

Revista FASGO



Volumen 24
Nº 4 – Diciembre de 2025

ISSN 2683-8826

Federación Argentina de Sociedades
de Ginecología y Obstetricia

Contenidos

Volumen 24 | Nº 4 – Diciembre de 2025

Página 3 Editorial. Dra. Sara Papa

Página 5 Autoridades

Trabajos Originales

- Página 6** Elevada Prevalencia de Infección por Genotipos de Alto Riesgo del Virus del Papiloma Humano detectada con la Genotipificación Completa en Mujeres que se atienden en un Hospital Universitario
Fleider, Laura; Tinnirello, María, Gallo Vaulet, Lucía; Toledano, Analia, Giarmana, Julieta; Puñal, Agustina; García Kamermann, Florencia; Cardinal, Lucia; Ortiz, Javier; Rodriguez Fermepin, Marcelo
- Página 60** Hígado Graso Agudo del Embarazo
Sosa Ramos Gilberto Fabian, Dimitropulos Arguello Jorge Fernando
- Página 70** Factores Predictores y Resultados Perinatales Asociados al Parto Vaginal después de Cesárea
Dra. Tarifa Guzmán, María Belén - Dr. Tula Nelegatti, Lucas - Dra. Méndez, Macarena - Dra. Paredes Noelia - Dr. Campos, Emanuel - Dr. Rizzotti Carlos.
- Página 84** Calidad de Atención Médica percibida por las Pacientes en el Internado del Servicio de Ginecología en HPMI durante el año 2024/2025
Bonini M. Fernanda. Tolaba Fatima. Miranda C. Rivas Hugo.
- Página 96** Frecuencia de Malformaciones Congénitas en el Hospital de Día de Medicina Materno Fetal del Hospital Público Materno Infantil de Salta: Periodo Enero 2023 a Diciembre 2024
Dra. Argüello Ana Paula, Dra. Finetti Emilia, Dra. Paredes Noelia, Dra. Méndez Macarena, Dr. Campos Emanuel, Dr. Rizzotti Carlos Humberto
- Página 110** Utilidad del cociente sFlt-1/PIGF como predictor de resultados adversos en preeclampsia.
Prof. Dr. Roberto Casale, Mg. Silvana Varela, Dr. Julián Pascale, Dr. Jose Ferreiros, Dra. Ana Corominas
- Página 125** Cerclaje Abdominal en la Insuficiencia Cervical: Cuando el Cerclaje Vaginal Falla, la Prevención Continúa
Crovella, Stefania, Gonzalez, Alejandro, Sar, Juan Sebastián.
- Página 144** Correlación Clínica y Microbiológica de las Infecciones del Tracto Urinario en Gestantes
Romina Andrea Calvo Barreto¹, María De Luz Goncalves Pereira
- Página 154** Infección de Sitio Quirúrgico en Cesárea; Factores de Riesgo
Fontana Mara, Cejas Ana, Corradi Lucia, Sosa Luciana, Caratti M. Martha

Consensos

Página 166 Consenso Osteoporosis - FASGO 2025

Página 236 Actualización de Consenso - Síndrome de Ovario Poliquístico - FASGO 2025

Artículo de Opinión

Página 256 El ChatGPT y la Inteligencia Artificial en Medicina: El futuro es hoy.
Dr. Mariano Grilli

Editorial

Congreso FASGO Posadas 2025: Ciencia, Compromiso y Futuro Compartido

Asumir la Presidencia del Comité Científico del Congreso FASGO Posadas 2025 representó un desafío apasionante y una gran responsabilidad profesional.

Desde el primer momento comprendimos que no se trataba solo de elaborar un programa académico, sino de construir un espacio de encuentro, reflexión y actualización que reflejara la esencia de nuestra especialidad y los valores que sostienen a FASGO desde su fundación: la Excelencia Científica, el Compromiso Etico y la Vocación de Servicio.

Quiero expresar mi profundo **agradecimiento a las autoridades de la Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia (FASGO)** por la confianza depositada en mí para coordinar este Comité, y muy especialmente a cada uno de los **veinte representantes de las distintas sociedades científicas del país** que, desde febrero hasta agosto de 2025, trabajaron incansablemente con profesionalismo, entusiasmo y sentido de pertenencia.

El desarrollo de un **Programa Científico de estas características** implicó un esfuerzo sostenido y una organización minuciosa. Durante seis meses compartimos hasta **tres reuniones semanales**, donde cada decisión –desde la selección de los temas hasta la invitación de los disertantes– fue fruto del consenso, la escucha activa y el respeto por la diversidad de miradas que enriquecen a nuestra especialidad.

El resultado fue un **Programa de Excelencia**, concebido no solo para transmitir conocimiento, sino para inspirar reflexión y estimular la práctica clínica con un enfoque integral y humano.

El contenido se articuló en torno a **dos ejes temáticos** que definieron la identidad académica del Congreso:

- **Eje I:** *La Salud Reproductiva como motivación y meta en la práctica clínica del tocoginecólogo.*
- **Eje II:** *El tocoginecólogo como médico de cabecera de las personas con capacidad de gestar.*

Estos ejes expresan una visión renovada de nuestra disciplina, que entiende la Salud Sexual y Reproductiva como Derecho, Proyecto y Horizonte, e invita a asumir un rol más amplio en la atención integral de las personas con capacidad de gestar.

Un hito especialmente significativo fue la **Jornada Precongreso para Jóvenes Profesionales**, que combinó la enseñanza práctica con la innovación tecnológica.

A través de **talleres con simuladores de última generación** y una **demostración de cirugía robótica**, los asistentes pudieron vivenciar los avances que están transformando nuestra práctica, reafirmando el compromiso de FASGO con la formación continua y la incorporación de herramientas de vanguardia. Esta instancia, pensada para fortalecer la capacitación de las nuevas generaciones, marcó un punto de encuentro entre la tradición docente y el futuro de la especialidad.

El programa general del Congreso incluyó **conferencias magistrales de reconocidos profesionales nacionales e internacionales, conversatorios, simposios, foros y actividades monotemáticas**, que abordaron los temas más relevantes de la práctica actual con rigor científico

y espíritu crítico. Cada actividad fue diseñada para promover el intercambio interdisciplinario, la actualización basada en evidencia y el diálogo entre colegas de distintas trayectorias y regiones del país.

Este Congreso fue, en definitiva, **el resultado de un trabajo colectivo**, donde la ciencia se unió con la pasión, la experiencia con la innovación, y la técnica con el humanismo. El compromiso demostrado por cada integrante del Comité Científico y por todos los profesionales que participaron activamente en su desarrollo reafirma que **FASGO es mucho más que una institución**: es una comunidad que crece, aprende y se proyecta unida hacia el futuro.

A todos los que hicieron posible este logro —organizadores, disertantes, sociedades adheridas, y especialmente a los colegas que acompañaron con su presencia y su entusiasmo— mi más sincero agradecimiento.

El **Congreso FASGO Posadas 2025** quedará en la memoria no solo por la calidad de su programa, sino por haber reafirmado nuestra convicción de que la ciencia, cuando se comparte, se multiplica.

Con orgullo, gratitud y esperanza en lo que viene,

Dra. Graciela Ortiz
Presidenta del Comité Científico
Congreso FASGO Posadas 2025



REVISTA FASGO

Director

Dr. Bernardo Kupferberg

Secretario de Redacción

Dr. Pablo Sayago

Comité Editorial:

Dra. Laura Fleider - Dr. Mariano Grilli

Comité Científico

Dr. Martín Luchini - Dr. Horacio Crespo

Dra. Andrea Salas - Dr. Edgardo Rolla

CONSEJO DIRECTIVO NACIONAL, 2026-2027

Presidente: Dr. José Omar Latino

Vicepresidente: Dra. Mónica Ñañez

Secretario General: Dr. Horacio Crespo

Prosecretario General: Dra. Mariela Fuentes
Costilla

Tesorero: Dr. Marcelo Kolar

Protesorero: Dra. Patricia Monasterolo

Secretario de Actas: Dra. Silvia Ferroni

Director de Publicaciones: Dr. Luis Flores

Vocales Titulares: Dr. Roberto Jameson
Dr. Gustavo Peralta

Vocales Suplentes: Dra. Analía Forestello
Dr. Juan José López Bonfanti
Dr. Miguel Angel Fernández
Dra. Laura Ostertag

COMISIÓN REVISORA DE CUENTAS

Titulares: Dr. Jorge Araldi

Dra. Adriana Heredia Soria
Dra. Federico La Falce

Suplentes: Dra. Verónica Martínez

Dr. José Acosta
Dra. Alejandra Domingo Yaguez

TRIBUNAL DE HONOR

Titulares: Dr. Antonio Lorusso

Dr. Roberto Tozzini
Dr. Jorge Sarrouf

Suplentes: Dr. Raúl Winograd

Dra. Delia Raab
Dra. Mirta Escudero

Elevada Prevalencia de Infección por Genotipos de Alto Riesgo del Virus del Papiloma Humano detectada con la Genotipificación Completa en Mujeres que se atienden en un Hospital Universitario

Premio Mejor Trabajo Libre de Ginecología Congreso FASGO Posadas, Misiones 2025

Autores:

Fleider, Laura¹; Tinnirello, María¹, Gallo Vaulet, Lucía^{2,3}; Toledano, Analia^{2,3} Giarmana, Julieta¹; Puñal, Agustina¹; García Kamermann, Florencia⁵; Cardinal, Lucia⁵; Ortiz, Javier¹; Rodriguez Fermepin, Marcelo^{2,4}

I. INTRODUCCIÓN

El carcinoma de cuello uterino (CCU) es el cuarto tumor maligno en frecuencia en las mujeres a nivel mundial¹. En Argentina, cada año se diagnostican alrededor de 4500 casos nuevos y mueren cerca de 2300 mujeres a causa de esta enfermedad².

Asimismo, es uno de los tumores con mayor potencial de prevención. La prueba de Papanicolaou, descripta por el Dr. George Papanicolaou a mediados del siglo XX, fue la primera prueba de prevención secundaria del CCU; consiste en la evaluación microscópica de las células cervicales exfoliadas para detectar cambios morfológicos indicativos de lesiones intraepiteliales y neoplásicas. En los países donde la detección basada en la citología se ha implementado de manera efectiva, la incidencia y mortalidad por CCU han disminuido significativamente debido a la detección y el tratamiento oportuno de sus lesiones precursoras.

Sin embargo, la prueba de Papanicolaou tiene una serie de limitaciones bien conocidas, su sensibilidad es moderada para la detección de las lesiones intraepiteliales de alto grado (CIN 2, CIN3), adenocarcinoma in situ y cáncer; tal vez debido a la escasez de células exfoliadas que se obtienen de la zona de transformación³. Por lo tanto, la citología debe ser repetida sistemáticamente para lograr una efectividad programática significativa. Como consecuencia, las tasas anuales de adenocarcinoma no han disminuido significativamente en la mayoría de los países e incluso han aumentado en algunos de ellos en las últimas décadas⁴⁻⁵⁻⁶. Otra de las limitaciones de la prueba de Papanicolaou se debe en parte a su naturaleza subjetiva. Como consecuencia, solo tiene una reproducibilidad de regular a mala (índice de kappa bajo)⁷.

Además, debido a su naturaleza laboriosa, el número de muestras que un patólogo puede evaluar por día es limitado, por lo que en el contexto de un laboratorio con un alto volumen de muestras se necesita de un mayor número de patólogos especialistas en citología para satisfacer la demanda del centro. Por lo tanto, para lograr pruebas de Papanicolaou de alta calidad, se requieren inversiones significativas en infraestructura y amplias medidas de control de calidad. Incluso con las limitaciones de la prueba de Papanicolaou, la literatura indica que la presencia de CIN 2 o mayor (CIN2+) histológico, puede ocurrir en el 5 al 22% de

los pacientes con un diagnóstico citológico de ASC-US (Atypical Squamous cells of undetermined significance)⁸⁻⁹⁻¹⁰, y en el 9 al 30% de que tengan un diagnóstico citológico de LSIL (Low-grade Squamous Intraepithelial Lesions)¹¹.

En las áreas que el tamizaje se realiza únicamente con citología la carga de enfermedad sigue siendo importante debido a la dificultad en la ejecución de los programas de tamizaje basados en la citología. Los principales obstáculos inherentes a áreas de bajos recursos son la pobreza que se acompaña por falta de infraestructura sanitaria, bajo nivel de educación y dificultades para concurrir a centros de atención médica.

Las pruebas que detectan al Virus del Papiloma Humano (VPH) de alto riesgo (VPH-ar) son más sensibles¹²⁻¹³⁻¹⁴⁻¹⁵ y confiables¹⁶⁻¹⁷, que la citología para la detección del carcinoma cervical y sus lesiones precursoras. Es importante destacar que una prueba de VPH-ar negativa tiene un alto valor predictivo negativo (VPN), lo que permitiría ampliar los intervalos entre pruebas de tamizaje de manera segura. Una sola ronda de pruebas de VPH-ar fue más efectiva que la citología para reducir la incidencia de cáncer cervical en 6,5 años¹⁸ y para reducir la mortalidad por cáncer cervical en 8 años¹⁹.

La prueba de VPH-ar tiene una utilidad fundamental como prueba de tamizaje por su alto VPN, las decisiones clínicas no se deben tomar en base a un resultado positivo para VPH-ar porque la mayoría de las mujeres con esta condición no desarrollaran carcinoma cervical o lesiones precursoras, sin embargo, se encuentran en un grupo de alto riesgo, pasible de un seguimiento estricto.

El grupo de mujeres menores a 25 años presenta una tasa elevada de pruebas positivas debido a la mayor incidencia de infecciones transitorias, que no tienen significado clínico, por lo cual se las llama “falsos positivos”. Las estimaciones de sensibilidad y especificidad están fuertemente influenciadas por el seguimiento de los resultados anormales²⁰.

Cuatro estudios clínicos aleatorizados ($n > 250000$ mujeres) compararon el tamizaje con la prueba de VPH-ar solo versus la citología sola: New Technologies for Cervical Cancer (NTCC) Phase II trial²¹⁻²² en Italia, the HPV for Cervical Cancer Screening (HPV FOCAL) trial en Canadá²³, el ensayo FINNISH en Finlandia²⁴ y el ensayo Compass en Australia²⁵. Los 4 ensayos encontraron que la prueba de VPH- ar sola condujo a un aumento en la tasa de detección de CIN3 en comparación con la citología sola en la primera ronda de detección.

La detección de ADN de VPH-ar identifica a aquellas mujeres en riesgo de desarrollar lesiones intraepiteliales de alto grado y cáncer cervical. Las agencias reguladoras en salud aprueban las pruebas de ADN/VPH como herramienta de tamizaje primario en las mujeres mayores de 30 años (para los test que no genotipifican) y desde los 25 años (para aquellos que genotipifican).

El Programa Nacional de Prevención de Cáncer Cervicouterino (PNPCC) de Argentina ha incorporado los métodos de biología molecular, basados en la detección de ADN del VPH, como pruebas de tamizaje primario a todas las mujeres a partir de los 30 años.

Sin embargo, bajo el paradigma que la infección por el VPH es la causa necesaria para el desarrollo del carcinoma cervical y sus lesiones precursoras, cofactores como la coinfección por el *Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)*, *Chlamydia Trachomatis (CT)*, por el *Virus del Herpes Simplex (VHS)* y la disbiosis vaginal, entre otros, favorecen la adquisición de la infección por VPH, su persistencia y el eventual avance al cáncer cervical²⁶.

Actuales avances en la prevención primaria y secundaria (desarrollo de vacunas profilácticas para tipos de alto riesgo oncogénico y pruebas que permitan detectar las pacientes infectadas por VPH) han permitido desarrollar estrategias altamente costo efectivas en la prevención del carcinoma cervical.

La implementación de las pruebas de VPH conduce a promover el diagnóstico precoz del CCU con una sensibilidad muy superior a la del Papanicolaou y se los utiliza como método de tamizaje primario, para luego, en las pacientes infectadas que son las que están verdaderamente en riesgo de desarrollar CCU, utilizar un método de triage como la citología, los métodos que detectan integración viral (p16/Ki67, metilación, medición de ARNm de E6/E7 de los VPH-ar) y la colposcopia para detectar HSIL y cáncer cervical.

El PNPCC del Ministerio de Salud de la Nación ha incluido las pruebas moleculares como técnica de tamizaje primario en el año 2011, utilizando a la citología como triage de aquellas pacientes positivas.

La Estrategia de la Organización Mundial de la Salud para la Eliminación del Cáncer del Cuello²⁷ propuesta en el año 2018 recomienda un enfoque integral para prevenir y controlar el CCU. Entre las acciones recomendadas para el año 2030, se incluyen intervenciones a lo largo de la vida, conocidas como la meta 90 -70-90 (Tabla I):

Tabla I: Estrategia de la OMS para la eliminación del CCU

90% de las niñas vacunadas a los 11 años
70% de las mujeres tamizadas con un test de alta calidad entre los 35 y 45 años
90% de las mujeres con lesiones intraepiteliales y cáncer, reciban el tratamiento adecuado

II. ANTECEDENTES

1. VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Y CANCER DE CUELLO UTERINO

La relación entre el CCU y el VPH fue propuesta a principios de los años 80 por Harald zur Hausen²⁸⁻²⁹. Años más tarde, por métodos de biología molecular se detectó la presencia de ADN del VPH en el 99.7% de los mismos³⁰.

El desarrollo de la tecnología y la colaboración de distintos campos interdisciplinarios, permitieron probar la existencia de ADN del VPH en muestras celulares, no sólo de cáncer de cuello uterino, sino también cáncer vulvar, vaginal, anal, perianal, peneano y orofaringeo³¹.

Se sabe que a pesar que la infección por VPH es el factor etiológico del CCU, necesita de cofactores para su desarrollo, entre los cuales podemos citar a coinfecciones con otros patógenos como el VIH, HSV, CT, factores genéticos, inmunológicos y factores propios del huésped que facilitan el contagio, la entrada y persistencia del VPH al núcleo de las células de las capas basales del epitelio, con su consecuente integración genómica y evolución al cáncer³².

La persistencia viral es un paso decisivo en la transformación maligna; al permitir la integración del VPH y sobreexpresión de las oncoproteínas E6 y E7, capaces de interferir con el normal funcionamiento de las proteínas p53 y pRB de la célula huésped.

Desde un punto de vista clínico, la persistencia del VPH en las células del epitelio cervical resulta en el desarrollo de lesiones intraepiteliales del cuello uterino, que ocurren con mayor frecuencia en mujeres jóvenes, con una edad promedio de 20 a 30 años. Un alto porcentaje de ellas desarrollará lesiones intraepiteliales de alto grado, debiendo ser tratadas mediante técnicas quirúrgicas para evitar su transformación maligna.

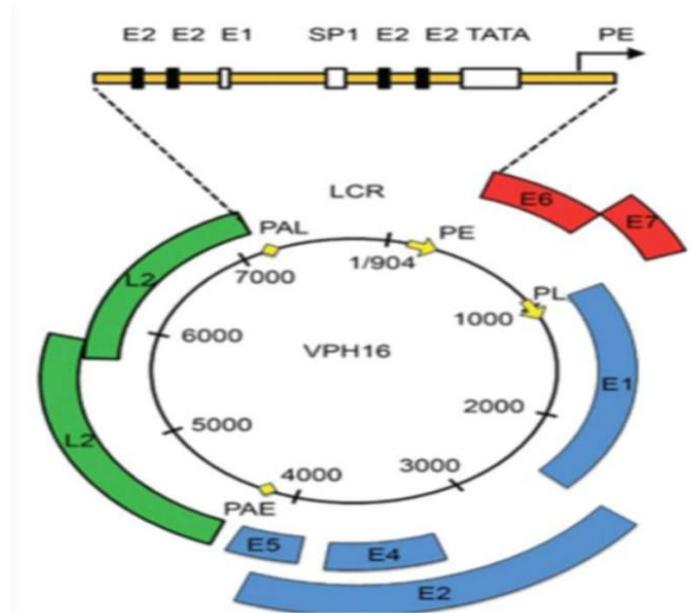
La incorporación de métodos de diagnóstico cito-histológicos y moleculares para la prevención secundaria, permiten en la actualidad la detección de lesiones precursoras, y el tratamiento precoz reduce el impacto.

En la Argentina contamos con la prevención secundaria a través del Papanicolaou y se encuentra implementada en algunas regiones la prueba de VPH como test primario de tamizaje en las mujeres entre 30 y 64 años; a su vez contamos con la prevención primaria a través de la vacuna profiláctica, incluida dentro del Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles desde enero de 2011 para todas las niñas nacidas a partir del 1º de enero del año 2000 y en enero de 2015 se incorporaron a los niños de 11 años nacidos a partir del 1º de enero del 2006.

Según estadísticas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el año 2020, el cáncer invasor de cuello uterino es la primer causa de muerte por cáncer en las mujeres entre 15 y 44 años en la Argentina². En los últimos años se ha observado un notable incremento en la prevalencia de las lesiones vinculadas a la infección por VPH, tanto de condilomas acuminados, como de lesiones intraepiteliales y cánceres.

El VPH es un virus que pertenece a la familia Papillomaviridae, cuyo genoma es ADN de doble cadena circular (Figura 1) e infecta a piel y mucosas, representando en la actualidad la infección de transmisión sexual más frecuente en el mundo.

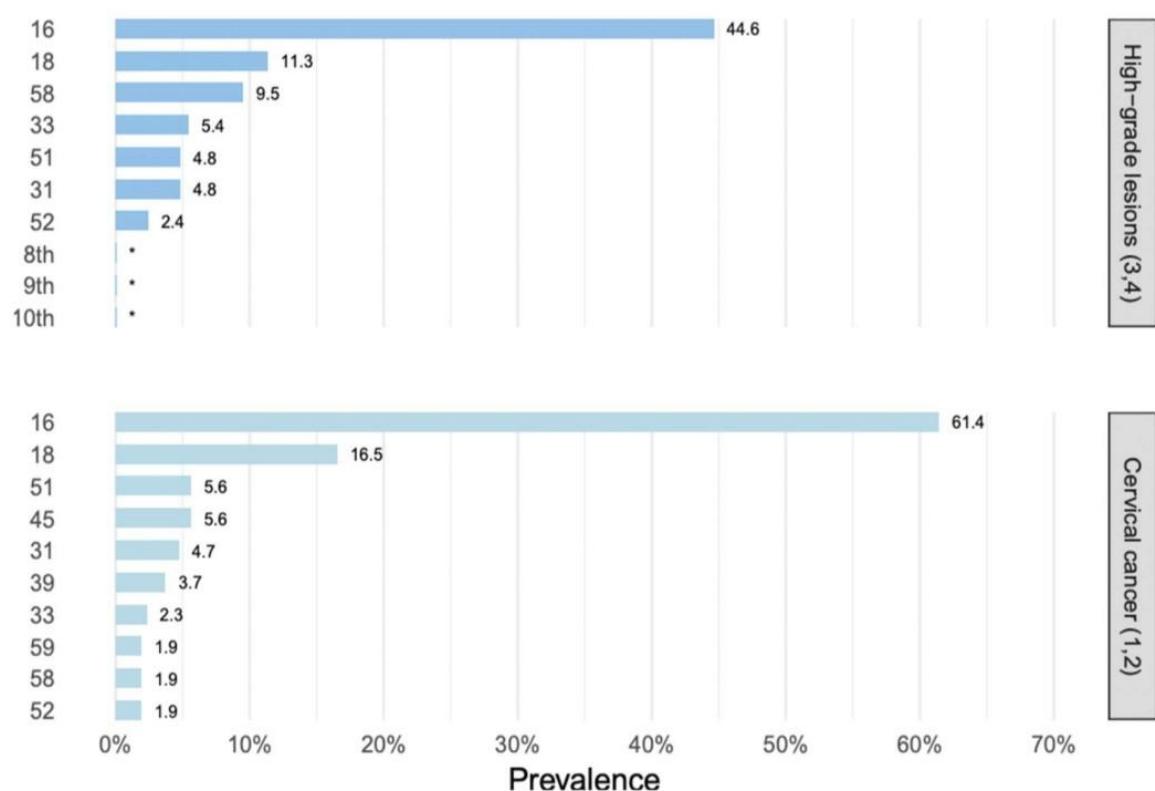
Figura 1. Organización genómica del VPH16³³



Desde hace más de 2 décadas se sabe que el 80% de las mujeres se infectan por VPH durante su vida, algo más del 50% lo hace en los primeros 5 años de iniciadas sus relaciones sexuales; siendo la duración media de la infección de 12 meses aproximadamente, pudiendo ser de mayor tiempo cuando los tipos involucrados son VPH 16 y 18³⁴. Las mujeres infectadas, que presentan persistencia viral constituyen un grupo de riesgo para desarrollar cáncer cervical³⁵. Los tipos de VPH con mayor índice de persistencia y por ende más frecuentes en el cáncer cervical son el 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58 y 35. Los tipos 16, 18, 31, 33 y 45; son la causa de aproximadamente el 95% de los CCU³⁶.

En Argentina, según la última actualización realizada en el año 2023; los tipos de VPH 16 y 18 se encuentran en el 61,4% y 16,5% respectivamente; seguidos en orden de frecuencia por los tipos 45, 51, 31, 39, 33, 59, 52 y 582. En la figura 2 podemos ver los tipos de VPH más frecuentes en CIN3 y el CCU en Argentina²

Figura 2. tipos de VPH más frecuentes en CIN3 y el CCU en Argentina²



Actualmente se puede detectar la infección por VPH mediante técnicas moleculares que detectan ADN o ARN viral, por lo que desde hace varios años se comenzó a proponer su implementación en el tamizaje. La mayoría de los métodos moleculares disponibles para el diagnóstico de infección por VPH se basan en el análisis de ADN (detección del ADN del genoma viral), el cual permite demostrar la presencia del virus; pero poco dice acerca de su integración. Estos métodos que detectan ADN son mucho más sensibles, pero menos específicos que la citología en la detección de lesiones intraepiteliales de alto grado (HSIL) y del cáncer cervical, tanto escamoso como glandular³⁷⁻³⁸.

Entre las pruebas moleculares que se disponen actualmente para la detección de ADN del VPH, las más utilizadas son PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) y Captura de Híbridos tipo 2 (CH II); con muy buena sensibilidad.

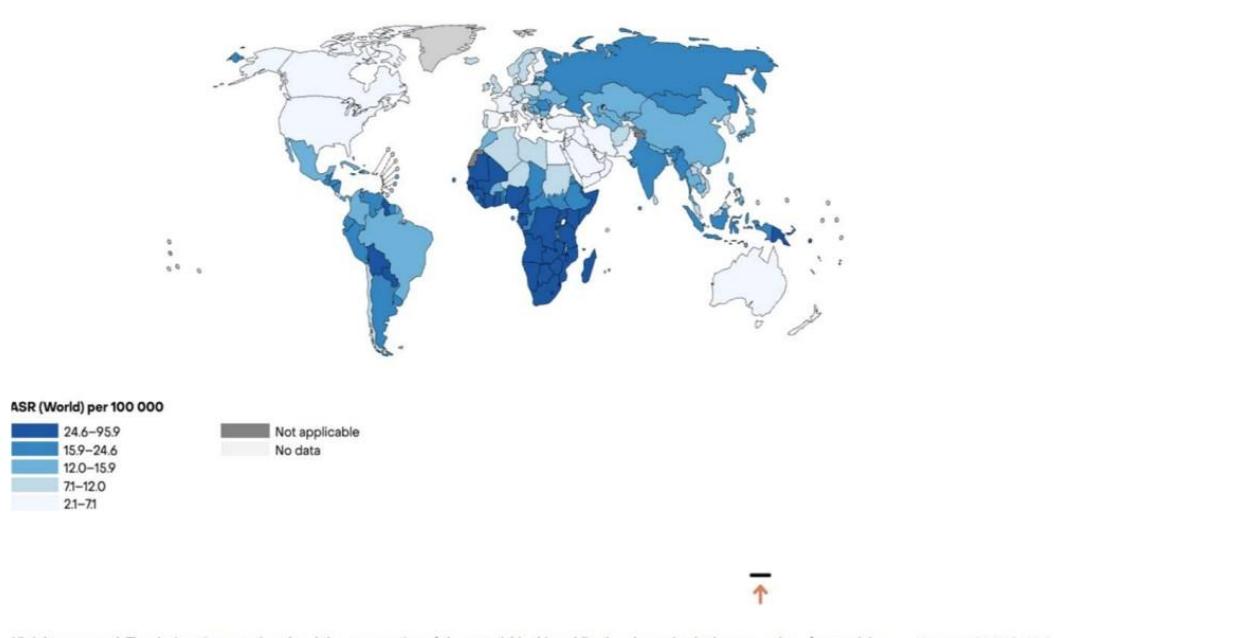
Otras pruebas detectan ARN mensajero (ARNm) de las oncoproteínas E6/E7, estas técnicas tienen mayor especificidad, ya que estas proteínas sólo se expresan una vez que el VPH se ha integrado al genoma de la célula huésped, pero menor sensibilidad, ya que detectan el ARNm de unos pocos tipos de VPH³⁹⁻⁴⁰⁻⁴¹.

2. EPIDEMIOLOGIA DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO EN EL MUNDO

La mortalidad global por CCU destaca las desigualdades de nuestro tiempo en la riqueza, el género y el acceso a los servicios de salud. Las mujeres en todo el mundo están expuestas al VPH, sin embargo, son principalmente las mujeres en el mundo en desarrollo las que tienen poco o ningún acceso a la detección precoz y el tratamiento y son las que más posibilidades tienen de morir a causa de las consecuencias de este virus.

Hoy en día, el cáncer de cuello uterino es el segundo cáncer más común entre las mujeres en el mundo en desarrollo, y la principal causa de muerte por cáncer. Según estadísticas presentadas en GLOBOCAN, para el año 2022 se diagnosticaron 604.127 casos de CCU en el mundo⁴² (Figura 3) y cerca de 341.831 muertes. La gran mayoría de estas muertes ocurren en los países en desarrollo, o en comunidades desfavorecidas.

Figura 3. Tasas estandarizadas por edad x 100.000 mujeres de incidencia de CCU⁴²



Durante las últimas décadas, hemos asistido a una caída constante de tasas de incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino en los países de ingresos altos. Las tecnologías de detección y tratamiento tempranos eficaces han impulsado estas reducciones, lo que permite a los médicos detectar y eliminar las anomalías del cuello del útero antes de desarrollar cáncer invasor.

Después de décadas de esfuerzos para aplicar las estrategias de los países de altos ingresos, los países menos desarrollados todavía están luchando para encontrar una respuesta eficaz. Mientras tanto, la enfermedad continúa creciendo, avivado por el incremento en la esperanza de vida y el crecimiento de la población. La pérdida de estas mujeres-madres, hijas, hermanas, esposas, socias, y amigas es casi totalmente prevenible⁴³⁻⁴⁴.

3. EPIDEMIOLOGIA DEL CANCER DE CUELLO UTERINO EN LA ARGENTINA

En 2022 se registró una mortalidad por CCU de 9,4 defunciones por 100.000 mujeres en la Argentina⁴⁵. A partir de los 25 años se registra un aumento de las defunciones con tasas que alcanzan valores de 18,2 cada 100.000 mujeres a partir de los 40 años, alcanzando los valores más altos en mujeres de 65 y 69 años (20,1 cada 100.000 mujeres) y en mayores de 75 años (21,3 cada 100.000 mujeres) (Figura 4).

Figura 4. Defunciones por cáncer de cervicouterino y tasas específicas de mortalidad (TEM) por 100.000 mujeres según grupo etario. Argentina 2022⁴⁵

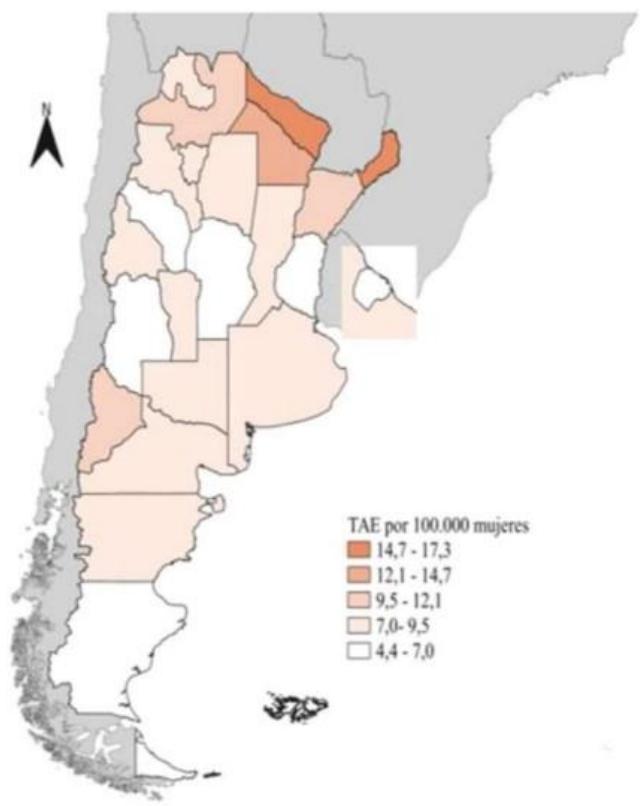
Grupo etario	Mujeres	TEM
0 a 4	0	0,0
5 a 9	0	0,0
10 a 14	0	0,0
15 a 19	2	0,1
20 a 24	10	0,6
25 a 29	70	4,0
30 a 34	128	7,5
35 a 39	190	11,8
40 a 44	288	18,2
45 a 49	247	17,1
50 a 54	242	19,7
55 a 59	214	19,3
60 a 64	200	19,4
65 a 69	186	20,1
70 a 74	137	17,3
75 a 79	131	21,3
80 y +	177	20,3
Total	2.222	9,4

Fuente: elaborado por el SIVER-Ca en base a los registros de mortalidad de la DEIS, Ministerio de Salud de la Nación. Instituto Nacional del Cáncer (INC), Argentina 2024.

Las provincias de Misiones y Formosa se encontraron en el quintil más alto de mortalidad por cáncer cervicouterino (TAE: entre 14,7 - 17,3).

Por otro lado, en el quintil más bajo se ubicaron las jurisdicciones de La Rioja, Mendoza, CABA, Córdoba, Entre Ríos y San Cruz, (TAE: 4,4 - 7,0 defunciones cada 100.000 mujeres) (Figura 5)⁴⁵.

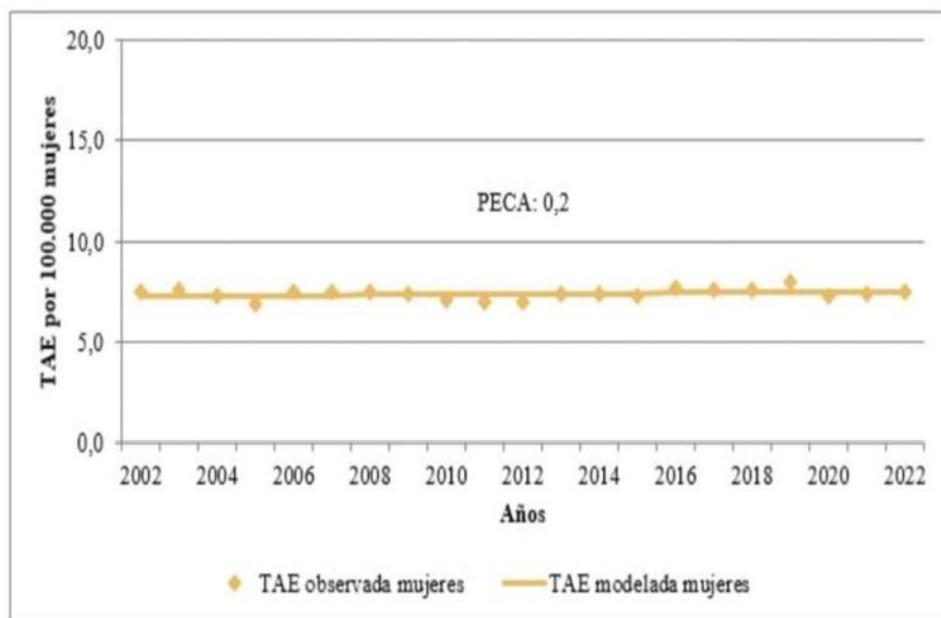
Figura 5. Mortalidad por cáncer cervicouterino en mujeres según jurisdicciones. Tasas ajustadas por edad por 100.000 mujeres agrupadas en quintiles de mortalidad. Argentina, 2022⁴⁵.



Fuente: elaborado por el SIVER-Ca en base a los registros de mortalidad de la DEIS, Ministerio de Salud de la Nación. Instituto Nacional del Cáncer (INC), Argentina 2024.

Respecto de la tendencia de la mortalidad a lo largo del período 2002-2021 mostró un aumento sostenido a una velocidad de 0,2% anual, el cual no resultó significativo (Figura 6)⁴⁵

Figura 6. Tendencia y porcentaje de cambio estimado anual en la mortalidad por cáncer cervicouterino. Tasas ajustadas por edad según población mundial por 100.000 mujeres. Argentina, 2002-2022.⁴⁵



En la Argentina, el Ministerio de Salud de la Nación ha aprobado la incorporación de la prueba de VPH como método de tamizaje primario para la prevención del CCU. En el año 2011, el Programa Nacional de Prevención del Cáncer Cérvico-uterino (PNPCCU), dependiente del Instituto Nacional del Cáncer (INC), comenzó la introducción de la prueba de VPH mediante un proyecto demostración en la provincia de Jujuy. Luego de tres años de implementación del proyecto, quedó demostrado que esta nueva tecnología duplicó la capacidad de detección de lesiones precancerosas y cáncer. A partir de estos buenos resultados obtenidos en la provincia de Jujuy, en los años 2014 y 2015 se incorporaron cinco nuevas provincias al tamizaje basado en la prueba de VPH (Catamarca, Neuquén, Misiones, Tucumán, y tres partidos de la Provincia de Buenos Aires). En los años subsiguientes se han ido incorporando otras provincias y el Gran Buenos Aires.⁴⁶

Asimismo, durante los años 2012 y 2013 el Ministerio de Salud de la Nación, en conjunto con el Ministerio de Salud de la provincia de Jujuy y la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC), llevó adelante el Proyecto EMA, un estudio randomizado cuyo objetivo principal ha sido evaluar la efectividad de la autototoma para el aumento de la cobertura y su efectividad para la detección de lesiones CIN2+. Los resultados de dicho estudio mostraron que con la autototoma se logró aumentar cuatro veces la cantidad de mujeres tamizadas y la tasa de detección de lesiones CIN2+ fue superior a la obtenida con el PAP durante el 2011. A partir de los resultados obtenidos en este estudio, las provincias de Jujuy y Tucumán incorporaron la autototoma al tamizaje programático en los años 2014 y 2015 respectivamente⁴⁷.

El PNPCCU elaboró una primera versión de las recomendaciones con el objetivo de establecer los criterios de acción para el tamizaje, seguimiento y tratamiento de mujeres para la prevención del CCU en contextos de tamizaje con la prueba de VPH. En el año 2015, a partir de la incorporación de nuevas provincias al tamizaje con dicha estrategia y de la introducción de la autototoma al tamizaje programático, se evaluó la necesidad de actualizar el documento. Para ello, se revisó la nueva evidencia científica acerca del tamizaje con test de VPH en ambas modalidades (toma convencional y autototoma) y se analizaron las guías programáticas.

4. HISTORIA NATURAL DE LA INFECCION POR VPH

La Historia Natural de una enfermedad pasa por cuatro etapas sucesivas:

1. Comienzo biológico. No la detectamos, pero está
2. Diagnóstico precoz posible (DPP). No hay síntomas, pero si hay cambios estructurales o funcionales que se pueden poner de manifiesto con las pruebas
3. Diagnóstico clínico usual (DCU). Aparecen los síntomas, el individuo enferma y solicita ayuda.
4. La enfermedad llega a su “resultado”: recuperación, incapacidad o muerte.

Hutchinson describió hace más de 40 años el concepto de punto crítico y sería aquel punto de la evolución de la enfermedad antes del cual el tratamiento es más efectivo o más fácil de aplicar que más tarde.

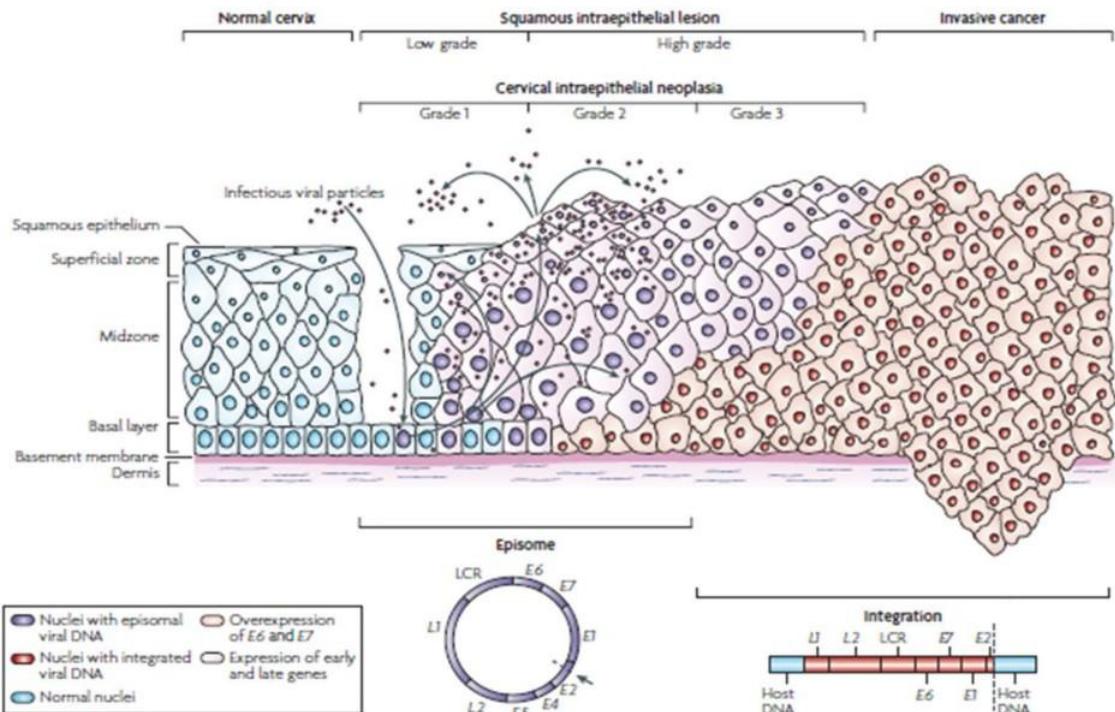
Al iniciar su actividad sexual, la mujer puede contraer una infección por VPH de alto riesgo, que en la gran mayoría de los casos dará lugar a una infección transitoria, haciéndose indetectable en 6-12 meses³⁴. Cualquier variable ligada a la actividad sexual, incluyendo la edad joven, el número de parejas sexuales, parejas sexuales recientes y tener relaciones sexuales con parejas que tienen otras parejas sexuales, incluyendo tanto a hombres y mujeres, es un factor de riesgo para la infección genital por el VPH.

Los estudios retrospectivos demuestran que la infección cervical persistente por VPH de alto riesgo precede a la aparición de las lesiones intraepiteliales cervicales y es necesaria para el desarrollo, mantenimiento y progresión de estas lesiones.

Es necesaria una microabrasión del epitelio para que el VPH infecte las células basales del epitelio estratificado del tracto genital inferior, especialmente en la Zona de Transformación. Los estudios de prevalencia e incidencia de infecciones detectadas durante seguimientos longitudinales de mujeres jóvenes muestran que la mayoría de las infecciones por VPH cervical son benignas y se resuelven espontáneamente, sin la necesidad de una intervención médica⁴⁸.

Ocasionalmente, esta infección desarrollará lesiones intraepiteliales, que se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos. Cuando el virus no es eliminado y persiste la infección por VPH de alto riesgo, la lesión precursora se mantiene y tiene altas posibilidades de progresar a cáncer invasor⁴⁹ En la Figura 7 podemos ver un esquema de la progresión de la infección por VPH al CCU.

Figura 7. Progresión al cáncer mediada por el VPH⁴⁹



El paso previo a la invasión sería el HSIL, que ocurre en mujeres jóvenes con una edad media de 28 años. En ocasiones, los tratamientos escisionales que se realizan en estas pacientes para prevenir el cáncer las expone a alteraciones de la fertilidad.

A diferencia de los VPH de bajo riesgo, los cuales permanecen en el núcleo de la célula infectada en estado episomático, los VPH-AR ejercen su actividad oncogénica, aunque no exclusivamente, tras integrarse en el genoma celular. El mecanismo mejor conocido de inducción neoplásica por VPH se produciría a partir de la síntesis de las proteínas virales E6 y E7. Estas proteínas se ligan a las proteínas producidas por los genes supresores de tumores p53 y pRb respectivamente, alterando su función. Esta interacción en células proliferativas, como son las del cuello uterino y especialmente de la zona de unión escamo-cilíndrica con un epitelio inestable, impide la correcta reparación del ADN, conduce a una inestabilidad genómica y aumenta la probabilidad de desarrollar mutaciones específicas, esenciales para la progresión al cáncer invasor⁵⁰.

Varios cofactores se han asociado a la persistencia de la infección por VPH en el cuello de útero, todos ellos han sido estudiados y su asociación con la persistencia viral ha sido establecida, entre ellos citamos el tabaquismo, los anticonceptivos orales a largo plazo, la multiparidad, infección por VIH, herpes simplex, chlamydia trachomatis, disbiosis e inmunocompromiso entre otros^{51,52,53,54,55,56}, pero el genotipo del VPH sigue siendo el mejor predictor de riesgo para la progresión de la enfermedad.

Jacobs y Walboomers⁵⁷ en un trabajo sobre 3305 extendidos normales de Papanicolaou, detectaron un pico de prevalencia para todos los tipos de VPH de 19,6% en mujeres de 25 a 29 años, que disminuyó a 4,3% en mujeres mayores de 30 años. Las mujeres mayores tienen un riesgo menor de adquirir infecciones nuevas por VPH que las más jóvenes. La alta incidencia y la corta duración son las características representativas de la infección por VPH en la mujer joven. Mujeres con extendidos de Papanicolaou normales y ADN de VPH de alto riesgo, tenían

un riesgo 116 veces mayor de desarrollar una lesión intraepitelial de alto grado. El factor clave es la persistencia viral⁵⁸.

Nobbenhuis y col⁵⁹, en el seguimiento de 353 pacientes con diagnóstico de discariosis moderada a severa, detectaron que las 33 pacientes que presentaron progresión clínica también presentaban infección persistente por VPH de alto riesgo, mientras que no se detectó progresión en las pacientes que tenían test negativo para VPH.

No es posible monitorizar la latencia de una infección a través de marcadores inmunológicos específicos, ya que una proporción significativa de las mujeres infectadas por el VPH no desarrollan anticuerpos detectables VPH específicos. No se entiende bien el motivo por el cual algunas mujeres desarrollan anticuerpos y otros no. Desde una perspectiva práctica, esta observación hace que sea poco probable que un examen de sangre que pueda detectar infección por VPH esté alguna vez disponible. El VPH tiene mecanismos de evasión inmune, que hacen factible su persistencia a través de los años, integración y desarrollo de cáncer.

La utilidad de las pruebas de detección viene dada por la ubicación del punto crítico en la Historia Natural de la enfermedad. Sólo que el punto crítico se encuentre entre el diagnóstico precoz posible (DPP) y el diagnóstico clínico usual (DCU) la enfermedad es vulnerable a la detección oportuna⁶⁰. El CCU cumple con estos requisitos para el diagnóstico precoz.

5. PREVENCION PRIMARIA DEL CANCER DE CUELLO UTERINO

La vacunación profiláctica contra el VPH es la mejor estrategia de prevención primaria. Producidas por tecnología recombinante, se las conoce como VLP-L1 (Virus Like Particles: partículas similares al virus), debido a que son autoensamblajes de la proteína L1 de la cápside viral; es decir que poseen la misma actividad antigenica que el virus, sin propiedades carcinogénicas⁶⁴⁻⁶⁵⁻⁶⁶.

Para ser efectivas, las mismas deben generar una respuesta inmune humoral en la superficie de la mucosa genital, capaz de reconocer e inactivar al VPH antes que infecte a las células epiteliales del huésped.

Protocolos de investigación, desarrollaron 3 vacunas profilácticas; dos de ellas previenen la infección hacia los tipos oncogénicos 16 y 18 y posteriormente la vacuna nonavalente incluye en su fórmula a 5 tipos mas⁶¹⁻⁶²⁻⁶³

- Vacuna contra VPH 16 y 18 (vacuna bivalente HPV 16/18 VLP) (Cervarix™; GlaxoSmithKline, Rixensart, Belgium)
- Vacuna contra VPH 6, 11, 16, y 18 (vacuna cuadrivalente contra VPH 6/11/16/18 VLP) (Gardasil™; Merck & Co, Inc, Whitehouse Station, New Jersey)
- Vacuna contra VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 (vacuna nonavalente contra VPH 6/11/16/18/31/33/45/52/58 VLP) (Gardasil9™; Merck & Co, Inc, Whitehouse Station, New Jersey)

Dichas vacunas fueron aprobadas por ANMAT: la vacuna cuadrivalente en el año 2006; la vacuna bivalente en el año 2007 y la vacuna nonavalente en el año 2019.

Actualmente la vacuna bivalente ha dejado de comercializarse y la vacuna nonavalente se encuentra disponible en Argentina desde el mes de noviembre de 2022.

Las VLP son morfológicamente idénticas al VPH; por lo que el organismo produce anticuerpos neutralizantes y tipo-específicos, diseñados especialmente para cada tipo de VPH incluido en la vacuna. Gracias a ello son altamente efectivas en la producción de una respuesta inmune humoral por parte del huésped. Y como no contienen ADN de la región oncogénica del VPH, no producen infección ni cáncer⁶⁷.

Para lograr los máximos beneficios de prevención que otorga la vacuna, es necesario vacunar a una edad temprana, idealmente antes del inicio de una vida sexual activa. La vacunación profiláctica contra el VPH está disponible actualmente en Argentina e incluida dentro del Programa Nacional de Enfermedades Inmunoprevenibles para ser aplicada a todas las niñas nacidas a partir del 1ro de enero del año 2000 y los niños nacidos a partir del 1ro de enero del año 200668, sin embargo, transcurrirán varios años antes que se aprecie una disminución de la incidencia del cáncer cervical y sus lesiones precursoras.

6. PREVENCIÓN SECUNDARIA DEL CANCER DE CUELLO UTERINO

La prevención secundaria es el diagnóstico preclínico del cáncer; y se conoce como tamizaje o cribado. Definimos tamizaje a la aplicación de una prueba cuya finalidad es detectar una enfermedad o condición potencial en una persona sin síntomas conocidos de esa enfermedad o condición.

El objetivo de la prevención secundaria mediante el tamizaje es la detección de las lesiones intraepiteliales de alto grado (CIN 2-3), cáncer microinvasor y adenocarcinoma in situ, para poder realizar un tratamiento temprano y disminuir la incidencia y mortalidad por cáncer cervical.

Una técnica de tamizaje no es una técnica diagnóstica y debe cumplir los siguientes criterios: ser simple, aceptable, no dolorosa, segura, validada y económica. Hay varios pre-requisitos para que un programa de tamizaje sea exitoso. Los más conocidos fueron publicados por Wilson y Jungner en 1968, y son válidos actualmente⁶⁹. Estos criterios incluyen:

1. La condición buscada debería ser un importante problema de salud
2. Debería existir un tratamiento aceptable para las pacientes con esa enfermedad
3. El diagnóstico y tratamiento deberían ser accesibles
4. Debería tener un estado latente o de síntomas tempranos
5. Debería tener un test o examen apropiado
6. El test debe ser aceptado por la población
7. La historia natural de la enfermedad debería ser comprendida adecuadamente
8. Debería haber un acuerdo sobre quienes considerar como pacientes
9. El costo debería ser económico, incluyendo los gastos del cuidado médico

El hallazgo de casos debería ser un proceso continuo y no una sola vez para todo el proyecto.

El tamizaje se puede realizar desde dos estrategias distintas. Una es la llamada de catastro: aquí se realizan pruebas a personas del público general con el objetivo de identificar aquellas que tienen más chance de padecer determinada enfermedad y luego de identificada se la estudia definitivamente (tamizaje de masas o más screening). La segunda estrategia se basa en que el médico es visitado con frecuencia y esta es una buena oportunidad para realizarle una prueba independiente del motivo de consulta. A esta estrategia se la conoce como búsqueda de casos (case finding).

Por último, debemos decir que el tamizaje en realidad no hace el diagnóstico, sino que selecciona una población a la que se le realizarán otras pruebas más específicas para confirmar la sospecha (triage). Esta sutil diferencia es la que hay entre tamizaje y diagnóstico precoz⁷⁰.

Analicemos ahora cómo seleccionar una prueba que detecte la enfermedad en su periodo asintomático. La confiabilidad de la prueba vendrá dada por la precisión y exactitud, así como por la reproducibilidad, validez y valor de predicción. De estos parámetros cobran mayor jerarquía la validez que estará compuesta por la sensibilidad, la especificidad y el valor predictivo.

