctor en Medicina, Prof. Cátedra de Ginecología, Directora de la Carrera de Especialización de Tocoginecología, Médico Encargado de la Unidad de Climaterio<sup>1</sup>; Profesora de Cátedra de Bioestadística<sup>2</sup>; Comité Científico<sup>3</sup>. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Tucumán<sup>1,2,3</sup>; Instituto de Maternidad y Ginecología "Nuestra Señora de las Mercedes".<sup>1,2,3</sup>

# Eficacia de una prueba diagnóstica

**Mariano Grilli**

Doctor en Ciencias Médicas. U.N.L.P.

Profesor Libre de Ginecología. Subsede Mar del Plata. Cátedra B de Ginecología. F.C.M.  
U.N.L.P.

Director Científico del Instituto de Ginecología de Mar del Plata

## *Introducción*

El diagnóstico desempeña un papel central en la actividad clínica: es la primera intervención clínica en el paciente y su resultado condiciona el desarrollo de la práctica clínica posterior, sin olvidar el impacto social que puede tener por el efecto de asignar a los ciudadanos etiquetas de falta de normalidad. <sup>(1)</sup>

Sin duda, el diagnóstico se debe considerar como el más importante resultado de la práctica médica, la clave que conduce al tratamiento y al pronóstico. De todas maneras, su paradoja radica en que, en ocasiones resulta inalcanzable y a veces, paradójicamente, innecesario. <sup>(2)</sup>

El diccionario Webster lo define como: 1) el acto o proceso de determinar la naturaleza de la condición mórbida mediante el examen; 2) un cuidadoso examen de los hechos para determinar la naturaleza de algo y 3) la decisión u opinión resultante de tal examen o investigación. <sup>(2)</sup>

El médico en su práctica clínica suele enfrentar un sinnúmero de situaciones clínicas, en donde debe acentuar su conocimiento y su razonamiento. Desde el momento en que escucha un motivo de consulta, comienza a formularse una serie de situaciones en las que debe tomar decisiones diagnósticas. <sup>(3)</sup>

Durante todo el proceso que conduce al diagnóstico, el médico se vale de distintas fuentes de información. Se destacan entre ellas la anamnesis del paciente, el examen físico, la información epidemiológica y los resultados de las llamadas pruebas diagnósticas. <sup>(2)</sup>

Este proceso diagnóstico es una actividad intelectual por demás exigente, y requiere una interacción de conocimiento académico, experiencia clínica y capacidad de obtener información fidedigna del paciente. Sin embargo, este ejercicio contrasta con el escaso entrenamiento formal en el correcto uso de pruebas diagnósticas y su validez, durante la formación académica. <sup>(1)</sup>

Revisando la literatura científica podemos observar la aparición de estudios de evaluación de pruebas diagnósticas. Estos pueden corresponder a nuevas pruebas diagnósticas, como resultado de avances tecnológicos, que tratan de mejorar las características operativas de las pruebas ya disponibles, o bien mejorar su laboriosidad, rapidez, accesibilidad, efectos adversos

o coste. También vemos otros estudios que se desarrollan con el fin de actualizar la información de pruebas ya existentes, comparando diversas opciones o explorando su rendimiento en distintos escenarios clínicos. <sup>(4)</sup>

## ¿Qué es una prueba diagnóstica?

Una prueba diagnóstica o test (PD) o cualquier procedimiento utilizado para la obtención de información clínica en un paciente. Si bien las PD suelen involucrar a cuestionarios, en este caso se hará hincapié en conocer la validez de los instrumentos de diagnóstico que permiten, habitualmente, distinguir pacientes con diferentes probabilidades de enfermar. <sup>(5)</sup>

También se la puede definir como a cualquier proceso, más o menos complejo, que pretenda determinar en un paciente la presencia de cierta condición, supuestamente patológica, no susceptible de ser observada directamente (con alguno de los cinco sentidos elementales). Es decir, que no se suelen considerar como pruebas diagnósticas a los sentidos cuando evalúan la presencia de algún signo patológico. <sup>(2)</sup>

La necesidad de herramientas cuantitativas que contribuyan a dirigir con racionalidad las indicaciones es indispensable. Se trata, en particular, de obtener índices o medidas de eficacia de cada medio diagnóstico que sirvan de pauta orientadora para su selección en el momento necesario.