La sensibilidad de una prueba reside en su capacidad para detectar la presencia de un cáncer existente o lesión precancerosa y se define como la proporción de personas afectadas con resultado de la prueba positivo.

La especificidad es la exactitud con que una prueba demuestra la ausencia de un cáncer o lesión precursora inexistente y se define como la proporción de personas no afectadas con resultado de la prueba negativo.

Una prueba de baja sensibilidad producirá falsa tranquilidad y pérdida de recursos en la detección. Una prueba de baja especificidad provocará falsos positivos y por lo tanto alarma innecesaria, ansiedad y pérdida de recursos en investigaciones ulteriores además de posible iatrogenia.

Con respecto a la sensibilidad deberemos tener en cuenta además que en general no contamos con el número de personas con prueba negativa que realmente no tienen la afección ya que estas personas no se estudian ulteriormente. Por lo tanto, se dispone de más información acerca del valor predictivo positivo de una prueba. Este valor es la probabilidad de que un resultado positivo sea confirmado en estudios ulteriores y se define como la proporción de personas con resultado positivo y que realmente están afectadas.

Las nuevas pruebas de VPH en general y las que genotipifican en particular acorde al estudio VALGENT evalúan los resultados clínicos relevantes de los mismos para recomendar su aplicación clínica bajo evidencia científica⁷¹

6.1. CITOLOGÍA

El descubrimiento de las lesiones precancerosas y la posibilidad de detectar estas lesiones con una simple prueba citológica fue descubierto por George Papanicolaou, medico griego, y es reconocido como uno de los avances más significativos en el control del cáncer del siglo XX⁷²

El Papanicolaou detecta cambios inflamatorios, infecciosos o la presencia de células anormales y neoplásicas. De la citología cervical no debe esperarse un diagnóstico sino un

resultado, normal o anormal. Las citologías anormales detectan mujeres potencialmente afectadas por lesiones cervicales y necesitan estudiarse para confirmar el diagnóstico.

La prueba de Papanicolaou para el tamizaje de cáncer de cuello uterino fue reportado en 1928 y su eficacia fue probada en 1941. Desde entonces ha sido utilizado en todo el mundo como una herramienta clínica para la detección temprana del CCU. Para conseguir mediante el tamizaje citológico una disminución de la mortalidad por cáncer de cuello uterino, debe alcanzarse una cobertura mínima y continuada del 70% de la población. Los programas organizados de tamizaje poblacional mediante la citología han demostrado su efectividad al disminuir la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino en los países donde se han aplicado de forma masiva y sistemática. En los últimos 50 años el tamizaje citológico ha reducido la morbilidad por cáncer cervical en un 75-80%, en los países donde se ha aplicado con una estrategia poblacional con cobertura suficiente y continuada⁷³.

Esto no ocurrió de igual manera en todos los países debido a que la prueba de Papanicolaou presenta limitaciones. Uno de los más importantes es que presenta alrededor de un 50% de falsos negativos debidos a inadecuación de la muestra lo que lleva a errores de interpretación. No obstante, el Papanicolaou presenta una especificidad cercana al 90% lo que revela un valor predictivo positivo elevado. Las citologías son interpretadas subjetivamente y no en forma automatizada y por lo tanto están sujetas a error.

A pesar de que muchas mujeres fallecidas por CCU nunca se realizaron un Papanicolaou, muchas de ellas recibieron un resultado negativo de esta prueba. Esto ocurre dado que la sensibilidad de la técnica es limitada por el error del muestreo (falta de células de la zona de transformación), error de interpretación donde pocas células anormales pasan desapercibidas entre tantas células normales en una muestra bien tomada en un frotis⁷⁴

Otro problema asociado al Papanicolaou es la subjetividad en la interpretación de los resultados y los resultados inciertos; como los reportes de ASC US (células atípicas escamosas de significado incierto), ASC H (células atípicas de significado incierto, sugestivas de lesión de alto grado) y ACG (células glandulares de significado incierto), lo cual genera incertidumbre en el médico hacia la conducta a seguir. ASC US permanece como una entidad que se reporta en el 5-10% de los Papanicolaou⁷⁵

Con el afán de lograr una mayor sensibilidad en el tamizaje por citología surgieron mejoras tales como citología en base líquida, pero no se ha observado un incremento de la sensibilidad contundente para que se realice en forma masiva⁷⁶

6.2. COLPOSCOPIA

La colposcopia consiste en la visualización del cuello uterino y todo el tracto genital inferior mediante un microscopio binocular (12x a 16x) con una potente fuente de luz centrada sobre el campo de exploración, fue descripta por primera vez en 1924, consistiendo en un sistema de lentes binoculares con magnificación. En 1925 se hizo su primer reporte, pero luego mejoró la magnificación a 10x, 20x, 30x, y 40x, más la inclusión de un pie móvil y ajuste fino de la imagen.

En el año 1933, se publicó el libro "Introducción a la Colposcopia" donde se describieron los patrones asociados a las displasias del cuello uterino y más adelante se reportaron cambios en el epitelio relacionados al ácido acético (tornaba blancas las áreas anormales por la alta concentración de proteínas existentes) mientras se investigaba el uso de posibles agentes de contraste; tal como el lugol descubierto por Schiller. En 1938 se anunció que la utilización del

colposcopio a gran escala profesional podría erradicar las muertes por cáncer de cuello uterino⁷⁷ Permite identificar la topografía y extensión de las lesiones precancerosas, localizar las áreas más sospechosas donde practicar la toma de biopsia y planificar un tratamiento efectivo. Requiere una buena formación y experiencia del especialista. En el estudio LAMS la colposcopia fue utilizada en una de las ramas en forma simultánea con la citología a diferencia de otras ramas donde se realizaba colposcopia de referencia si había anormalidad en la citología y/o en la Captura

Hibrida para VPH. En la mayoría de los protocolos de tamizaje, la colposcopia suele ser referencial para arribar a un diagnóstico definitivo⁷⁸.

El valor de la colposcopia como una técnica de tamizaje ha sido motivo de controversias. El problema del diagnóstico colposcópico reside en que las imágenes de las lesiones precursoras del cáncer cervical, como epitelios acetoblanco, mosaicos, puntillados, leucoplasias y áreas iodo negativas pueden confundirse con áreas de metaplasia inmadura, resultando, en consecuencia, en alta sensibilidad, pero pobre especificidad de la colposcopia como una herramienta de tamizaje. Por lo tanto, si no es realizada por un colposcopista experto con un adecuado entrenamiento se considera que no debe ser incluida como una técnica de tamizaje⁷⁹

El diagnóstico colposcópico de las lesiones intraepiteliales del cuello uterino requiere conocer y saber reconocer las principales características de los cambios que se producen tras la infección por VPH, siendo muy útil guiarse con la nomenclatura de la clasificación de la Federación Internacional de Patología Cervical y Colposcopia (IFCPC) 2011⁸⁰. La colposcopia con biopsia dirigida se describe como el método de referencia o el patrón de oro para el diagnóstico de las lesiones cervicouterinas precancerosas. La coexistencia de características anormales en un área localizada de la zona de transformación aumenta la probabilidad de existencia de una lesión intraepitelial de alto grado.

Es obvio que se requiere una aptitud considerable para diferenciar entre las lesiones de bajo grado, la metaplasia escamosa inmadura y ciertas afecciones inflamatorias. La colposcopia nos permite tener una sospecha de existencia de alguna lesión, sin embargo, la biopsia del área sospechosa y el examen de los hallazgos histopatológicos con el anatomicopatólogo confieren certeza diagnóstica.

La estrecha colaboración con el patólogo es insoslayable y útil para incrementar las propias aptitudes diagnósticas. Es esencial que el colposcopista tenga un adecuado entrenamiento para tomar biopsias de las zonas de mayor sospecha. La biopsia dirigida sigue siendo el método principal para detectar lesiones precancerosas que requieren tratamiento. La práctica basada en la evidencia recomienda tomar entre 2 y 4 biopsias de todas las áreas sospechosas.

En aquellas pacientes con una impresión colposcópica completamente normal, no se recomienda realizar biopsias al azar o no dirigidas.

3. MÉTODOS MOLECULARES

En la actualidad no existe un ensayo serológico confiable que permita diagnosticar la infección por VPH por medición de anticuerpos y el desarrollo de este ensayo tiene que enfrentar graves obstáculos. En primer lugar, el poco conocimiento que se tiene sobre los mecanismos de respuesta inmune del huésped a la infección y la evasión de esta respuesta por parte del virus. En segundo lugar, el hecho de no poder disponer de una proteína viral

suficientemente antigénica en cantidades abundantes para desarrollar el ensayo; y por último la incapacidad de poder cultivar el virus *in vitro*, debido a que éste sólo prolifera en células diferenciadas permisivas y éstas no pueden mantenerse en cultivo⁸¹; por todo ello no podemos monitorizar la infección por VPH basados en la medición de anticuerpos.

- *Detección de ADN-VPH*

Puesto que el VPH (junto a cofactores) se considera el agente etiológico del CCU, y se ha establecido como el principal factor de riesgo en el desarrollo de esta enfermedad, surge la necesidad de disponer de ensayos que permitan el diagnóstico temprano de la infección por VPH⁸²

Una aplicación potencial del diagnóstico molecular de la infección por VPH en el tamizaje primario es la autotoma. La posibilidad de un método de tamizaje no citológico, que no requiere la colocación de un espéculo vaginal, podría reducir el número de mujeres subdiagnosticadas que no tienen acceso a sistemas de salud. El método de la autotoma también podría aumentar el acceso a sistemas de tamizaje en regiones de escasos recursos donde existe un número limitado de personal entrenado en realizar exámenes vaginales⁸³⁻⁸⁶

La sensibilidad y la especificidad analíticas y clínicas de las técnicas de detección del VPH varían ampliamente. La sensibilidad analítica se refiere al número mínimo de los genomas virales por mililitro que contiene la toma, mientras que la sensibilidad clínica expresa la capacidad del test para detectar lesiones. Es necesario tener muy presente que los sistemas de detección de ADN de VPH con mucha sensibilidad analítica no aumentan necesariamente la detección de lesiones, puesto que la detección de una carga viral muy baja no está asociada con un mayor riesgo de lesiones intraepiteliales.

- *Detección de transcriptos de ARNm*

Una vez que la infección persistente por VPH de alto riesgo se establece en el epitelio cervical, la regulación transcripcional de los oncogenes E6 y E7 se ve alterada, conduciendo a la transformación maligna del epitelio. La medición de la sobreexpresión⁸⁷ de estas oncoproteínas es útil como marcador de integración viral en la célula huésped y por lo tanto de riesgo a desarrollar cáncer de cuello uterino.

La detección de ARNm (ARN mensajero) E6/E7 puede ser muy útil como un marcador relacionado a la transformación maligna y podría ser usado como método alternativo a los ya existentes como la detección del genoma de VPH mediante ensayos de ADN. La presencia de ARNm de E6/E7 ha demostrado que incrementa la especificidad y el valor predictivo positivo en CIN 2 y CIN 3.

Se han realizado diferentes ensayos que han demostrado la detección de ARNm de E6/E7 con una sensibilidad ligeramente menor o igual a los ensayos de detección de ADN; pero con un notable aumento de la especificidad⁸⁸⁻⁸⁹

Los ARNm virales pueden ser detectados utilizando la tecnología de PCR a tiempo o por el método Nucleic Acid Sequence Based Amplification (NASBA). Teóricamente, la presencia de transcriptos de ARNm para las oncoproteínas E6 y E7 de VPH-ar debería predecir mejor el riesgo de infección persistente que la simple presencia de ADN de VPH. Existen kits comerciales que detectan transcriptos de ARNm de E6 y E7 de los VPH 16, 18, 31, 33 y 45.

- *Determinación de oncoproteínas virales*

Las oncoproteínas E6 y E7 son los principales efectores de la actividad oncogénica del VPH. La estructura molecular, las funciones y los niveles de expresión son diferentes entre los tipos de VPH oncogénicos y no oncogénicos⁹⁰. E6 se expresa a niveles elevados en las células cervicales solo cuando las células cervicales infectadas con VPH sufren cambios precancerosos o cancerosos.

Una prueba de VPH E6, la prueba cervical OncoE6 dirigida a E6 HPV16 y HPV18 (anteriormente prueba Advantage HPV E6, dirigida a E6 HPV 16, 18 y 45) se ha utilizado en estudios en todo el mundo con resultados prometedores^{91,92,93}.

En un estudio en Honduras, la sensibilidad de la prueba para detectar el precáncer relacionado con las infecciones por el VPH 16/18 fue del 96.8% (IC del 95%: 83.8% a 99.8%) y 56.4% (IC del 95%: 43.3% a 68.6%) independientemente del tipo de VPH y la especificidad fue del 97,5% (IC del 95%: 93,7% a 99,0%). Todos menos un sujeto con HSIL histológico dieron positivo para E6 y la prueba fue negativa en todos los casos asociados con tipos de VPH distintos de 16 y 18 o en negativos de VPH⁹⁴.

- *Inmunohistoquímica*

Con el uso de anticuerpos monoclonales de ratón se pueden detectar las proteínas E6/E7 de los VPH 16 y 18, mediante técnicas inmunohistoquímicas en especímenes procedentes de lesiones cervicales de alto grado y cáncer cervical. Por ejemplo, la p16INK4a se detecta cuando la pRb (proteína del gen del retinoblastoma) está mutada, delecionada o inactivada y se reduce o está ausente en células que contienen pRb con actividad normal. La sobreexpresión detectada por técnicas inmunohistoquímicas de esta proteína es un marcador excelente de HSIL. La p16INK4a se puede determinar por medio de ELISA o con técnicas inmunohistoquímicas en extendidos citológicos con el kit CINtec PLUS (mtm, Heidelberg, Alemania) que detecta en la misma célula de forma simultánea 16INK4a y ki67⁹⁵⁻⁹⁶.

- *Metilación del ADN*

La metilación aberrante es una característica central de la carcinogénesis, generando la expresión de un gen defectuoso, e inestabilidad cromosómica⁹⁷. E6 y E7 son capaces de modular la maquinaria de metilación del ADN.

La infección por VPH en el genoma del huésped se relaciona con múltiples alteraciones epigenéticas en cada estadio del cáncer cervical, incluyendo: hipometilación universal, hipermetilación de los genes supresores tumorales y la modificación de las histonas. Las alteraciones epigenéticas ocurren de manera más temprana con respecto a las alteraciones genéticas en el cáncer cervical. La metilación anormal del ADN puede ocurrir de manera temprana en LSIL, indicando el potencial de progresión de la lesión. Está demostrado que la metilación del ADN del VPH tiene correlación con la adhesión celular, siendo la hipermetilación de las mismas detectadas en sangre, orina o células exfoliadas del cuello uterino. Se encuentran en estudio los diferentes patrones de metilación para el carcinoma escamoso y el adenocarcinoma⁹⁸

Se han desarrollado una serie de técnicas para examinar la metilación del ADN, y ha experimentado una revolución durante las últimas dos décadas, especialmente desde la

adaptación de la tecnología de microarrays al estudio de metilación y la aparición de la secuenciación de nueva generación (Next Generation Sequence-NGS)⁹⁹

7. RECOMENDACIONES BASADOS EN LA EVIDENCIA CIENTÍFICA

Un estudio cooperativo multinacional y un trabajo aleatorizado han coincidido en probar que la sensibilidad de la citología para la detección de lesiones de alto grado (CIN 2+) se sitúa sobre el 53 % y la especificidad sobre el 97 %. La baja sensibilidad se ha suplido en parte con la reiteración de la prueba en intervalos cortos de tiempo, lo que probablemente ha disparado los costes y penalizado la eficiencia del método, aunque su efectividad (reducción de la mortalidad a partir de su aplicación clínica) está bien documentada

El tamizaje citológico se ha mostrado inefectivo en reducir las tasas de incidencia y mortalidad por adenocarcinoma de cuello de útero. El impacto reductor se ha producido estrictamente sobre los cánceres escamosos. Las enfermas con adenocarcinoma de cuello de útero tienen de forma significativa un mayor número de controles citológicos normales previos que las que presentan un carcinoma

escamoso. El desconocimiento preciso de la historia natural del adenocarcinoma y la falta de criterios citológicos y colposcópicos bien establecidos y reproducibles para su detección o la de sus lesiones precursoras pueden ser la causa de esta situación.

Se han elaborado directrices con los requisitos que una prueba de VPH debe de poseer para su adopción como método de tamizaje primario¹⁰⁰. La prueba elegida ha de demostrar un equilibrio óptimo entre la sensibilidad y la especificidad clínicas para la detección de CIN 2+. Es necesario desarrollar pautas de detección que maximicen los beneficios y disminuyan los riesgos de sobrecontrol. Los beneficios del tamizaje del cáncer (disminución de la incidencia del cáncer, de su morbilidad y su mortalidad) son bien conocidos y ampliamente difundidos, pero los efectos adversos del tamizaje están empezando a recibir atención y pueden ser minimizados mediante la adopción de unos protocolos más reales con el conocimiento actual de la historia natural de la infección cervical por VPH, incluyendo el retraso de la edad de inicio y un alargamiento de los intervalos de control.

La IARC ha confirmado que existe suficiente evidencia sobre la utilidad de la prueba de VPH para reducir la incidencia y la mortalidad por CCU. El debate no se establece en si debe o no incorporarse la prueba de VPH a los programas de tamizaje, sino en cómo debe incorporarse. En un trabajo prospectivo y aleatorizado¹⁰¹, en el ámbito de un país en desarrollo se demostró por primera vez que la aplicación de la prueba de VPH como método inicial de tamizaje ha producido un impacto significativo y relevante de la mortalidad por CCU en la población estudiada. Se ha documentado de manera consistente que la detección de VPH-ar es significativamente más sensible que la citología cervical para identificar mujeres con lesiones CIN 2+^{102, 103, 104}.

Determinar el tipo de VPH-ar es un instrumento muy válido para marcar el riesgo de presentar CIN 2+ en el seguimiento. El VPH 16 presenta un riesgo acumulado de producir CIN 2+ a 10 años, de algo más del 20 %; frente al 17 % del tipo 18; el resto de los tipos de VPH un 1-2 % aproximado. El riesgo de desarrollar CIN 2+ en 10 años en mujeres VPH negativas tiende a ser cero¹⁰⁵.

La prueba de VPH es menos específica que la citología para mujeres jóvenes, pero en mujeres de 30 años o más para las pruebas sin genotipificación o de 25+ con genotipificación, las diferencias en la especificidad entre ambas técnicas disminuyen.

La utilización conjunta de la prueba de VPH y la citología en el tamizaje tiene su justificación en el elevado valor predictivo negativo. Las mujeres negativas para ambas tienen un riesgo inferior a 1 entre 1.000 de estar afectadas de un CIN 2+ no detectado¹⁰⁵. El costo que significa añadir la prueba de VPH a un programa de tamizaje se compensa mediante el incremento del intervalo de tamizaje que puede espaciarse con seguridad entre los casos negativos a 3 a 5 años. Únicamente las mujeres inmunocomprometidas, en las que es posible un acortamiento de la historia natural del proceso oncogénico, tendrían que ser controladas anualmente.

Por otro lado, la vinculación etiológica establecida del VPH con el adenocarcinoma de cuello de útero permite suponer que la utilización de la prueba de VPH en el tamizaje podría provocar un incremento importante de la detección de adenocarcinomas y de sus lesiones precursoras, corrigiendo el déficit antes citado que la citología presenta al respecto.

La más reciente información que refuerza el uso de la prueba de VPH-ar en el tamizaje se refiere a la posibilidad de que la mujer pratique una autotoma para su envío al laboratorio^{106, 107, 108, 109}. Ofrecer a una mujer que no acude al control preventivo la posibilidad de protegerse sin tener que desplazarse es una posibilidad que ha demostrado multiplicar la cobertura de los programas sin disminuir significativamente la sensibilidad para CIN 2+, especialmente útil en países en vías de desarrollo, pero también en desarrollados.

8. VALIDACION DE LAS PRUEBAS DE ADN PARA TAMIZAJE

Actualmente la OMS recomienda la prueba de VPH para la prevención secundaria del cáncer de cuello uterino y los países la van incorporando paulatinamente a nivel nacional o en esquemas pilotos¹¹⁰.

Las pruebas moleculares deben cumplir con ciertos requisitos para poder ser aplicados en el tamizaje primario en mujeres mayores de 25 años. Estos deben asegurar una alta sensibilidad clínica para la detección de cáncer y pre-cáncer cervical y, al mismo tiempo, una alta especificidad clínica para limitar los procedimientos innecesarios y el seguimiento de las mujeres positivas para la prueba de VPH. Datos de varios estudios de tamizaje han demostrado que las pruebas de VPH-ar mediante CH II y PCR producen resultados considerablemente mejores en la detección de CIN 2/3 que la citología. Estos datos se pueden utilizar para guiar el traslado de las pruebas de VPH-ar a la práctica clínica mediante establecimiento de estándares de rendimiento y características de las pruebas.

La cuestión clave para las pruebas de detección de ADN-VPH-ar en el tamizaje del cáncer cervical es detectar las infecciones por VPH que se asocian con CIN 2+ o se desarrollan en ellas y diferenciarlas de las infecciones transitorias del VPH. Esto implica que debe haber un equilibrio entre la sensibilidad clínica y la especificidad para la detección de CIN 2+.

De acuerdo con los criterios de Meijer¹⁰¹, la prueba candidata debe tener una sensibilidad clínica para \geq CIN2 no inferior al 90% de la sensibilidad clínica de la CH2 en mujeres de al menos 30 años. Esta recomendación se basa en metaanálisis que informaron una sensibilidad combinada para CH2 del 97,9% (IC del 95%: 95,9%

-99,9%) en el tamizaje primario en Europa y América del Norte y una sensibilidad combinada de CH2 y GP5 + / 6 + PCR en estudios europeos del 96,1%^{100,110}

La especificidad clínica para CIN2+ de la prueba candidata no debe ser menos del 98% de la especificidad clínica de la CH II en mujeres de al menos 30 años. El fundamento del alto límite inferior de la especificidad clínica es que una alta especificidad clínica limitará el número de pruebas positivas que posiblemente desencadenarían una mayor vigilancia y estigmatizarían innecesariamente a las mujeres como positivas al VPH ¹¹¹⁻¹¹².

9. RECOMENDACIONES DE TAMIZAJE

En Argentina, en el año 2020 se diagnosticaron 4583 casos nuevos de cáncer de cuello uterino¹¹³, de las cuales fallecieron 2218¹¹⁴. De estas, el 82% corresponde a mujeres mayores de 40 años. Existe suficiente evidencia científica de que el tamizaje de las lesiones precursoras del cáncer cervical entre los 35 y 64 años mediante la citología convencional en un programa de alta calidad reduce la incidencia del cáncer cervical en un 80% o más.

Independientemente de la prueba utilizada, la eficacia de un programa de tamizaje depende de varios factores y dentro de ellos, la cobertura de la población objetivo es quizás el más importante.

9.1. GUÍAS ARGENTINAS DEL PNPCCU 2011 (actualización 2015)

El PNPCCU tiene como objetivo fortalecer los programas provinciales a partir del establecimiento de una estrategia de prevención organizada que unifique los criterios de acción a la vez que contemple las necesidades particulares de cada provincia.

En el año 2011, Argentina implementó una estrategia integral para prevenir el cáncer de cuello uterino que consistió en la incorporación de la vacuna contra el VPH al Calendario Nacional de Vacunación para las niñas de 11 años nacidas a partir del 1ro de enero del año 2000 y el test de VPH en el sistema público de salud para el tamizaje de las mujeres a partir de los 30 años. La incorporación del test de VPH se realizó en el marco de un programa en la provincia de Jujuy, llevado a cabo por el PNPCCU en colaboración con el ministerio de salud. En base a los buenos resultados obtenidos, se extendió a las provincias de Tucumán, Catamarca, Misiones y Neuquén.

El test se ofrece a todas las mujeres mayores de 30 años, ya que el que se utiliza es la CH2, que está aprobada para su uso como test de tamizaje primario a partir de los 30 años, ya que en menores la infección por VPH es muy frecuente, y además en su mayoría son infecciones de tipo transitorio que en la mayoría de los casos tienden a la remisión espontánea¹¹⁴.

La edad de comienzo del tamizaje es a los 25 años, utilizándose el Papanicolaou como estrategia de tamizaje primario entre los 25 y 29 años. La frecuencia recomendada por el Programa Nacional es la realización de un Papanicolaou cada 3 años luego de dos Papanicolaous anuales consecutivos negativos.

A partir de los 30 años se toma test de VPH en forma conjunta con la citología, la cual es leída únicamente si el test de VPH es positivo. La toma en conjunto de dos muestras “doble toma”, una para test de VPH y otra para citología. Únicamente en pacientes con test de VPH positivo, se procederá a realizar la lectura de la citología como método de triage, con el fin de evitar las

múltiples consultas al centro de salud, en base a la evidencia disponible sobre su efectividad para la detección de lesiones luego del conocimiento de un resultado VPH+¹¹⁵.

El objetivo final del Programa es la reducción de la incidencia y mortalidad por cáncer cervicouterino en la Argentina.

La recomendación de la autotoma por el PNPCCU es mejorar la cobertura en los programas de prevención, focalizando en aquellas mujeres sin historia de tamizaje; con el propósito de mejorar la cobertura. El estudio EMA realizado en la Argentina evidenció un 86% de aceptabilidad y una adherencia al tamizaje cuatro veces mayor en comparación a la toma dirigida (86% vs 20%)¹¹⁶.

El desempeño de la autotoma es mayor que el de la citología, pero menor que la de la prueba de VPH tomada por el médico; sin embargo, esta disminución en la sensibilidad es compensada por el aumento de la adherencia al tamizaje.

9.2 GUÍAS SOCIEDAD ARGENTINA DE PATOLOGIA DEL TRACTO GENITAL INFERIOR Y COLPOSCOPIA (SAPTGlyC) 2022

La Sociedad Argentina de Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopía (SAPTGlyC) publicó en el año 2022 una actualización de sus guías de tamizaje y de manejo de citología anormal y lesiones intraepiteliales cervicales¹¹⁷

Consideran iniciar el tamizaje luego de 3 años de iniciadas las relaciones sexuales o antes de los 3 años en los casos en que el médico lo considere conveniente acorde a los antecedentes de la paciente y finalizar a los 69 años y discontinuarlo a partir de los 70 años, excepto que el médico considere conveniente continuar con el tamizaje. Se discontinúa el tamizaje en aquellas pacientes con al menos dos citologías sucesivas previas negativas en los dos controles, sin historia de H-SIL o de lesiones glandulares en los últimos 20 años

Proponen 2 modalidades de tamizaje:

1. Tamizaje primario con prueba de VPH c/s genotipificación (HPV 16/18)
2. Citología sola

Los intervalos de tamizaje que proponen estas guías son los siguientes:

- Hasta los 29 años inclusive, lo recomendado es la citología, con un intervalo anual. Luego de 2 citologías negativas, puede pasarse a un intervalo cada 3 años. Individuos HIV +, trasplantados e inmunocomprometidos, mantendrán el intervalo anual.
- En ≥ 30 años, lo recomendado es el tamizaje con prueba de VPH. Si la prueba es negativa, podrá repetirse a los 5 años y si es positiva, realizar triage con citología. Prueba negativa en individuos inmunosuprimidos y HIV + deberán repetirla cada 3 años. El agregado de la citología (co-test) eleva los costos y aumenta muy levemente la sensibilidad de la estrategia.
- En caso de no contar con las pruebas moleculares, es aceptable el tamizaje con citología sola, continuando con el intervalo anual y luego de 2 pruebas negativas, pasar a un intervalo cada 3 años. Se mantendrá el intervalo anual en individuos HIV +,

trasplantados e El embarazo se considera una oportunidad para el tamizaje con citología.

9.3. GUÍAS SOCIEDAD AMERICANA DE PATOLOGIA CERVICAL Y COLPOSCOPIA (ASCCP) 2019

Está guía publicada en el año 2020¹¹⁸ actualiza el manejo de anomalías celulares en la prevención del CCU para acomodar las 3 estrategias de detección cervical disponibles: detección primaria de VPH, cotest (prueba simultánea con prueba de VPH y citología), y citología sola.

Los nuevos datos indican que el riesgo de una paciente de desarrollar precáncer o cáncer de cuello uterino se puede estimar utilizando los resultados de las pruebas de detección actuales y los resultados de las biopsias y las pruebas de detección anteriores, considerando factores personales como la edad y la inmunosupresión.

Esta es la cuarta edición, reemplaza a las guías 2001, 2006, 2012 y la actualización 2015. Recomienda tamizaje, colposcopía y seguimiento más frecuentes para las pacientes con un riesgo progresivamente más alto. Se han generado tablas de estimaciones de riesgo para posibles combinaciones de los resultados actuales de las pruebas de detección de VPH y el historial de detección para estimar los riesgos a partir de una cohorte longitudinal prospectiva de más de 1,5 millones de pacientes seguidos durante más de una década en Kaiser Permanente Northern California (KPNC)¹¹⁹.

El cambio en estas nuevas guías de consenso es que las recomendaciones actuales se basan en los riesgos, a diferencia de las guías anteriores basadas en los resultados de los estudios, determinando “a igual riesgo, igual manejo”.

Para facilitar el uso de estas tablas, se puede acceder a la misma información a través de la página web de la ASCCP www.asccp.org .

Se definió como punto de corte un valor mayor o menor al 4% de riesgo inmediato y a 5 años de desarrollar CIN 3+ para determinar el manejo. Cuando el riesgo es $\geq 4\%$ se debe realizar una acción inmediata, que podría corresponder a colposcopía (entre 4%-24%), tratamiento inmediato o colposcopía (25-59%) o tratamiento inmediato sin colposcopía si el riesgo es $\geq 60\%$. Si el riesgo a 5 años es $< 4\%$, está indicado realizar seguimiento. Si el riesgo es $< 0.15\%$, estaría indicado el seguimiento dentro de 5 años. Entre 0.15-0.54% se debe realizar tamizaje dentro de 3 años y por último un riesgo $\geq 0.55\%$, se debería realizar seguimiento anual.

Es decir, en pacientes sin antecedentes, con resultado de test de VPH negativo, se debería realizar seguimiento a los 5 años, ya que el riesgo inmediato es muy bajo ($< 0.15\%$). En cambio, en una paciente sin antecedentes, con citología negativa, los controles deberían realizarse a los 3 años, ya que el riesgo inmediato es entre 0.15-0.54%. La baja sensibilidad y el bajo valor predictivo negativo de la citología en comparación con la prueba de VPH reduce su utilidad para la predicción del riesgo a largo plazo¹²⁰.

En el caso de una paciente con diagnóstico citológico de ASCUS, con prueba de VPH positiva, su riesgo inmediato es del 4%, por lo cual se debería realizar colposcopía. La posterior colposcopía y los hallazgos en la misma definirán el nuevo riesgo inmediato y los posteriores seguimientos.

En pacientes con diagnóstico citológico de HSIL y test de VPH positivo para el genotipo 16, el riesgo inmediato de CIN 3 es muy elevado (>60%), motivo por el cual justifican estas guías realizar tratamiento inmediato. En cambio, si el test de VPH es negativo, el riesgo inmediato disminuye al 25%, por lo cual se podría realizar tratamiento o colposcopía.

Otro de los cambios sugeridos es que luego de cualquier prueba VPH positiva, independientemente del genotipo, deben realizarse pruebas adicionales de triage.

Los nuevos principios de tamizaje de ASCCP 2019 incluyen:

1. Las pruebas basadas en el VPH son la base para la estimación del riesgo. Se hace referencia a la utilización de la prueba primaria de VPH sola o en asociación con la citología cervical (cotesting) a partir de los 25 años. Aunque la citología tiene una alta especificidad y puede ser útil en la estimación de riesgo inmediato, su baja sensibilidad valor predictivo negativo en comparación con la prueba de VPH, reduce su utilidad para la predicción del riesgo a largo plazo¹²⁰.
2. Con el conocimiento de los resultados actuales y la historia pasada se puede conocer el riesgo individual y definir así tres tipos de pacientes. Las pacientes sin antecedentes, las pacientes con antecedentes y las pacientes que desconocen sus antecedentes.
3. Se permite incorporar nuevos métodos de tests de tamizaje a medida que se validan y que se ajusten para disminuir los riesgos de CIN3+.
4. La colposcopia debe seguir la guía detallada en los Estándares de Colposcopia de ASCCP 2017¹²¹.
5. El objetivo principal es la prevención del cáncer cervical mediante la detección y el tratamiento del pre-cáncer. Numerosos estudios a nivel poblacional indican que la incidencia y la mortalidad por cáncer cervical disminuyen a medida que aumenta la detección y el tratamiento de anomalías cervicales histológicas de alto grado¹²¹.
6. Estas guías son para pacientes con cuello
7. Debe haber un equilibrio entre los beneficios y los daños al aplicar estas nuevas recomendaciones, evitando el sobre diagnóstico y el sobre
8. Estas guías son para ser utilizadas en mujeres asintomáticas.
9. Están realizadas para la población de Estados

Es importante remarcar este último punto, ya que la población norteamericana presenta características distintas a la nuestra. No obstante, citamos estas guías porque fueron las primeras en el mundo en basarse en el riesgo individual de cada mujer, más allá del diagnóstico histológico.

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La hipótesis de trabajo es que el tamizaje basado en la detección de ADN de VPH con identificación de los tipos de alto riesgo es el mejor predictor para la identificación de pacientes con lesiones de alto grado y CCU.

Objetivo Primario

Evaluar la utilidad de la detección de ADN de VPH de alto riesgo como prueba de tamizaje primario del carcinoma de cuello uterino y sus lesiones precursoras en mujeres entre 25-65 años en la población que se atiende en el Hospital de Clínicas “José de San Martín”.

Objetivos secundarios

1. Evaluar los tipos de VPH presentes en la población.
2. Evaluar la prevalencia de VPH oncogénico según los diferentes grupos
3. Determinar la edad media de las pacientes con CIN

III. DISEÑO DEL ESTUDIO

Diseño: Prospectivo y de cohortes. Se incluyeron un total de 516 pacientes. **Selección de pacientes y toma de la muestra:** Se incorporó un total de 516 mujeres entre 25 y 65 años que concurrieron a una Campaña de Prevención del Cáncer de Cuello Uterino en el Hospital de Clínicas “José de San Martín” de la Universidad de Buenos Aires, a quienes se realizó toma de Papanicolaou exo- endocervical. También se realizó toma de muestra para pruebas moleculares: Test de VPH-ar, detección de ADN de *Chlamydia Trachomatis (CT)* y del *Virus del Herpes Simplex VHS*). En esta primera etapa analizamos las pruebas de VPH, en una segunda etapa se analizarán los resultados de CT y VHS, para analizar su rol como posibles cofactores.

Ingresaron al estudio de manera consecutiva y prospectiva, mujeres adultas entre 25 a 65 años cumplidos al momento de la consulta, que hayan iniciado relaciones sexuales, previa firma del consentimiento informado. Independientemente del número de parejas sexuales, de la etnia y su nivel socioeconómico.

Luego de firmar el consentimiento informado y completar una encuesta, se les tomó una muestra de Papanicolaou con espátula de Ayre y citobrush y un hisopado utilizando un dispositivo de hisopo en forma de L y almacenado en Solución de conservación CELLPRESERV (Grupo Kolpast, Brasil) para realizar la prueba de VPH.

Las pacientes que presentaron uno o ambos estudios positivos fueron convocadas a realizar una colposcopia con toma de biopsia cervical ante la presencia de imágenes sospechosas de estar vinculadas a la infección por VPH.

Criterios de inclusión.

- Mujeres que hayan firmado el Consentimiento Informado
- Mujeres que hayan iniciado las relaciones sexuales
- Mujeres que tengan entre 25 y 65 años
- Mujeres que tengan útero
- Mujeres que no presenten malformaciones vaginales ni uterinas

Criterios de exclusión.

- Mujeres embarazadas
- Mujeres que se encuentren menstruando o con sangrado uterino anormal al momento de la toma de la muestra cervical
- Mujeres histerectomizadas por cualquier indicación
- Mujeres con malformaciones del tracto genital inferior
- Mujeres que no cumplen con 48 horas de abstinencia sexual previa a la toma de la muestra
- Mujeres diagnosticadas con carcinoma cervical

Procedimiento:

- Formulación de una encuesta validada anónima
- Confección de la historia clínica electrónica

Se incluyeron los siguientes datos: antecedentes patológicos y quirúrgicos de relevancia, edad de inicio de relaciones sexuales, embarazos, menarca, menopausia (si corresponde), método anticonceptivo, consumo de sustancias toxicas (tabaco, alcohol, marihuana u otro estupefaciente), antecedentes de enfermedades de transmisión sexual (HIV, Hepatitis B y C, sífilis, etc.) y antecedentes de tratamientos realizados en el tracto genital inferior

- Examen clínico y ginecológico
- Realización de citología cervical
- Realización de toma de muestra para pruebas moleculares: Test de VPH-ar
- A toda paciente con lesión cervical sospechosa de cáncer se les realizó colposcopia y biopsia
- A todas las pacientes con resultado de la Prueba de VPH positivo o prueba de Papanicolaou ASCUS+ se las citó para realizar colposcopía y en caso de encontrarse una lesión del cuello uterino o vagina se tomó biopsia dirigida

Análisis citológico-histológico: la citología y la histología se analizaron por citopatólogos especializados en el Tracto Genital Inferior. Los resultados citológicos fueron interpretados de acuerdo con el sistema Bethesda 2014¹²²

Los informes histológicos fueron realizados siguiendo la Nomenclatura Lower Anogenital Standardized Terminology (LAST) 2012¹²³.

Análisis mediante biología molecular: se extrajo el material genético de las muestras empleando el extractor automatizado Seeprep32 (Seegene, Corea del Sur) y el kit de extracción STARMag 96 ProPrep Plate Type (Seegene, Corea del Sur). A continuación, se realizó la tipificación de los genotipos de VPH presentes mediante la técnica de PCR en tiempo real empleando el kit Allplex™ HPV28 Detection (Seegene, Corea del Sur) que permite la amplificación y la detección simultánea de los ácidos nucleicos básicos de 19 tipos de HPV de alto riesgo (16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 69, 73, 82), 9 tipos de HPV de bajo riesgo (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70) y un control interno (CI) de muestras de cuello uterino y muestras vaginales obtenidas por la paciente¹²⁴. Se empleó el equipo de

análisis de PCR en tiempo real CFx96 Dx (BioRad, EEUU). El análisis de los resultados obtenidos se realizó utilizando el software Seegene Viewer (Seegene, Corea del Sur).

Análisis colposcópico: Se realizó colposcopia según técnica mediante la colocación del especulo vaginal, impregnación del cuello uterino con ácido acético al 5% para la visualización de imágenes utilizando la Nomenclatura de la Federación Internacional de Patología Cervical y Colposcopia (IFCPC) 2011. Ante la presencia de lesiones anormales y sospechosas, se tomó biopsia de las mismas con pinza de Tischler según técnica y se enviaron a estudio histopatológico en frascos con formol al 10%.

En las pacientes con ambas pruebas negativas esta fue su visita final y a las pacientes con citología ASCUS+ y/o Test de VPH positivo se realizó colposcopia con biopsia de cuello uterino en presencia de áreas anormales o sospechosas con pinza de Tischler.

Acorde a los resultados se asignó a las pacientes dentro de los siguientes grupos de estudio:

Grupo 1: Pacientes con citología y test de VPH negativo.

Grupo 2: Citología negativa o ASCUS+ y/o test de VPH positivo, sin lesión colposcópica.

Grupo 3: Pacientes con diagnóstico histológico de lesiones intraepiteliales de bajo grado (Condiloma Viral Plano, CIN1 o CIN2 con P16 negativo).

Grupo 4: Pacientes con diagnóstico histológico de lesiones intraepiteliales de alto grado (CIN2 con P16 positivo o CIN3).

Grupo 5: Pacientes con cáncer de cuello uterino.

Grupo 6: Pacientes con test de HPV positivo, citología negativa, sin lesión colposcópica.

IV. MATERIALES Y MÉTODOS

Materiales:

- Planillas con variables a estudiar
- Colposcopio
- Espátula de Ayre
- Cepillo tipo citobrush o endobrush
- Portaobjetos convencionales
- Fijador Celular
- Material de recolección y de preservación para test de HPV Allplex™ HPV28 Detection
- Ácido Acético al 5%
- Camilla apta para efectuar examen ginecológico

Variables en estudio Variables a controlar

- Detección de pacientes con test de VPH-ar positivas para alguno de los 19 genotipos de alto riesgo: 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 69, 73, 82.
- Detección de pacientes con test de VPH-ar positivas para alguno de los 9 genotipos de bajo riesgo: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70.
- Prevalencia de lesiones CIN3+ en nuestra población.

VARIABLES DE CARACTERIZACIÓN

- Edad medida en años según fecha de nacimiento
- Nivel de educación: primario completo/incompleto; secundario completo/incompleto; terciario completo/incompleto
- Menarca: edad en que ocurrió su primera menstruación (medida en años)
- Menopausia: edad en que cesaron las menstruaciones
- Gestación: se cuantificarán número de embarazos, partos, cesáreas o abortos referidos por la paciente
- IRS: inicio de relaciones sexuales
- Número de parejas sexuales, en números, según refiera la paciente
- Se interrogó sobre los métodos anticonceptivos utilizados desde el inicio de las relaciones sexuales hasta la actualidad, tipo (barrera, hormonal, DIU, ligadura tubaria, implante hormonal) y tiempo de uso
- Se interrogó sobre infecciones de transmisión sexual
- Se interrogó sobre el consumo de tabaco, alcohol, marihuana o algún otro estupefaciente
- Se interrogó a la paciente si ha sido vacunada con alguna vacuna contra VPH (bivalente, cuadrivalente o nonavalente)
- Se realizó una encuesta acerca del conocimiento del VPH y la prevención del cáncer de cuello uterino

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizaron pruebas de sensibilidad, especificidad y cálculo de los valores predictivos positivos (VPP) y valores predictivos negativos (VPN) con los correspondientes intervalos de confianza (IC) del 95% del test de VPH-ar. El gold estándar de la prueba diagnóstica será la presencia de H-SIL (CIN2 con p16+ o CIN 3) cervical en la biopsia. El valor de $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo.

Se estimó el porcentaje con los correspondientes IC del 95% de las pacientes con test VPH 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 69, 73, 82, 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70 sometidos a colposcopia con toma de biopsia.

Los investigadores se comprometen a cumplir con la Declaración de Helsinki en su última versión (Helsinki 2024) y la Ley Nacional de Protección de Datos Personales Nº 25.326.

V. RESULTADOS

Con respecto a los datos epidemiológicos de nuestra cohorte de 516 pacientes, la edad media de las mismas fue de 43 años (Rango entre 25 a 65 años).

El 80% de las pacientes eran de nacionalidad Argentina, 5.8% eran procedentes de Paraguay, 3.9% de Perú, 3.5% de nacionalidad boliviana, 0.7% provenientes de Uruguay y un 6.2% de otros países.

El 53.1% de las pacientes que participaron del protocolo de investigación provenían de la Ciudad de Buenos Aires, mientras que el 46.2% correspondían a la Provincia de Buenos Aires. Únicamente el 0.2% eran oriundos de otras provincias de Argentina y el 0.5% viven en el exterior del país.

Con respecto a la paridad de nuestras pacientes al momento del testeo, el 68.6% de las mismas habían cursado algún embarazo, mientras que el 34.4% eran nuligestas.

A todas las pacientes participantes se interrogó sobre utilización de métodos anticonceptivos (MAC). Llamativamente el 36.1% de las pacientes no utilizaba ningún MAC al momento de la consulta. Por otro lado, el 26.4% de las pacientes usaban preservativo y el 16.4% utilizaban anticonceptivos orales combinados.

Con respecto a los datos socio económicos de nuestras pacientes, el 33.9% tenían un nivel de estudios terciario/ universitario completo, mientras que el 1.6% no tenía estudios primarios finalizados. El 77% de las pacientes tenían empleo al momento de la consulta.

El acceso al sistema de salud de nuestras pacientes corresponde a un 60% de acceso a obras sociales, mientras que un 32.9% no tiene cobertura médica.

El 81.1% de nuestras pacientes refiere realizar controles ginecológicos en forma periódica, en contraposición al 18.9% que refiere realizarlos únicamente cuando sienten que "están enfermas". El 31.7% de las pacientes había realizado el último control hacía 1 año.

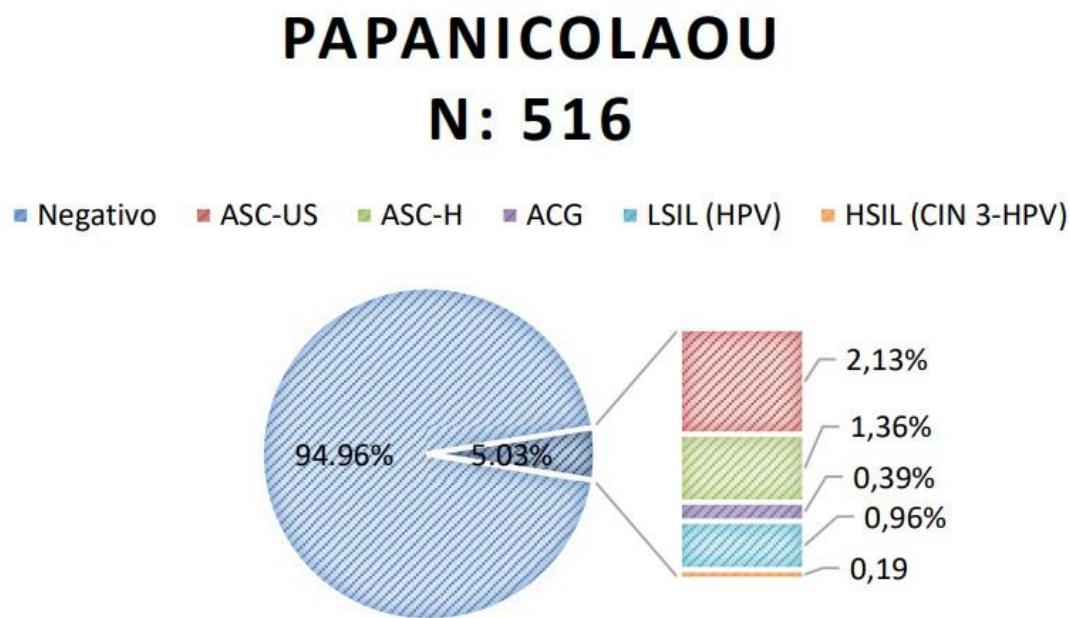
Se analizaron los resultados del **cotest** de 516 pacientes y de la evaluación colposcópica en aquellas mujeres que presentaron Papanicolaou ASCUS+ y/o test de VPH positivo para tipos de alto riesgo (Tabla 2, Figura 8)

Papanicolaou negativo en 490/516 (94.96%). Papanicolaou ASCUS+ en 26/516 (5.03%)

Tabla 2: Resultados del Papanicolaou

PAPANICOLAOU	N	%
NEGATIVO	490	94.96
ASC-US	11	2.13
ASC-H	7	1.36
ACG	2	0.39
LSIL (HPV)	5	0.96
HSIL (CIN 3-HPV)	1	0.19

Figura 8. Resultados del Papanicolaou



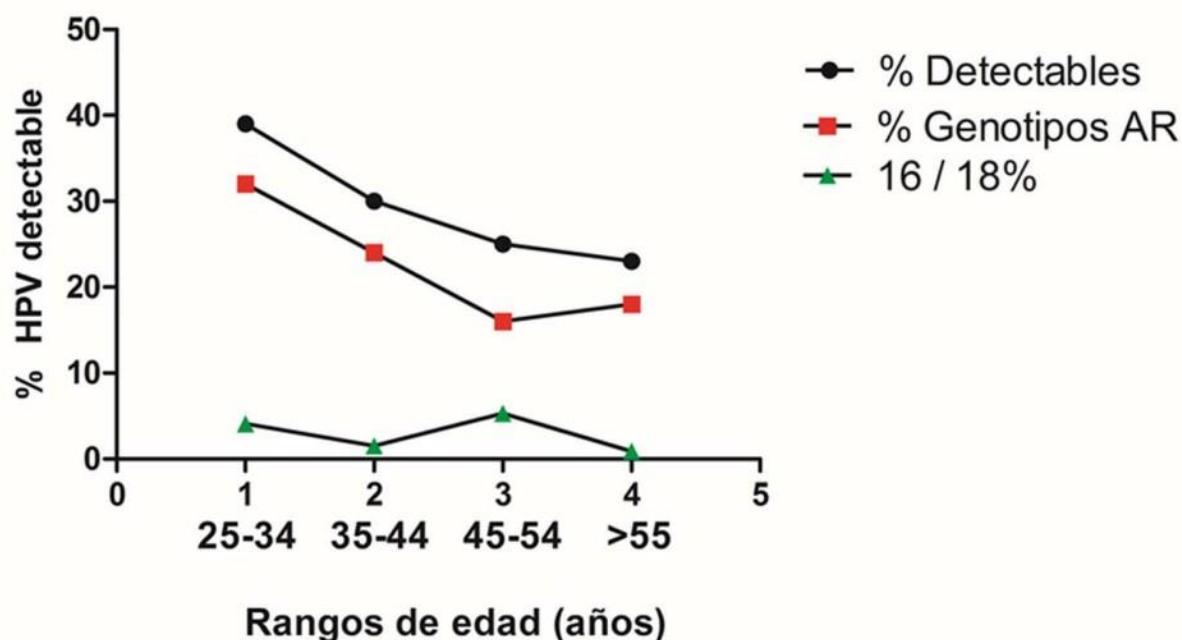
Se detectó una prevalencia de infección por VPH de alto y bajo riesgo del 30,2% (156/516). En el grupo de mujeres de 25-34 años se detectó la mayor prevalencia de VPH de alto y bajo riesgo (39.3% 57/145).

En la tabla 3 y figura 9 se observa el análisis de la prevalencia de VPH de alto y bajo riesgo según los diferentes grupos etarios. Se analizó la prevalencia de VPH 16 y/ 18, solos o en combinación entre sí o con otros tipos de VPH de alto riesgo.

Tabla 3: Prevalencia de VPH de alto y bajo riesgo según los diferentes grupos etarios

Rango Edad	n	Detectable		AR		BR		AR/BR		16+18	
		n	%	n	%	n	%			N	%
25-34	145	57	39.3	46	31.7	30	20.6	46/30	1.5	6	4.1
35-44	136	42	30.8	33	24.2	13	9.6	33/13	1.3	2	1.5
45-54	132	33	25.0	21	15.9	14	10.6	21/14	1.5	7	5.3
> 55	103	24	23.3	19	18.4	9	8.7	19/9	2.1	1	0.97

Figura 9. Prevalencia de VPH de alto y bajo riesgo según los diferentes grupos etarios

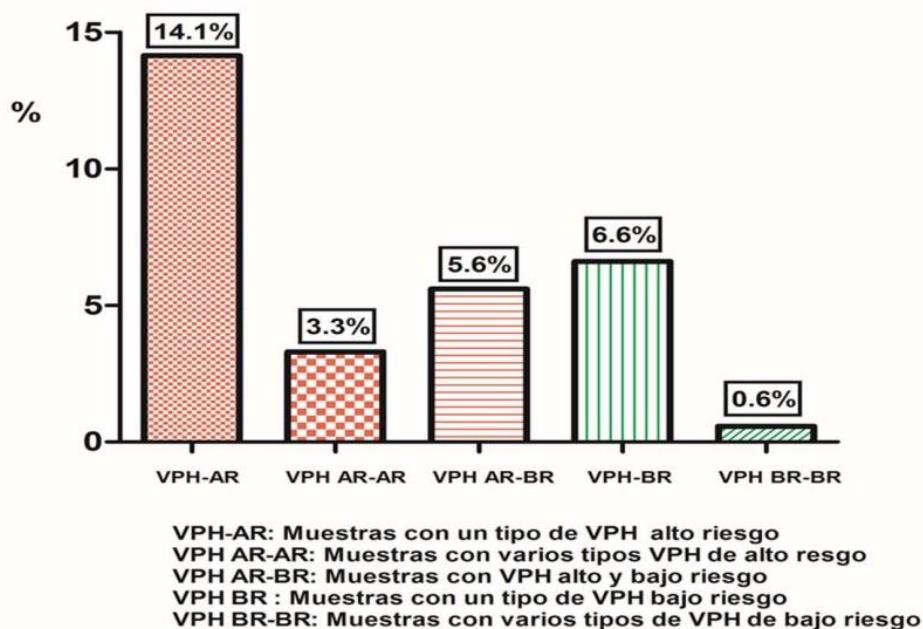


Se detectó la presencia de genotipos de VPH-ar en el 23% de las muestras (119/516).

En 73/516 muestras se detectó un único tipo de VPH-ar (14,1%), en 17/516 una mezcla de hasta 3 tipos VPH-AR (3,2%); y en 29/516 una mezcla de VPH de alto y bajo riesgo (5,6%).

Las muestras con genotipos de bajo riesgo únicamente fueron 37 (7,2%) (Figura 10).