Se parte de la premisa de que, en cada momento, el médico deberá hacer un uso racional de los distintos instrumentos y procedimientos que le son útiles para llegar al diagnóstico. <sup>(2)</sup>

La toma de decisión, sobre que prueba diagnóstica se debe usar, es simplemente un sencillo pero elegante ejercicio médico basado en el razonamiento, el cual, se apoya en los datos más relevante del interrogatorio y del examen físico, resolviendo al fin que prueba diagnóstica usará, la cual debe ser valorada e interpretada de acuerdo con ciertos atributos denominados características operativas. <sup>(3)</sup>

Muchas veces hemos enfatizado la importancia de una evaluación adecuada de las pruebas diagnósticas, y las consecuencias dañinas que tiene la introducción de pruebas diagnósticas que no han sido rigurosamente evaluadas. Khalid Khan y Patrick Chien describen en detalle los obstáculos que una prueba diagnóstica debe vencer antes de ser aceptada en la práctica clínica: confiabilidad y validez, a las cuales debe agregarse la eficacia. Una prueba diagnóstica debe cumplir criterios rigurosos de confiabilidad y validez, además de eficacia, antes de ser aceptada. La confiabilidad de una prueba diagnóstica es su capacidad de dar el mismo resultado si se realiza más de una vez; la validez de una prueba diagnóstica es su capacidad de cumplir con un estándar aceptado; y la eficacia de una prueba diagnóstica es su capacidad de mejorar un resultado clínico importante, cuando ha sido evaluada por un estudio aleatorizado (6).

Muy pocas pruebas diagnósticas, quizá ninguna, identifican con certeza si el paciente tiene o no la enfermedad. La validez de una prueba diagnóstica depende de su capacidad para detectar correctamente la presencia o ausencia de la enfermedad que se estudia, lo que se expresa matemáticamente en siete índices: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, valor global de la prueba, razón de verosimilitud positiva y razón de verosimilitud negativa. <sup>(7)</sup>

La validez operativa de una PD puede expresarse en términos de exactitud diagnóstica.

La validez operativa es la propiedad de clasificar correctamente a los sujetos en el grupo clínicamente correspondiente y a exactitud diagnóstica el grado de calidad de la información provista por la PD (sensibilidad, especificidad).

La validez operativa nos permite clasificar a los pacientes en grupos distintos con implicaciones diagnósticas, pronósticos o terapéuticas diferentes, por lo que se necesitan pruebas con una gran exactitud diagnóstica, alta sensibilidad y especificidad, o desde otro punto de vista con la mínima proporción de falsos positivos y negativos posible. (5) (8)

Entonces, la validez de una prueba queda definida como la habilidad para identificar correctamente aquellos que tienen una enfermedad y aquellos que no la tienen. La validez tiene dos componentes: sensibilidad y especificidad. Estas definiciones y conceptos se aplican tanto a las pruebas diagnósticas, por ej: estableciendo la presencia o ausencia de enfermedades en pacientes, como al tamizaje, por ej: identificando la enfermedad preclínica en las personas asintomáticas. <sup>(9)</sup>

Por lo tanto, las condiciones que deben ser exigidas a un test son 3:

- Validez: Es el grado en que un test mide lo que se supone que debe medir. ¿Con que frecuencia el resultado del test es confirmado por procedimientos diagnósticos más complejos y rigurosos?

La sensibilidad y la especificidad de un test son medidas de su validez.

- Reproductividad: es la capacidad del test para ofrecer los mismos resultados cuando se repite su aplicación en circunstancias similares. La variabilidad biológica del hecho observado, la introducida por el propio observador y la derivada del propio test, determinan su reproductividad.
- Seguridad: La seguridad viene determinada por el valor predictivo de un resultado positivo o negativo. ¿Con que seguridad un test predecirá la presencia o ausencia de enfermedad? Ante un resultado positivo de un test ¿qué probabilidad existe de que este resultado indique presencia de la enfermedad? Veremos posteriormente que esta probabilidad está muy influenciada por la prevalencia de la patología. <sup>(10)</sup>

## *Sensibilidad y Especificidad*

En 1947, Yerushalmy introduce los términos de sensibilidad y especificidad como indicadores estadísticos que evalúan el grado de eficacia inherente a una prueba diagnóstica.

La sensibilidad (S) indica la capacidad de la prueba para detectar a un sujeto enfermo, es decir, expresa cuan "sensible" es la prueba a la presencia de la enfermedad. (2) También se la puede explicar cómo la probabilidad que un individuo se clasifique correctamente cuyo estado real sea el definido como positivo respecto a la condición que estudia la prueba, razón por la que también es denominada fracción de verdaderos positivos (FVP). <sup>(11)(12)(13)(8)</sup>

Corresponde a la proporción de los sujetos que, teniendo la enfermedad o evento de interés en estudio, es identificada por la prueba diagnóstica en evaluación; es decir se relaciona con el concepto de "positividad para enfermedad o evento de interés". La sensibilidad, responde a la pregunta: ¿si el paciente tiene realmente la enfermedad, cuál es la probabilidad de que la prueba empleada sea positiva? <sup>(11)</sup>

Para cuantificar su expresión se utilizan términos probabilísticos: si la enfermedad está presente, ¿cuál es la probabilidad de que el resultado sea positivo?, o sea, la sensibilidad es la

probabilidad de que la prueba identifique como enfermo a aquél que efectivamente lo está. <sup>(2)(12)(13)(8)</sup>

Entonces, se deduce que una PD con alta sensibilidad tiene pocos falsos negativos, y, al contrario, una prueba con baja sensibilidad (poca capacidad para detectar al enfermo como enfermo) tendrá una alta tasa de resultados falsos negativos. Esta propiedad asegura que una prueba altamente sensible que arroja un resultado negativo, sea realmente negativo por su gran capacidad de detectar a los verdaderos enfermos. <sup>(14)(15)</sup>

La especificidad (9) indica la capacidad que tiene la prueba de identificar como sanos (no enfermos) a los que efectivamente lo son. Se define entonces también como la probabilidad condicional, es decir, la especificidad es la probabilidad de que la prueba identifique como no enfermo a aquél que efectivamente no lo está. <sup>(2)(12)(13)(8)</sup> Se relaciona con el concepto de “negatividad para enfermedad”. La especificidad responde a la pregunta: ¿si el paciente no tiene la enfermedad, cuál es la probabilidad de que la prueba sea negativa? <sup>(11)</sup>

Si un paciente tiene un resultado positivo en un test altamente específico podemos confirmar la enfermedad. <sup>(15)</sup>

## *Valores predictivos*

Los conceptos de sensibilidad y especificidad permiten, por lo tanto, valorar la validez de una prueba diagnóstica. Sin embargo, carecen de utilidad en la práctica clínica. Tanto la sensibilidad como la especificidad proporcionan información acerca de la probabilidad de obtener un resultado concreto (positivo o negativo) en función de la verdadera condición del enfermo con respecto a la enfermedad.

Sin embargo, cuando a un paciente se le realiza alguna prueba, el médico carece de información a priori acerca de su verdadero diagnóstico, y más bien la pregunta se plantea en sentido contrario: ante un resultado positivo (negativo) en la prueba, ¿cuál es la probabilidad de que el paciente esté realmente enfermo (sano)??. Así pues, resulta obvio que hasta el momento sólo hemos abordado el problema en una dirección. Por medio de los valores predictivos completaremos esta información <sup>(10)(11)</sup>.