Figura 10. Composición de tipos de VPH en muestras detectables



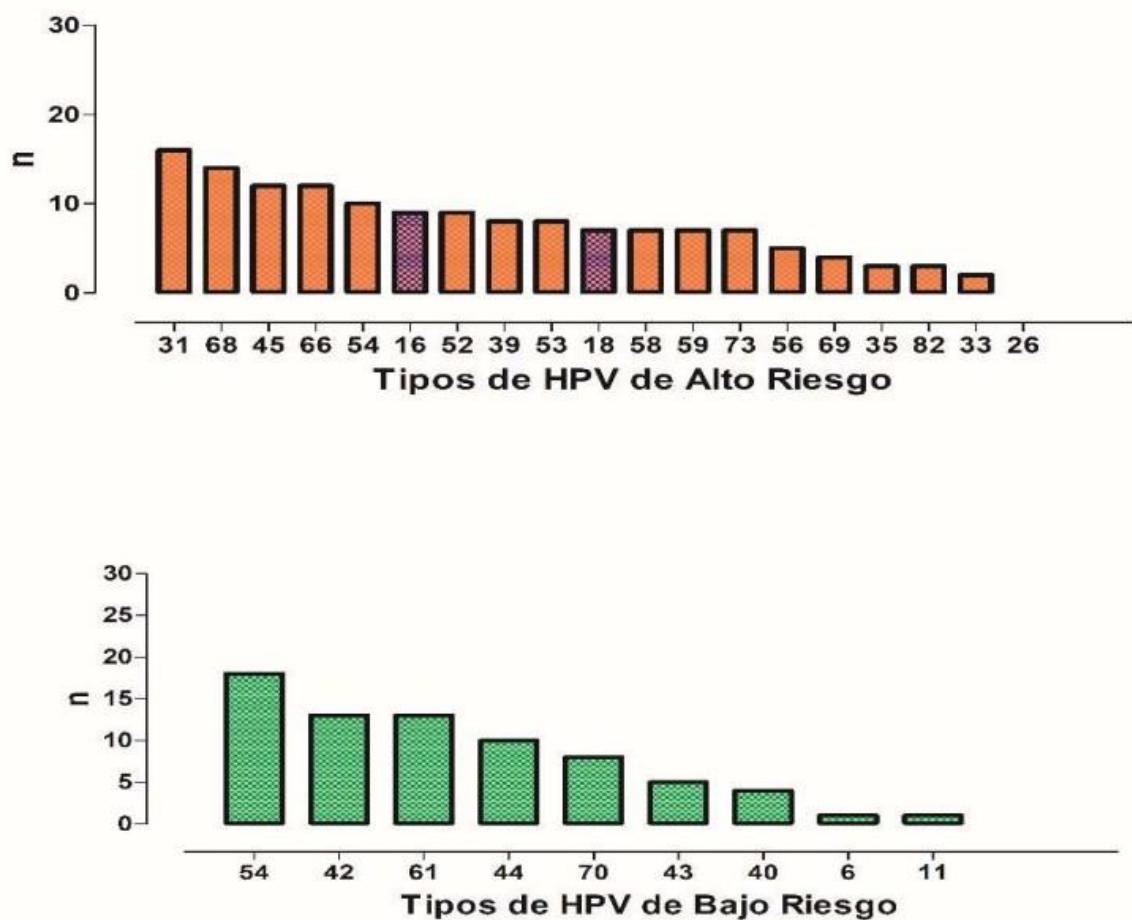
Los genotipos VPH-ar más frecuentemente detectados fueron el 31 (13.4%, 16/119); 68 (11.7%, 14/119); 45 y 66 (10%, 12/119). Los genotipos 51, 16, 52, 39 y 53 presentaron valores menores al 10%. Los genotipos 18, 58, 59 y 73 fueron menores al 6% y 56, 69, 35, 82 y 33 menores al 5%.

Los genotipos VPH-br más frecuentemente detectados fueron el 54 (27.3% 18/66), 42 y 61 (19.7% 13/66); 44 (15.1% 10/66); 70 (12.1% 8/66); 43 (6% 5/66) y 40 (6% 4/66). Los VPH-BR 6 y 11 se detectaron en 1.5%. (Tabla 4- Figura 11)

Tabla 4: Frecuencia de genotipos detectados

Genotipo Alto Riesgo n=119			Genotipo Bajo Riesgo n=66		
	n	%		n	%
31	16	13.4	54	18	27.3
68	14	11.7	42	13	19.7
45	12	10	61	13	19.7
66	12	10	44	10	15.1
51	10	8.4	70	8	12.1
16	9	7.6	43	5	7.6
52	9	7.6	40	4	6
39	8	6.7	6	1	1.5
53	8	6.7	11	1	1.5
18	7	5.9			
58	7	5.9			
59	7	5.9			
73	7	5.9			
56	5	4.2			
69	4	3.4			
35	3	2.5			
82	3	2.5			
33	2	1.7			

Figura 11. Frecuencia de genotipos detectados



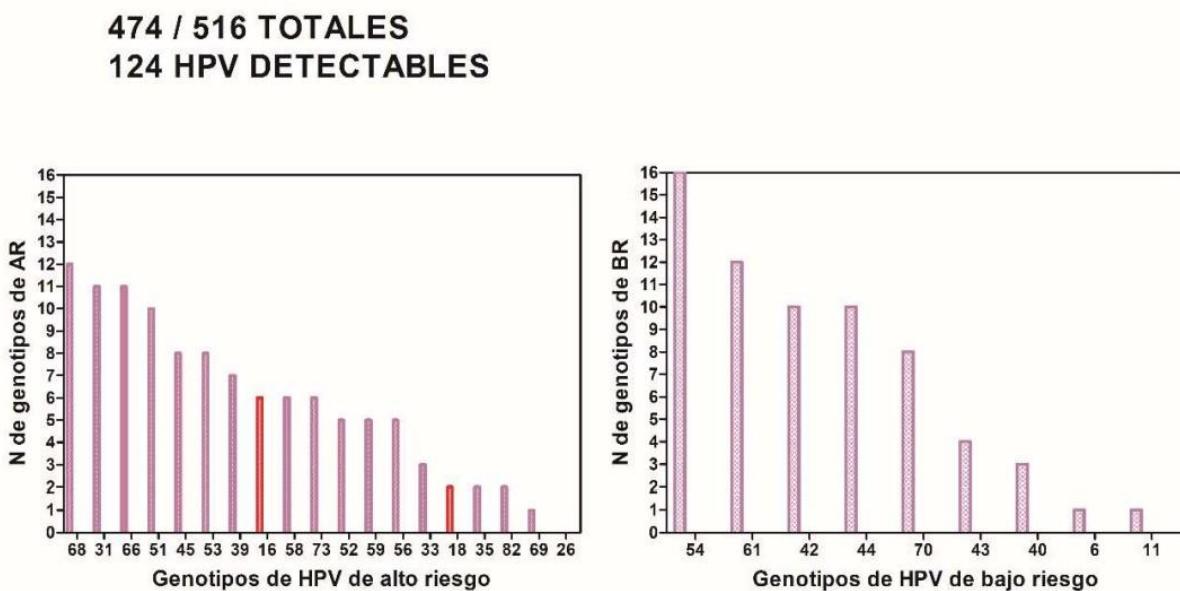
Se analizaron los resultados de la **citología**:

De las 490/516 (94.96%) pacientes con **citología negativa**: 4 pacientes con test VPH-ar positivo, presentaron histología HSIL y 12 LSIL, siendo excluidas para este análisis de distribución de tipos de VPH, considerando 474/516 (91.86%) de las pacientes con Papanicolaou negativo, sin lesión histológica. De estas pacientes, 124/474 (26.16%) presentaron una infección por VPH y no se detectó VPH-ar en 350/474 (73.83%) En la Tabla 5-Figura 12 se muestra la distribución de VPH-ar y VPH-br en pacientes con citología negativa, sin lesión histológica

Tabla 5: Distribución de tipos de VPH en pacientes con citología negativa, sin lesión histológica

Citología normal					
Genotipo Alto Riesgo n=88			Genotipo Bajo Riesgo n=60		
	n	%		n	%
68	12	13.63	54	16	26.66
31	11	12.5	61	12	20
66	11	12.5	42	10	16.66
51	10	11.36	44	10	16.66
45	8	9.09	70	8	13.33
53	8	9.09	43	4	6.66
39	7	7.95	40	3	5
16	6	6.81	6	1	1.66
58	6	6.81	11	1	1.66
73	6	6.81			
52	5	5.68			
59	5	5.68			
56	5	5.68			
33	3	3.40			
18	2	2.27			
35	2	2.27			
82	2	2.27			
69	1	1.13			

Figura 12. Distribución de tipos de VPH en pacientes con citología negativa, sin lesión histológica

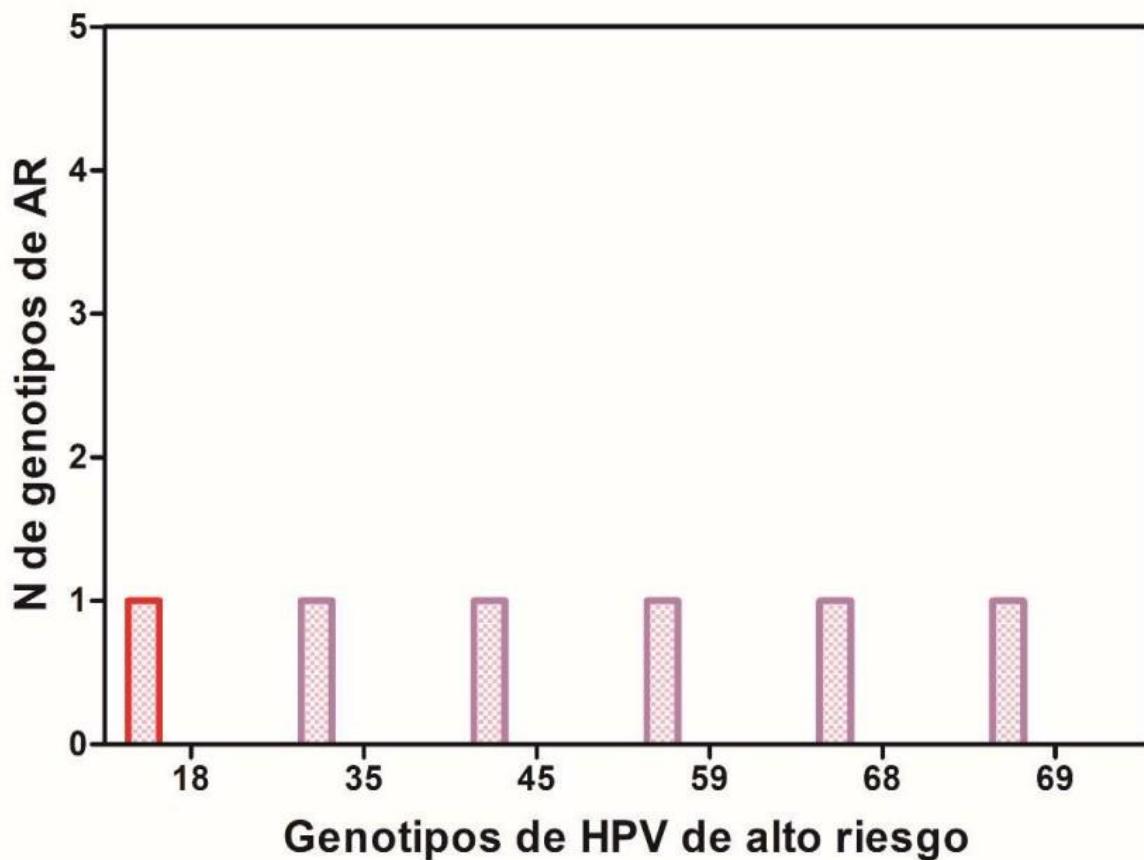


Con respecto a la **citología ASCUS+**: 26/516 (5.03%) pacientes presentaron citología ASCUS+. Entre ellas la prueba de VPH-ar fue positiva en 61.54% (16/26) y negativa en 10/26 (38.46%). El 57.69% (15/26) de estas pacientes, no presentaron lesiones histológicas. En 9 pacientes no se detectó infección por VPH La distribución de los genotipos la podemos observar en la Tabla 6 - Figura 13.

Tabla 6: Distribución de VPH-ar y VPH-br en pacientes con citología ASCUS+ sin patología

Citología ASCUS+ sin patología (15/516)					
Genotipo Alto Riesgo n=6		Genotipo Bajo Riesgo n=1			
	n	%		n	%
18	1	0.16	61	1	0.16
35	1	0.16			
45	1	0.16			
59	1	0.16			
68	1	0.16			
69	1	0.16			

Figura 13. Distribución de VPH -ar en pacientes con citología ASCUS+ sin patología



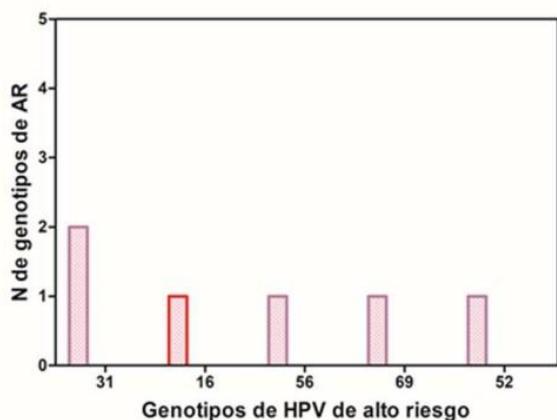
En 42.30% (11/26) de las pacientes con citología ASCUS+, se diagnosticó lesión intraepitelial, 4/26 (15.38%) HSIL y 7/26 (26.92%) LSIL. No se ha detectado infección por VPH en 1 paciente. La distribución de los genotipos se puede observar en la Tabla 7- Figura 14

Tabla 7: Prevalencia de genotipos de VPH-AR y BR en pacientes con citología ASC US+

Citología ASC US+ con patología (n=11)					
Genotipo Alto Riesgo			Genotipo Bajo Riesgo		
	n	%		N	%
31	2	18.18	43	1	9.09
18	1	9.09			
45	1	9.09			
52	2	18.18			
16	1	9.09			
69	2	18.18			
56	1	9.09			
66	1	9.09			

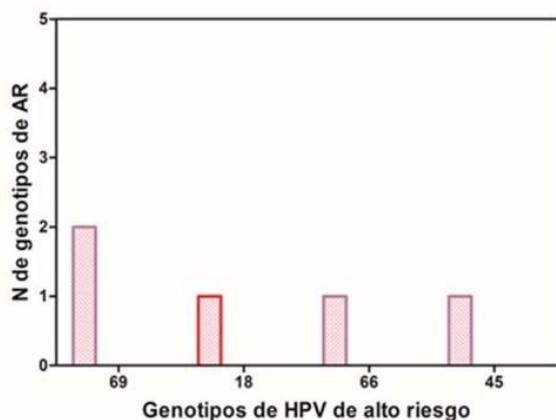
Figura 14. Distribución de genotipos de AR en pacientes con citología ASC US+ con lesión

4 PACIENTES CON HSIL



7 PACIENTES LSIL

5 pacientes genotipos AR / 1 paciente con genotipo de BR / 1 paciente ND



Citología ASC-H: ha sido informada en 10/26 pacientes (38.46%):

- 2/10 (20%) con Bx Cx HSIL, con test VPH positivo para VPH 69 y 52,
- 2/10 (20%) Bx Cx LSIL con 1/10 test VPH-AR 52 y 1/10 VPH-BR 42,
- 4/10 (40%) VPH-AR positivo (VPH 68, 45, 35, 18) sin lesión histológica
- 2/10 (20%) VPH negativo sin lesión histológica.

Se analizaron los resultados de la **histología**: Diagnóstico histológico de **lesión intraepitelial (SIL)**

Se diagnosticó lesión intraepitelial (SIL) en 27/516 (5.23%) de las pacientes, 8/516 (1,55 %) lesión de alto grado (HSIL) y 19/516 (3,68 %) lesión de lesión de bajo grado (LSIL).

En 8/8 (100%) pacientes con HSIL se detectó VPH-ar.

- 75% (6/8) se detectó un único tipo de VPH-AR: VPH 31 (50% 3/6), VPH 16 (16.7% 1/6), VPH 52 (16.7% 1/6) VPH 69, (16.7% 1/6).
- 25% (2/8) más de un tipo de VPH-AR, 50% (1/2) confección VPH-AR 16/ 31/ 56 y 50% (1/2) confección con VPH-AR 52 /59 (Tabla 8)

El test de VPH tiene una Sensibilidad de 100% y una Especificidad de 76,4%, VPP: 6,7% y VPN: 100%.

Tabla 8: Prevalencia de VPH-AR y BR en pacientes con diagnóstico histológico de HSIL

Bx Cx: HSIL (8/516)					
Genotipo Alto Riesgo		Genotipo Bajo Riesgo			
	n	%		n	%
31	4	50	42	1	12.5
16	2	25			
52	2	25			
56	1	12.5			
59	1	12.5			
69	1	12.5			

Coinfección HPV 31/HPV 42

El Papanicolaou fue negativo en 50% (4/8) de las pacientes con diagnóstico histológico de HSIL (Sensibilidad: 50% - Especificidad: 99.2%)

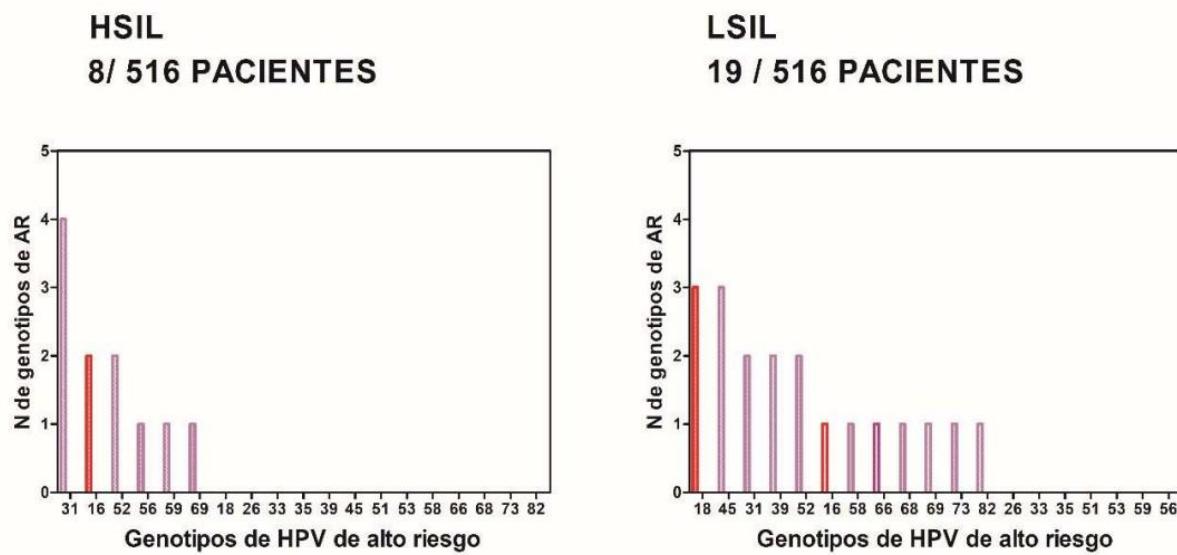
La edad promedio de las pacientes con HSIL: 39 años (mediana 41.5 años). De las 19 pacientes con diagnóstico de LSIL, en 17/19 (89.47%) se detectó VPH- ar, en 1/19 (5.26%) VPH-br y en 1/19 (5.26%) presento una prueba de VPH negativa (Tabla 9- Figura 15)

Tabla 9: Prevalencia de VPH-ar y VPH-br en pacientes con diagnóstico histológico de LSIL

Bx Cx: LSIL (19/516)					
Genotipo Alto Riesgo		Genotipo Bajo Riesgo			
	n	%		n	%
18	3	15.78	42	2	10.52
45	3	15.78	54	2	10.52
31	2	10.52	40	1	5.26
39	2	10.52	43	1	5.26
52	2	10.52			
16	1	5.26			
58	1	5.26			
66	1	5.26			
68	1	5.26			
69	1	5.26			
73	1	5.26			
82	1	5.26			

El Papanicolaou fue negativo en 63.15% (12/19) de las pacientes con diagnóstico histológico de LSIL. La edad promedio de las pacientes con LSIL: 36 años (mediana 36 años)

Figura 15. Distribución de genotipos de VPH-ar detectados en pacientes con lesión histológica



VI. DISCUSIÓN

El PNPCCU del Ministerio de Salud de la Nación incorporó a la prueba de VPH como herramienta de tamizaje primario en la prevención del CCU, con toma conjunta de Papanicolaou que se lee solo en las pacientes con test de VPH positivo (es decir, la citología es utilizada como método de triage) para las mujeres entre 30 y 64 años. Luego de su implementación como prueba piloto en la provincia de Jujuy, a partir del año 2011, quedó demostrado que esta nueva estrategia duplicó la capacidad de detección de lesiones precancerosas y cáncer cervicouterino.

El Test Allplex™ HPV28 Detection, utilizado en este estudio amplifica solo blancos específicos sin reactividad cruzada y la detección es automatizada mediante un método de real-time PCR. Solo detecta específicamente verdaderos VPH y los genotipifica con precisión e individualmente; permitiendo la amplificación y detección simultánea de ácidos nucleicos diana de 19 tipos de VPH de alto riesgo (16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 69, 73, 82) y 9 tipos de VPH de bajo riesgo (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70), así como el control interno (CI); a diferencia de los 13 tipos que detecta la CH II o los 14 tipos que detectan Cobas® y Abbott® disponibles en Argentina en la actualidad. Este tipo de test brinda una genotipificación completa permitiendo realizar un seguimiento de persistencia viral en las pacientes con pruebas de VPH positivas, un paso fundamental para la toma de decisiones. Está aprobada a partir de los 25 años, debido a que la detección individualizada de los genotipos de mayor riesgo y la posibilidad de seguimiento por tipo individualizado de VPH ayuda a la prevención del CCU en mujeres entre los 25 y 30 años, al detectar infecciones clínicamente significativas. Además, la distinción concurrente de los 19 genotipos VPH-ar sería importante para evaluar el impacto de la vacunación en la circulación de genotipos virales¹²⁵.

En estudios comparativos con COBAS®, la prueba Anyplex II™ HPV28 Detection demostró una mayor sensibilidad para la detección de genotipos oncogénicos¹²⁶. Anyplex II™ HPV28

Detection y Allplex™ HPV28 Detection comparten el mismo panel de detección de genotipos de VPH y presentan rendimientos clínicos comparables. Sin embargo, Allplex™ HPV28 Detection incorpora una tecnología más reciente que permite mayor automatización y eficiencia operativa. Dado que Allplex™ HPV28 Detection, emplea el mismo panel genotípico y mantiene una sensibilidad clínica equivalente, es esperable que su rendimiento diagnóstico sea comparable, con el beneficio adicional de una plataforma automatizada y más amigable para programas de tamizaje de alto volumen.

En base a los resultados de este estudio de tipo cohorte transversal en mujeres entre 25 y 65 años que participaron en la campaña de prevención secundaria del cáncer de cuello uterino, se encontró Papanicolaou ASCUS+ en el 5.03% (26/516) de las pacientes. La prueba de VPH resultó positiva para virus oncogénicos en 23% (119/516) de las muestras, de las cuales el 13,4% (16/119) fue positivo para VPH 31, seguidos por VPH 68 en 11,7% (14/119); VPH 45 y 66 en 10% (12/119). Los genotipos 51, 16, 52, 39 y 53 presentaron valores menores al 10%. Los genotipos 18, 58, 59 y 73 menores al 6%, y 56, 69, 35, 82 y 33 menores al 5%.

Es interesante nuestro hallazgo. Acorde a la bibliografía internacional, la mayor prevalencia de tipos de VPH de alto riesgo oncogénico se da en el grupo entre 25-34 años (31.7%), disminuyendo en los siguientes grupos etarios. A su vez, en coincidencia también con las publicaciones internacionales, en las cuales se observa un aumento de los casos en el grupo de 50-54 años, en nuestra población la prevalencia de VPH-ar en mujeres mayores de 55 años fue de 18.4%. Las posibles causas de esta curva bimodal de prevalencia de infección por VPH-ar pueden ser: adquisición de nuevas infecciones como consecuencia de cambios en el comportamiento sexual, reactivación de infecciones latentes asociada a la inmunosenescencia y persistencia viral¹²⁷

En 8/8 de las pacientes con CIN2 p16+ y CIN3 la prueba de VPH-AR fue positiva, demostrando una sensibilidad del 100% en la detección de lesiones intraepiteliales de alto grado¹²⁸

En este trabajo la mayor prevalencia de HSIL se encontró en los grupos de 32-45 años (promedio 39 años) con una prevalencia de 1.55% (8/516); ninguna paciente en esta casuística presentó cáncer cervical.

En el 73.83% (350/474) de las pacientes con Papanicolaou negativo, la prueba de VPH fue negativa (Papanicolaou negativo + test de VPH negativo), mientras que en el 26.16% (124/474) se detectó una infección por VPH.

El 23% de las muestras (119/516) presentaron test de VPH-ar positivo, siendo los 5 tipos más frecuentes VPH 31 (13.4%), VPH 68 (11.7%), VPH 45 y 66 (10%), 51 (8.4%). VPH 16 (7.6%), 18 (5.9%) 16/18 en el 13.44%.

Es importante destacar la alta frecuencia en la cual hemos hallado el genotipo 31, en coincidencia con publicaciones internacionales¹²⁹ En Argentina el Instituto Malbran demostró un descenso en los genotipos 16 y 18 mayor al 90% y los genotipos 16, 18, 31, 33 y 45 en conjunto del 89.3%¹³⁰

En las pacientes con citología ASCUS+, el test de VPH fue positivo en el 61.54% (16/26) de las pacientes.

En las pacientes con citología ASC-H+ el test de VPH-ar fue positivo en 7/10 (70%). En 28.6% (2/7) pacientes con VPH-ar la biopsia colposcópica informó HSIL, en 14.3% (1/7) resultado histológico LSIL, y 57.1% (4/7) con biopsia negativa.

Por otra parte, el resultado del Papanicolaou fue negativo en el 100% de pacientes con diagnóstico histológico de HSIL/ CIN2-p16+ (2/2) y 33.33% de pacientes con HSIL/CIN 3 (2/6). Sin embargo, el test de VPH fue positivo en el 100% de las pacientes: VPH 31 en 50 % (4/8), VPH 16 y 52 en 25% cada uno (2/8 para HPV 16 y 2/8 para HPV 52) de los casos.

El aumento de la prevalencia de VPH 31 en las pacientes con HSIL coincide con publicaciones internacionales donde ocupa el segundo lugar en frecuencia luego del VPH 16 (VPH 16, 50%; VPH 31, 18.92%; VPH 18, 35 y 45, 5.41%; VPH 51, 12.16%; VPH 66, 10.81%; VPH 56 y 68, 9.46%; VPH 39, 52 y 59, 6.76% (Bruni L, et al. IARC 2023)¹³¹

El valor de la colposcopia como una técnica de tamizaje ha sido motivo de controversias. Esto se debe a que la interpretación de las imágenes colposcópicas sugestivas de lesiones precancerosas, son también operador dependiente. La sensibilidad de la colposcopia para CIN3 publicada por el grupo ALTS fue de 53.6%, esta baja sensibilidad puede deberse en parte a que las actuales herramientas de tamizaje basadas en pruebas de VPH detectan lesiones nuevas o iniciales, donde la colposcopia debe identificar lesiones preinvasoras con cambios mínimos, en el límite de la detección¹³².

Por otro lado, Wentzensen y col. publicaron un trabajo donde se observó un incremento en la detección de lesiones precancerosas desde un 60.6% cuando se realiza una biopsia hasta 100% cuando se realizaron 4 biopsias, por lo que la sensibilidad de la colposcopia puede mejorar significativamente tomando de 2 o 4 biopsias en lugar de una biopsia frente a colposcopias con imágenes anormales o sospechosas¹³³. En nuestro trabajo a todas las pacientes con lesión colposcópica se les han realizado entre 2 a 4 biopsias.

Cabe remarcar que el 100% (8/8) de las pacientes con diagnóstico histológico de lesiones cervicales de alto grado presentaron test de VPH positivo: VPH 31, 16, 52, 56, 59, 69.

Esta modalidad de tamizaje es tan sensible que la Sociedad Americana de Cáncer (ACS)¹³⁴ ha cambiado la estrategia de prevención, publicando las nuevas guías de tamizaje 2020. Afirman que en comparación con la estrategia anterior de tamizaje basada en citología sola a partir de los 21 años y cotest a partir de los 30 años, la nueva estrategia basada en iniciar el tamizaje a los 25 años con test de VPH; demostró un aumento del 13% en la prevención del cáncer de cuello uterino y del 7% en muertes por cáncer evitadas, con años de vida similares ganados (64.193 vs 64.194, respectivamente) y con solo un 9% más de colposcopias, pero un 45% menos de pruebas (VPH o citología) necesarias.

En Latinoamérica el protocolo ESTAMPA (Estudio multicéntrico de tamizaje y triage de cáncer de cuello uterino con pruebas del Virus del Papiloma Humano), del cual formamos parte como centro investigador. ESTAMPA evalúa el desempeño de diferentes técnicas de tamizaje y triage para detectar precáncer e informar cómo implementar programas de tamizaje basados en test de VPH en países de ingresos bajos y medios¹³⁵ en el cual se demostró que el tamizaje basado en test de VPH tiene resultados prometedores para disminuir la incidencia de CCU en la región.

En las pacientes con test de VPH negativo consideramos extender los intervalos de tamizaje; el estudio FOCAL¹³⁶ recientemente publicado demostró que el tamizaje con test de VPH con un intervalo de 4 años es tan seguro como la citología en base líquida con un intervalo de 2 años.

Citamos un estudio poblacional recientemente realizado en Suecia¹³⁷ donde las mujeres con VPH positivo y citología negativa tuvieron un riesgo de cáncer cervical invasivo de 79,2 por 100.000 personas-año, y las mujeres con VPH 16 o VPH 18 positivo y citología negativa

tuvieron un riesgo de 318,2 por 100.000 personas-año. En este mismo estudio se observó que las mujeres que participaron en un cribado basado en el VPH tuvieron un riesgo 28% menor de cáncer cervical invasivo en comparación con las mujeres que participaron en una citología (HR: 0,72; IC del 95%: 0,54-0,95).

Coincidimos claramente en la necesidad de cambios de paradigmas en el tamizaje del cáncer cervical, virando a un tamizaje virológico.

VII. CONCLUSIONES

El cambio de paradigma en la prevención del CCU es una realidad; desde hace varios años se están implementando en el mundo programas de tamizaje basados en detección de ADN-VPH, dado que los programas de tamizaje basados en citología se han encontrado con limitaciones para alcanzar el impacto deseado en la reducción de la incidencia y mortalidad por CCU, especialmente en los países de ingresos medios y bajos.

Los programas de prevención basados en pruebas de detección de VPH, representan una gran oportunidad para mejorar el desempeño del tamizaje. Además, permiten la modalidad de autotoma, lo que implica un gran potencial para aumentar la cobertura, en particular entre mujeres que habitualmente no concurren a los servicios de salud.

Existe evidencia sólida para recomendar la utilización de la prueba de VPH en el tamizaje del CCU a partir de los 25-30 años (según el test utilizado); basado en décadas de estudios que comparan su eficacia con la citología.

Esto ha sido posible gracias a un mejor entendimiento del riesgo que produce la infección persistente por los tipos de VPH de alto riesgo.

De acuerdo con nuestros resultados, concluimos que debe considerarse la transición del tamizaje de CCU basado en citología hacia uno basado en pruebas de VPH.

La utilización de un equipo de detección molecular individual de 28 tipos de VPH reveló la presencia de al menos un genotipo de VPH-AR en más de una de cada cinco mujeres (23%); así como numerosas infecciones mixtas (con más de un tipo de VPH). En nuestro estudio, el VPH-AR más frecuente fue el 31 (13,4%) observándose una baja circulación de 16 y 18, probablemente como resultado de la vacunación. Por lo tanto, la genotipificación completa permitiría determinar los tipos VPH prevalentes en nuestra población en la era de la vacunación.

Con la incorporación de la genotipificación completa al tamizaje, contamos con información detallada sobre genotipos individuales, lo cual podría ser considerado en futuros algoritmos para el manejo de mujeres con resultados positivos para VPH de alto riesgo y negativos en la prueba de Papanicolaou, especialmente en poblaciones con alta cobertura de vacunación y considerando el reemplazo de tipo de VPH.

Creemos que la genotipificación completa de los tipos de VPH de alto riesgo representa el futuro del tamizaje, ya que permitirá categorizar con mayor precisión el riesgo que implica la persistencia asociado a cada tipo de VPH. Esto abrirá la posibilidad de desarrollar algoritmos de manejo más personalizados y eficientes, especialmente en escenarios con alta cobertura de vacunación y con reemplazo de tipos virales.

Referencias

1. <https://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/cervical-cancer/en/>
2. Human Papillomavirus and Related Diseases Reports Argentina junio 2023 <https://hpvcentre.net/statistics/reports/ARG.pdf> consultado el 20/07/2025
3. Wang SS, Sherman ME, Hildesheim A, Lacey JV Jr, Devesa S. Cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma incidence trends among white women and black women in the United States for 1976-2000. 2004; 100 (5): 1035-44
4. Bray F, Carstensen B, Møller H, Zappa M, Zakelj MP, Lawrence G, Hakama M, Weiderpass E. Incidence trends of adenocarcinoma of the cervix in 13 European countries. *Cancer Epidemiol Biomarkers* 2005; 14 (9): 2191-9.
5. Liu S, Semenciw R, Mao Y. Cervical cancer: the increasing incidence of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma in younger women. 2001; 164 (8): 1151-2.
6. Liu S, Semenciw R, Probert A, Mao Y. Cervical cancer in Canada: changing patterns in incidence and *Int J Gynecol Cancer*. 2001; 11 (1): 24-31
7. Stoler MH¹, Schiffman M; Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance-Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS) Group. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. 2001; 285 (11): 1500-5.
8. Stoler MH, Wright TC, Sharma A, Apple R, Gutekunst K, Wright TL. High-Risk Human Papillomavirus Testing in Women With ASC-US Cytology Results From the ATHENA HPV Study. *Am J Clin Pathol*. 2011; 135(3):468–75.
9. Wright TC Jr., Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ. 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. 2002; 287(16):2120–9.
10. Edgerton N, Cohen C, Siddiqui Evaluation of CINtec PLUS1 testing as an adjunctive test in ASCUS diagnosed SurePath1 preparations. *Diagn Cytopathol*. 2013; 41(1):35–40
11. Lapierre SG, Sauthier P, Mayrand M-H, Dufresne S, Petignat P, Provencher D, et al. Human papillomavirus (HPV) DNA triage of women with atypical squamous cells of undetermined significance with cobas 4800 HPV and Hybrid Capture 2 tests for detection of high-grade lesions of the uterine cervix. *J Clin Microbiol*. 2012; 50(4):1240–4.
12. Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S, Szarewski A, Birembaut P, Kulasingam S, Sasieni P, Iftner Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer*. 2009; 119 (5): 1095-101.
13. Rijkaart DC¹, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Bulkmans NW, Heideman DA, Kenter GG, Cuzick J, Snijders PJ, Meijer Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13 (1): 78-88.

14. Ronco G1, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, Ghiringhello B, Girlando S, Gillio-Tos A, De Marco L, Naldoni C, Pierotti P, Rizzolo R, Schincaglia P, Zorzi M, Zappa M, Segnan N, Cuzick J; New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) Working Group. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled Lancet Oncol. 2010; 11 (3): 249-57
15. Castle PE, Stoler MH, Wright TC Jr, Sharma A, Wright TL, Behrens CM. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study. Lancet Oncol. 2011; 12 (9): 880-90)
16. Castle PE, Wheeler CM, Solomon D, Schiffman M, Peyton CL; ALTS Group. Interlaboratory reliability of Hybrid Capture 2. Am J Clin Pathol. 2004; 122 (2): 238-45.
17. Carozzi FM1, Del Mistro A, Confortini M, Sani C, Puliti D, Trevisan R, De Marco L, Tos AG, Girlando S, Palma PD, Pellegrini A, Schiboni ML, Crucitti P, Pierotti P, Vignato A, Ronco Reproducibility of HPV DNA Testing by Hybrid Capture 2 in a Screening Setting. Am J Clin Pathol. 2005; 124 (5): 716-21
18. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, Kitchener H, Segnan N, Gilham C, Giorgi-Rossi P, Berkhof J, Peto J, Meijer CJ; International HPV screening working group. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. 2014; 383 (9916): 524-32.
19. Sankaranarayanan R1, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, Budukh AM, Hingmire S, Malvi SG, Thorat R, Kothari A, Chinoy R, Kelkar R, Kane S, Desai S, Keskar VR, Rajeshwarkar R, Panse N, Dinshaw HPV screening for cervical cancer in rural India. N Engl J Med. 2009; 360 (14): 1385-94
20. Melnikow J, Henderson JT, Burda BU, et al. Screening for Cervical Cancer With High-Risk Human Papillomavirus Testing: A Systematic Evidence Review for the US Preventive Services Task Force: Evidence Synthesis No. 158. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2018. AHRQ publication 15-05224-EF-1
21. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, et al; New Technologies for Cervical Cancer Screening Working Human papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment for a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2006;7(7):547-555.
22. Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P, et al; New Technologies for Cervical CancerWorking Group. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial. J Natl Cancer Inst. 2006;98(11):765-774
23. Ogilvie GS, Krajden M, van Niekerk D, et al. HPV for cervical cancer screening (HPV FOCAL): Complete round 1 results of a randomized trial comparing HPV-based primary screening to liquid-based cytology for cervical cancer. Int J Cancer. 2017;140(2):440-448

24. Leinonen MK, Nieminen P, Lönnberg S, et al. Detection rates of precancerous and cancerous cervical lesions within one screening round of primary human papillomavirus DNA testing: prospective randomised trial in Finland. *BMJ*. 2012; 345:e7789
25. Canfell K, Caruana M, Gebski V, et al. Cervical screening with primary HPV testing or cytology in a population of women in which those aged 33 years or younger had previously been offered HPV vaccination: results of the Compass pilot randomised trial. *PLoS Med*. 2017;14(9):e1002388.
26. Mitra A, MacIntyre DA, Marchesi JR, Lee YS, Bennett PR, Kyrgiou The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next? *Microbiome*. 2016 Nov 1;4(1):58. doi: 10.1186/s40168-016-0203-0. PMID: 27802830; PMCID: PMC5088670
27. <https://paho.org/es/fin-cancer-cervicouterino>
28. zur Hausen H. Human genital cancer; synergism between two virus infections and/or synergism between a virus infection and initiating events? *Lancet* 1982; **2** (8312):1370–1372
29. zur Hausen H. Papillomavirus infections – a major cause of human *Biochim. Biophys. Acta* 1996; **1288** (2): F55–F78
30. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; **189**: 12-19
31. Cuzick J., Berverley E., Ho I., Terry G., Sapper H., Mielzynska I., Lorincz A., Chan W., Krausz T., Soutter P HPV testing in primary screening of older women. *Br J Ca* 1999; **81** (3):554-448
32. zur Hausen Papillomaviruses in human cancers. Proc.Assoc. *Am. Physicians* 1999; **111**: 581 – 587
33. Doorbar J., Quint W., Banks L., Bravo I., Stoler M., Broker T., Stanley M. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine* 2012; **30** (Suppl 5): F55-70
34. Ho GY, Bierman R., Beardsley L., Chee J., Chang J., Burk R. Natural History of Cervicovaginal Papillomavirus Infection in Young Women *N Engl J Med* 1998; **338**: 423-428
35. Schiffman M, Castle PE Human Papillomavirus Epidemiology and Public Health *Arch Pathol Lab Med* 2003; **127**: 930-934
36. Bosch FX, Lorincz ,Muñoz M., Meijer C., Shah k. The causal relation between Human Papillomavirus and Cervical Cancer *J Clin Pathol* 2002; **55**: 244-265
37. Clavel C, Masure M, Bory JP, Putaud I, Mangeonjean C, Lorenzato M, Gabriel R, Quereux C., Birembaut Hybrid capture II-*based human papillomavirus detection, a sensitive test to detect in routine high-grade cervical lesions: a preliminary study on 1518 women. *Br J Cancer* 1999; **80** (9): 1306-1310
38. Cuzick Human Papillomavirus testing for primary cervical cancer screening *JAMA* 2000; **283** (1):108-109
39. Sotlar K, Stubner A, Diemer D., Menton S., Menton M., Dietz K., Wallwiener D., Kandolf R., Bültmann B. Detection of high-risk human papillomavirus E6 and E7 oncogene

- transcripts in cervical scrapes by nested RT-polymerase chain reaction. *J Med Virol* 2004; **74**(1): 107-116
40. Lie AK, Risberg B, Borgea , Sandstadbc B., Delabiea J., Rimalad R., Onsrude M., Thoresenf S. DNA-versus RNA- based methods for human papillomavirus detection in cervical neoplasia. *Gynecol. Oncol* 2005; **97**(3): 908-915
 41. Castle PE, DockterJ, Giachetti C, Garcia F, McCormick M, Mitchell A, Holladay E., Kolk D. A cross-sectional study of a prototype carcinogenic human papillomavirus E6/E7 messenger RNA assay for detection of cervical precancer and cancer *Cancer Res* 2007; **13**(9), 2599-2605
 42. GLOBOCAN 2025 <https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/maps-heatmap?mode=population&sexes=2&cancers=23> Consultado el 12/6/2025
 43. Detailed Guide: What are the key statistics about cervical cancer? American Cancer Society website. <https://cancer.org/cancer/cervical-cancer.html>. consultado el 29/5/25
 44. Cervical Cancer UK Mortality Cancer Research UK website.<https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cervical-cancer> consultado el 29/5/25
 45. Ministerio de Salud de la Nación. Instituto Nacional del Cáncer <https://argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/estadisticas/mortalidad-ccu#:~:text=En%20relaci%C3%B3n%20con%20el%20c%C3%A1ncer,%2C3%20cada%20100.000%20mujeres>). Consultado el 30/06/2025
 46. Prevención del Cáncer Cérvico-uterino <https://argentina.gob.ar/sites/default/files/bancos/2021-07/2021-07-07-tomadores-vph.pdf> Consultado el 15/07/2025
 47. Arrossi, S., Thouyaret L., Herrero R., Campanera A., Magdaleno A., Cuberli M., Barletta P., Laudi R., Orellana L. The EMA Study Team Effect of self-collection of HPV DNA offered by community health workers at home visits on uptake of screening for cervical cancer (the EMA study): a population-based cluster-randomised trial. *The Lancet Global Health*, Volume 3, Issue 2, e85 - e94
 48. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, Xi L, Cherne S, O'Reilly S, Kiviat N., Koutsky L. Early natural history of incident, type-specific human papillomavirus infections in newly sexually active young *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; **20** (4): 699–707.
 49. Woodman , Collins S., Young L. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues *Nature Reviews Cancer* 2007; **7**: 11-22.
 50. Alazawi W, Pett M., Arch B., Scott L., Freeman T., Stanley M., Coleman N. Changes in cervical keratinocyte gene expression associated with integration of human papillomavirus 16. *Cancer Res* 2002; **62**: 6959-6965
 51. Castellsague X, Munoz Chapter 3: Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis- role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 20–28.
 52. Plummer M, Herrero R, y col. Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multi-centric case-control *Cancer Causes Control* 2003; **14**:805–14

53. Moreno V, Bosch X., Muñoz N., Meijer C., Shah K., Walboomers J., Herrero R., Franceschi S. for the International Agency for Research on Cancer (IARC) Multicentric Cervical Cancer Study Group. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; **359**:1085–92
54. Muñoz N, Franceschi S., Bosetti C., Moreno V., Herrero R., Smith J., Shah K., Meijer C., Bosch X., for the International Agency for Research on Cancer (IARC) Multicentric Cervical Cancer Study Group Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: The IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; **359**:1093–101.
55. Vermund , Kelley K. Impact of HIV on human papilloma virus-mediated cervical disease progression *AIDS* 2018, **32**:1715–1717
56. Reinholt K., Thomsen L., Dehlendorff C., Larsen H., Sørensen S., Hædersdal M., Kjær S. Human papillomavirus (HPV)-related anogenital premalignancies and cancer in renal transplant recipients: a Danish nationwide, registry- based cohort study. *Int J Ca* 2020; **146** (9): 2413-2422
57. Jacobs M, Walboomers J., Snijders P., Voorhorst F., Verjeijen R., Fransen-Daalmeijer N., Meijer C. Distribution of 37 mucosotropic HPV types in women cytologically normal cervical smears: the age-related patterns for high-risk and low-risk types. *Int J Cancer* 2000; **87**: 221-227
58. Rozendaal L, Walboomers J., van der Linden J., Voorhorst F., Kenemans P., Helmerhorst T., van Ballegooijen M., Meijer PCR-based high-risk HPV test in cervical cancer screening gives objective risk assessment of women with cytomorphologically normal cervical smears *Int J Cancer* 1996; **68** (6): 766-9
59. Nobbenhuis M, Walboomers , Helmerhorst T., Rozendaal L., Remmink A., Risse E., van der Linden H., Voorhorst F., Kenemans P., Meijer C. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical cancer screening: a prospective study. *Lancet* 1999; **354**: 20-25
60. Nielsen C., Lang Principles of screening. *Med Clin North Am*. 1999; **83**(6): 1323-1337.
61. Garland S., Hernandez-Avila M., Wheeler C., Perez G., Harper D., Leodolter S., Tang G., Ferris D., Steben M., Bryan J., Taddeo F., Railkar R., et al., for the Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease (FUTURE) I Investigators Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent Anogenital Diseases *N Engl J Med* 2007; **356** (19): 1928 – 1943
62. Villa , Perez G et al for the Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent High-Grade Cervical Lesions *N Engl J Med* 2007; **356** (19): 1915 – 1927
63. Paavonen J., Naud P., Salmerón J., Wheeler C., Chow S., Apter D., Kitchener H., Castellsague X., Teixeira J., Skinner S., Hedrick J., Jaisamrarn U., Limson G., Garland S., Szarewski A., Romanowski B., Aoki F., Schwarz T., Dubin G. Efficacy of human papillomavirus (HPV) -16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types PATRICIA: final analysis of a double-blind, randomized study in young women. *Lancet* 2009; **374** (9686): 301-314

64. Zhou J, Sun XY, Stenzel DJ, Frazer Expression of vaccinia recombinant HPV 16 L1 and L2 ORF proteins in epithelial cells is sufficient for assembly of HPV virion-like particles. *Virology* 1991; **185**: 251–257
65. Kirnbauer R, Booy F, Cheng N, Lowy DR, Schiller JT. Papillomavirus L1 major capsid protein self-assembles into virus-like particles that are highly immunogenic. *Proc Natl Acad Sci* 1992; **89**:12180– 12184
66. Schiller JT, Lowy Papillomavirus-like particles and HPV vaccine development. *Semin Cancer Biol* 1996; **7**:373– 382
67. Harro C., Pang Y, Roden R., Hildesheim A., Wang Z., Reynolds M., Mast C., Robinson R., Murphy B., Karron R., Dillner J., Schiller J., Lowy D. Safety and immunogenicity trial in adult volunteers of a human papillomavirus 16 L1 virus-like particle vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2001; **93**: 284–292.
68. <http://www.msal.gob.ar/index.php/home/organigrama/269-vacuna-vph> accesado el 14/6/25
69. Wilson J, Jungner Principles and practice of screening for disease. World health Organization Public Health Paper 34, WHO, Geneva 1968
70. Cabello Lopez El consejo médico: la prevención primaria y secundaria de la enfermedad, principios del screening. *Medicine* 1998; **7**(104): 4866-4871
71. Arbyn M., Depuydt C., Benoy I., Bogers J., Cuschieri K., Schmitt M., Pawlita M., Geraets D., Heard I., Gheit T., Tommasino M., Poljak M., Bonde J., Quint W..VALGENT: a protocol for clinical validation of human papillomavirus *Journal of Clinical Virology* <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.jcv.2015.09.014>
72. Vilos G The history of the Papanicolaou smear and the Odyssey of George and Andromache Papanicolaou *Obstet Gynecol* 1998; **91**:479-483
73. Cancer, IARC International Agency for Research on Cervix Cancer Screening. s.l. : larc Handbooks of Cancer Prevention, 2005. 10. IARCPress Lyon. <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/20063099485> accesado el 14/6/20
74. Koss L The Papanicolaou Test for Cervical Cancer Detection A Triumph and a Tragedy *JAMA* 1989; **261** (5): 737- 743
75. Nanda K, McCrory , Myers E., Bastian L., Hasselblad V., Hickey J., Matchar D.Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000; **132**:810-819
76. Ronco G., Cuzick J., Pierotti P., Cariaggi M., Dalla Palma P., Naldoni C., Ghiringhelli B., Giorgi-Rossi P., Minucci D., Parisio F., Pojer A., Schiboni M., Sintoni C., Zorzi M., Segnan N., Confortini M. and the New Technologies for Cervical Cancer Screening (NTCC) Working Group Accuracy of liquid based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical cancer screening randomised controlled trial *BMJ* 2007; **335**: 28-34
77. Powell Biographic Sketch: Powell_s Pearls : Hans Peter Hinselmann, MD (1884-1959). *Obstet Gynecol Surv* 2004;**59**:693-695

78. Longhatto- Filho A., Naud P., Derchain , Roteli-Martins C., Tatti S., Hammes L., Sarian L., Eržen M., Branca M., Matos J., Gontijo R., Maeda M., Lima T., Costa S., Syrjänen S., Syrjänen K. Performance characteristics of Pap test, VIA, VILI, HR-HPV testing, cervicography, and coloscopy in diagnosis of significant cervical pathology . LAMS study, *Virchows Archiv* 2012; **460**: 577–585
79. Schneider A, Hoyer H, Lotz B Leistriza S., Kühne-Heid R., Nindl I., Müller B., Haerting J., Dürst M. Screening for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy. *Int J Cancer* 2000; **89**: 529-534.
80. Bornstein J , J Bentley , Bösze P , F Girardi , H Haefner , M Menton , Perrotta M, W Prendiville , Russell P , M Sideri, B Strander, Tatti S , A Torne , Walker P. Nomenclatura de la Federación Internacional de Colposcopia y Patología Cervical: IFCPC 2011 *Obstet Gynecol* 2012; **120** (1) :166-172
81. Rowen Toward a human papillomavirus vaccine. *Dermatol Clinics*. 1998; **16**: 835-838
82. Ferenczy A, Franco Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia. *Lancet Oncol* 2002; **3**:11- 16.
83. Wright , Denny L., Kun L. HPV DNA Testing of self collected vaginal samples compared whith cytologic screening to detect cervical cancer. *JAMA* 2000; **283**(1): 81-86
84. Gök M, Heideman D., van Kemenade F., Berkhof J, Rozendaal L., Spruyt J., Voorhorst F., Beliën J., Babović M., Snijders P.,
85. Meijer C. HPV testing on self collected cervicovaginal lavage specimens as screening method for women who do not attend cervical screening: cohort study. *BMJ* 2010; **340**: c1040
86. Lazcano-Ponce E, Lorincz A., Cruz Valdez A., Salmerón J., Uribe P., Velasco-Mondragón E., Hernandez-Nevarez P., Diaz-Acosta R., Hernández-Avila M. Self-collection of vaginal specimens for human papillomavirus testing in cervical cancer prevention (MARCH): a community-based randomised controlled *Lancet* 2011; **378**: 1868–1873
87. Arbyn M, Verdoort F., Snijders P.,Verhoef V., Suonio E., Dillner L., Minozzi S., Bellisario C., Banzi R., Zhao F., Hillemanns P., Anttila A. Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2014; **15**: 172–183.
88. Munger K, Baldwin , Edwards K., Hayakawa H., Nguyen C., Owens M., Grace M., Huh K. Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis. *J Virol* .2004; **78**, 11451-1160
89. Cuschieri K., Whitley M., Cubie H. Human papillomavirus type specific DNA and RNA persistence-Implications for cervical disease progression and monitoring. *Med. Virol.* 2004, **73**, 65-70
90. Smits H, van Gemen R Schukkink R., Van Der Velden J., Tjong-a-hung S., Jebbink M., Schegget J.Application of the NASBA nucleic acid amplification method for the detection of human papillomavirus type 16 E6-E7 transcripts J Virol Methods 1995; **54**: 75-81
91. Ibeanu Molecular pathogenesis of cervical cancer. *Cancer Biol Ther* 2011;**11**:295–306.