## *Valor predictivo positivo y negativo*

El valor predictivo positivo se define como la probabilidad que un individuo con un resultado positivo, tenga la enfermedad. Por el contrario, el valor predictivo negativo corresponde a la probabilidad que un individuo con un resultado negativo, no tenga la enfermedad.

El valor predictivo positivo es el porcentaje de pacientes enfermos entre todos los pacientes con resultados positivos. Valora la probabilidad de que una prueba positiva diagnostique correctamente a un individuo enfermo.

El valor predictivo positivo de una prueba sería la probabilidad de que una prueba positiva correspondiese a un verdadero enfermo o el porcentaje de pacientes enfermos con resultados positivos con respecto al total de resultados positivos <sup>(16)</sup>.

Los valores de sensibilidad y especificidad, a pesar de definir completamente la validez de la PD, presentan la desventaja de que no proporcionan información relevante a la hora de tomar una decisión clínica ante un determinado resultado de la prueba. Sin embargo, tienen la

ventaja adicional de que son propiedades intrínsecas a la PD y definen su validez independientemente de cuál sea la prevalencia de la enfermedad en la población a la cual se aplica (probabilidad pretest o probabilidad estimada antes de la aplicación de la PD).

Por el contrario, el concepto de valor predictivo, a pesar de ser de enorme utilidad a la hora de tomar decisiones clínicas y transmitir a los pacientes información sobre su diagnóstico, presenta la limitación que depende en gran medida de lo frecuente que sea la enfermedad o el evento de interés a diagnosticar en la población objeto de estudio.

Es decir, cuando la prevalencia de una enfermedad o evento de interés es baja, un resultado negativo permitirá descartar la enfermedad con mayor seguridad, siendo así el VPN mayor. Por el contrario, un resultado positivo no permitirá confirmar el diagnóstico, resultando en un bajo VPP <sup>(11)</sup>.

Si bien los valores predictivos, a diferencia de la sensibilidad y especificidad, nos entregan información clínicamente relevante (la probabilidad de que la condición esté o no presente dado el resultado del test), ésta sólo es utilizable si nos enfrentamos a pacientes similares a aquellos en que se realizó el estudio. Los valores predictivos varían enormemente dependiendo de la prevalencia o riesgo basal de la condición, por lo que si nuestro paciente tiene un riesgo mayor o menor, no podemos aplicarlos. Lo anterior no ocurre con la sensibilidad y especificidad, ya que su cálculo no depende de la prevalencia de la condición (al menos desde el punto de vista matemático). Esto ha hecho que constituyan una de las formas más frecuentes de expresar el rendimiento de un test.

En resumen podemos decir que:

- La sensibilidad y especificidad no varían con la prevalencia de la condición, pero no nos hablan de la probabilidad que tiene un paciente de presentar la enfermedad de interés.
- Los valores predictivos nos hablan de la probabilidad que tiene un paciente de presentar la enfermedad de interés, pero varían enormemente dependiendo de la prevalencia de la condición.

A lo anterior hay que agregar otra desventaja de utilizar estas medidas de rendimiento tradicionales. Para calcularlas, necesariamente necesitamos utilizar valores binarios (si o no, positivo o negativo, presente o ausente), limitando su capacidad diagnóstica. <sup>(15)</sup>

## *La influencia de la prevalencia*

Hemos visto cómo los valores de sensibilidad y especificidad, a pesar de definir completamente la validez de la prueba diagnóstica, presentan la desventaja de que no proporcionan información relevante a la hora de tomar una decisión clínica ante un determinado resultado de la prueba. Sin embargo, tienen la ventaja adicional de que son propiedades intrínsecas a la prueba diagnóstica, y definen su validez independientemente de cuál sea la prevalencia de la enfermedad en la población a la cual se aplica.

Por el contrario, el concepto de valores predictivos, a pesar de ser de enorme utilidad a la hora de tomar decisiones clínicas y transmitir a los pacientes información sobre su diagnóstico, presenta la limitación de que dependen en gran medida de lo frecuente que sea la enfermedad a diagnosticar en la población objeto de estudio. Cuando la prevalencia de la enfermedad es baja, un resultado negativo permitirá descartar la enfermedad con mayor seguridad, siendo así

el valor predictivo negativo mayor. Por el contrario, un resultado positivo no permitirá confirmar el diagnóstico, resultando en un bajo valor predictivo positivo.

Ilustraremos lo anterior con un sencillo ejemplo. Para el diagnóstico del VIH se emplean tests que han confirmado tener una alta validez, con valores aproximados de sensibilidad y especificidad de un 99,5%.

Supongamos que se aplicase esta prueba a la totalidad de la población gallega, que se cifra en 2.800.000 habitantes. Si asumimos que en Galicia existen 6.000 pacientes VIH positivos (lo cual implicaría una prevalencia de  $6000 / 2.800.000 = 0,21\%$ ), el test resultaría positivo en un total de 19.940 sujetos, obteniéndose un valor predictivo positivo del 29,9%. Así pues, sólo un 29,9% de los sujetos con un resultado positivo en el test resultarían estar realmente afectados, mientras que un 70,1% de los mismos no presentarían la enfermedad. Resulta obvio que en una comunidad como la gallega la utilización de esta prueba no resultaría útil, debido a la alta proporción de falsos positivos que conllevaría.

Veamos ahora que ocurriría si se aplicase la misma prueba a una población en la que el número de enfermos VIH+ fuese de 800.000 (resultando en una prevalencia mucho mayor de un  $800.000 / 2.800.000 = 28,6\%$ ). En este caso, la predictividad de una prueba positiva aumenta de un 29,9% a un 98,7%, disminuyendo la proporción de falsos positivos a tan sólo un 1,3%. Por lo tanto, si la prevalencia es alta, un resultado positivo tiende a confirmar la presencia de la enfermedad, mientras que si la prevalencia es baja, un resultado positivo no permitirá afirmar su existencia. (10)

Los valores predictivos de un test son variables, dependen de la prevalencia de la enfermedad en la población. La sensibilidad y la especificidad son características propias del test y no se modifican con cambios en la prevalencia. Si la prevalencia de la enfermedad aumenta, aumenta el valor predictivo positivo, mientras que disminuye el valor predictivo negativo. Si la prevalencia de la enfermedad disminuye, aumenta el valor predictivo negativo y disminuye el valor predictivo. (7)(16)

## *Razones de probabilidad. Likelihood Ratio (LR)*

Queda claro entonces cómo la prevalencia del evento de interés en estudio puede influir en los valores predictivos de una PD. Por lo tanto, éstas, no pueden ser utilizadas como índices a la hora de comparar dos métodos diagnósticos diferentes, ni tampoco a la hora de extrapolar los resultados de otros estudios en datos propios de cada clínico o de un centro en particular. Por ello, resulta necesario determinar otros índices de valoración que sean a la vez clínicamente útiles y no dependan de la prevalencia de la enfermedad en la población a estudiar. Así, además de los conceptos de sensibilidad, especificidad y valores predictivos, se suele hablar del concepto de razón de probabilidad, de verosimilitud o cociente de probabilidades; o "likelihood ratios". Estos, miden cuánto más probable es un resultado concreto (positivo o negativo) según la presencia o ausencia de enfermedad. Calcular las razones de probabilidad permite conocer mayor precisión en la información de una PD (11).