92. Schweizer J, Lu PS, Mahoney C., Berard-Bergery M., Ho , Ramasamy V., Silver J., Bisht A., Labiad Y., Peck R., Lim J., Jeronimo J., Howard R., Gravitt P., Castle P. Feasibility study of a human papillomavirus E6 oncoprotein test for diagnosis of cervical precancer and cancer. *J Clin Microbiol* 2010; **48**: 4646–8.
93. Torres KL, Mariño JM, Pires Rocha DA, Bandeira de Melo M., Farah H., Dos Santos Reis R., Rodriguez Alves V., Gomes E., Martins T., Soares A., Mendes de Olivera ., Levi J. Self-Sampling coupled to the detection of HPV 16 and 18 E6 protein: a promising option for detection of cervical malignancies in remote areas. *PLoS One* 2018; **13**:e0201262.
94. Yu L, Jiang M, Qu P, Wu , Sun P., Xi M., Qin X., Liu X., Liao G., Lei X., Sun L., Zhang Y., Li Z., Chen W., Qiao YL Clinical evaluation of human papillomavirus 16/18 oncoprotein test for cervical cancer screening and HPV positive women triage. *Int J Cancer* 2018; **143**:813–22
95. Ferrera A, Valladares W, Cabrera Y, Hernandez M., Darragh T., Baena A., Almonte , Herrero R. Performance of an HPV 16/18 E6 oncoprotein test for detection of cervical precancer and cancer. *Int J Cancer* 2019; **145**: 2042–50.
96. Tsoumpou I, Arbyn M, Kyrgiou M, Wntzenen N., Koliopoulos G., Martin-Hirsh P., Mitsi V., Paraskevaidis E. p16 (INK4a) immunostaining in cytological and histological specimens from the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2009; **35**:210–20.
97. Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P., Del Mistro A., Gillio-Tos A., De Marco L., GiorgiRossi P., Pontenani G., Rosso S., Sani C., Sintoni C., Segnan N., Zorzi M., Cuzick J., Rizzolo R., Ronco R., the New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) Use of p16-INK4A overexpression to increase the specificity of human papillomavirus testing: a nested substudy of the NTCC randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2008; **9**:937–45.
98. Denis H, Ndlovu MN, Fuks Regulation of mammalian DNA methyltransferases: a route to new mechanisms. *EMBO Rep.* 2011; **12**: 647–656.
99. Naumann RW, Wendel Naumann The role of the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) pathway in the development and treatment of uterine cancer. *Gynecol Oncol*. 2011; 411–420.
100. Balaguer F., Moreira L. Hospital Clínic. Barcelona. España. *Epigenómica*. 2010; 9 (4). <http://aeeh.es/wp-content/uploads/2012/04/v9n4a619pdf001.pdf> accesado el 10/7/25
101. Meijer C, Berkhof J, Castle P, Hesselink A, Franco E, Ronco G, Arbyn M, Bosch X, Cuzick J, Dillner J, HeidemanD, Snijders P Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older *J. Cancer* 2009; **124**, 516–520
102. Sankaranarayanan , Nene B, Shastri S, Jayant k, Muwonge R, Budukh A, Hingmires S., Malvi S, Thorat R, Kothari A, Chinoy R, Kelkar R, y col HPV Screening for Cervical cáncer in Rural India. *New Engl J Med* 2009; **360** (14): 1385-1394
103. Kjaer S., Høgdall E, Frederiksen K, Munk C, van den Brule A, Svare E, Meijer C, Lorincz A., Iftner T The Absolute Risk of Cervical Abnormalities in High-risk Human

- Papillomavirus–Positive, Cytologically Normal Women Over a 10- Year Period *Cancer Res* 2006; **66**(21): 10630-6
104. Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P, Zappa M, Casadei G, Carozzi F, Dalla Palma P, Del Mistro A, Folicaldi S, Gillio-Tos A, Nardo G, Naldoni C, Schincaglia P, Zorzi M, Confortini M, Cuzick J For the New Technologies for Cervical Cancer Working Human Papillomavirus Testing and Liquid-Based Cytology: Results at Recruitment From the New Technologies for Cervical Cancer Randomized Controlled Trial *JNCI* 2006; **98** (11): 765–774
 105. Cuzick , Clavel C., Petry K., Meijer C., Hoyer H., Ratnam S., Szarewski A., Birembaut P., Kulasingam S., Sasieni P., Iftner T. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening *Int. J. Cancer*: 2006; **119**: 1095–1101
 106. Kahn MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman , Scott D., Rush B., Glass A., Schiffman M. The elevated 10-year risk of cervical pre-cancer and cancer in women with HPV type 16 or 18 and possible utility of type specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst.* 2005; **97**: 1072-1079
 107. Gök M, Heideman DA, van Kemenade FJ, Berkhof J, Rozendaal L, Spruyt JW, et al. HPV testing on self-collected cervicovaginal lavage specimens as screening method for women who do not attend cervical screening: cohort study. *BMJ*. 2010; **340**:c1040.
 108. Lazcano-Ponce E, Lorincz AT, Cruz-Valdez A, Salmerón J, Uribe P, Velasco-Mondragón E, et al. Self-collection of vaginal specimens for human papillomavirus testing in cervical cancer prevention (MARCH): a community-based randomised controlled trial. 2011; **378** (9806): 1868-1873
 109. Arbyn M, Verdoordt F, Snijders PJ, Suonio E, Dillner L, et al. Accuracy of human papillomavirus testing on self- collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2014. **15** (2): 172-183
 110. Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, Ullrich Petry K, Szarewski A, Munk C, de Sanjose S, Nacler P, Lloveras B, Kjaer S, Cuzick J, van Ballegooijen M, Clavel C, Iftner T. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ*. 2008; **337**: a1754
 111. Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: A summary of metaanalyses. *Vaccine* 2006; **24** (Suppl 3):S78–S89.
 112. Castle PE, Wheeler CM, Solomon D, Schiffman M, Peyton CL, ALTS Interlaboratory reliability of Hybrid Capture 2. *Am J Clin Pathol* 2004; **122**: 238–245.
 113. <https://argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/estadisticas/incidencia> consultado el 10/7/25
 114. <https://argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/estadisticas/mortalidad> consultado el 10/7/25
 115. Bergeron C, Giorgi-Rossi P, Cas F, Schiboni ML, Ghiringhelli B, Dalla Palma P, et Informed cytology for triaging HPV-positive women: substudy nested in the NTCC randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst.* 2015; **107**(2): dju423.

116. Arrossi S, Thouyaret L, Herrero R, Campanera A, Magdaleno A, Cuberli M, Barletta P, Laudi R, Orellana L, EMA study team. Effectiveness of HPV self-collection offered by community health workers at home visits to increase screening uptake (EMA study): A cluster randomized trial. *Lancet Glob Health* 2015; **3**: e85-94
117. https://colpoweb.org/archivos/Guia_2022_Manexo_del_tamizaje_anormal_y_de_las_lesiones_histologicas_d_el_cuello_uterino.pdf accesado 22/7/2025
118. Perkins , Guido R., Castle P., Chelmow D., Einstein M., Garcia F., Huh W., Kim J., Moscicki AB., Nayar R., Saraiya M., Sawaya G., Wentzensen N., Schiffman M., for the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines Committee 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors *J Low Genit Tract Dis* 2020; **24**: 102–131
119. EgemenD, Cheung LC, ChenX, Demarco M., Perkins R., Kinney W., Poitras N., Befano B., Locke A., Guido R., Wiser A., Gage J., Katki H., Wentzensen N., Castle , Schiffman M., Lorey T. Risk estimates supporting the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. *J Low Genit Tract Dis* 2020; **24**:132–43.
120. Schiffman M, Kinney WK, Cheung LC, et Relative performance of HPV and cytology components of cotesting in cervical screening. *J Natl Cancer Inst* 2018;110:501–508.
121. Wentzensen N., Massad , Mayeaux Jr E., Khan M., Waxman A., Einstein M, Conageski C, Schiffman M, Gold M, Apgar B, Chelmow D, Choma D, Darragh T, Gage J., Garcia F., Guido R., Jeronimo J., Liu A., Mathews C., MitchellM., Moscicki AB., Novetsky A., Papasozomenos T., Perkins R., Silver M., Smith K., Stier E., Tedeschi C., Werner C., Huh W. Evidence-Based Consensus Recommendations for Colposcopy Practice for Cervical Cancer Prevention in the United States *J Low Genit Tract Dis* 2017; **21**(4):216-222.
122. Nayar, , & Wilbur, D. C. (2015). The Pap test and Bethesda 2014. *Cancer cytopathology*, 123(5), 271– <https://doi.org/10.1002/cncy.21521>
123. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, McCalmont T, Nayar R, Palefsky JM, Stoler MH, Wilkinson EJ, Zaino RJ, Wilbur DC; Members of LAST Project Work Groups. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical J Low Genit Tract Dis. 2012 Jul;16(3):205-42. doi: 10.1097/LGT.0b013e31825c31dd. Erratum in: J Low Genit Tract Dis. 2013 Jul;17(3):368. PMID: 22820980.
124. Allplex™ HPV28 Detection <https://helena.anmat.gob.ar/uploads/pdfs/IF-2023-124438532-APN-INPM%20ANMAT.pdf?rnd=1aeceab8-b569-460b-adbb-689760e56e5e> consultado el 20/07/2025
125. Pimenoff VN, Gray P, Louvanto K, Eriksson T, Lagheden C, Söderlund-Strand A, Dillner J, Lehtinen M. 2023. Ecological diversity profiles of non-vaccine-targeted HPVs after gender-based community vaccination efforts. *Cell Host Microbe* 31:1921–1929. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2023.10.001>
126. Godoy LR, El-Zein M, Padalko E, Verberckmoes B, Van Eenooghe B, Vermandere H, Dias S, Gama A, Vega Crespo B, Neira VA, Franco EL, Longatto-Filho A; ELEVATE Study

- Group. Comparative performance of cobas 4800 HPV Test and Anyplex II HPV HR for high-risk human papillomavirus detection. *J Clin Microbiol.* 2025 Jul 9:e0020025. doi: 10.1128/jcm.00200-25. Epub ahead of print. PMID: 40631887.
127. Syrjanen Mechanisms and predictors of high-risk human papillomavirus (HPV) clearance in the uterine cervix *Eur J Gynaecol Oncol* 2007; **28**(5):337-51
 128. Arbyn M, Ronco A, Anttila A, Meijer C, Poljak M, Oglivie G, Koliopoulos G, Naucler P, Sankarayanan R, Peto J. Evidence regarding HPV testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine*. 2012; **30**: F88-F99
 129. Rachael Adcock PhD, Cosette Wheeler PhD, William C. Hunt, MA, Norah E. Torrez-Martinez, Michael Robertson BS, Ruth McDonald MS, Nancy E. Joste MD MS2, Mark H. Stoler MD, Maurits N.C. de Koning PhD4, Wim G.V. Quint PhD, on behalf of the New Mexico HPV Pap Registry Steering Committee members *J Natl Cancer Inst.* 2025 Jul 1; **117**(7):1377-1386. doi: 10.1093/jnci/djac055. PMID: 40069924; PMCID: PMC12229469.
 130. González JV, Deluca GD, Correa RM, Liotta DJ, Basiletti JA, Fellner MD, Colucci MC, Alzogaray OG, Katz N, Carmona JJ, Tappari NF, Berner E, Cramer V, Real P, López Kaufman CV, Kosoy GJ, Katabian L, Severino MS, Aboslaiman RE, Chami C, Totaro ME, Rogoski C, Giurgiović AJ, Martínez GL, Plana LM, Vizzotti C, Picconi MA. Strong reduction in prevalence of HPV16/18 and closely related HPV types in sexually active adolescent women following the introduction of HPV vaccination in Argentina. *Papillomavirus Res.* 2020 Dec; **10**:100208. doi: 10.1016/j.pvr.2020.100208. Epub 2020 Nov 6. PMID: 33161174; PMCID: PMC7683272.
 131. Bruni, L., Albero, G., Serrano, B., Mena, M., Collado, J. , Gómez, D., Muñoz, J., Bosch, F. X., & de Sanjosé, S. (2023, March 10). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer.
 132. ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance *Am J Obstet Gynecol* 2003; **188**:1383-1392
 133. Wentzensen N, Schiffman M, Silver M, Khan M, Perkins , Smith K., Gage J., Gold M., Conageski C., Einstein M., Mayeaux E., Waxman A., Huh H., Massad L. *J Low Genit Tract Dis.* 2017; **21** (4): 230-234
 134. Fontham E., Wolf A., Church T., Etzioni R., Flowers C., Herzig A., Guerra C., Oeffinger K., Shih Y., Walter L., Kim J., Andrews , DeSantis C., Fedewa S., Manassaram-Baptiste D., Saslow D., Wender R., Smith R. Cervical Cancer Screening for Individuals at Average Risk: 2020 Guideline Update from the American Cancer Society *CA Cancer J Clin* 2020; **0**: 1-26
 135. Almonte M., Murillo R., Sánchez G., González P., Ferrera A., Picconi MA., Wiesner C., Cruz-Valdez A., Lazcano- Ponce E., Jerónimo J., Ferreccio , Kasamatsu E., Mendoza L., Rodríguez G., Calderón A., Venegas G., Villagra V., Tatti S., Fleider L., Terán C., Baena A., Hernández ML., Rol ML., Lucas E., Barbier S., Ramírez A., Arrossi S., Rodríguez MI., González E., Celis M., Martínez S., Salgado Y., Ortega M., Beracochea A., Pérez N., Rodríguez de la Peña M., Ramón M., Hernández-Nevarez P., Arboleda-Naranjo M.,

- Cabrera Y., Salgado B., García L., Retana M., Colucci M., Arias-Stella J., Bellido-Fuentes Y., Bobadilla M., Olmedo G., Brito-García I., Méndez-Herrera A., Cardinal L., Flores B., Peñaranda J., Martínez-Better J., Soilán A., Figueroa J., Caserta B., Sosa CV., Moreno A., Mural J., Doimi F., Giménez D., Rodríguez H., Lora O., Luciani S., Broutet N., Darragh T., Herrero R. Multicentric study of cervical cancer screening with human papillomavirus testing and assessment of triage methods in Latin America: the ESTAMPA screening study protocol *BMJ Open* 2020;10:e035796.
136. Coldman A. van Niekerk D. Krajden M., Smith L., Cook D., Gondara L., Ceballos K., Quinlan D. Lee M., Elwood- Martin , Gentile L., Peacock S., Stuart G., Franco E., Ogilvie G. Disease Detection at the 48 Month Exit Round of the HPV FOCAL Cervical Cancer Screening Trial in Women Per-Protocol Eligible for Routine Screening Short Title: Per-protocol Exit Results for the FOCAL HPV Screening Trial *Int J Cancer* 2020;146 (7):1810-1818 HPV vaccine impact: Genotype-specific changes in cervical pre-1 cancer share similarities with changes in cervical screening cytology
137. Wang J, Elfström KM, Dillner Human papillomavirus-based cervical screening and long-term cervical cancer risk: a randomised health-care policy trial in Sweden. *Lancet Public Health*. 2024 Nov;9(11):e886-e895. doi: 10.1016/S2468-2667(24)00218-4. PMID: 39486904.

-
1. Universidad de Buenos Aires, Hospital de Clínicas “José de San Martín”. División Ginecología. Buenos Aires,
 2. Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Cátedra de Microbiología Clínica, Buenos Aires, Argentina.
 3. Universidad de Buenos Aires, Instituto de Investigación en Fisiopatología y Bioquímica Clínica (INFIBIOC), Buenos Aires, Argentina.
 4. Universidad de Buenos Aires, Hospital de Clínicas “José de San Martín”, Departamento de Bioquímica Clínica, Inmunología y Virología Clínica, Buenos Aires, Argentina.
 - 4Universidad de Buenos Aires, Hospital de Clínicas “José de San Martín”, División Ginecología, Sección Consultorios Externos, Buenos Aires, Argentina.
 5. Universidad de Buenos Aires, Hospital de Clínicas “José de San Martín. División Patológica Ginecológica.

Hígado Graso Agudo del Embarazo

Premio Mejor Trabajo Libre de Obstetricia Congreso FASGO Posadas, Misiones 2025

Autores:

Sosa Ramos Gilberto Fabian, Dimitropulos Arguello Jorge Fernando¹

Resumen

Introducción

El hígado graso agudo del embarazo es una condición rara que ocurre más comúnmente en el tercer trimestre. Produce disfunción hepática severa asociada a alteración renal y tiempos de coagulación alargados. Se vincula a complicaciones hepáticas y extrahepáticas que pueden causar morbimortalidad materno-fetal significativa y el tratamiento definitivo es la interrupción inmediata del embarazo.

Objetivo general

Determinar la frecuencia de Hígado Graso Agudo del Embarazo en pacientes atendidos en el Hospital Regional de Ciudad del Este desde en 4 años (2020-2023).

Objetivo Específico:

- Definir las características obstétricas (edad gestacional, paridad) de las gestantes en estudio.
- Establecer las manifestaciones clínicas de HGAE.
- Determinar las alteraciones laboratoriales de pacientes con HGAE.

Metodología:

Se trata de un estudio de evaluación trasversal, retrospectivo llevado a cabo en esta cohorte de gestantes. Se tuvieron en cuenta a mujeres con el diagnóstico de hígado graso agudo del embarazo, que fueron atendidas en el Hospital Regional de Ciudad del Este – Paraguay del año 2020 a 2023.

Resultados:

Conclusiones:

El diagnóstico temprano y la interrupción expedita del embarazo, son esenciales para disminuir la morbilidad materno fetal en esta condición. En algunos casos graves, se requiere la plasmaférésis y el trasplante hepático. Si bien el hígado agudo graso del embarazo no tiende a recurrir en la mayoría de los casos, es necesaria la consejería genética y descartar mutación del gen LCHAD para precisar riesgo de recurrencia. Aunque es raro, se recomienda, que se descarten errores innatos del metabolismo en los recién nacidos.

Palabras Claves: Hígado graso agudo del embarazo, obstetricia crítica, criterios de Swansea, hipoglicemia, Síndrome HELLP.

Summary

Introduction:

Acute fatty liver of pregnancy is a rare condition that most commonly occurs in the third trimester. It causes severe liver dysfunction associated with renal impairment and prolonged coagulation times. It is linked to hepatic and extrahepatic complications that can cause significant maternal-fetal morbidity and mortality, and the definitive treatment is immediate termination of the pregnancy.

General Objective:

To determine the frequency of Acute Fatty Liver of Pregnancy in patients treated at the Ciudad del Este Regional Hospital over a 4-year period (2020-2023).

Specific Objectives:

- Define the obstetric characteristics (gestational age, parity) of the pregnant women in the study.
- Establish the clinical manifestations of AFLP.
- Determine the laboratory abnormalities of patients with AFLP.

Methodology:

This is a retrospective, cross-sectional evaluation study conducted in this cohort of pregnant women. Women diagnosed with acute fatty liver of pregnancy who were treated at the Ciudad del Este Regional Hospital – Paraguay from 2020 to 2023 were included.

Results:

Conclusions:

Early diagnosis and prompt termination of the pregnancy are essential to reduce maternal-fetal morbidity and mortality in this condition. In some severe cases, plasmapheresis and liver transplantation are required. Although acute fatty liver of pregnancy does not tend to recur in most cases, genetic counseling and screening for LCHAD gene mutation are necessary to determine the risk of recurrence. Although it is rare, it is recommended to screen for inborn errors of metabolism in newborns.

Keywords: Acute fatty liver of pregnancy, critical obstetrics, Swansea criteria, hypoglycemia, HELLP Syndrome.

Introducción

El hígado graso agudo del embarazo (HGAE), descrito en 1934 es una complicación gestacional poco frecuente y potencialmente fatal (12). Aparece típicamente durante el tercer trimestre, aunque se han reportado casos durante el segundo trimestre, así como durante el puerperio. Produce disfunción hepática severa asociada a alteración renal y tiempos de coagulación alargados. Se vincula a complicaciones hepáticas y extrahepáticas que pueden causar morbilidad materno-fetal significativa y el tratamiento definitivo es la interrupción inmediata del embarazo (1,2). La incidencia reportada es de 1:6692-20000 embarazos con prevalencia de 1:10000-15000 embarazos (3-4). El daño hepático materno ocurre por depósito citoplasmático perinuclear de micro vesículas de grasa en el hepatocito y como resultado, diversos grados de insuficiencia hepática relacionada con deficiencia enzimática autosómica recesiva en la vía de la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos del feto por deficiencia de la 3-hidroxiacil coenzima A deshidrogenasa de cadena larga (DHACCL) y en el complejo trifuncional enzimático (enoil coenzima A hidratasa de cadena larga, 3-hidroxilo coenzima A deshidrogenasa de cadena larga, y 3-cetoacil coenzima A tiolasa de cadena larga), componentes fundamentales en la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos (5-7). Esta vía de la oxidación mitocondrial ha sido implicada en otros desórdenes microvesiculares como en la intoxicación por aspirina (enfermedad de Reyé), acetaminofeno, ácido valproico o tetraciclina (6,7). El cuadro clínico se inicia con síntomas inespecíficos como anorexia, cefalea, náuseas, ictericia de intensidad creciente, vómitos, dolor abdominal, ascitis y deterioro del estado de conciencia secundario a encefalopatía hepática. Finalmente, surgen graves complicaciones, entre ellas, coma hepático, hemorragia digestiva (20-60%) y con elevada frecuencia insuficiencia renal aguda (40-60%) (9,10). De todos, ellos, los rasgos sobresalientes son ictericia, encefalopatía y coagulopatía; por ello el diagnóstico es clínico. Las transaminasas se elevan de forma leve a moderada; sin embargo, suele ser menor que la observada en hepatitis aguda. La hiperbilirrubinemia suele encontrarse entre 3-10mg/dL. La fosfatasa alcalina puede elevarse hasta 10 veces (3). Otra característica es la prolongación del tiempo de protrombina y del tiempo de tromboplastina parcial activado. Con frecuencia existe hipoglucemia por deterioro de la glucogenólisis por glucosa-6-fosfatasa por lo que los pacientes presentan hipoglucemia severa. El diagnóstico puede realizarse si se cumplen 6 o más de los criterios de *Swansea* (Cuadro 1), entre los cuales los predictores de recuperación más fiables son los niveles de bilirrubinas y el tiempo de protrombina (11,12).

Cuadro 1. Criterios de Swansea*

1) Dolor abdominal	2) Vómitos
3) Poliuria/Polidipsia	4) Encefalopatía
5) Leucocitosis (> 11000 células/microlitro)	6) Ascitis o hiperecogenicidad hepática en ecografía abdominal
7) Coagulopatías (tiempo de protrombina > 14 s o tiempo de tromboplastina parcial activada > 34 s)	8) Hipoglucemia (glucemia < 72 mg/dL)
9) Hiperbilirrubinemia (bilirrubina total $> 0,82$ mg/dL)	10) Hiperamonemia ($> 47 \mu\text{mol/L}$)
11) Aumento de transaminasas (TGO o TGP > 42 UI/L)	12) Disfunción renal aguda (creatinina $> 1,7$ mg/dL)
13) Hiperuricemia (ácido úrico $> 5,7$ mg/dL)	14) Grasa microvascular en la biopsia hepática

*Para el diagnóstico de HGAE se requiere 6 de los 14 criterios propuestos.

La conducta terapéutica varía según el estado de la gestante, siendo frecuente la cesárea como principal medida, con altos índices de supervivencia materna. En investigaciones como las realizadas por Zagaceta y Quiroz en el 2020 y López *et al* (22) en el 2018 se notifican cuadros clínicos similares (dolor abdominal, malestar general, náuseas y vómitos) en dos gestantes de 28 y 40 años de edad, respectivamente, en quienes fue necesario practicar cesárea debido a las alteraciones funcionales metabólicas y fetales a causa del HGAE, lo que ponía en riesgo la vida de la madre. En ambas pacientes existió mejoría del cuadro clínico y de los parámetros en las pruebas de laboratorio; la recuperación posoperatoria fue completa hasta el egreso hospitalario.

Así también se debe considerar la administración de plasma fresco congelado (PFC) y antitrombina III (ATIII), buscando corregir la coagulopatía, de acuerdo a los niveles plasmáticos (4). El PFC en dosis de 15-20 ml/kg peso aporta todos los componentes de los sistemas de coagulación y factores inhibidores, en forma balanceada y es de elección ante los concentrados de complejo protrombínico que puede desencadenar complicaciones tromboembólicas fatales, en especial en casos con hepatopatías severas (14). La administración de plaquetas no resulta necesaria si el recuento es superior a 50.000/mm³. La diálisis de albúmina o sistema de recirculación molecular absorbente (MARS) han sido utilizadas en pacientes no embarazadas con encefalopatía hepática y también se han reportado resultados adecuados en pacientes con hígado graso agudo del embarazo (HGAE). Las causas de fallecimiento materno reportadas se vinculan con sepsis (45%), hemorragia digestiva (33%) e insuficiencia renal aguda (60%). El HGAE puede recurrir en embarazos subsecuentes (25).

Como se observó en los informes de los casos internacionales expuestos anteriormente, el tratamiento definitivo a las pacientes con HGAE es la intervención inmediata del feto y el cuidado neonatal. La mejoría se observa de uno a 2 días luego de la intervención quirúrgica (23).

Planteamiento del Problema

El HGAE sigue siendo una patología grave en el ámbito de la atención materna a nivel mundial a pesar de la baja incidencia. No debemos omitir que se trata de una patología con cuadro clínico poco específico, lo que vuelve aún más complicado realizar un diagnóstico oportuno, además los diagnósticos diferenciales son, aunque no numerosos, si de un alto impacto en la morbilidad y mortalidad obstétrica, involucrando tanto a la madre como al feto,

incrementando la necesidad de cuidados intensivos para la madre y el producto, así como mayor tiempo de hospitalización.

El Hospital Regional de Ciudad del Este - Paraguay, no se cuenta con reporte de la frecuencia de HGAE, ya que es una patología poco conocida, por su frecuencia, Por lo que decidimos traer a conocimiento nuestra estadística local, y también dar a conocer de manera nacional, para así poder manejarlo lo mejor y rápido posible por la morbimortalidad materno fetal.

¿Cuál es la Frecuencia de Hígado Graso Agudo del Embarazo en pacientes atendidas en el Hospital Regional de Ciudad del Este - Paraguay en el periodo de 4 años (2020 – 2023)?

Justificación

El HGAE representa una emergencia obstétrica, con gran impacto en la morbimortalidad materno fetal, pese a su baja incidencia reportada. La obtención de información a nivel local resulta relevante pues nos permitirá la implementación de estrategias de salud adaptadas a las características de nuestra población y así al reconocerlos podamos abordar con mayor premura a la paciente en la que se identifiquen, representando un beneficio para el manejo, y pronóstico de la paciente.

Se pretende contribuir al conocimiento de la frecuencia del HGAE así como las características generales de las pacientes con dicha patología, estableciendo además una línea de investigación, la divulgación de los resultados para aumentar la concientización y la sensibilización sobre la importancia de la atención materna y perinatal.

Objetivos

Objetivo general:

Determinar la frecuencia de Hígado Graso Agudo del Embarazo en pacientes atendidos en el Hospital Regional de Ciudad del Este en 4 años (2020-2023).

Objetivo Específico:

- Definir las características obstétricas (edad gestacional, paridad) de las gestantes en estudio.
- Establecer las manifestaciones clínicas de HGAE.
- Determinar las alteraciones laboratoriales de pacientes con HGAE.
- Determinar la evolución de las pacientes con HGAE.
- Establecer que vía de finalización del parto en las pacientes del HRCDE.

Metodología:

Diseño: Observacional, descriptivo, retrospectivo de corte transversal.

Población: Se tuvieron en cuenta a mujeres con el diagnóstico de hígado graso agudo del embarazo, que fueron atendidas en el Hospital Regional de Ciudad del Este – Paraguay del año 2020 a 2023.

Muestro probabilístico de casos consecutivos.

Resultados

Tabla 1. Características obstétricas y epidemiológicas de gestantes con Hígado Graso Agudo. N: 5

	Frecuencia	Porcentaje
Edad (rango)	18 a 45	
Paridad		
Tercípara, Multípara	2	40
Primípara, Secundípara	2	40
Nulípara	1	20
Edad Gestacional por Ecografía		
<32 semanas	0	0
32-36 semanas	3	60
≥37 semanas	2	40

Las que ya tuvieron gestaciones anteriores se presentó en mayor porcentaje que la multiparidad. Y la edad gestacional de predominó es entre las 32 y 36 semanas.

Tabla N°2. Signo y síntomas de las pacientes con Hígado Graso Agudo N: 5

Signos y síntomas	Frecuencia	Porcentaje
Náuseas y vómitos	3	60
Dolor abdominal	5	100
Poliuria, polidipsia	4	80
Ictericia	4	80
Coluria	3	60
Ascitis	4	80

El signo y/o síntoma más frecuente fue el dolor abdominal en un 100%, seguido de poliuria, ictericia y ascitis en un 80%, un 60% de náuseas y vómitos al igual que coluria.

Tabla N° 3. Hallazgo laboratorial de las pacientes con Hígado Graso Agudo. N:5

Signos y síntomas	Frecuencia	Porcentaje
Leucocitosis	5	100
Coagulación alterada	5	100
Hiperbilirrubinemia	5	100
GOT y GPT ↑	5	100
Hiperuricemia	5	100
Hipoglucemias	4	80
Creatinina Aumentada	4	80
Plaquetas disminuidas	1	20

Los hallazgos laboratoriales que presentaron los pacientes en un 100% fue leucocitosis, tiempo de protrombina alterada, hiperuricemia e hiperbilirrubinemia. En un 80% los demás hallazgos como creatininas aumentadas y la hipoglucemia, y en solo 20% plaquetas disminuidas.

Tabla N° 4. Evolución de las pacientes con Hígado Graso Agudo. N:5

Evolución	Frecuencia	Porcentaje
Conciencia deprimida	4	80
Injurias Renales	3	60
Muerte Materna	2	40
Muerte Fetal	1	20

En un 80% las pacientes presento depresión de la conciencia. En un 60% de las pacientes con injurias renales. En un 40% se presento Muerte materna, y en un 20% muerte fetal.

Tabla N° 5. Vía del parto en pacientes con Hígado Graso Agudo N: 5

Vía del parto	Frecuencia	Porcentaje
Cesárea	5	100
Partos vaginales	0	0

En un 100% de las pacientes la vía del parto para la interrupción de la gestación fue la cesárea.

Discusión

La clínica suele ser inespecífica, con predominio de náuseas, vómitos, dolor epigástrico y en el hipocondrio derecho e ictericia progresiva, lo que coincide con las manifestaciones clínicas que se presentó en este estudio. El estado de la paciente puede deteriorarse progresivamente y aparecer diabetes insípida con poliuria y polidipsia; insuficiencia renal con edema, oligoanuria, hipertensión arterial y proteinuria; insuficiencia hepática con ascitis, encefalopatía y coma; pancreatitis y coagulación intravascular diseminada. Las principales alteraciones son: hipoglucemia, elevación de la creatinina y de las transaminasas, trombocitopenia leve, hiperbilirrubinemia y alargamiento del INR y tromboplastina (11,12).

El inicio de esta enfermedad es más frecuente durante el tercer trimestre del embarazo y excepcional en el postparto. Nuestras pacientes todas se presentaron después de las 32 semanas que concuerda con la bibliografía. A pesar de ello, existen casos en los que se ha descrito su inicio en el puerperio inmediato (1,2).

El diagnóstico diferencial que debemos realizar como está descrito en la bibliografía, con preeclampsia, síndrome de HELLP y colestasis gravídica. Las dos primeras se descartaron por la ausencia de hipertensión arterial y plaquetopenia, y la tercera por la ausencia de prurito. Las pruebas de imagen no aportan datos específicos, la biopsia hepática es el patrón de referencia para el diagnóstico, aunque en la paciente del caso no se tomó. Liu J y colaboradores describen que rara vez se toma una biopsia hepática (24).

La conducta terapéutica varía según el estado de la gestante, siendo frecuente la cesárea como principal medida, con altos índices de supervivencia materna cosa que se realizó en el servicio. En investigaciones como las realizadas por Zagaceta y Quiroz (25) en el 2020 y López *et al* (22) en el 2018 se notifican cuadros clínicos similares (dolor abdominal, malestar general, náuseas y vómitos) en dos gestantes de 28 y 40 años de edad, respectivamente, en quienes fue necesario practicar cesárea debido a las alteraciones funcionales metabólicas y fetales a causa del HGAE, lo que ponía en riesgo la vida de la madre. En ambas pacientes existió mejoría del cuadro clínico y de los parámetros en las pruebas de laboratorio; la recuperación postoperatoria fue completa hasta el egreso hospitalario, en comparación a nuestro servicio en donde 3 pacientes salieron con vida pero 2 de estas pacientes quedaron con alteración hepática.

Como se observó en los informes de los casos internacionales expuestos anteriormente, el tratamiento definitivo a las pacientes con HGAE es la intervención inmediata del feto y el cuidado neonatal. La mejoría se observa de uno a 2 días luego de la intervención quirúrgica (23), esto se cumplió en 2 de nuestras 5 pacientes.

Conclusiones

La frecuencia en nuestro hospital de HGAE es de 1 por cada 2000 mil embarazos. En nuestras pacientes que presentaron HGAE todas fueron mayor a 32 semanas, y fueron en un 80% en pacientes con antecedentes obstétricos (partos anteriores). Los hallazgos laboratoriales en

un 100% las pacientes fueron: la leucocitosis, hiperbilirrubinemia, coagulación alterada, transaminasas aumentadas, hiperuricemia, y en un 80% (hipoglicemia y creatinina aumentada)

El diagnóstico temprano y la interrupción expedita del embarazo, son esenciales para disminuir la morbilidad M-F en esta condición.

Cabe recalcar que todas fueron interrumpidas por cesárea.

Para concluir, el HAGE es una enfermedad infrecuente, de cuadro clínico inespecífico, que se diagnostica a partir de signos, síntomas y parámetros bioquímicos que no son característicos de ella, sino que se superponen con otras afecciones (Criterios de Swansea). El cuadro clínico, una anamnesis dirigida a los antecedentes, el examen físico exhaustivo y un estudio bioquímico profundo, son fundamentales para arribar al diagnóstico y poder ofrecer el tratamiento correcto. La confirmación diagnóstica se realiza mediante el estudio anatomo-patológico.

Bibliografía

1. Châtel P, Ronot M, Roux O, Bedossa P, Vilgrain V, Bernuau J, et al. Transient excess of liver fat detected by magnetic resonance imaging in women with acute fatty liver of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(1):127-9. doi: 10.1016/j.ajog.2015.09.067.
2. Barber MA, Eguiluz I, Martín A, Plasencia W, Valle L, García JA. Acute fatty liver of pregnancy: analysis of five consecutive cases from a tertiary centre. *J Obstet Gynaecol.* 2010;30(3):241-3. doi: 10.3109/01443610903452765.
3. Anon B, Scotto B, Bacq Y. Acute fatty liver of pregnancy simulating liver tumor. *Clin Case Rep.* 2017;6(1):230-1. doi: 10.1002/ccr3.1293.
4. Viruez-Soto JA, Vallejo-Narváez CM, Briones-Garduño JC, Díaz de León-Ponce MA. Medicina crítica en obstetricia. México: Prado; 2015.
5. Sánchez L, Olivares JM, Valdés V, Millán MP, Rodríguez C. Hígado graso agudo del embarazo, una patología infradiagnosticada. A propósito de 2 casos clínicos 2015;58(2): Prog Obstet Ginecol 2015;58(2):81–87.
6. Sonali P, Sephr GJ, Allison HV. Abnormal Liver Function Tests in the Third Trimester: A Diagnostic Dilemma. *Gastroenterology* 2014; 146:910-913.
7. Zhang YP, Kong WQ, Zhou SP, Gong YH, Zhou R. Acute Fatty Liver of Pregnancy: A Retrospective Analysis of 56 Cases. *Chin Med J* 2016;129:1208-14.
8. Kobayashi T, Minami S, Mitani A, Tanizaki Y, Booka M, Okutani T, et al. Acute fatty liver of pregnancy associated with fetal mitochondrial trifunctional protein deficiency *J Obstet Gynaecol* 2014;1-4.
9. Cheng N, Xiang T, Wu X, Li M, Xie Y, Zhang L. Acute fatty liver of pregnancy: a retrospective study of 32 cases in South China. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;1-5.
10. De Oliveira CV, Moreira A, Baima JP, Franzoni LC, Lima TB, Yamashiro FS, e al. Acute fatty liver of pregnancy associated with severe acute pancreatitis: A case report. *World J Hepatol* 2014;6(7):527-531.

11. Maruyama S, Sato Y, NakakiA, Satake Y, Emoto I, Kim T. Postpartum duodenal perforation after acute fatty liver of pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2016;36:58-59.
 12. Dey M, Kumar R, Narula GK, Vadhera MA. Acute fatty liver of pregnancy. *Medical Journal Armed Forces India* 2014;70:392-393.
 13. Meng J, Wang S, Gu Y, Lu H, Jiang J, Wang X. Prenatal predictors in postpartum recovery for acute fatty liver of pregnancy: experiences at a tertiary referral center. *Arch Gynecol Obstet* 2016;293:1185-1191.
 14. K S, Thunga S, Narayanan A, Singh P. Recombinant activated factor VII in the management of acute fatty liver of pregnancy: A case report. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015 Jul;41(7):1122-1125.
 15. Maier JT, Schalinski E, HäberleinC, Gottschalk U, Hellmeyer L. Acute Fatty Liver of Pregnancy and its Differentiation from Other Liver Diseases in Pregnancy. *Geburtsh Frauenheilk* 2015;75:844-847.
 16. Shoba P, Sachin G, Sunil G. Acute fatty liver of pregnancy complicating a twin pregnancy. *Indian Journal of Anaesthesia* 2014;58(1):73-75.
 17. Ding J, Han LP; Lou XP, Geng LN, Liu D, Yang Q. Effectiveness of Combining Plasma Exchange with Plasma Perfusion in Acute Fatty Liver of Pregnancy: A Retrospective Analysis. *Gynecol Obstet Invest* 2015;79:97-100.
 18. Hartwell L, Ma T. Acute Fatty Liver of Pregnancy Treated with Plasma Exchange. *Dig Dis Sci* 2014;59:2076-2080.
 19. Cheng-Bo Y, Jia-Jia C, Wei-Bo D, Ping C, Jian-Rong H, Yue-Mei C, et al. Effects of plasma exchange combined with continuous renal replacement therapy on acute fatty liver of pregnancy. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2014;13:179-183.
 20. Wang HY, Jiang Q, Shi H, Xu YQ, Shi AC, Sun YL, et al. Effect of caesarean section on maternal and foetal outcomes in acute fatty liver of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2016;1-9.
 21. Xiong HF, Liu JY, Guo LM, Li XW. Acute fatty liver of pregnancy: Over six months follow-up study of twenty-five patients. *World J Gastroenterol* 2015;21 (6):1927-1931.
 22. López Sánchez G, Reyna Villasmil E, Torres Cepeda D. Hígado graso agudo del embarazo. Reporte de caso. *Rev Peru Ginecol Obstet.* 2018 [citado 25/01/2023];64(4):667.
 23. Ziki E, Bopoto S, Madziyire MG, Madziwa D. Acute fatty liver of pregnancy: A case report. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019 [citado 10/03/2023];19:259.
 24. Liu J, Ghaziani TT, Wolf JL. Acute fatty liver disease of pregnancy: Updates in pathogenesis, diagnosis and management. *Am J Gastroenterol* 2017; 112 (6): 838-46. doi. 10.1038/ajg.2017.54.
 25. Zagaceta Torres W, Quiroz Leyva JJ. Hígado graso agudo del embarazo en una gestante peruana: a propósito de un caso. *Rev Gastroenterol Perú.* 2020 [citado 08/01/2023];40(1):80-4.
1. Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Regional de Ciudad del Este - Alto Paraná – Paraguay.

Factores Predictores y Resultados Perinatales Asociados al Parto Vaginal después de Cesárea

Autores:

Dra. Tarifa Guzmán, María Belén - Dr. Tula Nelegatti, Lucas - Dra. Méndez, Macarena - Dra. Paredes Noelia - Dr. Campos, Emanuel - Dr. Rizzotti Carlos.¹

Resumen

Objetivos

Determinar los factores predictores y resultados perinatales asociados al parto vaginal después de cesárea (PVDC).

Materiales y Métodos

Estudio analítico observacional, de corte transversal. La población fue de 700 gestantes con antecedentes de cesárea anterior admitidas en el Hospital Público Materno Infantil de Salta durante el año 2024, se incluyeron todas aquellas con diagnóstico de trabajo de parto al ingreso. Los datos fueron recolectados del Sistema Informático Perinatal y analizados a través del software en línea Rmedic. Luego se aplicaron técnicas de estadísticas descriptiva e inferencial: Test de *Chi²* con un $\alpha = 0,05$ para una p significativa $<0,05$.

Resultados

Hubo 261 pacientes que iniciaron espontáneamente el trabajo de parto. El 46% tuvo un Score de Flamm igual o mayor de 6, de las cuales un 60% finalizó en parto vaginal. El uso de oxitócico, está asociado estadísticamente con la vía de finalización ($p <0.001$), mientras que la amniotomía precoz y las patologías asociadas no muestran relación.

Además, se evidenció que el 97.7% de los neonatos nacieron vigorosos, mientras que el 75% de las pacientes no presentaron ninguna complicación.

Conclusiones

El porcentaje de PVDC fue similar a lo observado por la Maternidad Sarda en 2007. Cuando el Score de Flamm es favorable, la mayoría finaliza por parto vaginal, datos comparables a lo publicado en Camerún (2024) y Perú (2018). Las complicaciones perinatales fueron independientes a la vía de finalización y su prevalencia menor a lo publicado por Saenz, en 2010.

Número de Citas Bibliográficas: 17.

Palabras claves: Cesárea anterior, trabajo de parto, Score de Flamm, parto vaginal.

Introducción

Se define al parto vaginal después de una cesárea (PVDC) como aquel que sucede en una mujer con antecedentes de parto por cesárea. Actualmente, existen factores que influyen en estas situaciones. Por un lado, está el hecho de que la principal causa de cesárea es el antecedente de una, mientras que por el otro las estadísticas muestran que el 70% de las cesáreas se realiza en mujeres nulíparas, hecho que compromete el futuro obstétrico de estas pacientes¹. El incremento sostenido en las tasas de cesáreas a nivel mundial constituye un desafío prioritario en salud pública, dadas sus implicancias clínicas, sociales y económicas. Este procedimiento observado, se asocia con un aumento de las complicaciones en cesáreas repetidas, mayor tasa de morbilidad materna, neonatal, como así también un incremento en los costos del sistema de salud². Según la OMS, la tasa de cesárea recomendada es de alrededor del 15-20%. De acuerdo a la evidencia. En Argentina la tasa de cesáreas ronda el 35% con un aumento del 1% anual³. Este incremento se debe en gran parte a factores institucionales, médicos y sociales que han transformado la percepción del parto vaginal en contextos obstétricos complejos.

Ante esta situación, múltiples organismos internacionales han promovido estrategias para prevenir la primera cesárea innecesaria y fomentar alternativas seguras como el parto vaginal después de cesárea (PVPC), siendo este, una opción segura y apropiada siempre que existan condiciones clínicas favorables y disponibilidad de atención obstétrica de emergencia. Estudios han demostrado que el parto vaginal posterior a cesárea (PVPC) ofrece múltiples beneficios tanto para la madre como para el recién nacido, siempre que se realice bajo criterios clínicos adecuados. Entre sus principales ventajas se encuentran la reducción del riesgo de complicaciones quirúrgicas, como infecciones, hemorragias, lesiones vesicales y tromboembolismo; la disminución del tiempo de hospitalización y recuperación postparto; y un menor impacto psicológico, al favorecer una experiencia de parto más fisiológica y participativa. Asimismo, el PVPC contribuye a preservar la integridad uterina y a reducir el número de cesáreas acumuladas, lo cual cobra especial relevancia en mujeres con deseos reproductivos futuros, ya que el riesgo de complicaciones como la placenta previa o acreta aumenta con cada cesárea adicional.

En este contexto, se llevó a cabo un estudio observacional en el Hospital Materno Infantil de la provincia de Salta, con el objetivo de evaluar la viabilidad y los resultados del parto vaginal posterior a cesárea en mujeres. Los hallazgos obtenidos evidencian que el PVPC constituye una alternativa segura y eficaz, con tasas de éxito clínicamente significativas, lo que refuerza su utilidad como estrategia para reducir cesáreas innecesarias en contextos similares.

Objetivos

Objetivo General:

Determinar factores predictores y resultados perinatales asociados al parto vaginal después de cesárea en partos asistidos en HPMI durante el periodo de enero a diciembre de 2024.

Objetivos específicos:

- Calcular el valor del **score** de Flamm en pacientes con antecedentes de cesárea anterior al inicio del trabajo de parto.
- Determinar la vía de finalización del parto en pacientes con antecedentes de una cesárea anterior.
- Determinar factores predictores del parto vaginal después de cesárea independientes al score de Flamm.
- Conocer los resultados perinatales asociados a parto vaginal después de la cesárea.

Materiales y Métodos

Diseño

Se realizó un estudio analítico observacional de corte transversal.

Población

Gestantes que fueron hospitalizadas con diagnóstico de trabajo de parto, en el Hospital Público Materno Infantil de Salta, durante el periodo de enero de 2020 a diciembre de 2024.

Criterios de Inclusión

- Gestante con antecedentes de una sola cesárea anterior
- Gestaciones a término (mayor o igual a 37 semanas)
- Gestaciones únicas. **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**
- Gestantes con contraindicación de parto vaginal (podálico, sufrimiento fetal agudo, macrosomía fetal, etc)
- Histerotomía fúnica o en

Muestreo

Secuencial: se ingresaron a todas las pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y no presentaron ningún criterio de exclusión.

Metodología del Estudio

Los datos fueron recolectados del Sistema Informático Perinatal Obstétrico (SIPOB) a través del programa ACCESS y complementados con información de las historias clínicas digitales, se elaboró una base de datos en Excel y se analizaron con el software en linea RMEDIC.

Análisis Estadístico

Para el análisis estadístico se realizó utilizando software en linea RMEDIC. Se aplicaron técnicas de estadística descriptiva e inferencial (Test de *Chi²*) con un $\alpha = 0.05$ para una p significativa < 0.05 .

Variables a Analizar:

Las variables en este estudios se pueden agrupar de acuerdo a los objetivos:

Score de Flamm: Es un modelo utilizado para predecir la probabilidad de un parto vaginal exitoso después de una cesárea anterior. Se basa en diferentes características maternas y obstétricas de acuerdo a las cuales se otorga un puntaje que va desde 0 (cero) a 10 (diez) puntos y que se corresponde a un porcentaje de éxito de parto vaginal despues de cesarea:

- Edad materna menor de 40 años: se define como sí (2 puntos) o no (0 puntos).
- Parto vaginal previo: se define como: antes y después de la cesárea (4 puntos); después de la primera cesárea (2 puntos); antes de la primera cesárea (1 punto); ninguno (0 puntos)
- Razón de la primera cesárea diferente a falta de progresión del parto: se define como sí (1 punto) o no (0 puntos)
- Borramiento al ingreso: se define como $>75\%$ (2 puntos); $25-75\%$ (1 punto); $<25\%$ (0 puntos)
- Dilatación al ingreso: se define como dilatación mayor o igual a 4 cm si (1 punto) o no (0 puntos).Factores predictores de PVDC independientes al SCORE de FLAMM

A	Edad menor de 40 años:	2 puntos.
B	Parto vaginal previo: Antes y después de cesárea Luego de la primera cesárea Antes de la primera cesárea Ninguno	4 puntos. 2 puntos. 1 puntos. 0 puntos.
C	Razón para la primera cesárea: Diferente a la falla de progresión del parto.	1 punto.
D	Borramiento al ingreso: $>75\%$ $25 \text{ a } 75\%$ $< 25\%$	2 puntos. 1 punto. 0 punto.
E	Dilatación al ingreso de 4 cm o más.	1 punto

Puntaje Total	Éxito
0 a 2	49%
3	60%
4	67%
5	77%
6	88%
7	93%
8 a 10	95%

IMC: Índice utilizado para evaluar el estado nutricional de una persona. Se formula a partir de la relación del peso y la talla. Se categoriza según el valor obtenido en: Normopeso: 19-24.9, Sobrepeso: 25-29.9, Obesidad:> o = 30, Bajo peso: <19.

Patologías asociadas: hace referencia a la presencia de patologías asociadas a la gestación y que puedan complicar la evolución normal del trabajo de parto. Se considera si o no a la presencia o ausencia de las mismas.

Amniotomía precoz: ruptura artificial de las bolsas de las aguas durante periodos iniciales del trabajo de parto. Variable dicotómica (si/no) que se expresara de acuerdo a la presencia o no de la misma.

Uso de oxitocina durante el trabajo de parto: hace referencia al uso de útero-contractores para la conducción del trabajo de parto. Variable dicotómica (si/no) que se expresara de acuerdo a administración o no de la misma.

VÍA DE FINALIZACIÓN: hace referencia al modo en el que finaliza una gestación. Se expresa como aquellas que finalizaron en cesárea o parto vaginal

Resultado Perinatales asociados a Parto Vaginal después de Cesárea:

Apgar: es una prueba que evalúa la salud de un recién nacido en los primeros minutos de vida. Se realiza en dos ocasiones: al minuto y a los cinco minutos de nacer. Se expresa en números enteros del 0-10, considerando a aquellos con un puntaje igual o menor a 5 como Recién Nacido deprimido y a un puntaje igual o mayor a 6 como Recién Nacido vigoroso.

Morbilidad materna: hace alusión a todas aquellas complicaciones que puede presentar la gestante durante o posterior al trabajo del parto. Se expresa en sí o no de acuerdo a la presencia o ausencia de complicaciones maternas (hemorragia postparto por atonía uterina, desgarros perineales, ruptura uterina, necesidad de transfusión de hemoderivados, internación en uti, etc)

Mortalidad materna: se refiere al número de muertes maternas durante la gestación o los primeros 42 días del puerperio, asociados a las complicaciones del embarazo parto o puerperio.

Consideraciones Éticas

En el presente trabajo de investigación, para proteger la identificación de la población objeto de estudio, los datos recolectados fueron codificados.

Debido a que los datos fueron obtenidos de historias clínicas digitalizadas y del SIPOB, se contará con la autorización correspondiente de la institución para la obtención, manipulación y publicación de los resultados obtenidos. Para ello se gestionará una disposición interna posterior, a la evaluación realizada por la unidad de gestión de

conocimiento de este protocolo. Respetando de esta manera la Ley 25326 (Ley de habeas data) y RM 1480/2011 de investigación en seres humanos.

Resultados

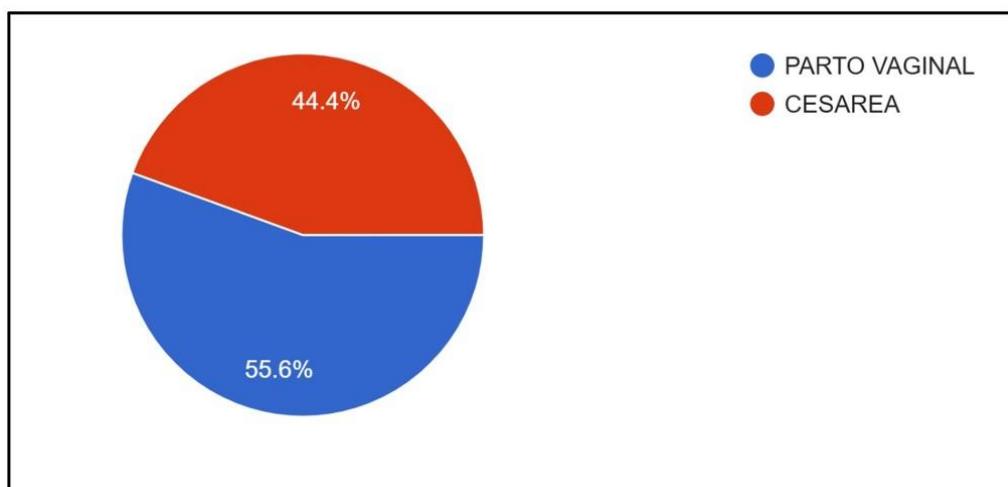
El total de nacimientos durante el año 2024 en el Hospital Público Materno Infantil fue de 5040, correspondiendo 60% a partos vaginales y el 40% a cesárea. Nuestra población incluyó a 700 pacientes con antecedente de una cesárea previa , de las cuales luego de aplicar criterios de selección, la muestra quedó constituida por n=261 pacientes que iniciaron de manera espontánea el trabajo de parto. Al analizar las características de las participantes, se pudo evidenciar con respecto a la edad materna 218 pacientes tenían 39 años o menos y en cuanto a los antecedentes gineco-obstétricos el 46% tenía por lo menos un parto vaginal (ya sea previo a la cesárea, posterior a la misma o ambos). (Gráficos n° 1 y 2. Ver anexos)

Al calcular el Score de Flamm de las pacientes que iniciaron el trabajo de parto, se obtuvo que 120 pacientes tuvieron un puntaje mayor o igual a 6 y el 25% tuvieron un puntaje igual o menor a 4.(Tabla n°1). Al determinar la vía de finalización de estas pacientes, se observó que el 55.6% finalizó por parto vaginal mientras que 117 paciente finalizaron por cesárea, siendo la principal causa la falta de progresión al trabajo de parto. (Gráfico A).

Tabla n° 1: Distribución de frecuencia absoluta de Puntuación del Score de Flamm de la población en estudio.

Distribución de Frecuencias						
Variable: PUNTUACION DE SCORE DE FLAM	Frecuencia Absoluta	Total	Cociente	Frecuencia Relativa	Porcentaje	FA (%)
[0 ; 1]	6	261	6/261	0.02	2.3%	6 (2.3%)
(1 ; 2]	14	261	14/261	0.05	5.36%	14 (5.36%)
(2 ; 3]	15	261	15/261	0.06	5.75%	15 (5.75%)
(3 ; 4]	40	261	40/261	0.15	15.33%	40 (15.33%)
(4 ; 5]	68	261	68/261	0.26	26.05%	68 (26.05%)
(5 ; 6]	59	261	59/261	0.23	22.61%	59 (22.61%)
(6 ; 7]	23	261	23/261	0.09	8.81%	23 (8.81%)
(7 ; 8]	24	261	24/261	0.09	9.2%	24 (9.2%)
(8 ; 9]	5	261	5/261	0.02	1.92%	5 (1.92%)
(9 ; 10]	7	261	7/261	0.03	2.68%	7 (2.68%)

Gráfico A: Muestra de distribución porcentual de las diferentes vías de finalización de la gestación.



Cuando evaluamos otros factores que pueden intervenir en el PVDC, se puso en manifiesto que en cuanto al índice de masa corporal, el 36% de las participantes tenían un peso adecuado, mientras que 167 pacientes presentaban una alteración del peso, siendo el sobrepeso el de mayor frecuencia (34.5%) y sólo en el 2.3% se observó bajo peso. Si valoramos la presencia o no de patologías asociadas, los datos arrojaron que el 51,7% de las pacientes no presentaba comorbilidades obstétricas, entretanto, del resto de participantes que si tenía alguna patología que complicaba la gestación, la principal fue RPM (19,2%), seguida por los trastornos hipertensivo del embarazo (10%) y diabetes gestacional (7,7%). El uso de oxitocina en trabajo de parto estuvo presente solo en el 41.8 % mientras que a 160 (60,9%) pacientes se le realizó amniotomía de manera precoz durante el trabajo de parto.(Gráficos n° 3 - 6. Ver anexos)

Al analizar la relación existente entre las variables se pudo observar que la presencia de comorbilidades obstétricas al igual que la realización de amniotomía precoz durante el trabajo de parto no están estadísticamente relacionadas con la vía de finalización (valor de $p= 0.19$ y $p= 1$ respectivamente), mientras que el uso de oxitocina y el IMC tienen relación estadísticamente significativa con la vía de parto (valor de $p: <0,001$ y $p:0.01$ respectivamente). Otro dato que se pudo observar es que la puntuación del Score de Flamm al inicio del trabajo de parto tiene asociación significativa con la vía de finalización ($p= <0.001$).

Tabla n°2: Relación entre variables “ Puntuación de Score de Flamm y Vía de finalización de la gestación”

		En filas: PUNTUACION DE SCORE DE FLAM		
		En columnas: VIA DE FINALIZACION DE LA GESTACION		
		CESAREA	PARTO VAGINAL	Total por Filas
DESFAVORABLE		77	52	129
FAVORABLE		40	92	132
Total por Columnas		117	144	261

Al evaluar los resultados perinatales asociados al parto vaginal después de cesárea, se obtuvo que el 98% de los recién nacidos tuvieron una puntuación de apgar al 1° mayor o igual a 6, mientras que solo 5 neonatos obtuvieron una puntuación menor pero con buena evolución a los 5 minutos y sin mortalidad neonatal. (Gráfico n°7. Ver anexos)

Al valorar la morbi-mortalidad materna, el 75% de las paciente no tuvo ningún tipo de complicaciones durante el parto, de las restante el 9% (25) tuvieron desgarros perineales mientras que el 5.7% (15) presentaron hemorragia postparto por atonía uterina. Una de estas pacientes requirió la colocación de balón de Bakri para su resolución. Solo una paciente presentó rotura uterina (parcial), asintomática, evidenciada intraoperatoriamente y no asociada a uso de oxitocina en trabajo de parto. No hubo casos de muerte materna asociada al parto vaginal después de cesárea durante el periodo estudiado.

Tabla n°3: Distribución de frecuencias absolutas y porcentuales de las principales complicaciones maternas asociadas al PVDC

Variable: Morbilidad Materna	Frecuencia Absoluta	FA (%)
ROTURA UTERINA	1	1 (0.38%)
COLOCACION DE BALON DE BAKRI	1	1 (0.38%)
INGRESO A UTI	2	2(0.77%)
NECESIDAD DE HEMODERIVADOS	6	6(2.3%)
ISQ	13	13(4.98%)
ATONIA UTERINA	15	15(5.75%)
DESGARRO PERINEAL	26	26(9.96%)
NINGUNO	197	197(75.48%)

Discusión

Como ya se publicó en diferentes partes del mundo, el número de cesáreas continúa en aumento y entre las principales causas para su indicación es el antecedente de una cesárea previa. Lo que aumenta no solo el riesgo materno intraoperatorio sino que compromete el futuro obstétrico de las pacientes. En este trabajo se pudo observar que el porcentaje de cesáreas realizadas está por arriba al recomendado por la OMS. A pesar de ello, un porcentaje de las pacientes con una cesárea previa iniciaron de manera espontánea el trabajo de parto aunque hubo una puntuación del Score de Flamm favorable en el 46% de las pacientes, es un tanto menor a lo publicado por la Maternidad Sarda en 2015. No obstante, del total de pacientes con resultados favorables en su mayoría finalizaron su trabajo de parto por vía vaginal, mientras que aquellas con puntuaciones desfavorables la tendencia fue a finalizar por cesárea, semejante a lo publicado por Figueroa y Campos en Perú en 2023, haciendo que el Score sea una buena guia a la hora de toma de decisiones.

Como ya lo publicaba Smyth en 2013, la amniotomía precoz no modificó los tiempos del trabajo de parto ni el riesgo de rotura uterina. La presencia de patologías obstétricas asociadas no modifican el progreso del trabajo de parto, a diferencia del IMC y el uso de

oxitocina durante el período dilatante rápido que si lo hacen, resultados similares mostraron los estudios de Malbec y Márquez, en Colombia 2020. Aquí estuvo nuestra principal dificultad a la hora de recolección de datos, ya que muchas historias clínicas estaban incompletas en lo que respecta a patologías asociadas y antecedentes de importancia, o no informaban el momento de realización de amniotomía o colocación de oxitócicos durante el trabajo de parto.

El nacimiento de neonatos vigorosos en el 97% de los casos y la ausencia de mortalidad neonatal no es un dato menor, pero a diferencia de estudios publicado por Mohamed Tawfik en 2019, en los que se refleja cierta dificultad en la adaptación postnatal de los recién nacidos por cesárea en comparación a los nacidos por parto vaginal, en este estudio no se mostró asociación estadísticamente significativa entre ambas variables. (Gráfico n°)

En cuanto a la morbi- mortalidad materna, al igual que lo publicado por Habak en la NIH en 2025, en este trabajo se observó la ausencia de complicaciones periparto en el 75% de las pacientes y la casi nula prevalencia de rotura uterina, lo cual nos anima a promover un PVDC en comparación a una cesárea electiva.

Los datos obtenidos fueron bastante semejantes a los esperados, sabemos que el Score de Flamm es un buen predictor de éxito de PVDC aunque poco usado hoy en día, por lo menos en nuestra institución. Si bien los resultados arrojan un bajo riesgo asociado al PVDC, no contamos con un consentimiento informado escrito debidamente leído y firmado por las pacientes, procedimiento que si se realiza en otras instituciones.

Conclusión

Podemos concluir que:

- El antecedente de una cesárea previa es una de las principales indicaciones de cesárea a nivel mundial.
- Más de un tercio de las pacientes con cesárea previa iniciará de manera espontánea el trabajo de parto.
- El Score de Flamm es un buen predictor de éxito de parto vaginal después de cesárea.
- El IMC y el uso de oxitócicos intervienen en la evolución del trabajo de parto y en la vía de finalización del mismo.
- El parto vaginal después de una cesárea, no se asocia a peores resultados perinatales (fetales y maternos)

Recomendaciones

- Acompañar a las pacientes desde los controles prenatales, indagar sobre posibles temores o dudas, informando y asesorando sobre las diferentes vías de parto, haciendo hincapié en los beneficios tanto maternos como fetales de un parto
- Concientizar al personal médico sobre la posibilidad de contar con herramientos como el Score de Flamm y otros factores (evaluados en el trabajo), para ayudar a predecir el

éxito de un parto vaginal despues de cesarea y a orientarlos a la hora de tomar decisiones, un poco difíciles en lo que respecta al ámbito médico-legal.

- Elaborar un instrumento legal (consentimiento informado) en el cual se enumeren las posibles complicaciones tanto del PVDC como de una cesárea electiva a modo de informar a las pacientes que sean hospitalizadas.
- Ya que nuestra institución cuenta con accesibilidad a un adecuado control durante el trabajo de parto y quirófano permanente, al igual que otros centros a nivel mundial, se debería, previa protocolización y evaluando cada caso en particular, intentar parto vaginal con 2 cesáreas previas.

Anexos

Gráfico n°1: distribución de frecuencias de pacientes con cesárea previa que iniciaron trabajo de parto y las que no iniciaron el trabajo de parto.

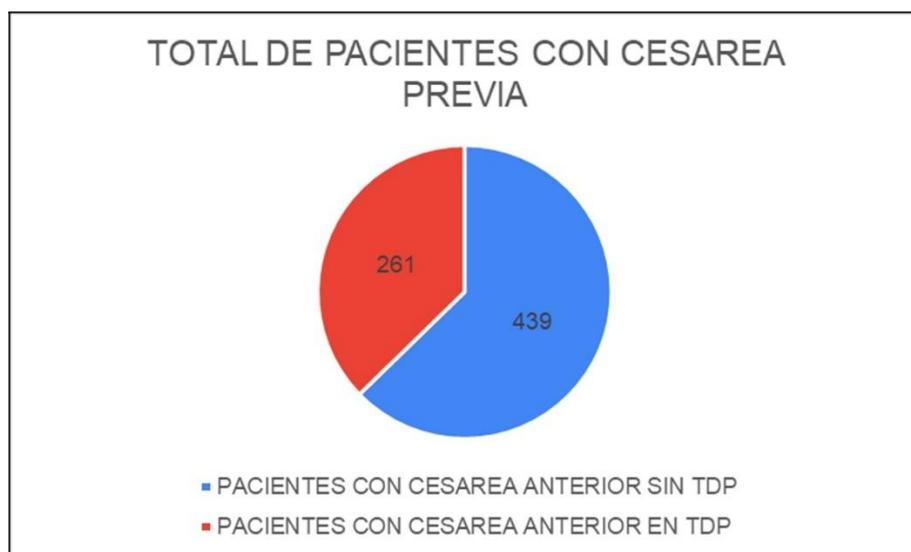


Gráfico n°2:distribución porcentual de frecuencia de edad materna.

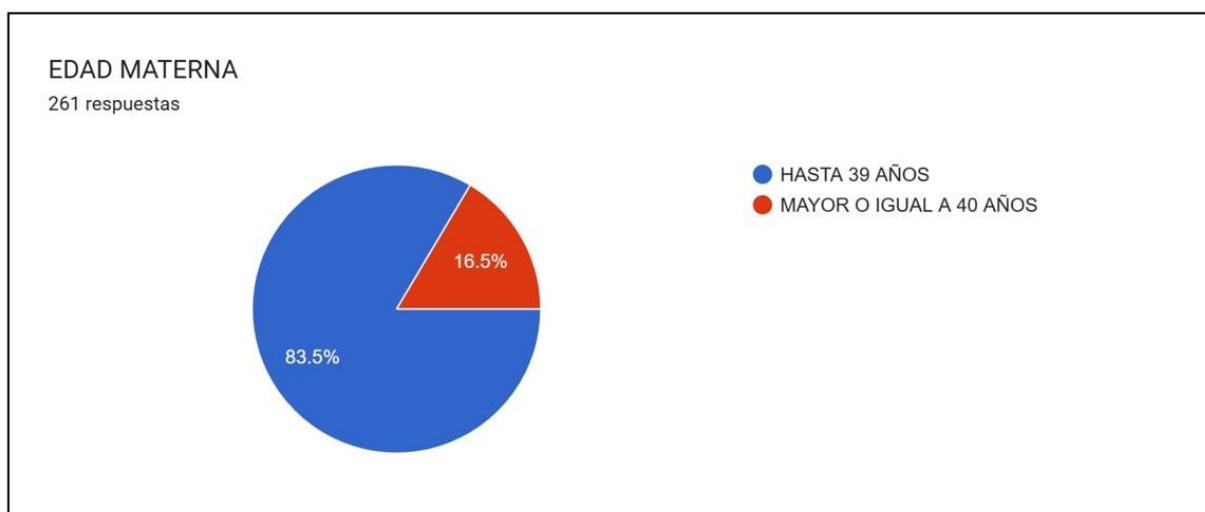


Gráfico n°3: IMC

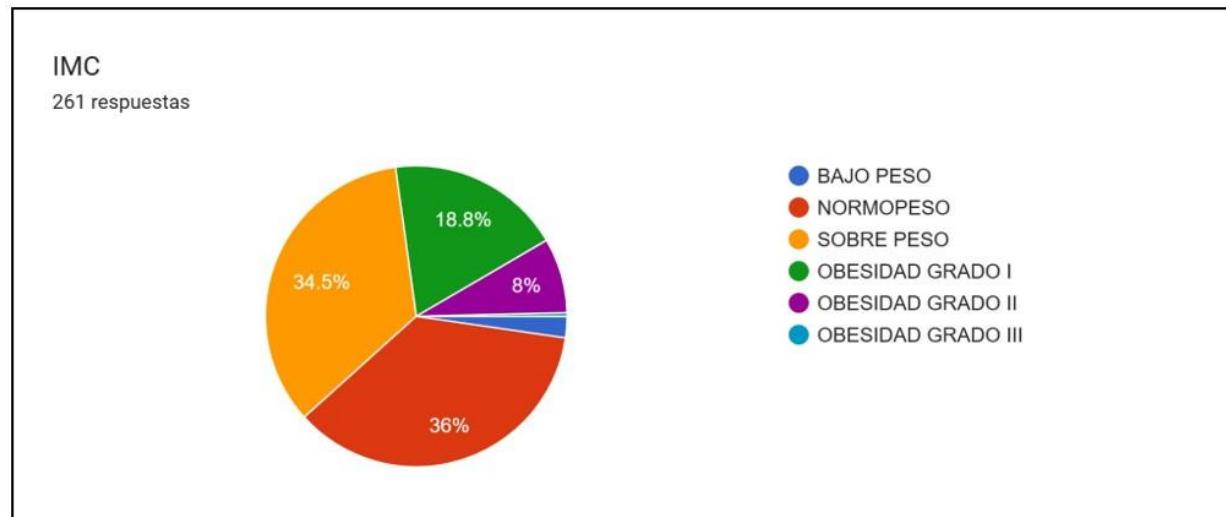


Gráfico n°4: Distribución de la frecuencia porcentual de las pacientes con patologías asociadas.



Gráfico n°5: Distribución porcentual de la variable amniotomía precoz.

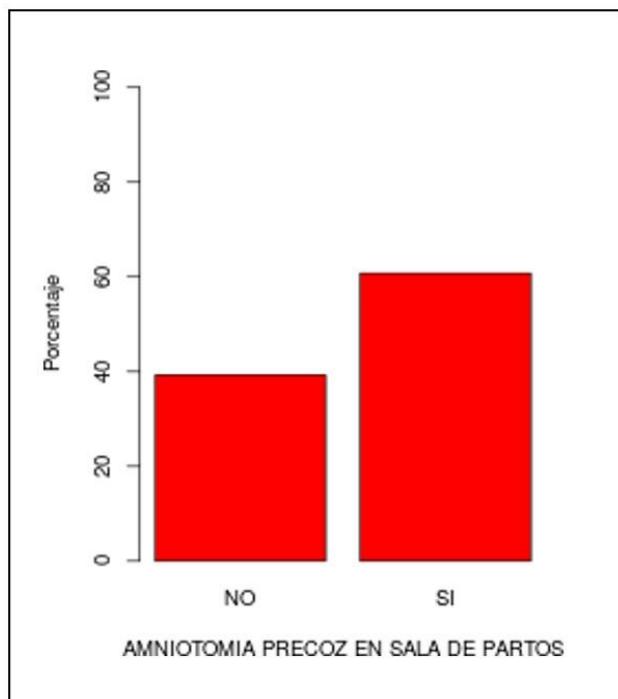
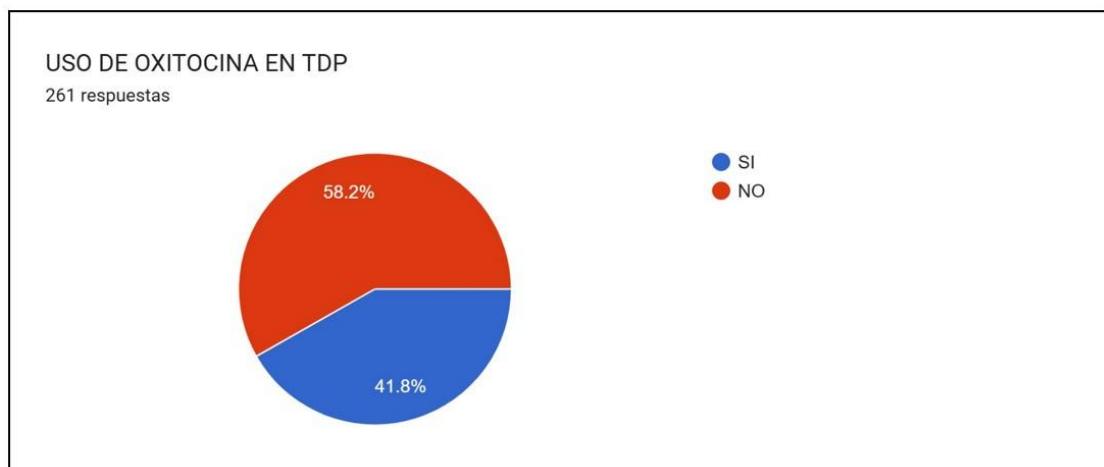
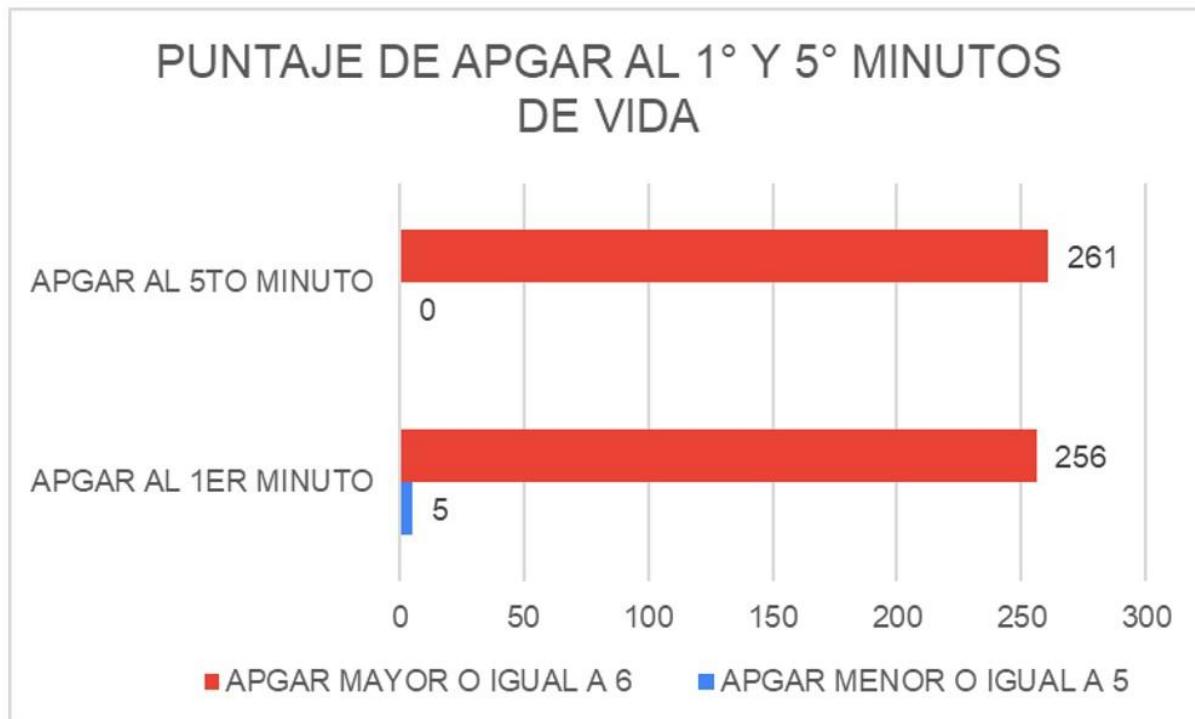


Gráfico n°6: Distribución porcentual de la variable uso de oxitocina en trabajo de parto.



Resultados Perinatales

Gráfico n°7: Distribución de la frecuencia absoluta de la puntuación de Apgar al 1° y 5° minutos de vida.



Referencias Bibliográficas

1. American College of Obstetricians and Gynecologists; Society for Maternal-Fetal Medicine. Obstetric Care Consensus 1: Safe prevention of the primary cesarean delivery. *Obstet Gynecol.* 2014;123(3):693–711. doi:10.1097/01.AOG.0000444441.04111.1d.
2. Betrán AP, Ye J, Moller AB, Zhang J, Gülmezoglu AM, Torloni The increasing trend in caesarean section rates: Global, regional and national estimates: 1990–2014. *PLoS One.* 2016;11(2):e0148343. doi:10.1371/journal.pone.0148343.
3. Organización Mundial de la Declaración de la OMS sobre las tasas de cesáreas. Ginebra: OMS; 2015. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/161442>.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists; Society for Maternal-Fetal Medicine. Obstetric care consensus 1: Safe prevention of the primary cesarean delivery. *Obstet Gynecol.* 2014; 123: 693-711. doi: 10.1097/01.AOG.0000444441.04111.1d.
5. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics, Society for Maternal-Fetal Medicine. Practice Bulletin 169: Multifetal Gestations: Twin, Triplet, and Higher-Order Multifetal Pregnancies. *Obstet Gynecol* 2016; 128:e131. Reaffirmed 2019.

6. Flamm BL, Newman LA, Thomas SJ, et Vaginal birth after cesarean delivery: Results of a 5-year multicenter collaborative study. *Obstet Gynecol.* 1990;76:750–754.
7. Harrington LC, Miller DA, McClain CJ, Paul RH. Vaginal birth after cesarean in a hospital-based birth center staffed by certified nurse J Nurse Midwifery. 1997;42:304–307.
8. Leung AS, Leung EK, Paul Uterine rupture after previous cesarean delivery: Maternal and fetal consequences. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169:945–950.
9. Miller DA, Mullin P, Hou D, Paul Vaginal birth after cesarean section in twin gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175:194–198.
10. Phelan JP, Korst LM, Settles DK. Uterine activity patterns in uterine rupture: A case-control study. *Obstet Gynecol.* 1998;92:394–397.
11. Rosen MG, Dickinson JC, Westhoff CL. Vaginal birth after cesarean: A meta-analysis of morbidity and mortality. *Obstet Gynecol.* 1991;77:465–470.
12. Sakala EP, Kaye S, Murray RD, Munson LJ. Oxytocin use after previous cesarean: Why a higher rate of failed labor trials? *Obstet Gynecol.* 1990;75:356–369.
13. Rubio-Romero JA, Fonseca-Pérez JE, Molina S, Buitrago Leal M, Zuleta-Tobón JJ, Ángel-Müller E, et Racionalización del uso de la cesárea en Colombia. Consenso de la Federación Colombiana de Obstetricia y Ginecología (Fecolsog) y la Federación Colombiana de Perinatología (Fecopen) Rev Colomb Obstet Ginecol. 2014;65(2):139–151. doi: 10.18597/rcog.62
14. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Protocolos asistenciales en obstetricia: parto vaginal tras cesárea. Madrid: SEGO, 2010.
15. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC). Guidelines for vaginal birth after previous cesarean birth. *J Obstet Gynaecol Can.* 2005;27(155): 164-174.
16. Indicadores de proceso y de Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, Madrid, 1999.
17. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Birth After Previous Caesarean Birth: Green-Top Guideline ° 45. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2007. Consultado el 10 junio de 2010.

-
1. Residencia de Tocoginecología Hospital Público Materno Infantil Año: 2025

Calidad de Atención Médica percibida por las Pacientes en el Internado del Servicio de Ginecología en HPMI durante el año 2024/2025

Autores:

Bonini M. Fernanda. Tolaba Fatima. Miranda C. Rivas Hugo.¹

Resumen

Objetivos

Determinar los factores predictores y resultados perinatales asociados al parto vaginal después de cesárea (PVDC).

Resumen

Objetivo

Medir la calidad de atención percibida por pacientes del servicio de Ginecología del HPMI.

Materiales y métodos

Estudio analítico observacional, de corte transversal, realizado entre junio/2024 y enero/2025. Participaron pacientes de entre 18 y 60 años internadas, excluyendo aquellas con discapacidad o retraso madurativo, internación menor a 24 hs., protocolo ILE/IVE o que rechazaron participar. Se aplicó la encuesta validada SERVQHOS con 19 ítems al momento del alta, y se puntuaba en una escala de Likert, desde 1 "la asistencia ha sido mucho peor de lo que esperaba" al 5 "mucho mejor de lo que esperaba". Los datos se analizaron con el software RMEDIC y se utilizó el coeficiente Alfa de Cronbach para evaluar la fiabilidad del instrumento, además de estadística univariante. El estudio contó con aval institucional y consentimiento informado.

Resultados

Muestra de 150 pacientes, con edad media de 34,7 años. El 74% "no tenía cobertura de salud" y el 69% ingresó por urgencia. El nivel educativo más frecuente fue "secundaria incompleta" (31%). La fiabilidad del cuestionario fue alta ($\alpha=0,976$). Las dimensiones más altas: información médica (4,13), confianza y seguridad (4,07), amabilidad (4,07) y preparación del personal (4,07). Los aspectos más bajos: información a familiares (3,56), comodidad de habitaciones (3,62) y señalización extrahospitalaria (3,69). La media general fue de 3,89.

Conclusión

Las pacientes percibieron una atención entre "como se lo esperaba" y "mejor de lo esperado", destacándose los ítems relacionados al ámbito profesional. Las pacientes con menor nivel educativo mostraron una alta valoración; no hubo diferencias significativas en los otros subgrupos.

Palabras clave: Atención percibida. Calidad de atención. SERVQHOS.

Introducción

La salud, reconocida como un derecho humano fundamental, debe ser garantizada por los Estados a través de los servicios de salud, cuyos componentes centrales son disponibilidad, accesibilidad, aceptabilidad y calidad.

La Organización Mundial de la Salud define calidad de atención como el grado en que los servicios de salud aumentan la probabilidad de resultados de salud deseados. Asimismo, se basa en conocimientos profesionales basados en la evidencia y es fundamental para lograr la cobertura sanitaria universal.

Diversos autores como Donabedianii, Grönroosiii, Alvaradoiv y Petracciv han resaltado la importancia de la calidad en la salud, la perspectiva de los pacientes y han definido calidad percibida como la amplitud de la discrepancia que existe entre las expectativas del paciente y sus percepciones, existiendo factores externos que pueden influenciarlas, tales como experiencias previas, factores culturales, sociales, políticos y estilos de vida.

Desde los organismos internacionales como la ONUvi y la OPSvii, se promueve una atención sanitaria segura y de calidad, en línea con los Objetivos de desarrollo sostenible; en consonancia con ello, nuestro país, se adoptado medidas a través del Programa Nacional de Garantía de Calidad en la Atención Médica (PNGCAM)viii, que promueve el desarrollo de procesos para asegurar la calidad de los servicios de salud para toda la población y garantizar la equidad en la atención médica. Por último, en el ámbito local, la ley N°6.841 de la provincia de Salta, establece que los hospitales deben "Brindar el mejor nivel de calidad independiente de su nivel de complejidad".

En este marco, se han realizado estudios que evalúan la percepción de calidad en la atención médica mediante el cuestionario SERVQHOS. En la Unidad de Quemados del Hospital Universitario de Getafeix, por ejemplo, se registró una puntuación media de satisfacción general fue de 3,7 de la escala de Likert. En servicios de Oncologíax mostró una satisfacción global de $4,04 \pm 0,82$ y de Dermatologíaxi la puntuación media fue de $4,17 \pm 0,796$. También hubo estudio en nuestro país, en pacientes con tratamiento de hemodiálisis crónicaxii, con satisfacción media global de 3,81. Estos antecedentes refuerzan la necesidad de seguir indagando la calidad de los servicios desde la óptica del usuario.

En el caso del internado de Ginecología, esta necesidad se vuelve aún más apremiante, dada la vulnerabilidad física y emocional que atraviesan muchas de sus pacientes. El contacto frecuente, las prácticas invasivas y el componente íntimo de la atención requieren un enfoque empático, informado, humanizado y de calidad.

Esta investigación tuvo como propósito explorar desde la perspectiva de las pacientes la satisfacción percibida con el servicio de internado de ginecología del Hospital Público Materno Infantil; Para ello, se analizarán distintas dimensiones que conforman la calidad asistencial, contrastando lo esperado por las pacientes con lo efectivamente percibido.

Objetivo General

- Medir el nivel de calidad de atención percibida por las pacientes asistidas por profesionales de la unidad de gestión de ginecología.

Objetivos Específicos:

- Identificar los aspectos positivos y negativos de la atención desde la perspectiva de las pacientes.
- Establecer la relación entre el nivel de calidad de atención percibida por la paciente y distintas variables: edad, nivel de educación, cobertura de salud y tipo de ingreso hospitalario.

Material y Métodos

Se llevó a cabo un estudio analítico observacional de corte transversal. La población incluyó a pacientes que fueron asistidas en el internado, a cargo de profesionales pertenecientes a la unidad de gestión de Ginecología del Hospital Público Materno Infantil de Salta durante junio de 2024 a enero de 2025, a través de las variables sistematizadas incluidas en una encuesta validada, modelo SERVQHOS. Adicionalmente, a dichas variables se añadieron otras con el fin de aumentar la información de la percepción de los pacientes ingresados en esta institución.

El modelo SERVQHOS, que ha demostrado una alta consistencia y una buena capacidad predictivaxiii. Tal es así, que en la mayoría de los trabajos de investigación sobre la temática utilizan esta herramienta, que se basa en el “paradigma de la desconfirmación”, que expresa la diferencia entre lo que el cliente espera (expectativas) y lo que percibe (percepciones). Es decir que la satisfacción será tanto mayor cuanto más se superen estas expectativas. Entre sus ventajas destacan la facilidad, rapidez de respuesta y ofrece la oportunidad de monitorizar la calidad percibida por los pacientes y detectar potenciales áreas de mejora, permitiendo a la dirección y al personal tomar decisiones.

La encuesta consta de 19 preguntas, que combinan dos factores. El primero denominado Calidad Subjetiva, dado que los ítems que lo integran hacen todos referencia a aspectos totalmente subjetivos, difíciles de evaluar externamente y que sólo se basan en la mera opinión del paciente. El segundo factor, de Calidad Objetiva, contiene ítems que hacen referencia, en cambio, a aspectos que pueden ser susceptibles de comprobación, como el estado de conservación o limpieza de las habitaciones, la uniformidad del personal, la puntualidad en las consultas o la información que se facilita al paciente o sus familiares xiii.

La encuesta se aplicó al momento del alta, se explicó su contenido y fue respondida de forma anónima y totalmente voluntaria. Finalmente, se les indicó que debían depositarla en una urna situada en el sector de control de enfermería. La misma constaba de una única hoja, con dos partes: la primera con variables sociodemográficas (edad, cobertura de salud, nivel educativo y tipo de ingreso), y la segunda con 19 ítems vinculados a la calidad percibida, evaluados en una escala de Likert, que va desde el 1 “la asistencia ha sido mucho peor de lo que esperaba” al 5 “mucho mejor de lo que esperaba”.

Los datos fueron analizados mediante estadística descriptiva e inferencial utilizando el software RMEDIC. Se calculó el coeficiente alfa de Cronbach para valorar la fiabilidad del cuestionario.

Las variables se agruparon en subgrupos: edad, entre 18-35 años y 36- 60 años; nivel educativo en pacientes de menor nivel educativo (primario en curso, incompleto y completo y secundario en curso e incompleto) y los de mayor nivel educativo (secundario completo y universitario/terciario en curso, incompleto o completo); cobertura de salud: con cobertura (obra social o prepaga) y sin cobertura; y los tipos de ingresos en programados y urgencias y se procedió a comparar los subgrupos.

Muestra

Debido a la imposibilidad material de realizar la totalidad de encuestas a la población bajo estudio, se tomó como muestra 150 pacientes aplicando un muestreo intencional no probabilístico. Estas participantes fueron asistidas en el servicio de internado de Ginecología del Hospital Público Materno Infantil de Salta durante ochos meses entre 2024-2025.

Criterios de Inclusión

Se incluyeron pacientes entre 18 y 60 años, que sepan leer y escribir, y se encontraban internadas más de 24 hs a cargo de profesionales de la unidad de gestión de ginecología en el Hospital Público Materno Infantil en el periodo estudiado.

Criterios de Exclusión:

Se excluyó a pacientes que presenten alguna discapacidad cognitiva o retraso madurativo, pacientes que no otorguen su consentimiento para participar en el estudio y pacientes en protocolo de ILE/IVE.

Variables

- Edad de la paciente: tiempo vivido por una persona desde el Se incluyó el rango etario desde los 18 años hasta los 60 años.
- Nivel de estudio: el nivel de educación más alto que una persona ha alcanzado. En este estudio se tuvieron en cuenta los siguientes niveles: primario, secundario y terciario/universitario, que a su vez se dividieron en curso, incompletos y completos.

- Cobertura de salud: es la forma en que la paciente se encuentra cubierta por algún prestador o financiador de salud. Se incluyeron los siguientes ítems: sin cobertura, con obra social o medicina prepaga.
- Ingreso hospitalario: es la aceptación de un paciente para su atención médica, que implica ocupar una cama hospitalaria durante el período mínimo de 24. Este ingreso puede ser a través de un ingreso programado o una urgencia médica.
- Calidad de atención: grado por el cual los procesos de la atención incrementan la probabilidad de resultados deseables para la salud y reducen la probabilidad de resultados no deseados. Se clasificó en 1 correspondiente a "mucho peor de lo que esperaba", 2 a "peor de lo que esperaba", 3 a "como me lo esperaba", 4 a "mejor de lo que esperaba" y 5 a "mucho mejor de lo que esperaba".

Consideraciones Éticas

En el presente trabajo de investigación se codificaron los datos recolectados para proteger la identificación de la población objetivo de estudio. Previo a la obtención de los datos se obtuvo el consentimiento de las pacientes, mediante la firma de un formulario de consentimiento informado. A su vez, la institución dio el aval correspondiente para la obtención, manipulación y publicación de los resultados obtenidos. Para ello se gestionó una disposición interna, posterior a la evaluación realizada por el área de gestión de conocimiento de este protocolo. Respetando de esta manera la Ley 25326 (Ley de habeas data) y RM 1480/2011 para investigación en seres humanos.

Resultados

Participaron 150 pacientes de entre 18 y 60 años, con una edad media de 34.71 años. La fiabilidad del instrumento fue alta ($\alpha=0.976$). Respecto a los factores sociodemográficos con mayor frecuencia fueron las pacientes con secundario incompleto, con una proporción del 31% (IC 95%: 24% - 38%) y las pacientes sin cobertura de salud representaron el 74% (IC:95%: 67%-81%). En relación con la modalidad de ingreso de las personas encuestadas, el 69% corresponde a ingresos por urgencia (IC 95%: 62%-76%). La media general del valor SERVQHOS de los 19 ítems es de 3.886 (d.t. 0.165). La puntuación media en el factor Calidad Subjetiva fue de 3.96 (d.t. 0.1) y la media en el factor Calidad Objetiva fue de 3.80 (d.t. 0.18). Los resultados de cada ítem de la encuesta se muestran en la siguiente tabla.

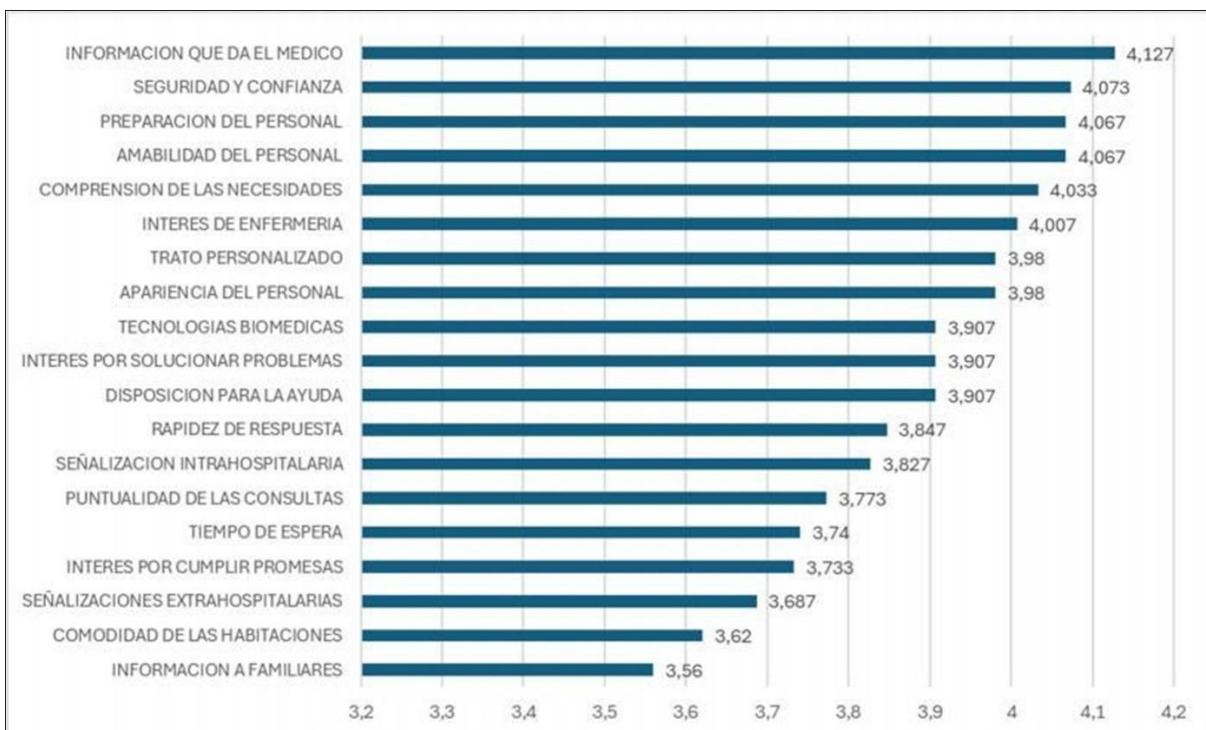
Tabla 1: *Porcentaje en cada opción de respuesta y estadísticas univariantes de los ítems del cuestionario servqhos de la totalidad de las pacientes. N=150*

	MUCHO PEOR DE LO QUE ME ESPERABA (1)	PEOR DE LO QUE ME ESPERABA (2)	COMO ME LO ESPERABA (3)	MEJOR DE LO QUE ME ESPERABA (4)	MUCHO MEJOR DE LO QUE ME	MEDIA	d.t.	MODA
CALIDAD SUBJETIVA								
AMABILIDAD DEL PERSONAL	1,3	8	16,7	30,7	43,3	4,067	1,021	5
COMPRENSION DE LAS NECESIDADES	2,7	6,7	18,7	28,7	43,3	4,033	1,064	5
SEGURIDAD Y CONFIANZA	1,3	4	21,3	32,7	40,7	4,073	0,949	5
DISPOSICION PARA LA AYUDA	2,7	10	19,3	30	38	3,907	1,101	5
INTERES POR CUMPLIR PROMESAS	1,3	6	36,7	30	26	3,733	0,96	3
PREPARACION DEL PERSONAL	0,7	2,7	24	34,7	38	4,067	0,887	5
RAPIDEZ DE RESPUESTA	2,7	6,7	27,3	30	33,3	3,847	1,047	5
TRATO PERSONALIZADO	2	6,7	25,3	23,3	42,7	3,98	1,065	5
INTERES DE ENFERMERIA	4	4,7	20	29,3	42	4,007	1,084	5
INTERES POR SOLUCIONAR PROBLEMAS	2,7	8,7	22	28,7	38	3,907	1,089	5
CALIDAD OBJETIVA								
APARIENCIA DEL PERSONAL	0,7	6,7	24	30,7	38	3,98	0,976	5
TIEMPO DE ESPERA	8	4,7	28,7	22,7	36	3,74	1,223	5
COMODIDAD DE LAS HABITACIONES	5,3	8,7	32,7	25,3	28	3,62	1,139	3
INFORMACION QUE DA EL MEDICO	1,3	4,7	22	24	48	4,127	0,999	5
SEÑALIZACIONES EXTRAHOSPITALARIAS	1,3	5,3	44	22	27,3	3,687	0,977	3
PUNTUALIDAD DE LAS CONSULTAS	3,3	7,3	30	27,3	32	3,773	1,082	5
SEÑALIZACION INTRAHOSPITALARIA	0	6,7	35,3	26,7	31,3	3,827	0,954	3
INFORMACION A FAMILIARES	6,7	11,3	27,3	28,7	26	3,56	1,184	4
TECNOLOGIAS BIOMEDICAS	0	5,3	30,7	32	32	3,907	0,915	5

Los aspectos individuales mejor valorado fueron “información que da el medico”, (4,127 d.t. 0,999); “Confianza y seguridad”, (4,073 d.t. 0,949); “Amabilidad del personal”, (4,067 d.t. 1,021) y “preparación del personal”; (4,067 d.t. 0,887).

Por otro lado, los aspectos peor valorados fueron: “información a familiares”, (3,56 d.t. 1,184); “comodidad de las habitaciones”, (3,62 d.t. 1,139) y “señalizaciones extrahospitalarias” (3,687 d.t. 0,977).

Tabla 2: valoración de los ítems ordenados de forma decreciente.



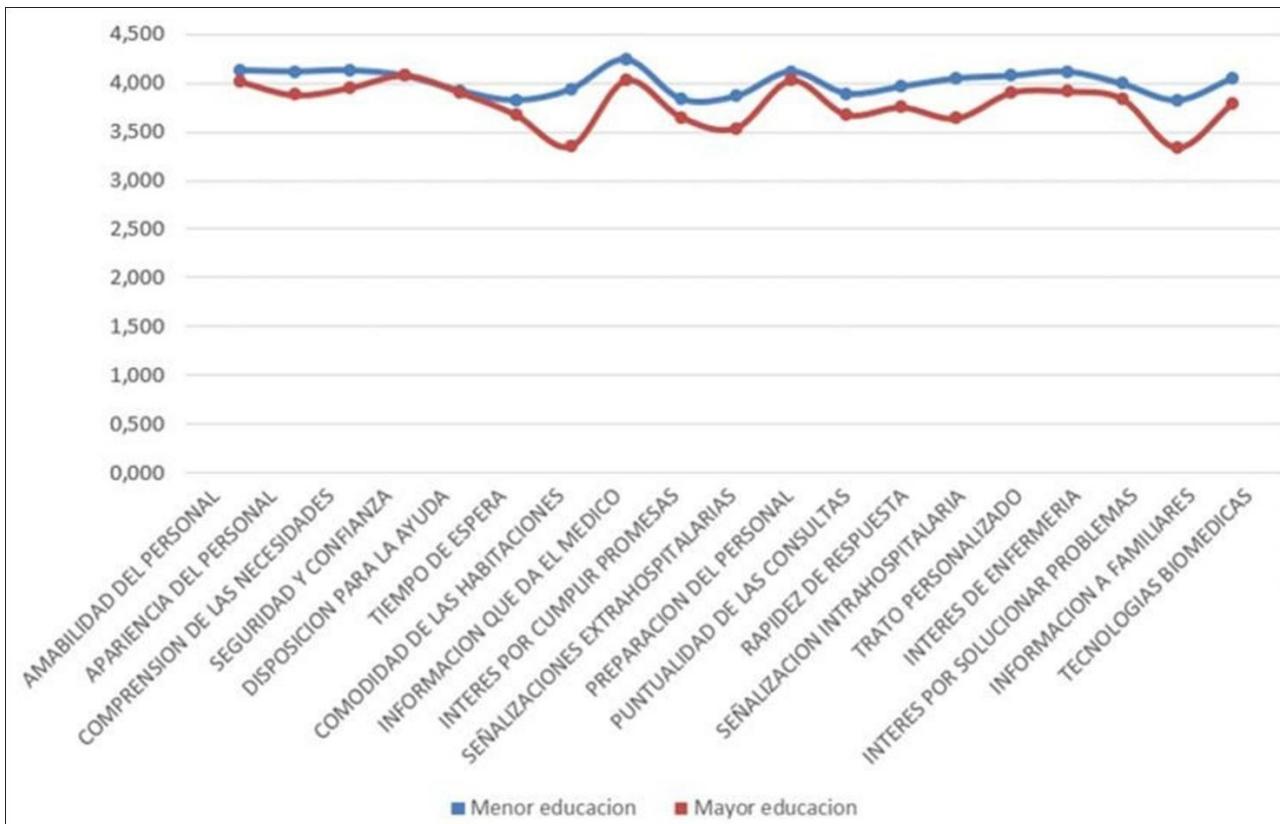
De la comparación de los subgrupos, no encontramos mayores diferencias en cuanto al nivel de satisfacción manifestada, con excepción de las pacientes con menor nivel educativo que

muestran una mejor valoración, que se resume en la tabla 3, por lo que del resto de los subgrupos no hacemos ningún comentario al respecto.

Tabla 3: valoración de los subgrupos: Pacientes de menor educación vs. pacientes de mayor educación.

Variable	Menor educación	Mayor educación
Amabilidad del personal	4.127	4.013
Apariencia del personal	4.113	3.873
Comprensión de necesidades	4.127	3.949
Seguridad y confianza	4.070	4.076
Disposición para la ayuda	3.915	3.899
Tiempo de espera	3.817	3.671
Comodidad de habitaciones	3.930	3.342
Información que da el médico	4.239	4.025
Interés por cumplir promesas	3.831	3.646
Señalización extrahospitalaria	3.859	3.532
Preparación del personal	4.113	4.025
Puntualidad de las consultas	3.887	3.671
Rapidez de respuesta	3.958	3.747
Señalización intrahospitalaria	4.042	3.633
Trato personalizado	4.070	3.899
Interés de enfermería	4.113	3.911
Interés por solucionar problemas	3.986	3.835
Información a familiares	3.817	3.329
Tecnologías biomédicas	4.042	3.785

Tabla 4: comparación Pacientes de menor educación vs. mayor educación.



Observamos que los ítems con mayores diferencias a favor del grupo con menor educación fueron: Comodidad de las habitaciones (+0,588), Información a familiares (+0,488), Señalización intrahospitalaria (+0,409), Señalizaciones extrahospitalarias (+0,327) y Tecnologías biomédicas (+0,257).

Discusión

Todos los sistemas de salud deben aspirar a brindar un servicio de alta calidad, es decir que incluyan la atención adecuada, en el momento adecuado, respondiendo a las necesidades y preferencias de los usuarios y minimizando los daños y el desperdicio de recursos. Esto se debe a que la atención médica de calidad aumenta la probabilidad de resultados de salud deseados y es consistente con siete características medibles: efectividad, seguridad, identidad, puntualidad, equidad, integración de atención y eficiencia^{xiv}.

La importancia del estudio de la calidad de la atención médica radica en que se ponen en evidencia las desigualdades y diferencias en el estado y atención de la salud de distintos grupos sociales y, por otro lado, brinda elementos de análisis que orientan la toma de decisiones en la planificación sanitaria, los programas de salud y el gerenciamiento de servicios sanitarios^{xv}.

Medir la calidad percibida por el paciente hace referencia a una valoración más global del cuidado y atenciones hospitalarias, por ello, actualmente se está abriendo paso una nueva estrategia de organización y diseño de los procesos asistenciales, en la cual se hace hincapié

en que dichos procesos deben diseñarse considerando la satisfacción tanto de las necesidades como de las expectativas de los pacientes xvi.

Entre otras razones, este tipo de medición facilita la toma de decisiones para la gestión de la calidad, al tiempo que se supone que condiciona y es antecedente de la Satisfacción del paciente xvii.

Mediante el SERVQHOS se mide las opiniones del paciente sobre la calidad técnica y funcional del servicio, esto debe ser así, ya que los pacientes deben contribuir de manera decisiva en la definición de lo deseable o indeseable de la atención sanitaria xvi.

Estos cuestionarios se han utilizado en los hospitales para distintos servicios, como en enfermería xviii, atención ambulatoria en ginecología y obstetricia xix y cirugías ambulatorias xx.

En este trabajo, se presenta un cuestionario diseñado para el ámbito hospitalario público y que reúne la ventaja de un número reducido de ítems (19), facilidad y rapidez de la respuesta, que abarca los elementos básicos en la evaluación de la calidad percibida, incluyendo la calidad de la atención sanitaria y que, a diferencia de otras propuestas, combina expectativas y percepciones para obtener una medida compatible con el “paradigma de la desconfirmación”.xiii

Por otro lado, hay que recordar que se trata de una medida de calidad percibida, y no de la calidad técnica que ofrece el hospital, que debe estar sujetas a otras mediciones.

Respecto a la percepción global del presente trabajo, la cual fue de 3.886 (d.t. 0.165), es decir entre “como me lo esperaba” y “mejor de lo que esperaba”, que se correlaciona con estudios como de Monteagudo xvi donde la puntuación SERVQHOS global fue de $3,87 \pm 0,30$; o el trabajo de investigación de la Unidad de Quemados del Hospital Universitario de Getafe ix donde la puntuación media de satisfacción general fue de 3,7.

Asimismo, comparando la media de los factores de calidad subjetivos fue de 3.96 (d.t. 0.11) y de calidad objetiva de 3.80 (d.t. 0.18), con una leve ventaja del primero, muestra coincidencia con la investigación de Mira Solves xiii, la puntuación media en el factor Calidad Subjetiva fue de 3.82 (d.t. 0.88) y la media en el factor Calidad Objetiva fue de 3.48 (d.t. 0.79).

Sin embargo, en otros estudios se observó una menor aprobación por parte de los pacientes como dos estudios realizados en Medio Oriente refieren una valoración del servicio desfavorable desde la percepción del usuario xx.

Si observamos los aspectos individuales, los mejor valorado se encuentran “información que da el médico”, (4,127 d.t. 0.999); “Confianza y seguridad”, (4,073 d.t. 0,949); “Amabilidad del personal”, (4,067 d.t. 1,021) y “preparación del personal”; (4,067 d.t. 0,887). En los otros estudios de referencia, también se han observado algunos de estos ítems como los mejores valorados: “amabilidad del personal” y “confianza y seguridad” xiii xvi.

Por otro lado, los aspectos peor valorados en este trabajo fueron: “información a familiares”, (3,56 d.t. 1,184); “comodidad de las habitaciones”, (3,62 d.t. 1,139) y “señalizaciones extrahospitalarias” (3,687 d.t. 0,977). Que también fueron las peores valoradas en estudios de referencias xiii xvi.

El SERVQHOS, también se ha aplicado en la evaluación de servicios de oncología en mujeres con cáncer de mama, donde la información proporcionada por los médicos y la amabilidad del personal fueron los aspectos destacados y las falencias del servicio se relacionaron con la información brindada a los familiares x.

Conclusión

Las encuestas SERVQHOS son válidas y confiables para evaluar la calidad percibida de pacientes en un área de salud. La calidad percibida global en el Servicio de internado de ginecología del HPMI tiene una media general de 3.886 (d.t. 0.165), es decir que las pacientes percibieron una atención entre "como se lo esperaba" y "mejor de lo esperado", destacándose los ítems relacionados al ámbito profesional como "información que da el medico", "Confianza y seguridad", "Amabilidad del personal" y "preparación del personal" y los menos valorados fueron "información a familiares", "comodidad de las habitaciones", y "señalizaciones extrahospitalarias". Valorándose en conjunto mejor los factores subjetivos sobre los objetivos. Por último, las pacientes con menor nivel educativo mostraron una mayor satisfacción. No hubo diferencias significativas en los otros subgrupos. Estos resultados evidencian fortalezas del equipo de salud y aspectos organizativos que podrían mejorarse.

Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). Calidad de la atención [Internet]. 2024 [citado 1 de mayo de 2024]. Disponible en: https://www.who.int/es/health-topics/quality-of-care#tab=tab_1
2. Donabedian Garantía de calidad en la atención de salud: el papel del consumidor. Rev Calidad Asistencial. 2001;16:102–6.
3. Grönroos C. Marketing y gestión de servicios: la gestión de los momentos de la verdad y la competencia en los servicios. 1.^a ed. Madrid: Ediciones Díaz de Santos; 2004.
4. Alvarado R, Femeni D, Moran Percepción de los usuarios sobre la calidad de atención que reciben en el Centro de Salud N°34 de la Villa Potrerillos, Luján de Cuyo, Mendoza, durante el segundo semestre del 2018. Mendoza: Universidad Nacional de Cuyo; 2018.
5. Petracci M, et Calidad en atención de la salud. Serie Seminarios Salud y Política Pública: Seminario V. Buenos Aires: Centro de Estudios de Estado y Sociedad (CEDES); 2004.
6. Organización Mundial de la Salud (OMS). Servicios de salud de calidad [Internet]. 2020 [citado 1 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/quality-health-services>
7. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Mejorar la calidad en la prestación de servicios de salud [Internet]. 2020 [citado 1 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/eventos/mejorar-calidad-atencion-prestacion-servicios-salud>

8. Ministerio de Salud de la Nación. Programa Nacional de Garantía de Calidad de la Atención Médica (PNGCAM) [Internet]. 2023 [citado 1 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/calidadatencionmedica>
9. Gómez C, García R, De los Reyes N, Fernández J, Holguín P. Patient satisfaction in a Spanish burn unit. *Burns*. 2019 Mar;45(2):341–7.
10. Braña-Marcos B, Carrera-Martínez D, De la Villa-Santoveña M, Avanzas-Fernández S, Gracia-Corbato M, Vegas-Pardavila E. Analysis of satisfaction in women with recent diagnosis of breast cancer: multicenter study in oncology services. *Rev Calid Asist*. 2011;26(5):306–14. doi:10.1016/j.cal.2011.06.007
11. Prada-García C, Benítez-Andrades JA. Evaluation of the satisfaction of patients seen in the dermatology department of a Spanish tertiary hospital. *Healthcare (Basel)*. 2022;10(8):1560. doi:10.3390/healthcare10081560
12. Hernández-Meca ME, Ochando-García A, Mora-Canales J, Lorenzo-Martínez S, López-Revuelta Satisfacción del paciente en una unidad de hemodiálisis: objetivo de calidad asistencial en enfermería. *Rev Soc Esp Enferm Nefrol*. 2005;8(2):90–6. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139137520050002000_02&lng=es
13. Mira JJ, Aranaz J, Rodríguez-Marín J, Buil JA, Castell M, Vitaller SERVQHOS: un cuestionario para evaluar la calidad percibida de la asistencia hospitalaria. *Med Preventiva*. 1998;IV:12–8.
14. Organización Mundial de la Salud (OMS), OCDE, Banco Mundial. Delivering quality health services: a global imperative. Geneva: WHO; 2018. doi:10.1787/9789264300309-en
15. Espínola Accesibilidad y calidad de la atención médica. Informe técnico. Buenos Aires: Defensoría del Pueblo de la Provincia de Buenos Aires; 2019.
16. Monteagudo O, et al. Aplicación hospitalaria del SERVQHOS: factores asociados a la satisfacción e insatisfacción. *Rev Calid Asist*. 2003;18(5):263–71. doi:10.1016/S1134-282X(03)77619-2
17. Mira JJ, Buil A, Rodríguez-Marín J, Aranaz Calidad percibida del cuidado hospitalario. *Gac Sanit*. 1997;11:176–89.
18. Borré-Ortiz YM, Vega-Vega Calidad percibida de la atención de enfermería por pacientes hospitalizados. *Cienc Enferm*. 2014;20(3):81–94. doi:10.4067/S0717-95532014000300008
19. Muñoz-Juárez Calidad en el cuidado de pacientes de atención ambulatoria en los servicios de ginecología y obstetricia. *J Negat No Posit Results*. 2021;6(2):244–57.
20. Numphaque-Pacabaque A, Rocha-Buelvas Modelos SERVQUAL y SERVQHOS para la evaluación de calidad de los servicios de salud. *Rev Fac Med*. 2016;64(4):715–20. doi:10.15446/revfacmed.v64n4.54839

Anexo: Encuesta

CALIDAD DE ATENCION EN EL INTERNADO DE GINECOLOGIA DEL HPMI

Fecha: _____

Edad: _____

Máximo nivel educativo (Marque con X una de cada fila)

Primaria _____ Completo _____

Secundaria _____ Incompleto _____

Terciario/Universitario _____ En curso _____

Cobertura de salud (Marque con X una opción)

Sin cobertura
de salud _____ obra social _____ prepaga _____

Tipo de ingreso (Marque con una opción)

Programado _____ urgencia _____

Ahora a cada una de las opciones, deberá marcar con una X el valor que desea asignar conforme su experiencia en el Hospital. De forma tal que 1 es mucho peor de lo que esperaba y 5 mucho mejor de lo que esperaba. Por cada pregunta deberá elegir una sola puntuación.

La calidad de la atención respecto a los siguientes aspectos fue:	Clave de respuesta				
	Mucho peor de lo que esperaba	Peor de lo que esperaba	Como me lo esperaba	Mejor de lo que esperaba	Mucho mejor de lo que esperaba
Amabilidad del personal	1	2	3	4	5
Apariencia del personal					
Comprensión de necesidades					
Confianza y seguridad					
Disposición para la ayuda					
Tiempo de espera					
Comodidad de las habitaciones					
Información que da el medico					
Interés por cumplir promesas					
Señalizaciones extrahospitalarias					
Preparación del personal					
Puntualidad de consultas					
Rapidez de respuesta					
Señalización intrahospitalaria					
Trato personalizado					
Interés de enfermería					
Interés por solucionar problemas					
Información a familiares					
Tecnologías biomédicas					

- Residencia de Tocoginecología - Hospital Público Materno Infantil - Año: 2024-2025

Frecuencia de Malformaciones Congénitas en el Hospital de Día de Medicina Materno Fetal del Hospital Público Materno Infantil de Salta: Periodo Enero 2023 a Diciembre 2024

Autores:

Dra. Argüello Ana Paula, Dra. Finetti Emilia, Dra. Paredes Noelia, Dra. Méndez Macarena, Dr. Campos Emanuel, Dr. Rizzotti Carlos Humberto.¹

Resumen

Objetivo

Describir las características de las malformaciones congénitas (MC) asistidas prenatalmente en el Hospital de Día Medicina Materno Fetal del Hospital Público Materno Infantil periodo 2023- 2024.

Materiales y Métodos

Estudio descriptivo de corte transversal. La población incluyó a 1211 pacientes que fueron asistidas en el Hospital de Día Materno Fetal. Los datos fueron recolectados del registro de historias clínicas, procesados en EXCEL y analizados a través del software en línea Rmedic.

Resultados

La muestra estudiada con diagnóstico de MC fue de 108 pacientes, que corresponde a un 8.9% de las consultas al servicio. En orden de frecuencia se agruparon en: MC renales 34.2%, del sistema nervioso 31.4% y de la pared abdominal 12%. La media de edad gestacional al momento de la primera consulta en este servicio fue de 28.6 semanas. Los casos de MC asistidos corresponden a la región capital con un 47.2%. Del total de nacidos vivos el 15% falleció antes del egreso. El 41.6% del total de los casos (45) requirieron intervención quirúrgica, el 84.4% (38) fueron intervenidos y el 15.5% (7) se encuentran en plan quirúrgico.

Conclusiones: La frecuencia de las MC asistida es mayor a la reportada en un hospital de Lima Perú en el año 2018. Las más frecuentes fueron las renales en comparación con el Hospital de Sotero en Chile donde predominaron las cardiovasculares. La mayoría de las pacientes tenía menos de 35 años, similar al Hospital Clínico de la Universidad de Chile. La cirugía como parte de la terapia neonatal se encuentra disponible en nuestro hospital para los casos que requieran.

Palabras Clave: malformaciones congénitas, servicios de salud fetal, hospital público.

Introducción

Las malformaciones congénitas corresponden a alteraciones de la forma o estructura de un órgano o parte de la anatomía, como resultado de un desarrollo intrínsecamente anormal, ya sea desde la concepción o desde muy temprano en la embriogénesis¹.

Según su gravedad, las malformaciones congénitas (MC) se clasifican en mayores o menores. Las primeras tienen un impacto importante en la salud del individuo. Las otras no tienen repercusiones en la salud ni defectos físicos importantes².

La interrelación entre los factores genéticos y ambientales se considera causante de estas malformaciones. Muchos de estos defectos pueden, desde hace un tiempo, ser previstos genéticamente e incluso diagnosticados en el período intrauterino con vistas a la interrupción precoz del embarazo o al tratamiento oportuno para evitar la muerte del niño y las posibles secuelas³.

En la Argentina, representan la segunda causa de muerte en el período infantil después de las secundarias a afecciones originadas en el período perinatal. Su prevalencia global se sitúa en torno al 2-3%. La tasa es mayor en los casos de fetos muertos o abortos espontáneos, y si se tienen en cuenta las patologías de detección más tardía⁴.

En el año 2023, la Red Nacional de Anomalías Congénitas (RENAC) examinó 211.126 nacimientos, sobre un total de 495.296 nacimientos del país. Del total de nacimientos examinados, 3.874 recién nacidos presentaron anomalías congénitas estructurales mayores, lo que representa una prevalencia de 1,83 por cada 100 nacimientos (IC 95%: 1,78-1,89). Las anomalías específicas más frecuentes fueron: las fisuras de labio con o sin paladar hendido, gastosquisis, hidrocefalia, talipes equinovarus, espina bífida, polidactilia postaxial, malformación anorrectal, hernia diafragmática, atresia de esófago, y quistes renales. Se detalla la prevalencia de 8 síndromes: displasia tanatofórica, costillas cortas-polidactilia, acondroplasia, osteogénesis imperfecta, displasia campomélica, trisomía 13, trisomía 18, síndrome de Down⁵.

Cuando se evalúa a un feto con una malformación congénita, el primer paso es determinar si se trata de una malformación aislada o no, ya que el hallazgo de malformaciones múltiples aumenta la probabilidad de que se trate de una etiología genética, y de esto dependerá el pronóstico y el riesgo de recurrencia⁶. En segundo lugar, se sugiere que, ante la presencia de cualquier antecedente personal o familiar de malformaciones congénitas o enfermedades genéticas, exposiciones ambientales maternas o paternas, resultados positivos de estudios de tamizaje o hallazgos ecográficos, se derive a un especialista en genética médica. Además, se debe informar sobre la posibilidad de interrupción legal del embarazo, sin soslayar la importancia de obtener un diagnóstico etiológico certero previo y la necesidad de una autopsia posterior, realizada por un especialista con experiencia en patología perinatal, respetando las creencias y decisiones de los pacientes y sin emitir juicios de valor⁴.

Uno de los objetivos del control prenatal es la detección de las anomalías congénitas. La información requerida para el diagnóstico y manejo de una anomalía demanda el abordaje de varias disciplinas: embriología, obstetricia, genética, anatomía, neonatología, cirugía pediátrica, patología y teratología. El estudio postmortem aporta información valiosa para la clasificación del tipo de malformación⁵.

En base a lo anterior descrito, el presente estudio presenta como objetivo principal:

- Describir las características de las malformaciones congénitas (MC) asistidas prenatalmente en el Hospital de Día Medicina Materno Fetal del Hospital Público Materno Infantil periodo 2023-2024.

Objetivos Específicos:

- Analizar las características sociodemográficas de las pacientes atendidas en ese periodo.
- Investigar la morbilidad y mortalidad perinatales asociadas a los casos de malformaciones congénitas.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal. La población incluyó a 1211 pacientes que fueron asistidas en el Hospital de día materno fetal del Hospital Materno Infantil durante el período 2023 – 2024. Los datos fueron recolectados del registro de historias clínicas, volcados en un cuestionario realizado en Google forms, procesados en EXCEL y analizados a través del software en línea Rmedic.

Criterios de Inclusión

- Malformación asistida y seguida por nuestro servicio antes del

Criterios de Exclusión

- Partos
- Partos locales sin seguimiento en nuestro

Muestreo

Secuencial: se ingresaron a todas las pacientes que fueron atendidas en hospital de día de medicina materno fetal, cumplieron con los criterios de inclusión y no presentaron ningún criterio de exclusión.

Metodología de estudio

Los datos recolectados fueron proporcionados por el análisis de historias clínicas y sistema informático perinatal. Se volcaron en un formulario de Google forms, se procesaron en Excel y se analizaron a través del **software** en línea Rmedic.

Variables a Analizar

- Tipo de malformación congénita: malformación diagnosticada en el servicio de Hospital de Día de Medicina Materno Fetal. Se dividen en: renales, del sistema nervioso, pared abdominal, cardiovasculares, cara, digestivas, otros.
- Edad materna: tiempo que ha vivido la paciente desde su nacimiento hasta la fecha de atención en el servicio de salud fetal, expresado en años.
- Procedencia: Para estudiar el lugar de procedencia de las pacientes, se consideró la división de la provincia de Salta en cuatro zonas sanitarias, establecida para la organización de los sistemas de salud: Capital, Norte, Oeste y Sur. También, al ser un centro de referencia en el Norte argentino, se consideró a las consultas correspondientes a pacientes de otras provincias como "otras regiones".
- Trimestre de la primera consulta: se consideró dividir las semanas de gestación por trimestres de embarazo, siendo el primer trimestre desde la primera semana hasta las 13,6 semanas, el segundo desde las 14-28 semanas y el tercero desde la semana 28.
- Nivel de instrucción: primario, secundario, universitario. Completo/incompleto.
- Comorbilidades maternas asociadas: diabetes, hipertensión arterial, epilepsia, hipotiroidismo, infecciones previas, enfermedades autoinmunitarias, TORCHS, etc.
- Peso de recién nacidos: bajo peso (menor a 2500g), normopeso (2500g-4000g), alto peso (mayor a 4000g).
- Edad gestacional al momento del parto: edad gestacional que cursaba la paciente al momento del parto, expresado en semanas.
- Inicio del parto: espontáneo, inducido, cesárea
- Nacimiento: vivo,
- Sexo del RN
- APGAR: examen que se realiza al primer y quinto minuto de vida del recién nacido y determina su adaptación a la vida extrauterina. Normal (7-10 puntos), depresión moderada (4-6 puntos), depresión severa (<3 puntos).
- Diagnóstico postnatal: diagnóstico que determinó el servicio de neonatología post parto.
- Requerimiento de intervención quirúrgica: recién nacidos con malformaciones que debieron resolverse con procedimientos quirúrgicos.
- Recién nacidos con acceso a cirugía: si, no, en plan quirúrgico.
- Egreso del recién nacido: vivo, muerto

Consideraciones Éticas

En el presente trabajo de investigación se ajusta a la RM 1480/2011 (investigación en seres humanos). Para proteger la identificación de la población de estudio, se codificó la información de los datos recolectados. Debido a que los datos fueron obtenidos del sistema informático perinatal se contó con la autorización correspondiente de la institución para la obtención, manipulación y publicación de los resultados obtenidos mediante disposición

interna posterior a la evaluación realizada por la unidad de gestión del conocimiento de la institución.

Resultados

Durante el periodo estudiado 1211 pacientes fueron asistidas en el hospital de día medicina materno fetal, de las cuales 108 de ellas presentaron diagnóstico de malformaciones congénitas correspondiente a un 8.9% (Tabla N°1)

Tabla N°1: Total de Malformaciones congénitas en hospital de día materno fetal, periodo 2023 - 2024.

Año	Total de pacientes	Fetos con malformaciones	%
2023	577	56	9.7%
2024	634	52	8.2%
Total	1211	108	8.9%

Respecto a las características de las malformaciones, se observó que las anomalías renales constituyeron el grupo más frecuente 34.2%, seguidas por las del sistema nervioso 31.4% y las de la pared abdominal 12.03% (ver Tabla 2).

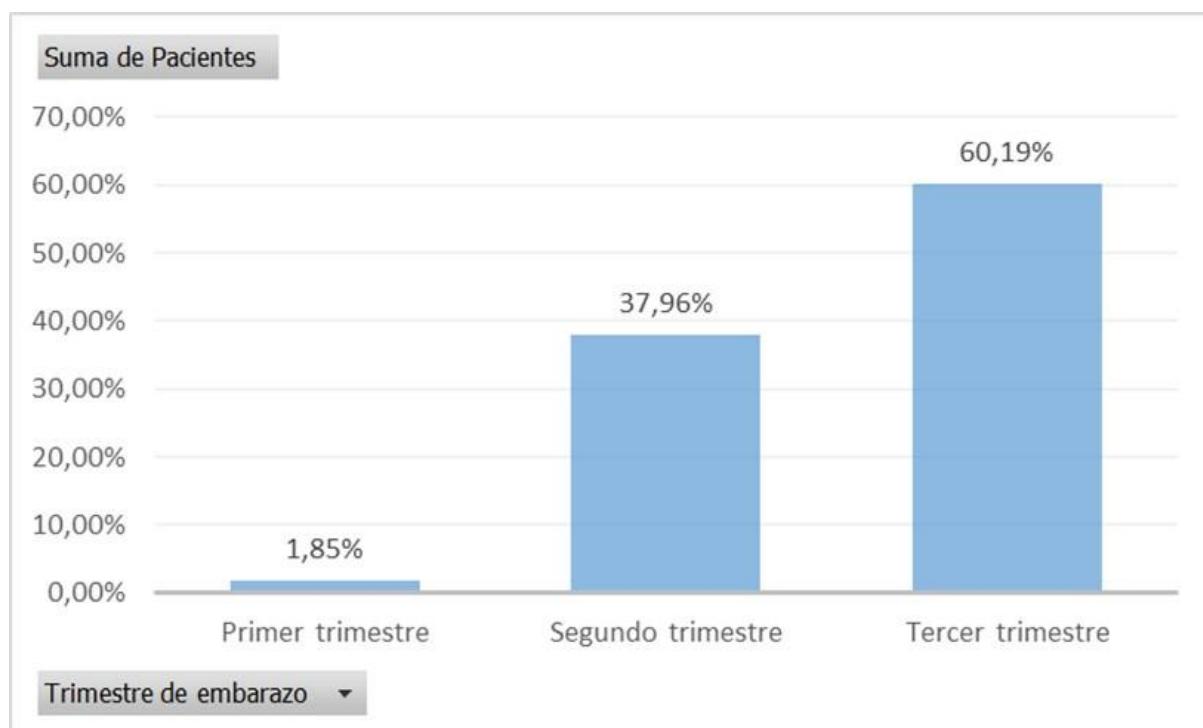
Tabla 2: Tipo de malformaciones congénitas frecuentes en hospital de día materno fetal, periodo 2023 - 2024.

Malformación	FA	%
Renal	37	34.4
Sistema Nervioso	34	31.4
Pared Abdominal	13	12.03
Cardiovascular	11	10.18
Cara	11	10.18
Otros	10	9.2
Digestivas	5	4.2

Tabla 3: Edad materna al momento del diagnóstico y procedencia de las pacientes asistidas en el Hospital de día Materno Fetal..

Zonas Sanitarias	Pacientes	%
Capital	51	47,2%
Norte	25	23,1%
Oeste	17	15,7%
Sur	14	12,9%
Otras	1	0,9%
Edad materna		
Menor de 35 años	97	89,8%
Desde 35 años	11	10,1%

En cuanto a la edad gestacional al momento del diagnóstico, 65 pacientes (60,9%) consultaron por primera vez en el tercer trimestre, en segundo lugar 41 (37,96%) en el segundo trimestre y solo 2 pacientes (1,85%) consultaron en el 3er trimestre. (Gráfico N°1).



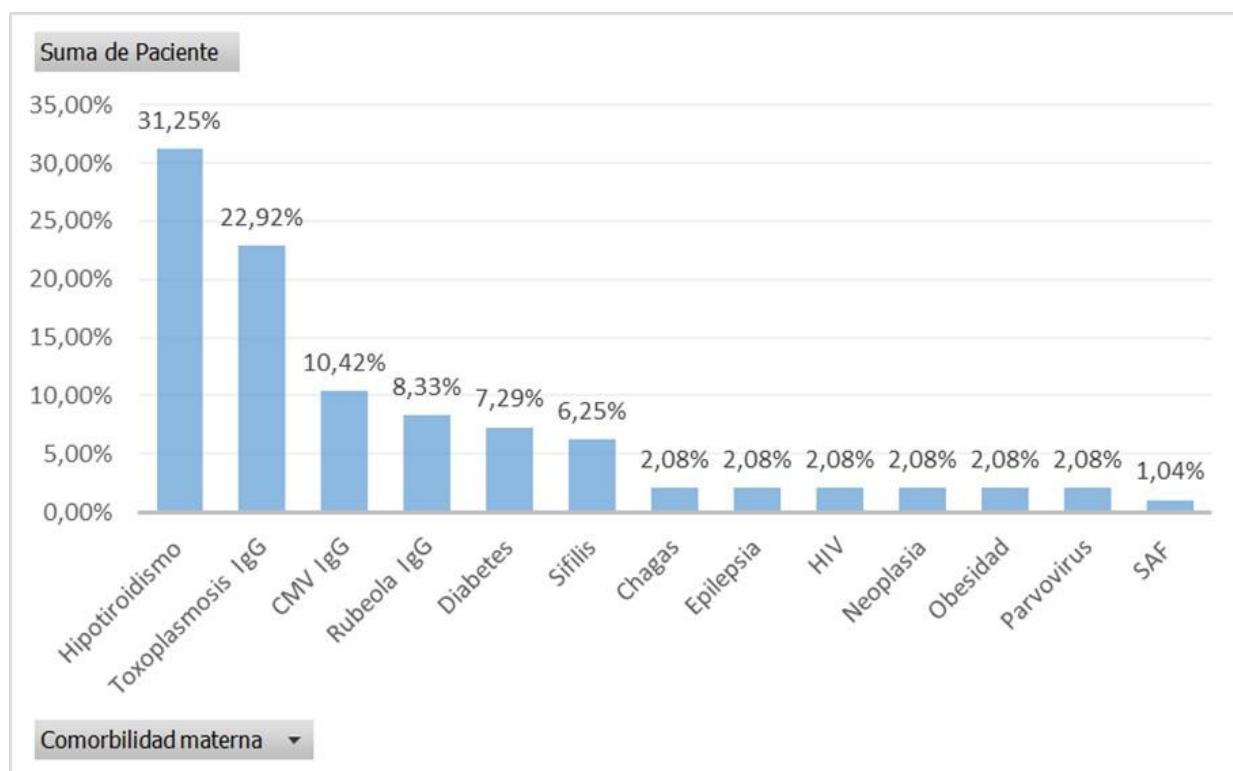
En relación al nivel de instrucción de las pacientes, la mayoría presenta secundario completo. (Gráfico 2).

Gráfico N°2: Nivel de instrucción de las pacientes en hospital de día materno fetal, periodo 2023 - 2024.



En cuanto a las morbilidades maternas de las pacientes asistidas, 32 no presentaban patología asociada. Entre las patologías identificadas, el hipotiroidismo ocupó el segundo lugar en frecuencia. En tercer lugar, se registró la toxoplasmosis crónica con IgG positiva. (Gráfico N°4).

Gráfico N°3: Comorbilidades maternas asociadas de las pacientes en hospital de día materno fetal, periodo 2023 - 2024.



Del total de fetos y neonatos analizados en nuestro estudio, 99 recibieron asistencia integral en nuestro hospital desde el diagnóstico hasta el

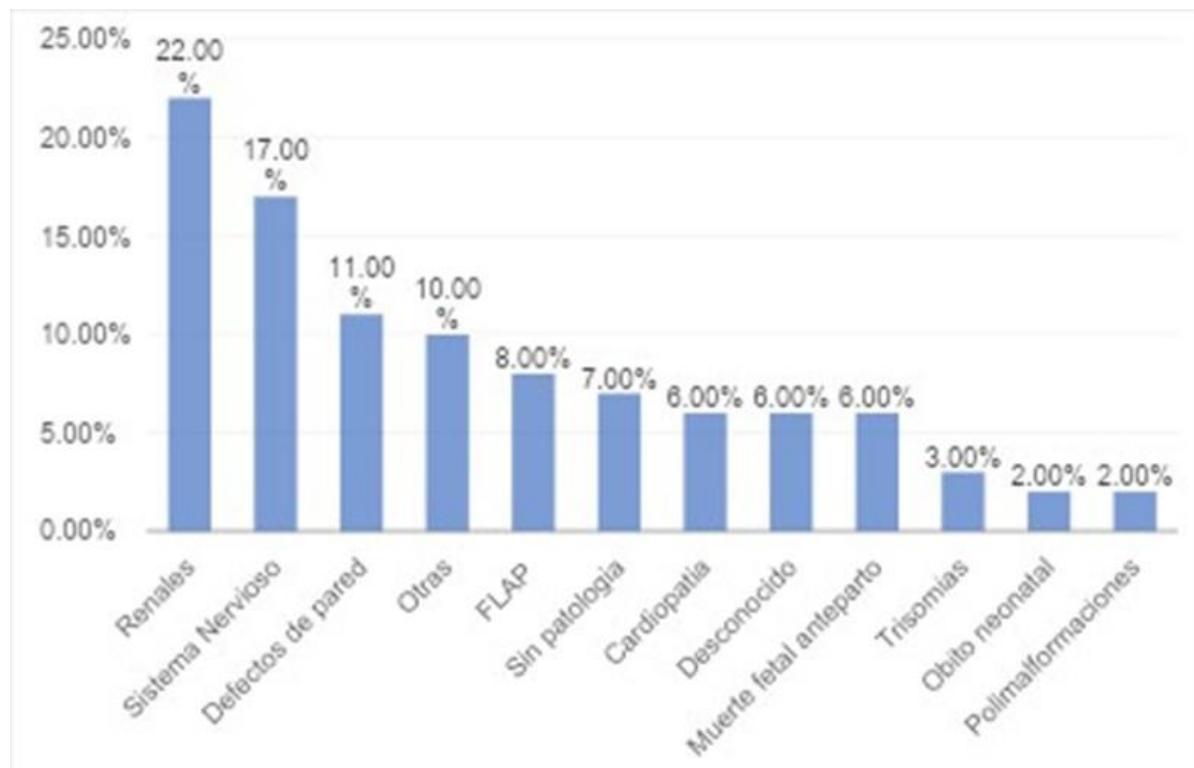
nacimiento. Cabe señalar que los 9 casos restantes, a pesar de haber tenido control prenatal en nuestra institución, no pudieron ser incluidos en el análisis postnatal debido a que sus nacimientos ocurrieron en otras instituciones.

Considerando lo anteriormente expuesto, para la valoración de la morbimortalidad del feto y recién nacido a continuación se detallarán los resultados de los nacimientos llevados a cabo en nuestra institución.

Tabla N°4: Sexo y peso de los recién nacidos.

Sexo del RN	Número	%
Femenino	46	46,4%
Masculino	50	50,5%
Indefinido	3	3,03%
Peso del RN		
Menor a 2500g.	20	20,2%
2500g-4000g.	75	75,7%
Mayor a 4000g.	4	4,04%

Gráfico N°5: Diagnóstico Postnatal (n=99)



Se puede observar el predominio de malformaciones renales (22%), seguidas de malformaciones del sistema nervioso (17%) y los defectos de pared abdominal (11%).

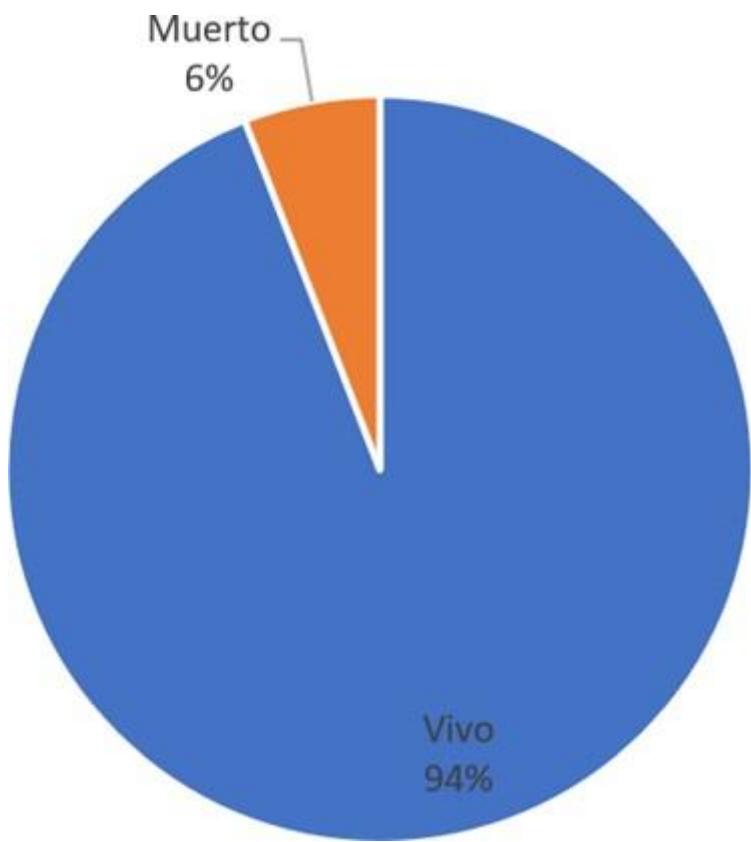
Tabla N°5: Apgar al 1° y 5° minuto de vida del recién nacido.

Se pone en evidencia que el mayor porcentaje de recien nacidos tuvieron un Apgar vigoroso al primer (78,7%) y quinto minuto de vida (86,8%).

Apgar al 1° minuto de vida	Número	%
Vigoroso	78	78,7%
Deprimido moderado	8	8,08%
Deprimido severo	13	13,1%
Apgar al 5° minuto de vida		
Vigoroso	86	86,8%
Deprimido moderado	5	5,05%
Deprimido severo	8	8,08%

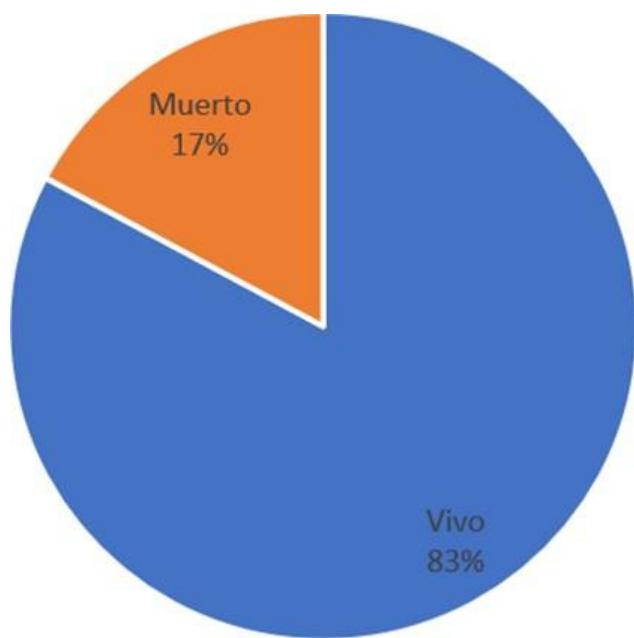
En cuanto a los nacimientos, el porcentaje de recién nacidos vivos fue de un 94% mientras que los recién nacidos fallecidos tuvieron una frecuencia de 6%.

Gráfico N°6: Nacidos vivos y muertos con malformaciones.



Teniendo en cuenta los egresos hospitalarios, el 83% de los recién nacidos egresaron con vida, mientras que el porcentaje de fallecidos al egreso fue de un 17%.

Gráfico N°7: Egreso del recién nacido con malformaciones.



En cuanto a los recién nacidos fallecidos, el diagnóstico que se presentó con más frecuencia fue el de cardiopatía fetal (35,2%) seguido de la agenesia renal (17,6%).

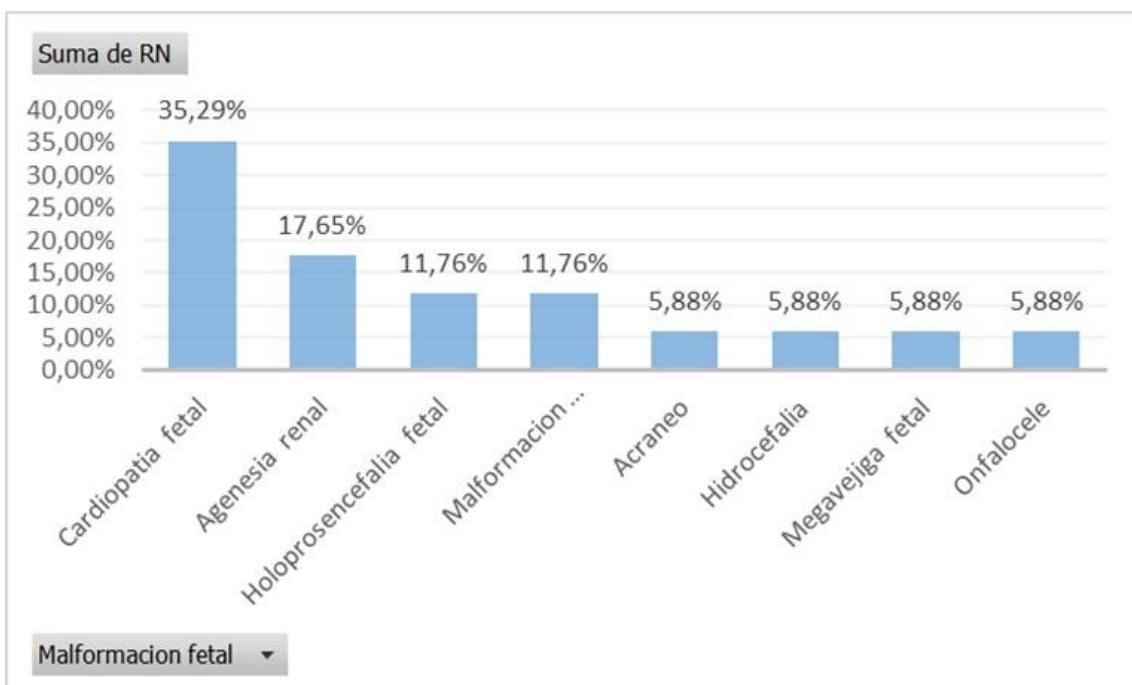
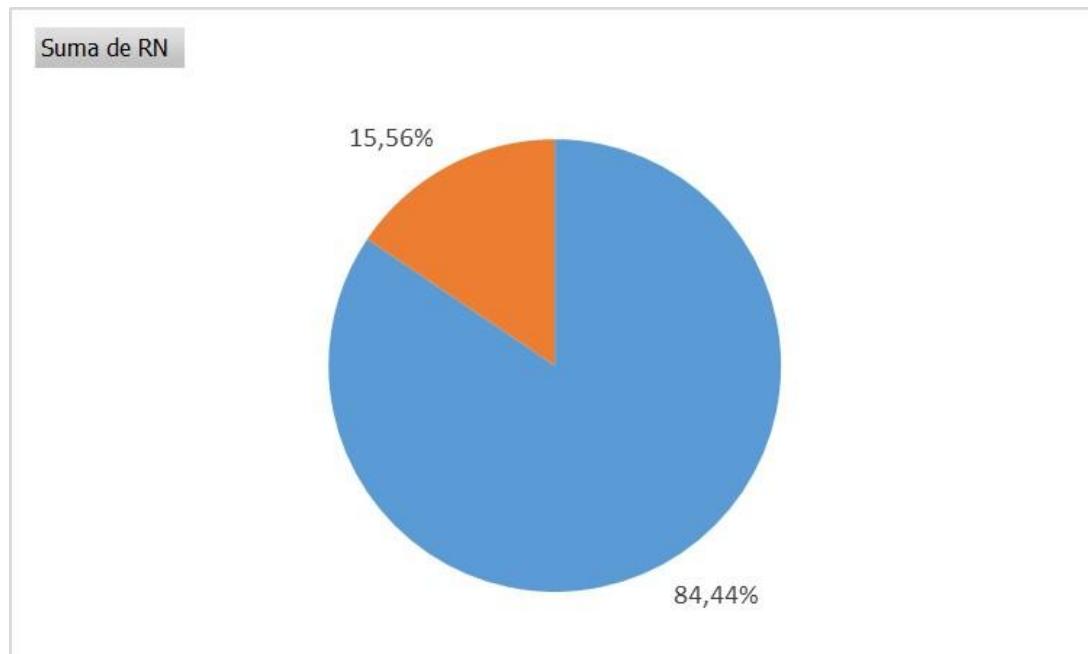


Gráfico N°8: Recién nacidos que requirieron intervención quirúrgica

Del total de recién nacidos, el 45,4% precisó de algún tipo de intervención quirúrgica, mientras que en un 54,5% no fue necesario.



En relación con los neonatos que precisaron manejo quirúrgico, se registró un 84,4% de intervenciones realizadas. Mientras que el 15,5% de los casos estaban pendientes de intervención quirúrgica y figuraban en el plan de tratamiento al concluir la recopilación de datos.

Discusión:

El presente estudio ofrece una caracterización epidemiológica de las malformaciones congénitas diagnosticadas en el Hospital de Día de Medicina Materno Fetal de Salta durante el período 2023–2024. Las malformaciones congénitas representan una de las principales causas de morbimortalidad perinatal en Argentina. La frecuencia de malformaciones congénitas alcanzó un valor de 8,9% sobre el total de pacientes asistidas en el servicio. Los resultados se encuentran por encima de los valores reportados a nivel regional y nacional, como es el caso del Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima Perú, que registró un valor de 1,9%⁸. Esta diferencia podría explicarse por el perfil específico del hospital de día de Medicina Materno Fetal, que concentra derivaciones de casos sospechosos o confirmados de malformaciones, a diferencia de centros perinatales generales donde la población es más heterogénea.

En cuanto a la distribución por tipo de MC, las anomalías renales fueron las más frecuentes (34,2%), seguidas de las del sistema nervioso (31,4%) y de la pared abdominal (12,03%). A diferencia de un estudio realizado en el Hospital Sotero del Rio en Chile, donde predominaron las anomalías cardiovasculares¹. A su vez, también difieren en parte de los patrones descritos por RENAC, donde las fisuras de labio con o sin paladar hendido, gastosquisis, hidrocefalia y defectos del tubo neural estuvieron por encima de las demás.

Desde el punto de vista sociodemográfico, se destaca que el 89,8% de las gestantes tenía menos de 35 años, similar a un estudio realizado en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile, donde el porcentaje de estas pacientes fue de un 81,6%. Lo cual se aleja del perfil de riesgo tradicionalmente atribuido a edades avanzadas. Esto sugiere que las malformaciones congénitas pueden manifestarse independientemente de este factor, y que otros elementos como el acceso a controles prenatales oportunos, condiciones nutricionales o infecciones maternas podrían tener un rol importante.

El lugar de procedencia de las pacientes marcó un predominio de gestantes originarias de la Zona Capital (47,2%), seguido de otras zonas como el Norte (23,1%) y el Oeste (15,7%). Este resultado refleja el fenómeno de centralización en el acceso a servicios de diagnóstico fetal avanzado, marcando una disparidad geográfica que podría obstaculizar el diagnóstico temprano en otras zonas de la provincia.

En cuanto a las comorbilidades maternas, el mayor porcentaje de pacientes no presentó ningún tipo de patología (32,3%) mientras que de las que sí, el diagnóstico de hipotiroidismo fue el más frecuente (31,2%) lo que destaca su carácter endémico en la provincia seguido de la Toxoplasmosis crónica (22,9%). Respecto a malformaciones congénitas, en un estudio realizado en el servicio de Medicina Materno Fetal del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos de Ciudad de México, sólo se reportó un recién nacido, hijo de madre hipotiroidea en tratamiento con levotiroxina, que tuvo atresia esofágica¹⁰. Si bien no hay evidencias fuertes entre la relación del hipotiroidismo y las malformaciones congénitas, se sabe que el aporte de T4 materna al feto es fundamental para garantizar un desarrollo neuronal normal desde las etapas tempranas del embarazo.

El diagnóstico de MC predomino en recién nacidos de sexo masculino, con un valor de 50,5% sobre 46,4% de sexo femenino y 3,03% que no lograron ser definidos. Estos resultados fueron similares a los de un estudio realizado en el Municipio Marianao - La Habana, Cuba¹¹. Por su parte, el peso de los recién nacidos denota una gran diferencia entre los mismos. Donde la mayoría, es decir 75,7% de los nacimientos registraron valores normales mientras que 20,2% tuvieron bajo y, en su minoría, 4,04% de recién nacidos con peso mayor a lo normal. Esto difiere de un estudio de casos y controles realizado en tres ciudades colombianas que afirma que los pacientes con malformaciones congénitas nacen prematuramente y con bajo peso para la edad de gestación. A pesar de ser un resultado positivo, no se debe dejar de lado que las MC continúan siendo causa de comorbilidades, en muchos casos, con requerimiento de intervenciones invasivas.

El servicio de neonatología registró que, de los recién nacidos de las pacientes estudiadas, predominaron las malformaciones renales con un 22% seguido de las del sistema nervioso (17%) y los defectos de pared abdominal (11%). Esto demuestra la similitud con el diagnóstico prenatal realizado en el servicio del Hospital de Día Medicina Materno Fetal, dando posibilidad al enfoque multidisciplinario de estas patologías con el objetivo de mejorar los resultados perinatales.

Las MC son una de las causas principales de mortalidad infantil en nuestro país. Sin embargo, la supervivencia actual con calidad de vida futura óptima han mejorado a lo largo de los años. Este estudio registró un 4% de recién nacidos fallecidos anteparto y un 17% de fallecidos al egreso hospitalario, la causa más frecuente de fallecimientos fue por cardiopatías congénitas (35,29%) seguida de la agenesia renal (17,65%). Un análisis de los criterios de reductibilidad de mortalidad infantil por MC en Argentina concluye que las cardiopatías congénitas (CC) son la principal MC generadora de mortalidad infantil y neonatal por su relativa mayor frecuencia y

su más alta mortalidad específica, mientras que la supervivencia actual para la mayoría de las MC extracardíacas es mayor a 90% si se presentan aisladas y no asociadas a enfermedades genéticas u otras MC graves¹². Teniendo en cuenta estos resultados, el porcentaje de recién nacidos fallecidos en nuestra institución es un número que podría mejorarse con acciones como el diagnóstico prenatal precoz, la opción de ILE en MC incompatibles con la vida y la derivación oportuna a centros de mayor complejidad en los casos que sea necesario.

Los resultados perinatales revelan que la mayoría de los neonatos fueron asistidos integralmente desde el diagnóstico hasta el nacimiento, lo cual favoreció la planificación quirúrgica. De los recién nacidos registrados en el servicio, 45,4% tuvieron la necesidad de una intervención, 84,4% de ellos lograron acceder y 15,5% casos se encuentran pendientes. A su vez, estos resultados evidencian la carga quirúrgica neonatal y morbilidad que implican este tipo de patologías.

Conclusión

Los hallazgos de este estudio revelan que las malformaciones congénitas (MC) representan una preocupación significativa en la población materno-fetal asistida en el Hospital de Día de Medicina Materno Fetal de Salta, con una prevalencia del 8.9% entre las pacientes atendidas en el período 2023-2024. La predominancia de malformaciones renales y del sistema nervioso sugiere que estas categorías podrían ser focos importantes para futuras investigaciones sobre factores de riesgo específicos en la región. La alta proporción de diagnósticos realizados en el tercer trimestre de gestación podría indicar desafíos en la detección temprana o en el acceso oportuno a los servicios de diagnóstico prenatal, lo que subraya la necesidad de fortalecer las estrategias de cribado en etapas más tempranas del embarazo.

Si bien la mayoría de las madres eran menores de 35 años, la presencia de comorbilidades como el hipotiroidismo y la toxoplasmosis crónica resalta la importancia de un control prenatal integral que aborde estas condiciones maternas, dado su potencial impacto en el desarrollo fetal.

El número de fallecimientos post-nacimiento (17%) entre los recién nacidos con MC sugiere la severidad de algunas de las malformaciones detectadas o la complejidad de su manejo postnatal, a pesar de la disponibilidad de intervención quirúrgica en el hospital. Esto enfatiza la importancia de optimizar los protocolos de atención neonatal y la coordinación entre los diferentes servicios para mejorar los resultados perinatales en esta población vulnerable. Finalmente, la concentración de pacientes de la Zona Capital podría indicar diferencias en el acceso a la atención especializada en otras áreas de la provincia, sugiriendo la necesidad de evaluar y expandir la cobertura de estos servicios.

Bibliografía

1. Vargas Paula, Mergudich Tania, Martinovic Carolina, Córdova Víctor, Valdés Rafael, Luna Daniela et al . Diagnóstico prenatal de malformaciones congénitas y alteraciones cromosómicas: resultado de la experiencia CIMAF - Hospital Dr. Sótero Del Río. Rev. chil. obstet. ginecol. [Internet]. 2020 Ago [citado 2025 Jul 28]; 85(4): 358-365.

- Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-7526202000400358.
00400358&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-7526202000400358>.
2. Barbero, P. *Análisis epidemiológico sobre las anomalías congénitas en recién nacidos registrados en 2016 en la República Argentina.* Reporte anual RENAC (2017).
 3. Fernández, D. Y. Incidencia de las malformaciones congénitas mayores en el recién nacido. *Revista cubana de Pediatría.* (2006)
 4. Ricci, D. M. Asesoramiento genético en malformaciones fetales. Programa *de actualización en ginecología y obstetricia.* Panamericana (2015).
 5. Aiello, D. H. *Análisis epidemiológico sobre las anomalías congénitas registradas durante 2023 en la República Argentina.* (2024)
 6. Palermo, D. M. (s.f.). *Métodos para la detección de patologías o malformaciones fetales.* Buenos Aires: Panamericana.
 7. Vélez, J. E. Malformaciones congénitas: correlación, diagnóstico ecográfico y clínico. *Revista colombiana de Obstetricia y Ginecología.*, Vol 55 No 3. (2004).
 8. Félix, D. Ayala P. Guevara Ríos E. Carranza Asmat C. (et al.) Factores asociados a malformaciones congénitas – Instituto Nacional Materno Perinatal. Revista Perú Investigación Materno Perinatal (2019).
 9. Nazer H Julio, Cifuentes O Lucía, Águila R Alfredo, Ureta L Pilar, Bello P María Piedad, Correa C Francisca et al . Edad materna y malformaciones congénitas: Un registro de 35 años. 1970-2005. Rev. méd. Chile [Internet]. 2007 Nov [citado 2025 Ago 01]; 135(11):1463-1469. Disponible
en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872007001100014.
<http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872007001100014> .
 10. Berrones, Miguel Ángel Serrano. "Alteraciones de tiroides y embarazo: resultados " *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas* 18.3 (2013): 200-205.
 11. Acosta Batista Carlos, Mullings Pérez Rosali. Caracterización de malformaciones congénitas en recién nacidos vivos. Medisur [Internet]. 2015 Jun [citado 2025 Jul 28]; 13(3): 375-382. Disponible
en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2015000300007&lng=es.
 12. de Sarasqueta Pedro. Mortalidad infantil por malformaciones congénitas y prematuros en la Argentina: análisis de los criterios de reducibilidad. Arch. pediatr. [Internet]. 2006 Abr [citado 2025 Jul 28]; 104(2):153-158. Disponible
en: https://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752006000200012&lng=es.

Utilidad del cociente sFlt-1/PIGF como predictor de resultados adversos en preeclampsia.

Autores:

Prof. Dr. Roberto Casale¹, Mg. Silvana Varela², Dr. Julián Pascale³, Dr. Jose Ferreiros⁴, Dra. Ana Corominas⁵

Resumen

Objetivo

Evaluar la utilidad del cociente sFlt-1/PIGF en embarazadas de riesgo y su relación con PE e identificar puntos de corte y resultados perinatales adversos.

Materiales y Método

Estudio observacional, longitudinal, retrospectivo y analítico. Se analizaron registros perinatales del 2T. Inclusión: control prenatal completo, nacimiento en la institución; exclusión: falta de seguimiento. Se evaluó capacidad diagnóstica en PE y resultados adversos. Se calculó curva ROC.

Resultados

Ingresaron 81 pacientes. Edad media 30.6 (DE 7). 37% con antecedentes HTA. Sin alteraciones hepáticas ni renales. Media de Ácido úrico: 4.6 mg/dL y mediana de proteinuria: 188 mg/24hs. 53% desarrolló HTA, 43% parto prematuro, 10% RCIU, 1 muerte fetal. sFlt-1/PIGF con PE: 77.12 pg/ml (rango: 2.4-962.8); sin PE: 12.2 pg/ml (rango: 0.1-686; $p = 0.0016$). Punto de corte: 34.87 pg/ml (sensibilidad 72%, especificidad 67%; ABC 0.72, IC 95%: 0.60-0.84. Valores >34.87 pg/ml se asociaron con mayor PE y parto prematuro ($p < 0.05$).

Palabras claves: Preeclampsia; sFlt-1/PIGF ratio; punto corte; Area Bajo la Curva (ABC)

Abstract:

Objective

To evaluate the usefulness of the sFlt-1/PIGF ratio in at-risk pregnant women and its relationship with PE, and to identify cutoff points and adverse perinatal outcomes.

Materials and Method

observational, longitudinal, retrospective, and analytical study. Perinatal records from 2T were analyzed. Inclusion: complete prenatal care, birth at the institution; exclusion: lack of follow-up. Diagnostic capacity for PE and adverse outcomes were assessed. ROC curve analysis.

Results

81 patients were admitted. Mean age: 30.6 (SD: 7). 37% had hypertension history. No liver or kidney alterations. Mean uric acid: 4.6 mg/dL and median proteinuria: 188 mg/24 hours. 53% developed hypertension, 43% premature birth, 10% IUGR, and 1 fetal death. sFlt-1/PIGF with PE: 77.12 pg/ml (range: 2.4–962.8); without PE: 12.2 pg/ml (range: 0.1–686; $p = 0.0016$). Cut-off: 34.87 pg/ml (sensitivity 72%, specificity 67%; AUC 0.72, 95% CI: 0.60–0.84). Values >34.87 pg/ml were associated with higher PE and preterm delivery ($p < 0.05$).

Key words: Preeclampsia; sFlt-1/PIGF ratio; cut-off; AUC

Introducción

La preeclampsia (PE) es una complicación obstétrica que afecta entre el 2% y el 7% de los embarazos y representa una causa importante de morbilidad materna y fetal. El diagnóstico clínico suele ser desafiante debido a la superposición de síntomas con otras condiciones médicas.

En términos fisiopatológicos, por una predisposición genética, se produce una insuficiente remodelación de las arterias espiraladas uterinas que genera hipoxia placentaria, desencadenando una alteración endotelial con desequilibrio de factores angiogénicos. Este cambio, no solo contribuye al desarrollo de preeclampsia, sino que también se asocia con complicaciones como parto prematuro y muerte fetal intrauterina.

Se han descripto moléculas, que liberadas por el endotelio hipóxico, predicen y/o diagnostican la preeclampsia, permitiendo un abordaje sintomático oportuno y adecuado a las necesidades de la patología.

El factor antiangiogénico, la tirosina quinasa soluble tipo fms 1 (sFlt-1) y el factor proangiogénico, el factor de crecimiento placentario (PIGF), se pueden medir en plasma y suero en situaciones de riesgo; generalmente se informan como una relación, que se relaciona específicamente con la aparición de la fase sintomática de la preeclampsia.

En este caso, el sFlt-1 aumenta y el PIGF disminuye, por lo que se propone analizar ambas moléculas en un ratio sFlt-1 / PIGF para aumentar la sensibilidad de la detección

La medición de estos marcadores plasmáticos y sus proporciones, puede ser útil para:

1. Distinguir la preeclampsia de otros trastornos hipertensivos- proteinúricos en pacientes que presentan características clínicas sospechosas de preeclampsia.
2. Predecir el riesgo a corto plazo de progresión a preeclampsia con características graves que requieran hospitalización.

Un cociente elevado se correlaciona con una mayor incidencia de complicaciones maternas, como insuficiencia renal (IR) hemorragia postparto (HPP) y eclampsia.

Los efectos adversos fetales se asociaron con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), parto prematuro y mayor necesidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN).

Estas determinaciones se pueden utilizar para predecir el riesgo de progresión a preeclampsia con criterios de gravedad y determinar aquellas pacientes que tienen más probabilidades de tener resultados maternos y neonatales adversos.

Esta información ayudaría a estratificar el riesgo, planificar el tratamiento y facilitar la toma de decisiones en torno a cuestiones clave como la atención hospitalaria frente a la ambulatoria y el momento del nacimiento.

El cociente sFlt-1/PIGF se ha establecido como un biomarcador que refleja la salud placentaria. En mujeres con sospecha de preeclampsia, este cociente tiene un valor predictivo negativo (VPN) superior al 99% para descartar la preeclampsia en la semana siguiente y además, presenta una alta capacidad predictiva para identificar casos con mayor riesgo de complicaciones graves, como eclampsia, síndrome HELLP y restricción del crecimiento intrauterino.

Marco Teórico

Se publicó un estudio observacional analítico, PROGNOSIS STUDY (Prediction of short term outcome in pregnant women with suspected Preeclampsia Study), realizado en 14 países de Europa y EEUU, para evaluar y validar un punto de corte del cociente sFlt-1/PIGF para la presencia o ausencia de PE a corto plazo (1sem) en mujeres con embarazo único con sospecha de esta patología (24-36 semanas de gestación). Se realizó el seguimiento de una cohorte de 500 mujeres y se identificó como punto de corte el valor de 38 con un valor predictivo negativo del 99.33% (IC 95% 97.9-99.9), con una sensibilidad del 80% (IC 95% 51.9-95.7) y un 78.3% de especificidad (IC 95% 74.6-81.7) para predecir PE en la primer semana. Sin embargo, los autores establecen que si bien fue un estudio bien realizado, los resultados fueron validados solo con una técnica de laboratorio y que además deben considerarse en el marco de un estudio observacional resaltando la importancia de realizar ensayos que confirmen su utilidad en la práctica obstétrica en diferentes poblaciones para así poder validar globalmente este punto de corte¹.

El estudio “PROGNOSIS Asia” fue realizado entre 2014 y 2016 en 25 sitios de Asia cuyo objetivo fue evaluar la utilidad del cociente sFlt-1/PIGF en la predicción a corto plazo de preeclampsia y resultados fetales adversos en mujeres asiáticas embarazadas con sospecha de preeclampsia. Fue un estudio prospectivo, multicéntrico, doble ciego en el cual participaron 764 mujeres embarazadas con una edad gestacional de 20+0 a 36+6 semanas. Los criterios de inclusión fueron: sospecha clínica de preeclampsia según TA elevada, proteinuria, RCIU y alteraciones del doppler de las arterias uterinas

Esta investigación estableció los puntos de corte en el cociente.

Con un cociente <38; el valor predictivo negativo (VPN) para descartar preeclampsia dentro de 1 semana fue del 98.6% (IC 95%: 97.2%-99.4%) con una sensibilidad del 76.5%. y una especificidad de 82.1%.

Con un cociente >38 el valor predictivo positivo (VPP) para confirmar preeclampsia dentro de 4 semanas fue del 30.3% (IC 95%: 23.0%-38.5%) con una sensibilidad del 62.0%. y una especificidad del 83.9%.

La predicción de resultados fetales adversos para un cociente ≤38: VPN para descartar resultados adversos fetales en 1 semana fue del 98.9% (IC 95%: 97.6%-99.6%) y con un Cociente >38: VPP para predecir resultados adversos fetales en 4 semanas: 53.5% (IC 95%: 45.0%-61.8%).

El estudio concluyó que el cociente sFlt-1/PIGF sería un predictor confiable para descartar preeclampsia y resultados fetales adversos en el corto plazo; podría evitar hospitalizaciones innecesarias en mujeres con bajo riesgo de complicaciones, optimizando el uso de recursos de salud y ayudar a identificar embarazos de alto riesgo que requieren intervenciones tempranas².

En el año 2019, se publicó el INSPIRE TRIAL cuyo objetivo fue evaluar el uso del cociente sFlt-1/PIGF en mujeres entre 24 y 37 con sospecha de preeclampsia. Comparó el manejo clínico habitual con el conocimiento del resultado del cociente. Se utilizó un punto de corte de <38 bajo riesgo y > o igual a 38 alto riesgo de desarrollar PE dentro de la próxima semana.

El resultado primario fue la hospitalización dentro de las 24 hs luego de realizado el test. Se reclutaron 370 mujeres (186 en grupo intervención y 184 control). La preeclampsia se presentó en el 23% de los casos y no se hallaron diferencias significativas en el número de admisiones (n=48 vs n= 60; p=0.19).

En el grupo intervención se internó al 100% de los casos que luego desarrollaron preeclampsia dentro de los 7 días, mientras que en el grupo control fue del 83% (p=0.03.). La utilización del cociente, si bien mejoró la precisión clínica, no modificó las tasas de admisiones que se buscaba como punto final³.

El PRAECIS study realizado en el año 2022 en EEUU e incluyó 18 centros de salud, realizó el cociente Flt/PIGF a mujeres embarazadas hospitalizadas entre las 23-35 semanas de gestación. El resultado primario fue la predicción de PE y el secundario la aparición de eventos adversos.

Las pacientes que desarrollaron preeclampsia con criterios de gravedad tuvieron un cociente significativamente más alto que las que no lo hicieron (mediana 200; rango intercuartil 53-458 vs mediana 6 rango intercuartil 3-26); p<=0001.

Aquellas pacientes con un cociente >=40 presentaron mayor riesgo de resultados maternos adversos compuestos (16.1 vs 2.8; RR 5.8 IC 2.8-12.2).

La sensibilidad y especificidad para desarrollar preeclampsia con signos de severidad dentro de dos semanas fue: 94% (IC 89-96 y 75% (IC 70-79) respectivamente. El VPP fue del 65 % (IC 59-71) y el VPN fue del 96 % (IC 93-98)⁴.

A partir de este estudio, la FDA aprobó el uso del cociente sFlt-1/PIGF en pacientes hospitalizadas con hipertensión para predecir la progresión a preeclampsia con características graves.

Un metaanálisis publicado en el 2021 de estudios observacionales con el objetivo de evaluar la performance del cociente como predictor de resultados perinatales adversos en mujeres

con sospecha de preeclampsia mostró una curva ROC que osciló entre 0.68-0.87 para predecir un resultado adverso compuesto materno-fetal. Sin embargo, se halló mucha heterogeneidad ($I^2=33-99$) en relación a la calidad de estudios incluidos y la medición de los puntos finales⁵.

En resumen, todos los estudios analizados coinciden en la importancia de determinar el cociente sFlt-1/PIGF, cuyo valor estaría alterado en mujeres con preeclampsia^{6,7}.

Los estudios destacan que el cociente sFlt-1/PIGF tiene un alto VPN y podría ser especialmente útil para descartar el riesgo de desarrollar preeclampsia en el corto plazo, generalmente en un periodo de 1 a 4 semanas.

Un punto de corte de ≤ 38 ha demostrado ser eficaz para descartar preeclampsia con una precisión superior al 99% en una semana, mientras que valores más altos, como >85 identifican a mujeres con mayor riesgo de complicaciones en embarazos.

Finalmente sería de suma importancia integrar el cociente sFlt-1/PIGF en la práctica clínica lo que permitiría personalizar el manejo clínico, reduciendo intervenciones innecesarias y optimizando recursos médicos. No obstante, también enfatizar en la importancia de establecer protocolos estandarizados para su uso, considerando las variaciones en puntos de corte y necesidades específicas de cada población.

Objetivo General

Determinar la utilidad del cociente sFlt-1/PIGF en pacientes embarazadas de riesgo y su relación con el diagnóstico de preeclampsia.

Objetivos Específicos

Identificar puntos de corte para Preeclampsia.

Evaluar los resultados adversos perinatales en esa población.

Describir el valor del cociente según el tiempo transcurrido al nacimiento.

Materiales y Método

Se realizó un estudio observacional, longitudinal, analítico y retrospectivo a partir del resultado del cociente sFlt-1/PIGF de pacientes embarazadas, en control ambulatorio, con algún factor de riesgo en la Maternidad del Hospital Nacional Prof. A. Posadas durante un período comprendido entre el 01/06/2023 y el 30/11/2024 (18 meses).

Se identificaron los registros de laboratorio del cociente y se procedió a la revisión y recolección de los datos perinatales de las historias clínicas de pacientes, a partir del 2do trimestre de gestación.

Los criterios de riesgo por los cuales se solicitó el cociente sFlt-1/PIGF fueron:

- Antecedentes familiares de preeclampsia
- Antecedentes personales de preeclampsia en embarazo anterior
- Sospecha clínica de Preeclampsia (cifras tensionales >160/110, edema, dolor de cabeza, visión borrosa)
- Antecedente de patología vascular crónica (HTA crónica, Diabetes previa, enfermedad renal, trombofilia)
- Edad materna avanzada (≥ 35 años)
- Screening del 1er trimestre patológico con riesgo elevado para preeclampsia y RCIU.

Como técnica del procesamiento, se tomó una muestra de sangre materna de cada participante durante el reclutamiento. Se extrajo un volumen de 5 ml de sangre materna utilizando tubos con EDTA para muestras de plasma. Las muestras se invirtieron al menos cinco veces después de la extracción y se dejaron coagular a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de la centrifugación.

El plasma se recogió después de la centrifugación y se almacenó a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C hasta su análisis. Todas las muestras se analizaron en un plazo de 24 hs.

Los niveles plasmáticos de sFlt-1/PIGF se midieron utilizando un ensayo comercial de en una plataforma de inmunoensayo. El análisis de las muestras se realizó según las instrucciones del fabricante de inmunoanálisis para la determinación cuantitativa *in vitro* de la quinasa de tirosina soluble similar al FMS (sFlt-1) en suero humano.

El test Elecsys sFlt-1 se utilizó junto con el test Elecsys PIGF para determinar el cociente sFlt-1/PIGF. En combinación con otras informaciones diagnósticas y clínicas, la determinación del cociente sFlt-1/PIGF está previsto como ayuda en el diagnóstico de la preeclampsia.

Este inmunoensayo es de electroquimioluminiscencia (electrochemiluminescence immunoassay) y se analiza en un equipo cobas E411.

Se consideró como criterio de inclusión a aquellas pacientes a las que se les solicitó el cociente por criterios de riesgo, con control prenatal completo y cuya internación y nacimiento se produjo en nuestra maternidad, quedando excluidas las embarazadas que abandonaron el seguimiento o cuya historia clínica no haya sido completada para los resultados finales planteados.

Se tuvo en cuenta como variable de resultado principal la capacidad diagnóstica del mejor punto de corte del cociente sFlt-1/PIGF para la predicción de preeclampsia; entendiendo, como la aparición de hipertensión y proteinuria o disfunción de órgano blanco después de las 20 semanas de gestación o en el periodos postparto^{8,9}.

Además se consideraron dos subtipos de preeclampsia: De aparición temprana (<34 semanas de gestación) y De aparición tardía (≥ 34 semanas de gestación) y la presencia de subtipos como el desarrollo de síndrome HELLP, hipertensión gestacional (HG) y restricción del crecimiento intrauterino.

Se consideraron otras variables de resultado como la aparición de eventos adversos: desprendimiento de placenta, restricción de crecimiento intrauterino, parto prematuro, muerte fetal, ingreso materno a unidad de cuidados intensivos, falla renal, hepática o cardíaca, coagulopatía, Accidente cerebrovascular (ACV), Edema agudo de Pulmón (EAP) y muerte

materna. Se contempla el valor del cociente según el tiempo transcurrido al nacimiento, si fue dentro de la primera semana o después de ella.

Se consideraron variables caracterizadoras de la muestra como: edad materna, embarazos previos, antecedentes familiares y personales de PE, edad gestacional a la solicitud del cociente, realización del screening del 1er trimestre, tratamiento con aspirina a baja dosis, índice de pulsatilidad (IP) de arterias uterinas, presencia de sintomatología clínica (registros tensionales elevados, edema, visión borrosa, epigastralgia, etc). Además se registró la edad gestacional a la finalización del embarazo, el peso del recién nacido, ingreso a terapia neonatal y muerte perinatal (fetal o neonatal).

Las variables cuantitativas se presentan como medidas de tendencia central y sus dispersiones según corresponda la distribución muestral comparándose con test paramétricos/no paramétricos. Las variables categóricas se muestran con frecuencias absolutas/relativas comparándose con test chi² y Fisher exact test según conformación de tabla de doble entrada. Se consideraron diferencias estadísticas con un p valor<=0.05.

Se evaluó la capacidad operativa del cociente para la predicción de preeclampsia a través del cálculo del mejor punto de corte y curva ROC para la muestra estudiada. Se utilizó como software STATA 14.0.

Aspectos éticos

Este protocolo fue presentado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Nacional Prof. A. Posadas bajo el código 945 LUP0S0/25.

En esta investigación se ratifica y defiende el principio del derecho del paciente a la protección contra la invasión de su privacidad tratando toda la información personal con absoluta confidencialidad.

El estudio se realizará conforme a la Ley Nacional de Protección de Datos Personales (Ley de Habeas Data [25326/2000](#)), los datos personales de los pacientes serán utilizados solo con los fines de la investigación.

Resultados

Durante el período de estudio se registraron 3377 nacimientos de los cuales 1559 tuvieron su control prenatal en el servicio de Obstetricia del Hospital Nacional Prof. A. Posadas (HNPAP) siendo 122 potencialmente elegibles, para finalmente ingresar al estudio 81 pacientes (ver figura 1).

La edad promedio de las pacientes que ingresaron al estudio fue de **30.6 años** (Desvío Estándar –DE 7), presentando una media de 3 embarazos (DE 1.5) y como antecedentes más frecuentemente encontrados, en un 37%, fueron procesos hipertensivos crónicos y/o hipertensión gestacional. (Tabla1)

Gráfico 1: Flujograma de ingreso al estudio

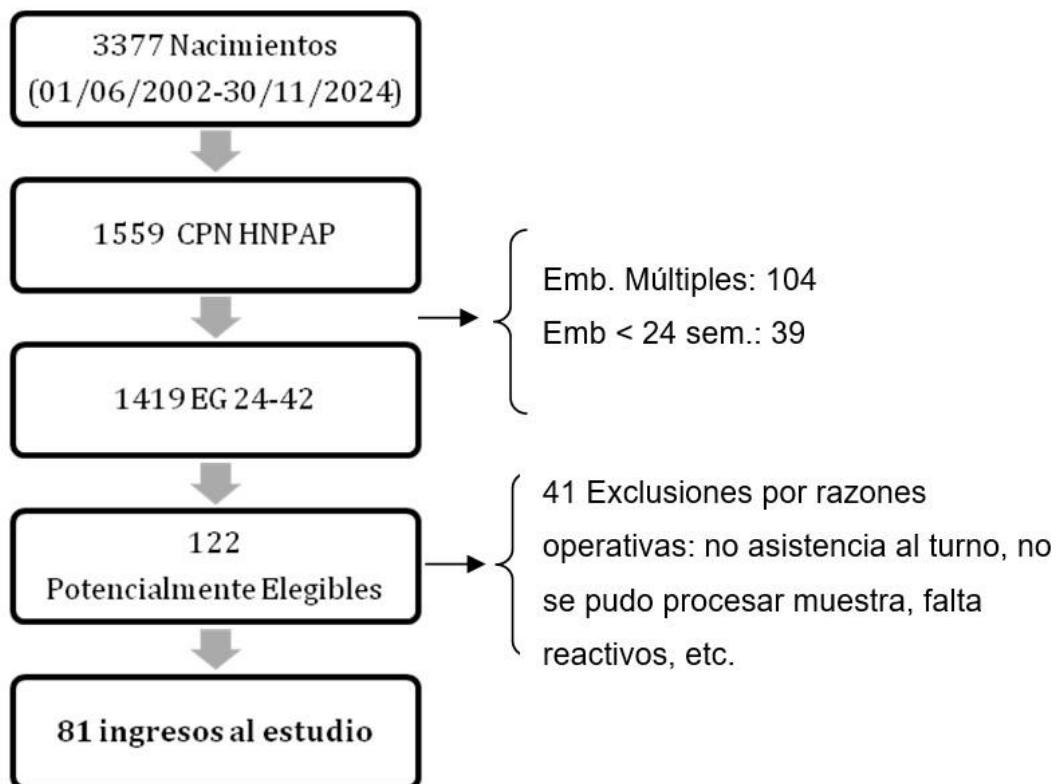


Tabla 1: Características Basales de la población estudiada

Variable (N=81)	Frecuencias (%)/ Media (DS)
Edad	30.6 (7)
Gestas	3 (1.5)
Antec. Fliar. HTA	41%
Antec. Personales	
HTA crónica	28%
HIE	9%
Preeclampsia/Eclampsia	9%
DBT	6%

En la tabla 2 se presentan los valores de laboratorio al momento del ingreso al estudio con la extracción de sangre para determinar el cociente; el promedio de hematocrito fue de 35.1% (DE 3.7) y de plaquetas de 253.854 u/L (DE 78.196), no hubo alteración del perfil hepático ni el renal. El valor promedio de ácido úrico fue de 4.6 (DE 1.7) y la mediana de proteinuria fue de 188 mg/24 hs (Tabla 2).

Tabla 2: Determinaciones de laboratorio al ingreso del estudio

Variable (N=81)	Media (DS)/ Mediana (rango)
Hematocrito (%)	35.1 (3.7)
Hemoglobina (gr/dl)	11.6 (1.2)
Plaquetas (u/L)	253.854 (78.196)
Bilirrubina Total (mg/dl)	0.3 (0.2)
Glutámico Oxalacético Transaminasa (GOT) (UI/L)	26.1 (17.9)
Glutamato-Piruvato Transaminasa (GPT) (UI/L)	22.4 (30.3)
Lactato Deshidrogenasa (LDH) (n=44) (UI/L)	224.8 (64)
Ácido Úrico (mg/dl)	4.6 (1.7)
Creatinina (mg/dl)	0.61 (0.16)
Urea (g/L)	0.23 (0.12)
Proteinuria (mg/24 hs)	188 (0.07-9312)

De la población estudiada, 77 pacientes realizaron el screening de PE en el 1 trimestre. El 23.5% tuvo riesgo elevado de desarrollo de preeclampsia. El 88% de las pacientes presentaron alguna sintomatología clínica siendo la más frecuente HTA (Tabla 3)

Tabla 3: Características del embarazo Actual

Variable (N=81)	Frecuencias (%)
Riesgo aumentado de PE 1 Trimestre	23.5%
Tratamiento preventivo con AAS en baja dosis	76%
Doppler Art uterinas Patológico	30%
Sintomatología Clínica	88%

Como resultados adversos perinatales, el 53 % de la población estudiada desarrolló algún trastorno hipertensivo del embarazo.

El 43% de las pacientes presentaron parto prematuro, definido como el nacimiento antes de las 37 semanas de gestación. Se registró un 10% restricción de crecimiento intrauterino y una muerte fetal.

No hubo casos de desprendimiento placentario, falla renal, hepática o cardíaca y coagulopatía. Tampoco hubo casos de ACV, EAP o muerte materna y no se registraron ingresos maternos a la Unidad de Terapia Intensiva (UTI). (Tabla 4)

Tabla 4: Resultados Adversos Perinatales

Variable (N=81)	Frecuencias (%)
Trastornos Hipertensivos del Embarazo	
PE	31%
HIE	22%
Restricción de Crecimiento Intrauterina (RCIU)	10%
Desprendimiento de Placenta Normoinserta (DPPNI)	--
Muerte Fetal	1.2%
Parto Prematuro	43%

En el 90% de los casos la vía de finalización del embarazo fue por cesárea, con una media de edad gestacional al nacimiento de 35.3 semanas (DE 3.8) y un peso al nacer de 2587 gramos (DE 942). Ingresaron a la unidad de terapia intensiva neonatal el 42% de los recién nacidos.

Al evaluar en forma general el cociente, la mediana fue de 21.93 pg/ml con un rango 0.10 a 962.86. La media de edad gestacional a la solicitud fue de 29.6 semanas (DS 5.44).

Al categorizar el tiempo transcurrido entre la solicitud del cociente y el momento del nacimiento, en mayor o menor a 1 semana, se pudo observar que en aquellas pacientes que finalizaron dentro de la primera semana, tuvieron una mediana de cociente de 111.9 (rango 10.9-962.8; n=20).

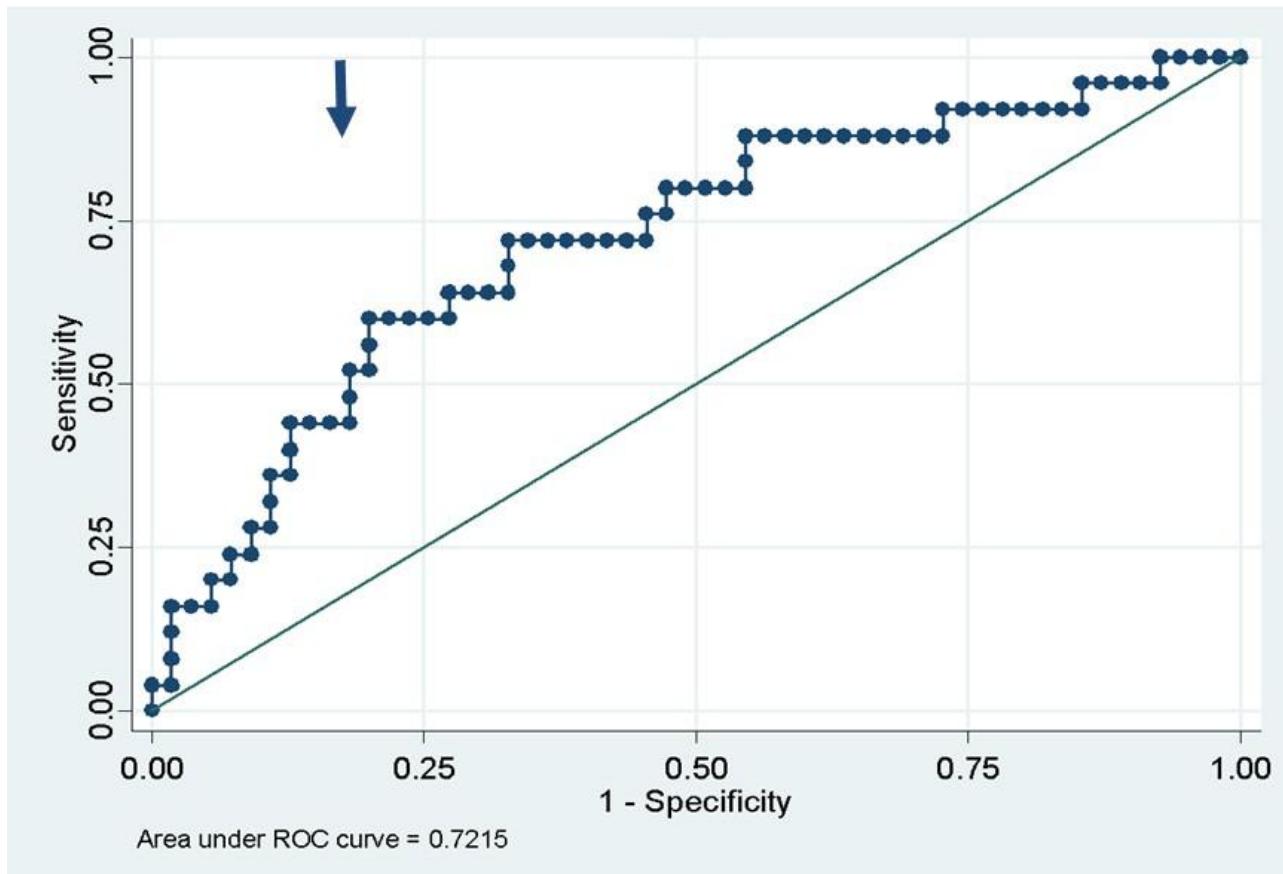
Este valor fue mayor y estadísticamente significativo, que en aquellas que finalizaron el embarazo después de la primera semana (mediana 11.45; rango 0.1-585.6, n=61); p valor= 0.0001.

En aquellas pacientes que desarrollaron PE se pudo observar una mediana de 77.12 pg/ml (rango: 2.4-962.8) y en quienes no la desarrollaron, la mediana fue de 12.2 pg/ml (rango: 0.1-686), siendo esta diferencia también, estadísticamente significativa ($p= 0.0016$).

El gráfico 2 muestra la curva ROC (Receiver Operating Characteristic). En la misma se puede identificar como el mejor punto de corte al valor de 34.87 pg/ml., con una sensibilidad del 72%, especificidad 67%.

La precisión del diagnóstico correcto fue de 69% en la muestra y se obtuvo un área bajo la curva (ABC) de 0.72 (IC 95% 0.60-0.84) .

Gráfico 2: Curva ROC



El 64% (N=16) de las pacientes que desarrollaron PE lo hicieron en forma precoz, antes de las 34 semanas.

El 87.5% de las pacientes que desarrollaron PE precoz, presentaron un cociente mayor a 34.87; a diferencia de quienes presentaron PE de inicio tardío en que solo el 44% presentaron valores mayores a este punto de corte (Fisher Exact test: p=0.05).

Al comparar la frecuencia de resultados adversos perinatales, se pudo observar que aquellas con valores superiores al 34.87 pg/ml tuvieron mayor frecuencia de preeclampsia y parto prematuro siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Fue más importante la aparición de RCIU en el grupo con mayor punto de corte; pero estadísticamente no significativa (tabla 5)

Tabla 5: Resultados Adversos Perinatales según el punto de corte (>34.87 pg/ml)

Variable	>34.87 pg/ml N=37	<=34.87 pg/ml N=44	p valor
Preeclampsia	18	7	0.001
Restricción de Crecimiento Intrauterino	7	2	0.07
Parto Prematuro	23	11	0.0001
Muerte Fetal	1	----	NA
Desprendimiento de Placenta Normoinserta	----	----	NA

Discusión

En países en vías de desarrollo, la PE contribuye al aumento de la mortalidad materna a partir de complicaciones que aparecen durante el transcurso de la enfermedad.

El diagnóstico continúa siendo un desafío; parámetros clínicos como el aumento de la TA, cefalea, fotofobia; como determinaciones alteradas en la cantidad de plaquetas, el hepatograma, aumento del ácido úrico y aparición de proteinuria indican gravedad de la enfermedad. La finalización del embarazo es mandatoria en estos casos.

El descubrimiento de factores antiangiogénicos como el sFlt-1, liberado por el endotelio hipóxico placentario abre un nuevo paradigma para el diagnóstico y puede dar un paso más allá, como pronosticar el futuro de ese embarazo.

La determinación del sFlt-1, (factor tóxico endotelial) se debe evaluar en conjunto con el PIGF (factor de crecimiento placentario) que brinda información del funcionamiento y volumen placentario. Al realizar el cociente sFlt-1/PIGF se determina el desequilibrio entre ambos y la progresión de la enfermedad.

A partir de la publicación del trabajo PROGNOSIS se concluyó que el cociente se comporta como un predictor confiable fundamentalmente para descartar preeclampsia y resultados maternos-fetales adversos.

En la Maternidad del Hospital Nacional Prof. A. Posadas comenzamos su utilización en el 2023 en pacientes ambulatorias, con algún factor de riesgo o condiciones maternas sospechosas. Durante el control prenatal se tomó la decisión de realizar el cociente en pacientes con antecedentes personales o familiares de HTA o que presentaban algún signo sospechoso de PE.

En el momento de tomar una muestra de sangre para la determinación del cociente, se realizaron otras determinaciones de laboratorio no encontrándose alteraciones del perfil hepático y/o renal.

Es de resaltar que el estudio se realizó en pacientes con algún tipo de riesgo para PE; un 76% estaba recibiendo AAS en forma preventiva.

Para quienes desarrollaron PE la mediana del cociente fue 77.12 con amplio rango de dispersión (entre 2.4-962.8). Para quienes no la desarrollaron la mediana fue de 12.2.

Se identificó el mejor punto de corte de 34.87 pg/ml en la curva ROC con una sensibilidad del 72% y una especificidad del 67% dando una precisión diagnóstica del 69%.

En relación con los resultados adversos, aquellas pacientes que presentaron un punto de corte >34.87 tuvieron una mayor frecuencia de PE, parto prematuro y RCIU.

Como otro punto destacable en esta investigación, se pudo observar una diferencia significativa en el tiempo de transición entre la solicitud del cociente y el nacimiento. Los que finalizaron dentro de la primera semana tuvieron una mediana de 111.9 a diferencia del 11.45 en quienes finalizaron después de la primera semana.

Las pacientes que desarrollaron PE precoz, antes de la 34 semanas, presentaron un cociente más alto que aquellas de inicio tardío. Sin embargo estos resultados deberían tomarse con cautela dado el carácter retrospectivo del estudio.

La aplicación del cociente representa un nuevo paradigma en relación al diagnóstico y pronóstico de la PE.

La PE no tiene un tratamiento específico. El sulfato de Magnesio y las drogas antihipertensivas brindan una mejoría del cuadro solo en forma transitoria.

El poder analizar el valor específico del Sflit-1, factor endotelial tóxico, relacionado con el PIGF, abre una nueva estrategia en el manejo de la misma permitiendo evaluar la progresión de la enfermedad.

Esta investigación ha confirmado el punto de corte <38 del estudio PROGNOSIS. En nuestra serie, un valor menor a 34.87 presentó menos resultados perinatales adversos.

En otro punto de vista, las pacientes que desarrollaron PE presentaron una mediana de 77.12 pero con una amplia dispersión de datos (rango 2.4-962.8).

Consideramos la utilidad del cociente para distinguir la PE de otros trastornos hipertensivos proteinúricos y predecir a corto plazo la progresión de la misma.

La aplicación del cociente, en pacientes de riesgo, podría detectar con anticipación aquellas que progresaron a cuadros más graves como la Eclampsia o el Síndrome HELLP.

Por otro lado, también indicaría el estado de salud del endotelio placentario, previniendo complicaciones como el RCIU y el desprendimiento placentario.

El cociente no reemplaza por el momento otras medidas de diagnóstico como la toma de la tensión arterial y el laboratorio de PE. En un futuro inmediato, tal vez, el cociente será de uso rutinario para el manejo de pacientes de riesgo.

Conclusiones:

La predicción de la PE representa un importante tema de investigación por los numerosos beneficios que aporta una mejor estratificación del riesgo y la posibilidad de implementar

programas de seguimiento personalizados, más intensivos y evitar o reducir significativamente la posibilidad de complicaciones como la evolución a eclampsia, ACV, infarto de miocardio, desprendimiento de placenta o muerte fetal anteparto. Por otro lado también, poder seguir las complicaciones fetales, como la restricción del crecimiento fetal seleccionando cuidadosamente el momento y la vía del parto.

Nuestro estudio brinda una precisión predictiva significativamente mayor en comparación con el criterio clínico: valores de sFlt-1/PIGF ≤ 34.87 clasificaron el embarazo como de bajo riesgo de complicaciones, con una sensibilidad del 72% y una especificidad del 67% dando una precisión diagnóstica del 69%.

El cociente sFlt-1/PIGF no reemplaza a otras herramientas diagnósticas, aunque, en el futuro, tal vez, podría utilizarse rutinariamente en la evaluación del pronóstico en pacientes de riesgo

Colaboradores:

Dr Mariano Lorea, Jefe de Sección Alto Riesgo. Servicio de Obstetricia. Hospital Nacional Prof. A. Posadas

Dra Stella Carral, Médica de Planta. Servicio de Obstetricia. Hospital t Nacional Prof. A. Posadas

Bioquímico Eduardo Moratto, Bioquímico del Laboratorio del Hospital Nacional Prof. A. Posadas

Agradecimientos:

A todas las pacientes que nos permitieron realizar esta investigación con la aceptación de su participación en la misma.

Bibliografía

1. [Harald Zeisler H.](#) , [Llurba E.](#) et. al. Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. N Engl J Med. 2016 Jan 7;374(1):13-22
2. Bian X, Biswas A, Huang X, Lee KJ, Li TK, Masuyama H, Ohkuchi A, Park JS, Saito S, Tan KH, Yamamoto T, Dietl A, Grill S, Verhagen-Kamerbeek WDJ, Shim JY, Hund M. Short-Term Prediction of Adverse Outcomes Using the sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1)/PIGF (Placental Growth Factor) Ratio in Asian Women With Suspected Preeclampsia. Hypertension. 2019 Jul;74(1):164-172.
3. Cerdeira AS, O'Sullivan J, Ohuma EO, Harrington D, Szafranski P, Black R, Mackillop L, Impey L, Greenwood C, James T, Smith I, Papageorghiou AT, Knight M, VatishM . Randomized Interventional Study on Prediction of Preeclampsia/Eclampsia in Women With Suspected Preeclampsia: INSPIRE. Hypertension. 2019;74(4):983. Epub 2019 Aug 12.

4. Thadhani R, Lemoine E, Rana S, Costantine MM, Calsavara VF, Boggess K, Wylie BJ, Moore Simas TA, Louis JM, Espinoza J, Gaw SL, Murtha A, Wiegand S, Gollin Y, Singh D, Silver RM, Durie DE, Panda B, Norwitz ER, Burd I, Plunkett B, Scott RK, Gaden A, Bautista M, Chang Y, Diniz MA, Karumanchi SA, Kilpatrick S. Circulating Angiogenic Factor Levels in Hypertensive Disorders of Pregnancy. NEJM Evid. 2022 Dec;1(12):EVIDoa2200161.
 5. Lim S, Li W, Kemper J, Nguyen A, Mol BW, Reddy M. Biomarkers and the Prediction of Adverse Outcomes in Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-analysis. Obstet Gynecol. 2021;137(1):72.
 6. Bokuda K, Ichihara A . Preeclampsia up to date-What's going on? Hypertens Res. 2023;46(8):1900. Epub 2023 Jun 2.
 7. [Yang M, Bai Y, Li M, et al. Predictive value of the soluble fms-like tyrosine kinase 1 to placental growth factor ratio for preeclampsia in twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol MFM 2024; 6:101290.](#)
 8. [ACOG Practice Bulletin, Number 222. Gestational Hypertension and Preeclampsia: Obstet Gynecol 2020; 135:e237. Reaffirmed 2023.](#)
 9. Basualdo N, Brenzoni P, Casale R, Di Marco I, Moran R, Ojeda L, Olea C, Perez M, Sosa L, Vitureira G, Voto L, Zamori S. Consenso Argentino Uruguayo sobre la utilización del cociente de biomarcadores sFlt-1/PIGF para preeclampsia en el 2do y 3er trimestre del embarazo.
-

1. Jefe del Departamento Perinatal Hospital Nacional Prof. A. Posadas
2. Magister en Efectividad Clínica. Hospital Nacional Prof. A. Posadas
3. Médico de Planta. Servicio de Obstetricia Hospital Nacional Prof. A. Posadas
4. Jefe de Servicio de Obstetricia. Hospital Nacional Prof. A. Posadas
5. Jefa de Laboratorio del Hospital Nacional Prof. A. Posadas

Cerclaje Abdominal en la Insuficiencia Cervical: Cuando el Cerclaje Vaginal Falla, la Prevención Continúa

Autores:

Crovella, Stefania¹, Gonzalez, Alejandro², Sar, Juan Sebastián³

Introducción

La insuficiencia ístmico-cervical (IIC) es una causa frecuente de pérdidas gestacionales en el segundo trimestre y de parto prematuro extremo. Cuando el cerclaje vaginal fracasa, el abordaje abdominal laparoscópico constituye una alternativa de rescate eficaz.

Objetivo

Evaluar la seguridad y efectividad del cerclaje abdominal en pacientes con IIC y antecedentes de fallas en cerclajes vaginales.

Material y Métodos

Estudio retrospectivo, serie de seis casos intervenidos entre 2004-2025. Se analizaron el momento del cerclaje (preconcepcional o gestacional), técnica quirúrgica y resultados materno-fetales.

Resultados

Seis pacientes fueron sometidas a cerclaje abdominal laparoscópico sin complicaciones inmediatas. Cinco lograron embarazos viables; una tuvo dos gestaciones exitosas con el mismo cerclaje. Se registró un caso de desprendimiento prematuro de placenta, sin relación causal aparente.

Conclusión

El cerclaje abdominal laparoscópico demostró ser una técnica segura y reproducible, con alta tasa de éxito, ofreciendo una opción valiosa en pacientes con IIC severa.

Abstract

Introduction

Cervical insufficiency (CI) is a frequent cause of second-trimester pregnancy loss and extreme preterm birth. When vaginal cerclage fails, laparoscopic abdominal cerclage becomes an effective rescue option.

Objective

To assess the safety and effectiveness of abdominal cerclage in patients with CI and prior failed vaginal cerclages.

Materials and Methods

Retrospective case series of six patients treated between 2004–2025. Timing of cerclage (preconceptional or gestational), surgical technique, and maternal-fetal outcomes were analyzed.

Results

Six patients underwent laparoscopic abdominal cerclage with no intraoperative or immediate postoperative complications. Five achieved viable pregnancies, including one case with two consecutive successful pregnancies with the same cerclage. One placental abruption was reported, without evident causal relation to the procedure. The technique was reproducible in all cases with a high success rate.

Conclusion: Laparoscopic abdominal cerclage proved to be safe, reproducible, and highly effective, offering a valuable option for selected patients with severe CI.

Introducción

La **incompetencia istmico-cervical (IIC)** es una condición obstétrica caracterizada por la incapacidad del cuello uterino para mantener el embarazo, lo que puede conducir a pérdidas fetales recurrentes o partos extremadamente prematuros.

Se estima que **afecta aproximadamente al 1%** de las gestaciones y es responsable de hasta el **10% de los partos pretérmino espontáneos**, lo que conlleva una **morbimortalidad neonatal significativa** (1).

Las principales consecuencias de esta patología incluyen al **abortedo tardío (Ab T)**, definido como la pérdida gestacional entre las **14 y 22 semanas**, y al **parto inmaduro (Pi)**, que ocurre entre las **22 y 28 semanas**, donde la supervivencia neonatal es limitada y la morbilidad perinatal es elevada (2).

Para reducir este impacto negativo, se han establecido estrategias de prevención en distintos niveles:

- **Prevención primaria (cerclaje indicado por historia obstétrica - cerclaje profiláctico):** Consiste en la realización de un cerclaje antes de que se logren evidenciar modificaciones cervicales en gestantes con antecedentes claros de incompetencia cervical. Se indica en pacientes con **historia de dos o más pérdidas fetales en el segundo o inicios del tercer trimestre**, aquellas con antecedentes de una pérdida fetal posterior a una conización cervical o en pacientes que presentaron un parto pretérmino pese a la colocación de un cerclaje en una gestación previa. Un control prenatal adecuado, que incluya una anamnesis detallada y pruebas en consultorio para identificar signos de incompetencia cervical, son fundamentales. Asimismo, la detección de anomalías uterinas congénitas o adquiridas y la reducción de procedimientos quirúrgicos sobre el cérvix, como la conización extensa o dilataciones cervicales repetidas, son medidas clave (3). La primera línea de tratamiento en estas pacientes es el **cerclaje vaginal profiláctico**; no obstante, cuando esta técnica fracasa o está contraindicada, el cerclaje abdominal representa una alternativa efectiva.
- **Prevención secundaria (cerclaje indicado por ecografía - cerclaje terapéutico):** Se basa en la **vigilancia ecográfica seriada de la longitud cervical** y el uso de progesterona (4). La ecografía transvaginal permite detectar cuellos uterinos acortados (**< 25 mm antes de la semana 26**) y casos de longitud cervical extremadamente corta (**< 10 mm**), lo que permite la intervención temprana para prevenir la progresión a incompetencia cervical manifiesta.
- **Prevención terciaria (cerclaje indicado por exploración física - cerclaje de emergencia):** Se realiza en mujeres con **incompetencia cervical manifiesta**, caracterizada por **dilatación cervical asintomática > 2 cm con membranas visibles a través del orificio cervical externo antes de las 26 semanas** de gestación. A pesar del mayor riesgo de complicaciones, estudios han demostrado que el cerclaje de emergencia es más eficaz que la conducta expectante con reposo y tratamiento tocolítico (5).

Cerclaje abdominal

El cerclaje cervical suele realizarse por vía vaginal; sin embargo, en pacientes seleccionadas puede realizarse por vía abdominal. Los antecedentes de fracasos con un cerclaje vaginal previo, las anomalías anatómicas o cirugías cervicales que impiden un abordaje vaginal, el **cerclaje abdominal** se ha establecido como una opción con altas tasas de éxito.

Puede realizarse mediante **laparoscopia o laparotomía**, permitiendo la realización del cerclaje a nivel de la unión **ístmico-cervical** (6). Aunque existe escasa evidencia científica sobre su eficacia en comparación con la vía vaginal y se asocia a una mayor tasa de complicaciones, sus indicaciones principales incluyen (7):

1. Pacientes sometidas a traquelectomía , donde generalmente se realiza en el mismo acto quirúrgico.
2. Gestantes con pérdidas fetales o partos prematuros extremos pese a la colocación de cerclajes vaginales previos.
3. Conización amplia y extensa con un remanente de cuello extremadamente corto.

No obstante, el cerclaje abdominal no está exento de riesgos . Las **complicaciones maternas** incluyen infección, hemorragia intraoperatoria, lesiones a órganos vecinos y complicaciones anestésicas. Además, al requerir cesárea para el nacimiento, se asocia a un incremento en la morbilidad obstétrica a largo plazo. En cuanto a la **morbimortalidad fetal**, se han descrito casos de rotura prematura de membranas, restricción del crecimiento intrauterino y, en situaciones extremas, muerte fetal (8). Sin embargo, la selección adecuada de pacientes permite maximizar los beneficios, con una tasa de nacidos vivos significativamente mayor en comparación con mujeres sin intervención (9, 10).

Tipo de complicación	Complicaciones específicas	Incidencia aproximada (%)	Referencias
Maternas Intraoperatorias	Hemorragia significativa	1-5 %	(9,11)
	Lesión vesical o intestinal	1-2 %	(9,12)
	Lesión vascular (arterias uterinas o iliacas)	< 1 %	(13,12)
	Complicaciones anestésicas	< 1 %	(9,14)
Maternas Postoperatorias	Infección de herida operatoria	2-5 %	(9,15)
	Infección pélvica	1-3 %	(9,15)
	Dolor pélvico crónico	1-2 %	(12,15)
	Formación de adherencias abdominales	5-10%	(12,15)
	Necesidad de Cesárea Abdominal obligatoria	100%	(9,16)
Fetales o Neonatales	Rotura prematura de membranas (RPM)	5-15 %	(9,11,10)
	Parto prematuro (< 37 semanas)	10-20 %	(9,17)
	Restricción del crecimiento intrauterino (RCIU)	3-7 %	(13,17)
	Sepsis neonatal	1-5 %	(9,17)
	Mortalidad fetal (aborto tardío o muerte intrauterina)	1-5 %	(9,13,10)

Complicaciones Asociadas al Cerclaje Abdominal.

A continuación, nuestro estudio buscará aportar nueva evidencia mediante la experiencia obtenida en nuestro hospital, abordando cada etapa del proceso: desde la selección rigurosa

de las pacientes candidatas hasta la preparación preoperatoria, el desarrollo de la intervención quirúrgica y la evaluación de los desenlaces materno-fetales.

Objetivo

Presentar nuestra experiencia en cerclaje abdominal analizando su seguridad a través de la evaluación de las **complicaciones** a corto, mediano, largo plazo y los **resultados materno fetales** en pacientes intervenidas en la etapa tanto preconcepcional como gestacional temprana.

Material y métodos

Se realizó un **estudio observacional tipo serie de casos** que incluyó **7 casos sobre 6 pacientes** atendidas en el Servicio de Obstetricia del Hospital Naval Pedro Mallo de Buenos Aires, entre **abril de 2004 y abril de 2025**, a quienes se indicó cerclaje abdominal **tras el fracaso de cerclajes vaginales previos**.

Frente a pacientes con indicación de cerclaje abdominal el protocolo de manejo indica:

- En pacientes con diagnóstico y deseos de paridad, realizarlo previo a la concepción.
- En pacientes que se presenta durante la gestación, una vez realizado la evaluación anatómica del primer trimestre y el screening de aneuploidías se realiza por vía laparoscópica. Si la paciente concurre luego de la semana 14 se realiza mediante una laparotomía hasta la semana 18 inclusive dialogando con la paciente los riesgo de la intervención a esta edad gestacional.

La información fue organizada con el fin de describir las indicaciones para la intervención, el seguimiento clínico y los desenlaces materno-fetales. **Se analizó especialmente la aparición de las complicaciones en el corto, mediano y largo plazo y los resultados obstétricos.**

Como se mencionó previamente, el estudio comprende siete casos correspondientes a seis pacientes. La diferencia radica en que una de ellas logró un segundo embarazo de término sin requerir una nueva intervención.

Criterios de inclusión

Se incluyeron pacientes con **diagnóstico de ICC que cumplieran los siguientes criterios:**

- Antecedentes de fracaso en uno o más cerclajes vaginales.
- Historia de parto prematuro o pérdidas fetales en el segundo trimestre.
- Indicación de cerclaje abdominal en contexto de prevención primaria (previo a la concepción o durante el primer trimestre del embarazo).
- Cerclaje Abdominal en embarazo previo.

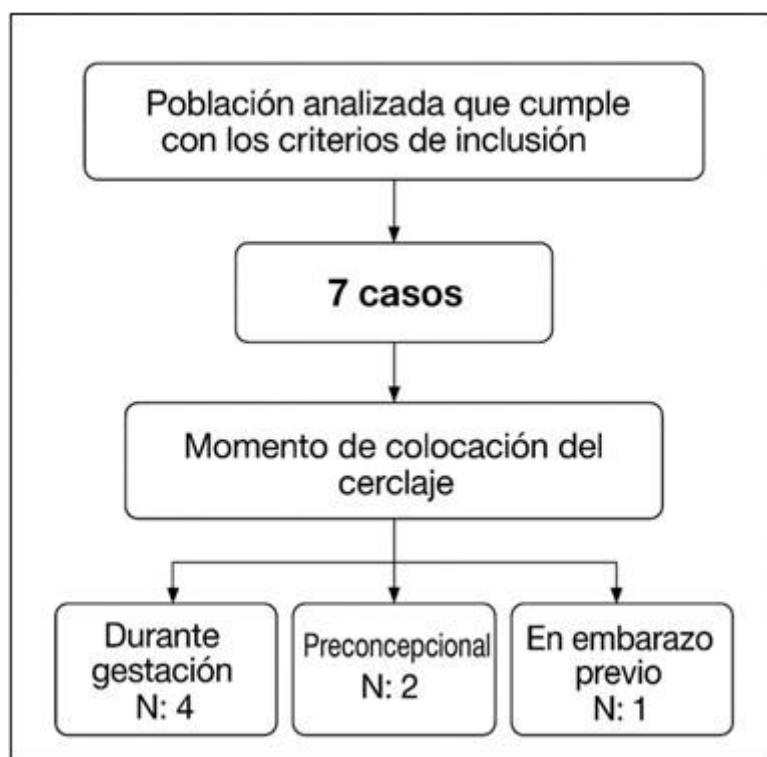
- Seguimiento clínico completo en nuestra institución, incluyendo el procedimiento quirúrgico y controles evolutivos.

Criterios de exclusión

Fueron excluidas las pacientes que presentaran:

- Malformaciones uterinas mayores.
- Infección intrauterina activa al momento del procedimiento.
- Hemorragia activa o comorbilidades obstétricas que contraindiquen la cirugía.
- Indicación de cerclaje en contexto de prevención secundaria (modificaciones cervicales ya evidentes en la gestación actual).

Esquema 1: Población analizada



Procedimiento quirúrgico

Todas las intervenciones fueron realizadas por el mismo equipo quirúrgico especializado en cirugía mínimamente invasiva, lo que aseguró uniformidad técnica y estandarización en la ejecución del procedimiento. En todos los casos se utilizó anestesia general, y se empleó material de sutura no reabsorbible de alta resistencia (Mersilene o Prolene).

El protocolo postoperatorio incluyó reposo relativo y tratamiento médico complementario individualizado. Todos los embarazos fueron finalizados por cesárea, y la sutura del cerclaje se dejó in situ, considerando la planificación reproductiva futura.

Técnica quirúrgica

Se empleó la técnica laparoscópica basada en la descripción de **Benson**, adaptada a las características anatómicas del útero según el momento gestacional.

En los casos realizados durante el primer trimestre, se incorporó una modificación técnica desarrollada en nuestra institución para optimizar la exposición quirúrgica en úteros de mayor volumen.

Pasos fundamentales de la técnica:

1. Acceso laparoscópico y exposición uterina

La paciente es colocada en posición de litotomía modificada. Se establece el neumoperitoneo mediante técnica cerrada (aguja de Veress), seguido de la colocación de tres a cuatro trocares. Se realiza una inspección sistemática de la cavidad abdominopélvica, identificando el útero, las estructuras anexiales, los ligamentos redondos, las arterias uterinas, la vejiga y los uréteres.

2. Modificación técnica en útero grávido (primer trimestre)

En los procedimientos realizados en gestaciones en curso, se confeccionan ojales bilaterales a nivel parametrial, por debajo de los ligamentos redondos. A través de estos, se coloca una sutura auxiliar que permite traccionar suavemente el útero, facilitando su manipulación externa sin comprometer su integridad.

3. Disección del espacio avascular y confección del túnel

Se diseña cuidadosamente el espacio avascular del istmo uterino, medial a los vasos uterinos, preservando la integridad de las estructuras vasculares y de los uréteres. Se crea un túnel bilateral que permite el pasaje de la banda de cerclaje de forma precisa.

4. Colocación del cerclaje

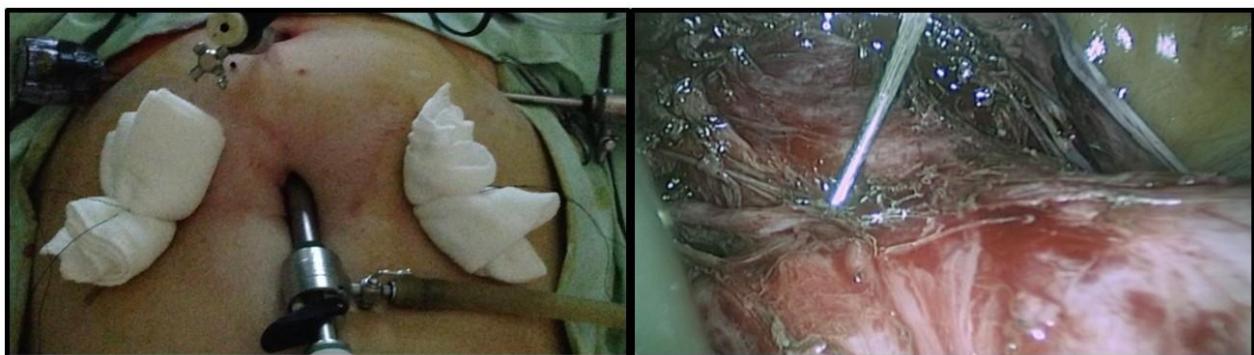
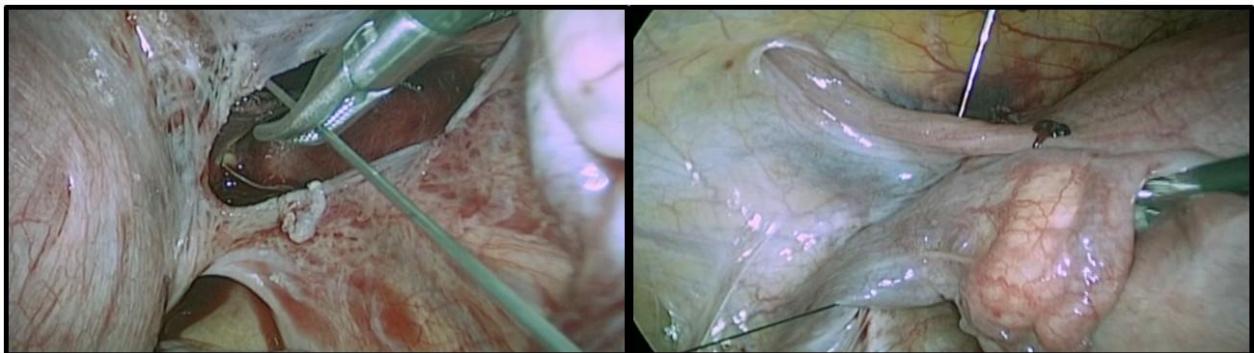
Se introduce una aguja laparoscópica diseñada para tal fin, cargada con cinta de Mersilene o Prolene. La misma es posicionada desde anterior hacia posterior a través del túnel creado, rodeando el istmo uterino en ambos lados hasta lograr una circunvalación completa.

5. Ajuste y fijación

Se ajusta la cinta con una tensión controlada, verificando su adecuada ubicación mediante visión directa. El nudo fue confeccionado en la cara anterior del istmo, mediante técnica intracorpórea o extracorpórea, según el caso. En algunos procedimientos se optó por cubrir el cerclaje con peritoneo reabsorbible.

6. Verificación final y cierre

Se corrobora la hemostasia y la posición definitiva del cerclaje. Posteriormente se retiran los trocares, se evacúa el neumoperitoneo y se cierran las incisiones cutáneas.