Se define como la razón entre la probabilidad de tener determinado resultado del test en la población con la condición versus tener el mismo resultado en la población sin la condición. Es decir, la proporción de test positivos en los individuos con la condición en estudio dividido por la proporción de test positivos en los individuos sin la condición en estudio. En términos sencillos nos indica la magnitud y el sentido del cambio de la probabilidad pre a post test según sea el resultado del test diagnóstico. Si tomamos un test que tiene sólo dos valores posibles, positivo o negativo, tendremos un valor de LR (+), que representa la magnitud del

cambio en caso de presentar un test positivo, y un LR (-), que representa la magnitud del cambio en caso de tener un resultado negativo. <sup>(15)</sup>

Queda claro pues cómo la prevalencia es un factor determinante en los valores predictivos de un test. Por lo tanto, éstos, no pueden ser utilizados como índices a la hora de comparar dos métodos diagnósticos diferentes, ni tampoco a la hora de extrapolar los resultados de otros estudios a datos propios. Por ello, resulta necesario determinar otros índices de valoración que sean a la vez clínicamente útiles y no dependan de la prevalencia de la enfermedad en la población a estudiar. Así, además de los conceptos de sensibilidad, especificidad y valores predictivos, se suele hablar del concepto de razón de verosimilitudes, razón de probabilidad, o cociente de probabilidades. Estos miden cuánto más probable es un resultado concreto (positivo o negativo) según la presencia o ausencia de enfermedad:

- Razón de verosimilitudes positiva o cociente de probabilidades positivo: se calcula dividiendo la probabilidad de un resultado positivo en los pacientes enfermos entre la probabilidad de un resultado positivo entre los sanos.
- Razón de verosimilitudes negativa o cociente de probabilidades negativo: se calcula dividiendo la probabilidad de un resultado negativo en presencia de enfermedad entre la probabilidad de un resultado negativo en ausencia de la misma.

La razón de probabilidades ofrece la ventaja de que relaciona la sensibilidad y la especificidad de una prueba en un solo índice. Además, pueden obtenerse razones de probabilidad según varios niveles de una nueva medida y no es necesario expresar la información de forma dicotómica, como resultado de normal o anormal o bien positivo y negativo. Por último, al igual que sucede con la sensibilidad y la especificidad, no varía con la prevalencia. Esto permite utilizarlo como índice de comparación entre diferentes pruebas para un mismo diagnóstico.

Hasta ahora hemos abordado el caso de una prueba con un resultado dicotómico (positivo o negativo), pero en muchas situaciones la confirmación de un diagnóstico debe hacerse a partir de un parámetro numérico, sobre todo cuando éste se realiza a partir de determinaciones analíticas. La generalización a estas situaciones se consigue mediante la elección de distintos valores de corte que permitan una clasificación dicotómica de los valores de la prueba según sean superiores o inferiores al valor elegido. La diferencia esencial con el caso más simple es que ahora contaremos no con un único par de valores de sensibilidad y especificidad que definan la exactitud de la prueba, sino más bien con un conjunto de pares correspondientes cada uno a un distinto nivel de decisión. La estrategia de análisis adecuada consistiría en representar gráficamente los pares (1-especificidad, sensibilidad) obtenidos al considerar todos los posibles valores de corte de la prueba, obteniéndose así una curva llamada curva ROC. El área bajo dicha curva se convierte así en el mejor indicador de la capacidad predictiva del test, independiente de la prevalencia de la enfermedad en la población de referencia y en base al cual se podrán establecer comparaciones entre diferentes pruebas diagnósticas (10).

## *Curvas “receiver-operating characteristics” (ROC)*

Cuál es el objetivo de la curva ROC?: Minimizar la aparición de falsos positivos y negativos.

Con la disminución de los falsos positivos, disminuye el costo emocional económico, ya que los pacientes podrían sufrir nuevamente de la repetición de una prueba sin que sea realmente necesaria, ya que solo unos pocos de ellos estarán realmente enfermos.

Pero también disminuye el total de falsos negativos. Estos son un problema importante en la práctica clínica, sobre todo cuando se trata de una enfermedad grave, porque se pierde la oportunidad de darle al paciente un tratamiento eficaz y tempranamente (19). Entonces, podemos confirmar que las curvas ROC son índices de la exactitud diagnóstica ya que proponen un criterio unificador en el proceso de evaluación de una prueba, debido a sus diversas aplicaciones. Que ventajas tienen:

- Son una representación fácilmente comprensible de la capacidad de discriminación de la prueba en todo el rango de puntos de corte.
- Son simples, gráficas y fáciles de interpretar visualmente.
- No requieren un nivel de decisión particular porque está incluido todo el espectro de puntos de corte.
- Son independientes de la prevalencia, ya que la sensibilidad y la especificidad se obtienen en distintos subgrupos.
- Proporcionan una comparación visual directa entre pruebas en una escala común, mientras que otro tipo de gráficos, como los diagramas de puntos o los histogramas de frecuencias, requieren diferentes gráficos cuando difieren las escalas.
- La especificidad y la sensibilidad son accesibles en el gráfico, en contraste con los diagramas de puntos y los histogramas. (7)

Ver más en <https://mbeuv.files.wordpress.com/2010/09/13-a-curvas-roc.pdf>

## *Calculadoras online:*

[https://www.fisterra.com/mbe/investiga/pruebas\\_diagnosticas/pruebas\\_diagnosticas.xls](https://www.fisterra.com/mbe/investiga/pruebas_diagnosticas/pruebas_diagnosticas.xls)

<http://araw.mede.uic.edu/cgi-bin/testcalc.pl>

[https://www.medcalc.org/calc/diagnostic\\_test.php](https://www.medcalc.org/calc/diagnostic_test.php)

## *Comentario final*

No hay duda sobre lo importante que es saber valorar la validez y seguridad de las diferentes pruebas diagnósticas, con el objetivo de poder seleccionar la más adecuada en cada situación.

Una prueba diagnóstica es útil en la medida que permite diferenciar dos o más condiciones, las que de otro modo, podrían ser confundidas. Por lo que se desprende que una prueba diagnóstica ideal la que nos permite detectar la mayor cantidad de pacientes con la patología o característica que estamos buscando, excluyendo a la vez a la mayor cantidad de pacientes sin ella.

Cuando debemos evaluar cualquier prueba diagnóstica, es fundamental conocer e interpretar las propiedades intrínsecas de la misma: sensibilidad y especificidad. Saber que los valores

predictivos presentan mejor y mayor aplicabilidad en la práctica clínica, debido a que determinan el grado de utilidad del test para el diagnóstico de una determinada patología o condición.

Por último, tenemos a las curvas ROC, que son instrumentos útiles para la evaluación de las pruebas diagnósticas porque tienen la capacidad de discriminar si un test puede diferenciar entre dos estados clínicos diferentes, enfermos y sanos.

Mientras ello ocurre, habrá que seguir comunicando, leyendo e interpretando los conceptos de sensibilidad, especificidad, valores predictivos, razones de probabilidad, curva ROC, puntos de corte y área bajo la curva de la PD de la que necesitemos información para el cuidado de nuestros pacientes, ya que una interpretación o aplicación errada de la misma puede tener consecuencias importantes en el estado de salud de un individuo que es sometido a este test.