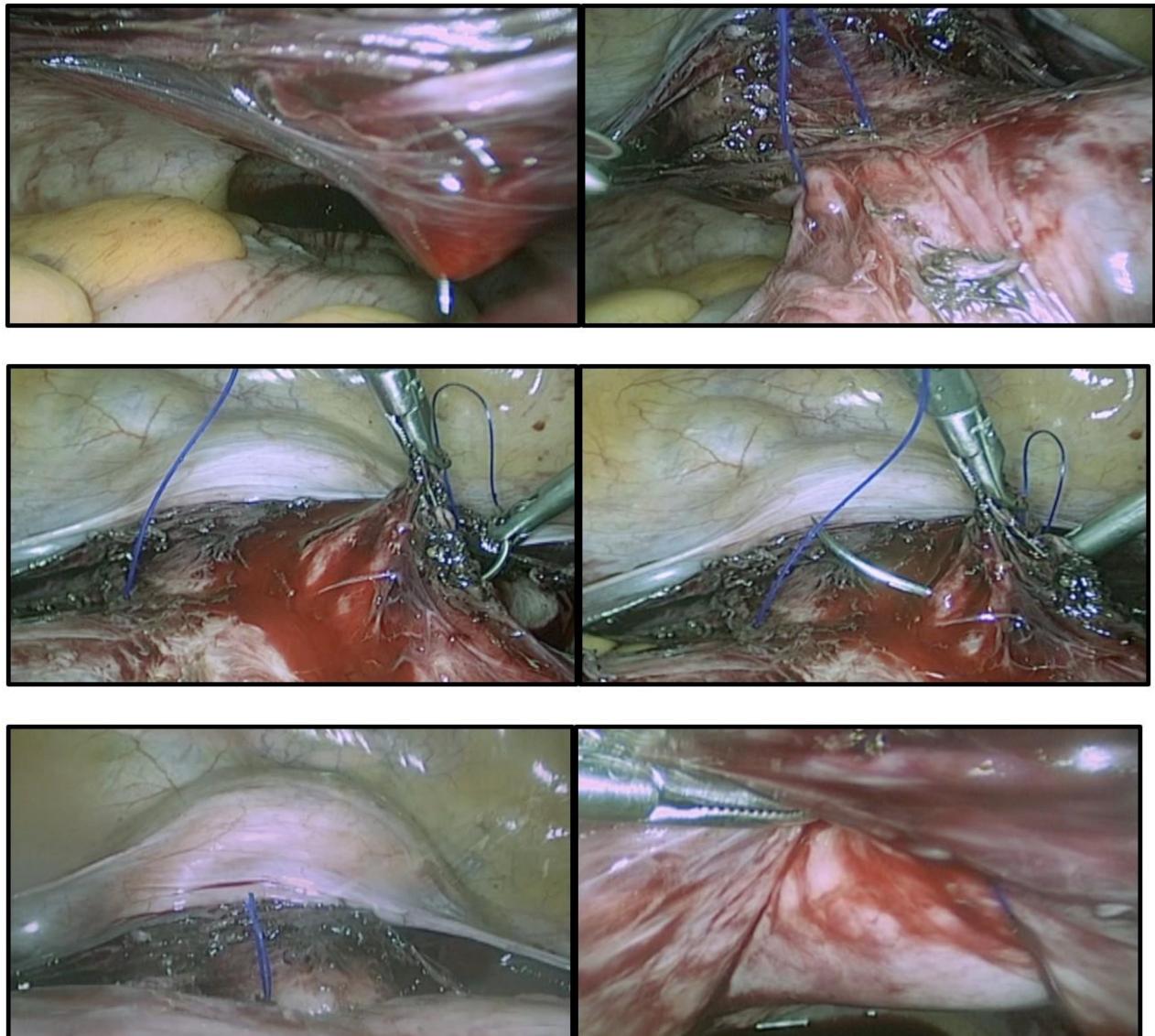


Figura 1: Técnica Laparoscópica empleada en nuestra Institución

Variables analizadas

Se **recopilaron y analizaron** las siguientes variables:

- **Características demográficas y obstétricas:** edad, paridad, antecedentes de parto prematuro o pérdidas fetales.
- **Momento del cerclaje abdominal:** preconcepcional, primer trimestre o en embarazo previo.
- **Evolución clínica:** presencia de complicaciones postoperatorias, edad gestacional al parto, desenlaces materno-fetales.
- **Resultados perinatales:** peso al nacer, morbilidad neonatal, ingreso a unidad de cuidados intensivos neonatales.
- **Complicaciones relacionadas al procedimiento:** descritas previamente.

- **Tratamiento y procedimientos médicos complementarios:** uso de tocolíticos, antibióticos profilácticos, progesterona y otros fármacos según criterio clínico, realización de cultivos.
- **Internación post quirúrgica:** duración del ingreso hospitalario y necesidad de hospitalización prolongada.
- **Número de embarazos luego del Cerclaje Abdominal**

Los datos fueron obtenidos del archivo de historias clínicas institucionales y analizados mediante estadística descriptiva.

Descripción de Casos Clínicos

Caso	Edad Materna	Paridad	Antecedentes	Hijos vivos	Tipo de Prevención
1	27	G3Pi2	Aborto tardío del segundo trimestre sin respuesta al cerclaje vaginal	0	Primaria
2	31	G4AbT1Ab1Pi1	Aborto tardío del segundo trimestre sin respuesta al cerclaje vaginal	0	Primaria
3	38	G5Ab1C1Pi2	Parto Inmaduro sin respuesta al cerclaje vaginal	1	Primaria
4	24	G4P2Pi1	Parto Inmaduro sin respuesta al cerclaje vaginal	1	Primaria
5	29	G4AbT3	Aborto tardío del segundo trimestre sin respuesta al cerclaje vaginal	0	Primaria
6	41	G5AbT2Ab1C1	Aborto tardío del segundo trimestre sin respuesta al cerclaje vaginal	1	Primaria
7	36	G4Pi2C1	Cerclaje Abdominal en Embarazo Previo (Caso 1)	1	Primaria

Tabla 2: Historia Obstétrica previa al Cerclaje Abdominal según cada caso.

Caso	Momento de Colocación	Sutura	Urocultivo y Cultivo de Flujo Previos	Tratamiento Médico acompañante	Días de Internación
1	14.0 Semanas	Prolene	No	Progesterona Indometacina	1
2	12,1 Semanas	Mersilene	No	Progesterona Indometacina	1
3	14.5 Semanas	Prolene	Negativo	Progesterona	2
4	13.3 Semanas	Mersilene	Negativo	Progesterona Indometacina	2
5	Preconcepcional	Mersilene	Negativo	Progesterona	1
6	Preconcepcional	Mersilene	Negativo	Progesterona	1
7	Embarazo Previo	Prolene	No	Progesterona	-

Tabla 3: Especificaciones previas al procedimiento y del procedimiento según cada caso

Caso	Vía de Nacimiento	Semana de Finalización	Peso (gr)	Complicaciones Maternas	Complicaciones Neonatales
1	Cesarea Abdominal	38	3230	No	No
2	Cesarea Abdominal	26	870	Desprendimiento de Placenta	Muerte Neonatal (5 días)
3	Cesarea Abdominal	37.3	2740	No	No
4	Cesarea Abdominal	31.3	1690	No	SDR transitorio (3 días) Termorregulación deficiente
5	Cesarea Abdominal	37.2	2950	No	No
6	Cesarea Abdominal	37.6	3250	No	No
7	Cesarea Abdominal	38	3020	No	No

Tabla 4: Resultados Obstétricos según cada caso.

Resultados

Se analizaron un total de **siete casos** ($N = 7$) con **diagnóstico de insuficiencia ístmico-cervical**. El primer caso analizado, logró dos gestaciones a término luego de la realización del cerclaje abdominal. El segundo embarazo del mismo, corresponde a la descripción del caso siete.

Las pacientes incluidas tuvieron en su totalidad, antecedente de pérdidas gestacionales en el segundo trimestre y de fallos documentados en cerclajes vaginales.

La indicación de cerclaje abdominal laparoscópico correspondió en todos los casos a un contexto de **prevención primaria**.

Momento del procedimiento

La distribución, según el momento de la intervención, evidenció que en **cuatro casos** (57%), el cerclaje fue realizado **durante el final del primer trimestre del embarazo** luego de la evaluación ecográfica de la anatomía y su riesgo de aneuploidías (*edad gestacional media al momento de la cirugía: 13,5 semanas; rango: 12,1–14,5*), mientras que en **dos casos** (28%) se llevó a cabo durante el **período preconcepcional**. Se documentó **un caso** de un segundo embarazo con el mismo cerclaje abdominal.

Técnica quirúrgica y material empleado

En todos los casos, se utilizó la **vía laparoscópica** como abordaje quirúrgico, con una tasa de éxito técnico del 100%, sin conversiones a cirugía abierta ni incidencias intraoperatorias.

Aquellas pacientes que fueron intervenidas durante el primer trimestre se realizó una variación en la técnica quirúrgica descrita en **materiales y métodos** con la finalidad de movilizar el útero con mayor facilidad.

En cuanto al material de sutura, se utilizó cinta de Mersilene en **cuatro pacientes** (66,7%) y **Prolene** en dos (33,3%). No se identificaron diferencias clínicas ni quirúrgicas atribuibles al tipo de material utilizado, con resultados perinatales comparables entre ambos grupos.

Tratamiento médico complementario

En la totalidad de los casos se indicó progesterona micronizada 200 mg/día como tratamiento complementario. Tres de los mismos (42,8%) recibieron además indometacina en las primeras 24 hs por referir molestias abdominales en el posoperatorio, sin que esta combinación demostrara un impacto diferencial en los resultados obstétricos.

En 2 de los casos (28,7%), se administraron corticosteroides prenatales para la realización de maduración pulmonar fetal.

Evaluación microbiológica preoperatoria

Los estudios microbiológicos (urocultivo y cultivo de flujo vaginal) se realizaron en cuatro de los casos (57%), con resultados negativos en todos los casos. En los tres restantes (42,8%), estos no se realizaron de forma sistemática.

La ausencia de diferencias en la evolución clínica sugiere que dichos cultivos no modificaron el pronóstico inmediato ni de mediano plazo.

Complicaciones y desenlaces

No se reportaron complicaciones intraoperatorias ni postoperatorias inmediatas en ninguna de las pacientes. La tasa de eventos adversos quirúrgicos, por lo tanto, fue nulo en nuestro reporte. La estadía hospitalaria luego del procedimiento fue de un día en 4 pacientes, mientras que en los casos restantes fue de 2.

Es fundamental destacar que, todas las cirugías fueron realizadas por el mismo equipo quirúrgico, lo que garantizó homogeneidad técnica y control de sesgos operatorios.

En cuanto a los desenlaces obstétricos, se registró un desprendimiento prematuro de placenta normoinserta, sin relación causal evidente con el procedimiento quirúrgico.

Todas las pacientes alcanzaron la viabilidad fetal y lograron nacimientos por cesárea, cinco a término y uno pretérmino por un trabajo de parto prematuro (31) y el resto por un desprendimiento de placenta normoinserta. Cabe destacar que una de las pacientes mencionadas ha logrado dos embarazos de término con el mismo cerclaje abdominal. En relación a la paciente con un trabajo de parto prematuro a las 31 semanas, la indicación fue la falla previa del cerclaje vaginal en su embarazo previo que alcanzó las 28 semanas.

Discusión

Desde 1965, momento en el cual se describió la técnica del cerclaje abdominal, la principal indicación fue algún defecto anatómico que no permitiera su realización por vía vaginal.

En la actualidad, la indicación principal es la falla en un cerclaje vaginal previo, probablemente a una disminución de la agresividad en los tratamientos del tracto genital inferior.

La **adeuada selección** de pacientes resulta esencial para optimizar los resultados del cerclaje. De acuerdo con las recomendaciones de la **ACOG**, el cerclaje abdominal puede ser considerado en mujeres con un único antecedente de insuficiencia cervical documentada, siempre que exista una falla previa del cerclaje transvaginal (17). En contraste, tanto el **RCOG** como la **SOGC** indican el cerclaje abdominal tras el fracaso del abordaje vaginal, aunque establecen como criterio inicial para indicar este último la presencia de al menos dos pérdidas gestacionales previas en el segundo trimestre (18,19).

En nuestra serie, la mayoría de las pacientes presentaban dos o más antecedentes de pérdidas gestacionales en el segundo trimestre, por lo que inicialmente se les indicó cerclaje vaginal. Sin embargo, en consonancia con lo establecido por las guías, la falla de este abordaje en un solo evento fue suficiente para indicar el cerclaje abdominal.

Estos hallazgos, refuerzan la importancia de identificar precozmente a pacientes con alto riesgo de parto prematuro o pérdida gestacional tardía, a fin de implementar intervenciones eficaces en etapas tempranas del embarazo o en la etapa preconcepcional. De esta manera, se podrá realizar un enfoque que permitirá alcanzar tasas elevadas de éxito en los desenlaces obstétricos.

Preparación prequirúrgica

En el estudio realizado por *Chen et al.*, se recomienda que el cerclaje abdominal por vía laparoscópica sea efectuado antes de las 14 semanas de gestación, dado que en semanas posteriores se incrementa el riesgo de aborto espontáneo (22). En nuestra cohorte, todas las pacientes fueron intervenidas antes de las 14 semanas de edad gestacional, sin registrarse complicaciones posteriores al procedimiento. Por ende, estos hallazgos respaldan la importancia de la edad gestacional como factor determinante del éxito del mismo.

La preparación prequirúrgica es otro determinante del éxito del procedimiento. En nuestra institución se implementó un protocolo basado en antibióticos profilácticos intraquirúrgicos, progesterona y en ciertos casos indometacina.

En nuestro estudio, todas las pacientes recibieron progesterona como parte del manejo preventivo. Actualmente un metaanálisis *Aubin et al* (21) reveló que la combinación de progesterona vaginal y cerclaje cervical se asoció con un menor riesgo de parto prematuro en comparación con el cerclaje como única medida.

En cuanto a la indometacina, su uso sigue siendo controversial. Mientras que estudios como los de *Mays et al.* (2000) reportaron una reducción de contracciones postoperatorias, *Chalupska et al.* (2021) han señalado riesgos asociados al cierre prematuro del ductus arterioso (25). En nuestra serie, el 42% de las pacientes recibieron indometacina sin efectos adversos neonatales.

Procedimiento quirúrgico

El **cerclaje abdominal** puede realizarse mediante laparotomía o laparoscopia. La técnica convencional por laparotomía ha demostrado tasas de supervivencia fetal elevada, con buen control de la incompetencia cervical a largo plazo (26,27). Sin embargo, este abordaje implica un mayor tiempo de recuperación, más dolor postoperatorio y mayor riesgo quirúrgico en comparación con la laparoscopia sumado al breve intervalo entre el procedimiento y la cesárea abdominal posterior.

El cerclaje abdominal laparoscópico ha ganado protagonismo debido a sus beneficios en términos de menor dolor, recuperación más rápida y reducción del tiempo de hospitalización. Un análisis de casos reportó que, cuando se realiza en el primer trimestre o en el intervalo entre embarazos, la mediana de gestación al nacimiento es de 37.2 semanas, con una supervivencia neonatal del 80% (28). Otro estudio evidenció el éxito de esta técnica en pacientes con antecedentes de cerclajes vaginales fallidos, logrando embarazos a término sin complicaciones (29).

Al centrarnos en sus múltiples beneficios, es fundamental destacar las ventajas del cerclaje abdominal frente al abordaje vaginal. Esto se debe principalmente a su colocación más

cercana al orificio cervical interno, lo que reduce considerablemente la posibilidad de migración de la sutura. Además, al no existir un cuerpo extraño en la cavidad vaginal, disminuye notablemente el riesgo de infecciones asociadas.

Diversos estudios, como el de *Warren et al.* (30), han planteado que la infección vaginal relacionada con la presencia de un cuerpo extraño podría ser un factor clave en las fallas del cerclaje vaginal. La colocación del cerclaje abdominal en condiciones estrictas de asepsia podría minimizar esta complicación al evitar la exposición directa a la flora vaginal, ofreciendo así una alternativa más segura desde el punto de vista microbiológico. En nuestra experiencia, ninguno de los casos presentó infecciones relacionadas con el acto quirúrgico.

Por otra parte, es destacable mencionar la ventaja mecánica propia del cerclaje abdominal. Esto radica en su localización anatómica más próxima al orificio cervical interno, proporcionando un soporte más eficaz clave para contrarrestar los cambios cervicales inducidos por el crecimiento uterino. En contraste, el cerclaje vaginal actúa principalmente sobre el tejido cervical, que es más susceptible a cambios estructurales y funcionales durante la gestación, el cerclaje abdominal ejerce una acción directa sobre las fibras musculares del segmento uterino inferior, mejorando considerablemente la resistencia al borramiento y la dilatación cervical.

Esta superioridad anatómica podría explicar las mayores tasas de éxito reportadas en cerclajes abdominales en comparación con la vía vaginal. Así es como este hecho se ve reflejado en nuestros resultados donde todos los casos descritos presentaron fallas en el cerclaje vaginal pero no obtuvimos complicaciones a corto, mediano o largo plazo por el cerclaje abdominal y los resultados materno fetales fueron óptimos. Enfatizando en este concepto, uno de nuestros casos, logró un segundo embarazo de término nueve años luego de la colocación del cerclaje sin presentar ningún evento adverso.

El procedimiento puede realizarse antes de la concepción, en pacientes que planean concebir, o al inicio del embarazo, tras una evaluación ecográfica del embrión. No existe consenso sobre el mejor enfoque. Ningún estudio aleatorizado ha comparado los resultados del cerclaje antes de la concepción con el postconcepcional, pero existen datos observacionales que se analizan a continuación.

Entre las ventajas de la colocación antes de la concepción se incluyen (31):

- El cirujano tiene una exposición óptima.
- Se elimina el riesgo de lesiones durante el embarazo.
- Se reduce el riesgo de sangrado excesivo relacionado con el procedimiento en comparación con los procedimientos realizados durante el embarazo.
- Puede ser más exitoso; sin embargo, los datos son inconsistentes y observacionales.

Respecto a su colocación al final del primer trimestre o principios del segundo trimestre: Las ventajas incluyen:

- Se pueden descartar anomalías estructurales fetales importantes y disponer de información del cribado temprano de aneuploidías (si se desea) antes de la colocación del cerclaje.

En nuestro protocolo optamos por su realización en forma preconcepcional para aquellas pacientes que consultan con anticipación. Reservando la indicación postconcepcional en aquellas pacientes cuya consulta es posterior.

La literatura actual respalda que, si bien se trata de un procedimiento quirúrgico más invasivo, el cerclaje abdominal proporciona una protección, como se mencionó anteriormente, más firme y sostenida frente a la incompetencia cervical, **lo que justifica su indicación en contextos clínicos cuidadosamente seleccionados.**

Este debate ha generado y continuará generando un amplio intercambio entre especialistas del tema sobre si el futuro del manejo de la insuficiencia cervical debería orientarse hacia el cerclaje abdominal como estrategia de primera línea, sin mediar un intento previo por vía vaginal.

Las implicancias no son menores: el impacto emocional tras la pérdida de un embarazo que podría haberse evitado, la mayor exigencia y conocimiento de las pacientes, la creciente tendencia a nivel mundial a embarazos en edades más avanzadas, y el alto costo de las técnicas de reproducción asistida, obligan a replantear con seriedad el enfoque actual. En este escenario, el cerclaje abdominal se perfila no solo como una alternativa técnica, sino como una oportunidad concreta de ofrecer a ciertas mujeres una opción más segura.

Por último, en nuestro estudio, todas las pacientes fueron abordadas por vía laparoscópica, lo que se relaciona con una estancia hospitalaria promedio de 24 horas, sin superar las 48-72 horas reportadas para la laparotomía (32,33). Esta vía fue la elegida no solo por sus beneficios sino por contar con profesionales experimentados en la técnica, hecho no menor ya que en diversas guías la única contraindicación en la realización de cerclajes abdominales es la falta de personal capacitado.

Tipo de sutura

El material de sutura es un aspecto relevante en el éxito del cerclaje abdominal. *Roman et al.* (2015) demostraron que el uso de Mersilene reduce la tasa de fracaso en un 20% en comparación con suturas absorbibles (34). En nuestra serie, todos los cerclajes fueron realizados con Mersilene y Prolene, sin diferencias significativas en los resultados entre ambos materiales. Esto coincide con estudios previos que resaltan la importancia del **uso de suturas no absorbibles** para garantizar la efectividad del procedimiento.

Complicaciones maternas y fetales

Las complicaciones maternas asociadas al cerclaje abdominal varían entre el 5-10% en la literatura internacional, incluyendo hemorragia intraoperatoria, infección y lesiones a órganos adyacentes (35). En nuestro estudio, no se registraron complicaciones maternas graves, lo que sugiere que la técnica quirúrgica empleada es segura y reproducible si se realiza en el momento, paciente, con los materiales y personal adecuado.

Por otro lado, en nuestra cohorte, la tasa de nacidos vivos alcanzó valores similares a los de referencia (80-85%). Además, el único caso sin éxito se debió a un desprendimiento de placenta normoinserta, sin relación con el cerclaje per se, lo que reafirma la seguridad de esta técnica en pacientes seleccionadas.

Edad gestacional al parto

La edad gestacional al momento del nacimiento es un indicador clave de éxito en pacientes con incompetencia cervical tratadas con cerclaje abdominal. En nuestra serie, la mediana de edad gestacional al nacimiento fue de 37.4 semanas, en línea con estudios como el de *Berghella et al.* (2013), que reportan un rango promedio de 36-38 semanas en pacientes con cerclaje abdominal (30). Esto refuerza la idea de que esta intervención no solo prolonga la gestación, sino que permite alcanzar edades gestacionales óptimas para la supervivencia neonatal.

Conclusión

El presente estudio reafirma la importancia del cerclaje abdominal laparoscópico como una herramienta fundamental en el manejo de la incompetencia cervical en pacientes con fallos previos de cerclaje vaginal o con anatomía cervical desfavorable.

Nuestros hallazgos respaldan su seguridad y utilidad, alineándose con la evidencia internacional y destacando ventajas clave como una recuperación más rápida, menor morbilidad quirúrgica y buenos desenlaces perinatales. Además, la ausencia de complicaciones maternas graves y la baja incidencia de complicaciones fetales en nuestra cohorte consolidan al cerclaje abdominal laparoscópico como una alternativa viable en pacientes correctamente seleccionadas.

Uno de los aspectos más relevantes de este trabajo es la experiencia adquirida en nuestra institución en la aplicación de esta técnica, permitiendo estandarizar un protocolo de selección.

A pesar de que la evidencia sobre el cerclaje abdominal laparoscópico aún es limitada, nuestro estudio aporta datos concretos sobre su aplicabilidad en la práctica clínica, contribuye a la expansión del conocimiento en esta área y propone variantes en la técnica y el manejo de esta entidad que como ha sido reflejado, en nuestros resultados.

Este estudio avala la necesidad de continuar investigando en nuestra institución con mayor número de casos y seguimiento a largo plazo, para determinar con mayor precisión los beneficios de esta técnica, establecer recomendaciones más sólidas en su implementación y permitir la continua evaluación de este procedimiento en comparación con el abordaje vaginal.

Bibliografía

1. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Management of Cervical Insufficiency. *Obstet Gynecol.* 2023;141(3):e60-e74.
2. Scielo Chile. Incompetencia cervical y manejo quirúrgico con cerclaje abdominal. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2018;83(5):444-450.
3. Scielo Chile. Eficacia del cerclaje abdominal en pacientes con incompetencia cervical: una revisión sistemática. *Rev Med Chile.* 2004;132(2):78-85.

4. Scielo México. Resultados perinatales tras cerclaje abdominal laparoscópico: serie de casos. *Ginecol Obstet Mex.* 2024;92(6):243-250.
5. Berghella V, Odibo AO, To MS, Rust OA, Althuisius SM. Cerclage for short cervix on ultrasonography: meta-analysis of trials using individual patient-level data. *Obstet Gynecol.* 2005 Jul;106(1):181-9.
6. SEGO Guias de asistencia práctica. Parto pretérmino. Web SEGO. 2020.
7. Joiley JA, et al. Management of pregnancy after radical trachelectomy: case reports and systematic review of the literature. *Am J Perinatol.* Oct;24(9):531-9
8. Berghella V. Prevention and management of cervical insufficiency: an evidence-based approach. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(6):567-580.
9. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Management of Cervical Insufficiency. *Obstet Gynecol.* 2023;141(3):e60-e74.
10. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Cervical Cerclage: Green-top Guideline No. 60. London: RCOG; 2023.
11. Gesson-Paute A, et al. Transabdominal cervico-isthmic cerclage in the management of cervical incompetence in high-risk women. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2007;36(1):35-41.
12. Burger NB, Einarsson JI, Brölmann HAM, Vree FEM, McElrath TF, Huirne JAF. Preconceptual laparoscopic abdominal cerclage: a multicenter cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 207(4):273. e1-12, doi:10.1155/2014/519826.
13. Gesson-Paute A, et al. Transabdominal cervico-isthmic cerclage in the management of cervical incompetence in high-risk women. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2007;36(1):35-41.
14. Shennan AH, Story L; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Cervical Cerclage: Green-top Guideline No. 75. *BJOG.* 2022;129(7):1178-1210.
15. Tulandi T, Al-Fozan HM. Adhesion prevention in gynecologic surgery. *Obstet Gynecol Surv.* 2005;60(12):788-795.
16. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Clinical practice guidelines No.373: Cervical Insufficiency and Cervical Cerclage. *J Obstet Gynaecol Can.* 2019;41(2):233-47.
17. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No.142: Cerclage for the management of cervical insufficiency. *Obstet Gynecol.* 2014 Feb;123(2 Pt 1):372-9.
18. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOGC Clinical practice guidelines. No. 373. Cervical Insufficiency and Cervical Cerclage. *J Obstet Gynaecol Can.* 2019 Feb;41(2):233-247.
19. Medical Research Council/Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Final report of the multicentre randomised trial of cervical cerclage. *Br J Obstet Gynaecol.* 1993 Jun;100(6):516-23.
20. Berghella V, Odibo AO, To MS, Rust OA, Althuisius SM. Cerclage for short cervix on ultrasonography: meta-analysis of trials using individual patient-level data. *Obstet Gynecol.* 2005 Jul;106(1):181-9.

21. Aubin AM, McAuliffe L, Williams K, et al. Combined vaginal progesterone and cervical cerclage in the prevention of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2023; 5:101024.
22. Mays JK, Szychowski JM, Owen J. Amniocentesis for selection before rescue cerclage. *Obstet Gynecol.* 2000 May;95(5):652-5.
23. Berghella V, Ludmir J, Simonazzi G, Owen J. Transvaginal cervical cerclage: evidence for perioperative management strategies. *Am J Obstet Gynecol.* 2013 Sep;209(3):181-92.
24. Chalupska M, Kacerovsky M, Stranik J, et al. Intra-amniotic infection and sterile intra-amniotic inflammation in cervical insufficiency with prolapsed fetal membranes: Clinical implications. *Fetal Diagn Ther.* 2021;48(1):58-69.
25. Li C, Shen J, Hua K. Cerclage for women with twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2019 Jun;220(6):543-557.e1.
26. Roman AS, et al. Prophylactic cerclage in the management of twin pregnancies. *Am J Perinatol.* 2013 Oct;30(9):751-4.
27. Su J, Li D, Yang Y, Cao Y, Yin Z. Cerclage placement in twin pregnancies with cervical dilation: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Dec;35(25):9112-9118.
28. Ponce J, Benítez L, Baños N, Goncé A, Bennasar M, Muñoz M, Cobo T, Palacio M. Latency to delivery in physical examination-indicated cerclage in twins is similar to that in singleton pregnancies. *Int J Gynaecol Obstet.* 2022 Oct;159(1):188-194.
29. Warren JE, Nelson LM, Stoddard GJ, et al. Polymorphisms in the promoter region of the interleukin-10 (IL-10) gene in women with cervical insufficiency. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201 (4): 372.e1-5. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.05.022>
30. Roman A, et al. Efficacy of ultrasound-indicated cerclage in twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Jun;212(6):788.e1-6.
31. Burger NB, Einarsson JI, Brölmann HA, et al. Preconceptional laparoscopic abdominal cerclage: a multicenter cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207:273.e1.
32. Galyean A, Garite TJ, Maurel K, Abril D, Adair CD, Browne P, et al. Removal versus retention of cerclage in preterm premature rupture of membranes: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2014 Oct;211(4):399.e1-7.
33. McAuliffe L, Issah A, Diacci R, et al. Mc Donald versus Shirodkar cerclage technique in the prevention of preterm birth: A systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2023;130(7):702-712.

-
1. Médico Residente de Ginecología y Obstetricia Hospital Naval Pedro Mallo Buenos Aires.
 2. Medico Staff Ginecología Hospital Naval Pedro Mallo
 3. Jefe de División Obstetricia Hospital Naval Pedro Mallo Buenos Aires

Correlación Clínica y Microbiológica de las Infecciones del Tracto Urinario en Gestantes

Autores:

Romina Andrea Calvo Barreto¹, María De Luz Goncalves Pereira².

Objetivo

Establecer la correlación clínica y microbiológica de las infecciones el tracto urinario en gestantes del servicio de alto riesgo obstétrico del Hospital "Dr. Rafael Calles Sierra", Falcón Venezuela. Metodología: Estudio prospectivo, analítico, correlacional, transversal, de campo, no experimental, con una muestra de cuarenta y dos (42) gestantes con infección del tracto urinario, que cumplieron con los criterios de inclusión.

Resultados

Las gestantes observadas en esta muestra, en su mayoría, tienen entre 20 y 24 años, provienen de zona rural, están solteras, con grado de instrucción secundaria, de ocupación ama de casa. Además de esto, la mayoría es primigesta, con embarazo de avance entre 28 semanas y 36 semanas más 6 días, y con anemia como comorbilidad asociada. Por otro lado, se encontró correlación estadísticamente significativa entre la localización de la infección y el germe aislado, así como una fuerte asociación entre la *Escherichia. coli* y la anemia.

Palabras Clave: infección urinaria, embarazo, alto riesgo, urocultivo.

Abstract Objective

To establish the clinical and microbiological correlation of urinary tract infections in pregnant women in the high-risk obstetric service of the Hospital "Dr. Rafael Calles Sierra", Falcón, Venezuela. Methodology: Prospective, analytical, correlational, cross-sectional, field, non-experimental study, with a sample of forty-two (42) pregnant women with urinary tract infections, who met the inclusion criteria.

Results

The pregnant women observed in this sample are mostly between 20 and 24 years old, come from rural areas, are single, with a secondary education degree, and are housewives. In addition, most are primigravida, with a pregnancy progress between 28 weeks and 36 weeks plus 6 days, and with anemia as an associated comorbidity. On the other hand, a statistically significant correlation was found between the location of the infection and the isolated germ, as well as a strong association between *Escherichia coli* and anemia.

Keywords: urinary tract infection, pregnancy, high risk, urine culture.

Introducción

En principio, el embarazo es una condición fisiológica de la mujer que generalmente evoluciona de manera satisfactoria. Sin embargo, en dicha evolución, pueden surgir complicaciones de diversos orígenes, una de las complicaciones más frecuentes durante la gestación es la infección de las vías urinarias¹.

La literatura a nivel global refiere que al menos el 40% de las mujeres sexualmente activas en algún momento de su vida cursarán con un evento patológico de infección en el tracto urinario (ITU), presentándose durante la gestación con manifestaciones clínicas en aproximadamente un 18% y asintomáticas en alrededor del 13%; de ellas, un 40% tiene mayor riesgo de desencadenar pielonefritis².

En este sentido, la integridad anatómica y fisiológica del tracto urinario es de suma importancia para mantener un tracto urinario sano. Sin embargo, cuando esta integridad se ve comprometida, puede presentar un mayor riesgo o incluso episodios recurrentes de infecciones microbianas³. Aunque tanto hombres como mujeres pueden presentar ITU, las mujeres tienen más probabilidad en comparación con los hombres debido a su uretra corta y la proximidad al ano, lo que provoca una fácil contaminación en el tracto urinario con microorganismos fecales, otros factores que pueden influir en su mayor frecuencia de aparición son los cambios hormonales y a las modificaciones propias del embarazo².

Durante la gestación, los cambios anatómicos y fisiológicos en el sistema urinario propician a hidronefrosis, reflujo vesico-ureteral y cambios fisicoquímicos en la orina. Esto, aunado a alteraciones hormonales como el aumento en la progesterona, la consecuente disminución del tono muscular uretral y vesical así como la reducción en la peristalsis ureteral conllevan a estasis urinaria; generando así, un entorno facilitador para sobrecrecimiento bacteriano y potencial desarrollo de un foco séptico¹, si estas infecciones no son tratadas oportunamente se pueden asociar a complicaciones maternas como pielonefritis o sepsis y fetales graves, entre las que se incluyen: ruptura prematura de membrana, anemia, bajo peso al nacer, prematuridad, distrés respiratorio, sepsis, muerte fetal o neonatal, lo que resalta la importancia del diagnóstico y el tratamiento oportuno⁴.

Es importante mencionar que cerca de 150 millones de personas son diagnosticadas cada año con ITU, con un impacto financiero significativo tanto en el sistema de atención médica como en la sociedad, a un costo que puede variar en miles de millones de dólares, representa la forma más común de infección bacteriana durante el embarazo, que generalmente se manifiesta en el primer trimestre, afectando aproximadamente al 12% de las gestantes, y son la tercera complicación clínica más común debido a su daño anatómico y fisiológico en el tracto urinario, lo cual la convierte en un problema de salud pública. Cerca del 5 al 12% de las gestantes se ven afectadas por bacteriuria asintomática, sin embargo, pueden desarrollar cistitis (30%) o pielonefritis (50%) cuando no se trata de forma adecuada la bacteriuria asintomática⁵.

Así mismo, representa una de las primeras causas de consulta en la emergencia obstétrica del Hospital Doctor Rafael Calles Sierra de la ciudad de Punto Fijo, estado Falcón, Venezuela, que incide de forma significativa en la evolución del embarazo y es motivo de ingreso al área de hospitalización en la unidad de alto riesgo obstétrico, a fin de cumplir tratamiento endovenoso, para evitar o disminuir las complicaciones en la gestante y el feto,

incrementándose en muchos casos los días de estancia hospitalaria así como los costos para la paciente y la institución.

Tomando en cuenta lo antes expuesto resulta relevante conocer más sobre estas infecciones en las gestantes de la localidad, en específico las características clínicas y epidemiológicas del mismo modo que la relación que guardan con los gérmenes causales, razón por la que se plantea la siguiente interrogante de investigación:

¿Cuál es la correlación entre las características clínicas y microbiológicas de las infecciones del tracto urinario en gestantes del servicio de alto riesgo obstétrico del Hospital Doctor Rafael Calles Sierra?

En otro orden de ideas, dentro de los antecedentes o estudios previos que sustentan esta investigación, se destacan los siguientes:

Quirós, A. y Apolaya, M. (Méjico, 2018) publicaron un estudio retrospectivo, observacional y transversal denominado “Prevalencia de infección urinaria y perfil microbiológico en mujeres que culminaron su embarazo en una clínica privada de Lima, Perú”, en el cual observaron a 1455 pacientes y encontraron que el 7,4% de las mismas presentó infección urinaria con urocultivo positivo, siendo la *Escherichia coli* en 63,6% el microorganismo aislado más frecuente, seguido de la cepa productora de betalactamasas (11,8%) de espectro extendido⁶.

De igual manera, Borja, M., Campos, I. y Ramos, C. (2022), con la finalidad de establecer los factores de riesgo social relacionados con las infecciones de vías urinarias en mujeres embarazadas en Montería, Colombia, realizaron un estudio cuantitativo, transversal, en 37 gestantes hospitalizadas, aplicaron una encuesta con aspectos sociodemográficos, factores gineco obstétricos, cuidado personal, hábitos higiénicos y aspectos relacionados a las infecciones urinarias, encontrando que la mayoría de las gestantes hospitalizadas tenían edades entre 24-29 años en un 41%, el 73% convivían en unión libre, el 70% provenía de la zona urbana, un 95% pertenecían a un estrato socioeconómico bajo, contaban con estudios técnicos profesionales, y un alto índice 41% se encontraba laborando, evidenciaron que los conocimientos que tiene la gestante sobre su autocuidado, la dieta y la hidratación son factores importantes que condicionan el riesgo de infección en las vías urinarias⁷.

Por su parte, Quispe, K. (2024) realiza en Perú una investigación con la finalidad de determinar las características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de la infección del tracto urinario en gestantes atendidas en el Hospital Regional de Moquegua durante el periodo 2023. Este estudio observacional, descriptivo, correlacional, analítico de tipo transversal incluyó a 40 pacientes que contaban con resultado de urocultivo positivo. El grupo etario de mayor frecuencia fue de 20-29 años (52,5%), con grado de instrucción secundaria (45,0%) estado civil conviviente (50,0%), ama de casa (57,5%). La mayoría de casos fue en el primer trimestre de gestación (42,5%). La manifestación clínica más observada fue el dolor pélvico (47,5%). La complicación materno perinatal más asociada fue amenaza de aborto (32,5%). El microrganismo aislado fue *Escherichia coli* (80,0%) y la forma clínica que predominó fue la cistitis (52,5%)⁸.

En la revisión de literatura no se encontraron estudios recientes publicados a nivel nacional y no se dispone de estudios a nivel regional o local, que guarden relación con la presente investigación.

En lo que respecta las bases teóricas que fortalecen esta investigación, se define infección del tracto urinario (ITU) como la invasión de la flora microbiana del aparato urinario que

sobrepasa la capacidad defensiva del individuo afectado, presentándose con una variedad de condiciones clínicas y clasificándose de manera inicial en aquellas que afectan a las vías urinarias altas como la pielonefritis y las que afectan a las vías urinarias bajas, estas a su vez se pueden subdividir en asintomática (bacteriuria asintomática) y las que presentan la clínica característica de una infección urinaria (cistitis).⁹ Vale la pena mencionar otras clasificaciones, entre ellas infecciones del tracto urinario aguda o crónica, no complicada o complicada, nueva o recurrente¹⁰.

La infección del tracto urinario baja se define como la colonización bacteriana a nivel de uretra y vejiga que normalmente se asocia a la presencia de síntomas y signos urinarios, como urgencia miccional, disuria, polaquiuria, orina turbia, tenesmo vesical y olor fétido de la orina. Este tipo de infección del tracto urinario incluye la cistitis^{9,10}.

La Infección del tracto urinario alta se define como la colonización bacteriana a nivel ureteral y del parénquima renal, con signos y síntomas sistémicos como, escalofríos, fiebre, dolor lumbar, náuseas y vómitos. Este tipo de infección del tracto urinario incluye la pielonefritis y aparece más comúnmente en el segundo y tercer trimestre de la gestación¹⁰.

Existen distintos tipos de infecciones según sus características principales:

Bacteriuria asintomática: Se define como la presencia 100.000 unidades formadoras de colonias de un microorganismo en dos urocultivos consecutivos realizados con un intervalo de 24 horas o más, sin que haya sintomatología compatible con infección urinaria. La mayoría ocurren en el primer trimestre de la gestación y su prevalencia es de entre un 2% y un 10% de los casos. El 25% de las bacteriurias asintomáticas no tratadas desarrollaran una pielonefritis aguda, mientras que ésta solo se desarrolla en el 3% de las tratadas¹¹.

Cistitis: se considera esta entidad cuando existe crecimiento de un uropatógeno en forma significativa de 1.000 unidades formadoras de colonia, de orina obtenida espontáneamente o por cateterismo, acompañada de sintomatología del tracto urinario. Es un síndrome caracterizado por una clínica de urgencia miccional, polaquiuria, disuria y dolor suprapúbico en ausencia de síntomas de afectación sistémica y dolor lumbar. Aparece en un 1,3% de las gestaciones. La mayoría de cistitis agudas se presentan en el segundo trimestre del embarazo^{11,2}.

Pielonefritis: infección urinaria que implica inflamación del parénquima renal y sistema excretor que aparece entre el 1% y 2% de las gestaciones y cuya prevalencia aumenta al 6% en gestantes en las que no se ha realizado cribado de bacteriuria asintomática durante el embarazo. El 80-90% de las pielonefritis agudas aparecen en el segundo y tercer trimestre de la gestación y en el puerperio. La vía de entrada más frecuente es la ascendente¹¹.

Primoinfección: se considera a la existencia de microorganismos patógenos en el sistema urinario con o sin síntomas, por primera vez en el embarazo. **Recurrencia:** presencia de microorganismos patógenos detectados en sistema urinario en más de dos oportunidades en un período de 6 meses o en más de tres oportunidades en un período de doce meses. **Recaída o recidiva:** es la presencia del mismo uropatógeno en las dos semanas siguientes a la terminación del tratamiento con o sin síntomas. **Reinfección:** se observa la presencia de una nueva infección del tracto urinario ocasionada por un microorganismo distinto al anterior².

En cuanto a la etiología de las infecciones del tracto urinario, se mencionan los siguientes gérmenes:

Bacilos Gram negativos: La más frecuente, *Escherichia coli*, procedente de la flora enterobacteriana es el microorganismo más habitual y causante de la mayor parte de estas infecciones. Le siguen por orden de importancia: *Proteus mirabilis*, *Kelbsiella pneumoniae*. Cocos Gram positivos: Entre los que podemos encontrar los *Enterococcus spp*, *Staphylococcus saprophyticus* o *Streptococcus beta agalactiae* (SGB). A mayor edad gestacional, mayor probabilidad de Gram positivos principalmente SGB¹².

El germen más frecuentemente implicado, en cualquiera de las formas de ITU en el embarazo, es la *Escherichia coli* (80% a 90%) y en los casos de ITU recurrentes en un 70% a 80%. Le siguen otros microorganismos gramnegativos como: *Klebsiella pneumoniae* (1,7% al 6%), *Proteus mirabilis* (3% al 3,5%), *Pseudomona aeruginosa* y grampositivos: *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus spp*^{11,12}.

En lo que respecta a los paraclínicos relevantes ante una ITU o sospecha de ella son: el uroanálisis, que tiene una sensibilidad de entre el 40% y el 70% y una especificidad de un 90% aproximadamente; el perfil hematimétrico (hemoglobina, hematocrito, conteo y fórmula blanca, plaquetas); perfil químico (urea o BUN, creatinina, glicemia); electrólitos séricos (sodio, potasio, cloro); hemocultivo en pielonefritis (al momento del escalofrío o fiebre); imagenología (Ultrasónido abdomino-pélvico, ultrasonido doppler renal, resonancia magnética nuclear, Rx de abdomen simple), y sobre todo, el urocultivo.² Ahora bien, el cultivo de orina es uno de los métodos más empleados como apoyo para el diagnóstico de ITU, pues permite la identificación del número y los tipos de bacterias presentes en la orina, lo que permite una terapéutica más adecuada¹³.

En relación a los criterios aceptados como indicador de bacteriuria asintomática durante el embarazo son los criterios de Kass, que se usan para definir presencia excesiva de bacterias en la orina obtenida por emisión uretral: 100 mil unidades formadoras de colonias (UFC) por ml de orina indica infección urinaria en gestantes sin uropatía. Un solo cultivo urinario con más de 100.000 ufc/ml de un único microorganismo indica una probabilidad de infección del 80%, si dos cultivos presentan recuentos iguales o superiores a 100.000 ufc/ml del mismo germe, obtenido a mitad del chorro de la orina, la probabilidad de infección es del 96 %. Si son tres urocultivos con recuentos iguales o mayores de esta cifra la probabilidad de infección es del 99%¹⁴.

En cuanto al diagnóstico de la pielonefritis es fundamental la evaluación de las manifestaciones clínicas, tras la obtención de una anamnesis y examen físico sugestivos y evaluación obstétrica según edad gestacional, se confirma mediante un urocultivo con >100,000 UFC recolectado por chorro medio. El manejo óptimo de la pielonefritis es clave, dado que su detección y tratamiento son las intervenciones principales para la disminución del riesgo de complicaciones materno fetales.¹ el diagnóstico preciso de los pacientes con síntomas de ITU es fundamental para una correcta administración de antibióticos, limitando su uso indebido y excesivo¹⁵.

En consecuencia, se planteó para la presente investigación como objetivo general: Correlacionar las características clínicas y microbiológicas de las infecciones del tracto urinario en gestantes del Servicio de Alto Riesgo Obstétrico del Hospital “Dr. Rafael Calles Sierra”. Enero – septiembre 2024, y como objetivos específicos: 1. Describir las características biológicas y sociodemográficas en gestantes con infección del tracto urinario. 2. Clasificar el tipo de infección urinaria y gérmenes aislados y 3. Establecer la correlación entre las características biológicas, clínicas y microbiológicas de las infecciones del tracto urinario de la población de estudio.

Material y Métodos

Se realizó un estudio prospectivo, analítico, correlacional, transversal, de campo, no experimental. La población estuvo constituida por gestantes ingresadas en el Servicio de Alto Riesgo Obstétrico del Hospital Dr. Rafael Calles Sierra, entre enero y septiembre del año 2024, con diagnóstico de infección del tracto urinario. A través de muestreo no probabilístico e intencional se seleccionaron 42 gestantes que cumplieron con los criterios de inclusión: gestantes con resultados de urocultivo positivo ingresadas en el servicio de alto riego obstétrico, que aceptaran participar en el estudio y firmaran el consentimiento informado. Fueron excluidas aquellas que manifestaron haber recibido tratamiento antibiótico reciente (en las últimas 72 horas).

Para la primera fase de la recolección de datos se utilizó la guía de entrevista semiestructurada a preguntas abiertas y cerradas y a través de la observación científica, se evaluó la presencia de signos y síntomas de infección urinaria. El Instrumento de recolección de datos se dividió en 3 partes: 1. Datos de identificación. 2. Características biológicas (edad, paridad, edad gestacional y patologías asociadas) y las sociodemográficas (procedencia rural o urbana, grado de instrucción, ocupación y estado civil). 3. tipo de infección urinaria: según localización (altas y bajas), según su periodicidad (primoinfección, recurrencia, recaída, recidiva y reinfección); y el tipo de germe aislado (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus spp*, *Staphylococcus saprophyticus*, otros.). 4. La asociación entre las características clínicas y microbiológicas. La validación de este instrumento fue realizada por tres expertos en el área a través del formato de validación de contenido de la Universidad Nacional Experimental Francisco de Miranda (UNEFM). Los datos se procesaron de forma manual, se realizó análisis descriptivo, e inferencial y la codificación se realizó en aquellos casos donde se asociaron dos o más variables.

Previa aprobación del comité de bioética de la UNEFM y autorización del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital “Dr. Rafael Calles Sierra” se seleccionaron las pacientes de acuerdo a criterios de inclusión y exclusión. Se les explicó de forma verbal, personal y confidencial en qué consistía el procedimiento a realizar, que dicho procedimiento no es invasivo ni representa riesgos para su persona o el feto. Posteriormente y luego de la paciente aceptar de forma voluntaria su participación en el estudio, se procedió a la lectura y firma de consentimiento informado. Para lograr la recolección de datos se procedió a través de la entrevista a llenar la información incluida en la parte 1 y 2 del instrumento de recolección de datos, posteriormente a través del examen físico se buscaron los signos y síntomas de infección urinaria completando la parte III del instrumento, para finalizar se realizó la organización de la información obtenida para el análisis estadístico correspondiente.

Resultados

Con respecto a las características biológicas y sociodemográficas de la muestra de estudio, se obtuvo la siguiente información:

Tabla 1. Características biológicas en gestantes con infección del tracto urinario.

Característica	Frecuencia (n42)	Porcentaje %
Edad		
20 a 24	22	52,38
25 a 29	8	19,05
15 a 19	5	11,91
30 a 34	4	9,52
35 a 39	3	7,14
X de edad 24,48 años, DE ± 5,23, edad mínima 16, máxima 36 mediana 22.		
Paridad		
IG	23	54,76
IIG o IIIG	15	35,72
IVG y más	4	9,52
Edad Gestacional		
Menos de 22 semanas	7	16,67
Pre término inmaduro (22s + 1d a 27s + 6d)	4	9,52
Pre término propiamente dicho (28s a 36s + 6d)	22	52,38
A término (37 a 42 sem)	9	21,43
Patologías asociadas	n(35)	
Anemia	27	77,14
Litiasis Renal	8	22,86
Amenaza de Parto Pretérmino	6	17,14

Fuente: Instrumento de Recolección de Datos.

Tabla 2. Características sociodemográficas en gestantes con infección del tracto urinario.

Característica	Frecuencia (n 42)	Porcentaje %
Procedencia		
Rural	29	69,05
Urbana	13	30,95
Estado Civil		
Soltera	17	40,48
Casada	13	30,95
Unión libre	12	28,57
Grado de instrucción		
Secundaria	22	52,38
Universitario	9	21,43
TSU	7	16,67
Primaria	4	9,52
Ocupación		
Ama de casa	20	47,61
Empleo formal	9	21,43
Empleo informal	7	16,67
Estudiante	5	11,91
Comerciante	1	2,38

Fuente: Instrumento de Recolección de Datos.

Tabla 3. Tipo de infección urinaria y gérmenes aislado.

Tipo de infección	Frecuencia (n42)	Porcentaje %
Según localización		
Baja	33	78,57
· Bacteriuria asintomática	17	40,48
· Cistitis	16	38,09
Alta	9	21,43
· Pielonefritis	9	
Según la Periodicidad		
Primoinfección	23	54,77
Recurrente		
· Recaída o recidiva	16	38,09

· Reinfección	3	7,14
Germen aislado		
Bacilos Gram negativos	36	
· <i>Escherichia coli</i>	29	69,06
· <i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	7,14
· <i>Klebsiella aerogenes</i>	3	7,14
· <i>Proteus mirabilis</i>	1	2,39
Cocos Gram positivos	6	
· <i>Streptococcus agalactiae</i>	3	7,14
· Otro	3	7,14

Fuente: Instrumento de Recolección de Datos.

Tabla 4. Correlación entre las características biológicas, clínicas y microbiológicas de las infecciones del tracto urinario de la población de estudio.			
N(42)	Valor	Grados de Libertad	Significación asintótica (bilateral)
Localización de las infecciones urinarias y el germen aislado en los urocultivos.			
Pearson Correlación	17,569 ^a	8	,025
Recurrencia de las infecciones urinarias y el germen aislado en los urocultivos.			
Pearson Correlación	10,341 ^a	8	,242
Infecciones por <i>Escherichia coli</i> y la anemia como patología asociada.			
Pearson Correlación	7,811 ^a	1	0,005

Fuente: Instrumento de Recolección de Datos.

Discusión

En cuanto a las características biológicas de la muestra seleccionada, se obtuvo un promedio de edad de 24,48 años, con una desviación estándar de $\pm 5,23$ años. La edad mínima fue de 16 años, la máxima 36 y la mediana fue de 22. Así mismo, la mayoría (52,38%) tienen edad comprendida entre 20 y 24 años, predominaron las gestantes en su primer embarazo con 54,76% y en tercer trimestre 61,91%, 35 de ellas presentaron alguna patología médica asociada predominando la anemia en 77,14 %, estos resultados difieren del estudio realizado por Quispe, K. (2024) en Perú, donde evaluó estas variables encontrando 52,5% de las gestantes en edades de 20 a 29 años, con afectación en el primer trimestre de gestación (42,5%) y como complicación materno perinatal más asociada la amenaza de aborto (32,5%).

En relaciona las características sociodemográficas, predominaron las embarazadas de procedencia rural (69,05%) solteras (40,48%), con estudios de secundaria (52,38%) y de ocupación ama de casa (47,61%), estos resultados difieren de los obtenidos por Borja, M., Campos, I. y Ramos, C. (2022) en Colombia, quienes al estudiar estas variables observan que

70% provenía de la zona urbana, 73% convivían en unión libre, contaban con estudios técnicos profesionales, y 41% de ellas se encontraba laborando.

Al analizar los parámetros relacionados con el tipo de infección urinaria y los gérmenes aislados se observó 78,57% en vías urinarias bajas, con una discreta frecuencia mayor en la primoinfección 54,77%, en 36 gestantes se aisló un bacilo Gram negativo, predominando la *Escherichia coli* en 69,06% de los casos, todos los estudios de referencia coinciden en el hallazgo de este germe como el de mayor frecuencia, encontrando un porcentaje similar al de Quirós, A. y Apolaya, M. (Méjico, 2018) con la presencia de *Escherichia coli* en 63,6% de los casos, en su estudio también predominaron las infecciones del tracto urinario bajo, cistitis con 52,5%. El resto de las variables no pueden ser comparadas ya que no fueron tomadas en cuenta en estudios previos.

Asimismo, después de haber descrito detalladamente las características biológicas y sociodemográficas de la muestra, se encontró que sí hay una correlación significativa entre la localización (alta o baja) de la infección y el germe observado en los urocultivos ($\chi^2= 17,569^a$, gl= 8 y sig= 0,025); mas no existe tal correlación al intentar asociar la recurrencia de la infección (primoinfección o recurrente en cualquiera de sus tipos) y el germe observado en el urocultivo ($\chi^2= 10,341^a$, gl= 8 y sig= 0,242). Sin embargo, sí se encontró una correlación estadísticamente significativa ($p=0,005$) entre aquellas infecciones con *Escherichia coli* y la anemia como patología asociada.

Es importante señalar que el hierro, un nutriente esencial, es ingerido por los huéspedes y puede ser adquirido por patógenos bacterianos. La adquisición de hierro es otro requisito para la virulencia bacteriana, los mecanismos más diversos y utilizados por las bacterias son los sistemas de adquisición de sideróforos, pequeñas moléculas quelantes con una afinidad muy alta por el hierro¹⁶, propiedad que posee la *Escherichia coli* y que pudiera explicar la alta frecuencia de la anemia en la población estudiada.

Conclusiones

Se evaluaron 42 gestantes con diagnóstico de infección urinaria que fueron ingresadas en el servicio de alto riesgo obstétrico en su mayoría jóvenes de entre 20 y 24 años, primigestas en el tercer trimestre de gestación con anemia como comorbilidad asociada. Provienen de zona rural, solteras, con grado de instrucción secundaria y de ocupación ama de casa.

Por otro lado, las infecciones observadas en la muestra seleccionada fueron, en su mayoría primoinfecciones, del tracto urinario bajo provocadas por la *Escherichia coli*.

Asimismo, se encontró que hay una correlación significativa entre la localización de la infección (alta o baja) y el germe observado en los urocultivos y entre aquellas infecciones por *Escherichia coli* y la anemia como patología asociada, mas no existe tal correlación al intentar asociar la recurrencia de la infección y el germe observado en el urocultivo.

Recomendaciones

Si resulta de interés profundizar acerca de las infecciones del tracto urinario en el embarazo, o se desea dar cierta continuidad a este estudio, se recomienda incluir gestantes que acuden por consulta externa. Profundizar sobre los conocimientos que tiene la gestante sobre su

autocuidado, la dieta y la hidratación como factores de riesgo de infección en las vías urinarias. Estudiar la rotación de antibiótico como un añadido a la caracterización del comportamiento de las infecciones urinarias en gestantes del hospital y establecer su correlación con las complicaciones en el recién nacido.

Referencias Bibliográficas.

1. Víquez. M. y cols. (2020). Infecciones del tracto urinario en mujeres embarazadas. Revista Médica Sinergia. Vol. 5 