## Referencias

1. Abraira Víctor y Zamora Javier. Criterios de calidad de los estudios sobre pruebas diagnósticas. FMC. 2008;15(7):460-61
2. Epidat: Pruebas Diagnósticas. 2008 <http://ocw.usal.es/ciencias-biosanitarias/epidemiologia-general-y-demografia-sanitaria/materiales-complementarios/> ingreso 20/05/2019
3. Jaimes Fabian. Pruebas diagnósticas: uso e interpretación. Vol. 32 nº 1 ~ 2007 29. Acta médica colombiana vol. 32 nº 1 ~ enero-marzo ~ 2007
4. Ochoa Sangrador, Carlos. Estudios sobre pruebas diagnósticas. En: AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2006. Madrid: Exlibris Ediciones; 2006. p. 43-55.
5. A. Gómez de la Cámara Caracterización de pruebas diagnósticas. Medicine 1998; 7(104): 4872-4877
6. Grant JM. Testing times for clinical measurements. Editor's choice. Br J Obstet Gynaec 2001; 108:557.
7. de Adana Pérez, Ricardo Ruiz. Eficacia de una prueba diagnóstica: parámetros utilizados en el estudio de un test. 2009 [http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/0/1736/30/00300032\\_LR.pdf](http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/0/1736/30/00300032_LR.pdf)
8. Fernández Pérez, Cristina y Córdoba Mascuñano, Raúl. Diseño y análisis de un estudio de fiabilidad y validez de pruebas diagnósticas en investigación clínica en Hematología. 2014 [http://paic.eu/wp-content/uploads/recursos/tema8\\_modulo\\_estadistica\\_paic.pdf](http://paic.eu/wp-content/uploads/recursos/tema8_modulo_estadistica_paic.pdf) ingreso 20/05/2014
9. Department of Epidemiology. John Hopkins University. Tamizaje y pruebas de diagnóstico: Validez y repetición, sensibilidad y especificidad. 1996 <http://www.bvsde.paho.org/bvsacd/eco/036608/036608-10.pdf> ingreso 11/11/2018
10. Pita Fernández, S. y Pértegas Díaz, S. Pruebas diagnósticas. 01/12/2010 [http://www.fisterra.com/mbe/investiga/pruebas\\_diagnosticas/pruebas\\_diagnosticas.pdf](http://www.fisterra.com/mbe/investiga/pruebas_diagnosticas/pruebas_diagnosticas.pdf) Ingreso 15/03/2019
11. Manterola, Carlos. Cómo interpretar un artículo sobre pruebas diagnósticas Rev. Med. Clin. Condes - 2009; 20(5) 708 - 717]
12. Avalos, O. Las pruebas diagnósticas. Su aplicación en los estudios epidemiológicos. Nefrología. Vol. XX(5): 403-07. 2000

13. Escrig-Sos Javier, Martínez-Ramos David y Miralles-Tena Juan Manuel. Pruebas diagnósticas: nociones básicas para su correcta interpretación y uso. *Cir Esp.* 2006;79(5):267-73
14. Medina, María Camila. Generalidades de las pruebas diagnósticas, y su utilidad en la toma de decisiones médicas. *Rev. Colomb. Psiquiat.*, 40(4): 787-89. 2011
15. Salech Felipe, Mery Victoria, Larrondo Francisco y Rada Gabriel. Estudios que evalúan un test diagnóstico: interpretando sus resultados. *Rev Méd Chile* 2008; 136: 1203-1208
16. Instituto Aragonés de Ciencias de La Salud 2009-2010 <http://www.ics-aragon.com/cursos/iacs/103/3/epidemiologia-2.pdf>
17. Cuadrado Cenzual M.A., Ortega Madueño I., Arroyo M.- Utilidad de las pruebas diagnosticas en la práctica clínica: Medicina de laboratorio basada en la Evidencia <http://www.aebm.org/formacion%20distancia/distancia%202011-2012/Actualizaciones/monografias%202011/3.-%20MBE.pdf>
18. Abaira Victor. Índices de rendimiento de las pruebas diagnósticas. *SEMERGEN* 2002;28(4):193-94
19. Donis JH. Evaluación de la validez y confiabilidad de una prueba diagnóstica. *Avances en Biomedicina* 2012;173-81. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=331328015005> Ingreso 22 de abril de 2018 .

## **Escuela FASGO**

FASGO ofrece programas de formación a través de E-Learning con los temas más relevantes del quehacer profesional, dirigidos por especialistas de cada disciplina

[CURSOS.FASGO.ORG.AR](http://cursos.fasgo.org.ar)



**<http://escuela.fasgo.org.ar>**

## **Consensos FASGO**

**<http://consensos.fasgo.org.ar>**

## **Jornadas, Cursos y Otras Actividades**

**<http://jornadas.fasgo.org.ar>**

## **Info FASGO**

**<http://info.fasgo.org.ar>**

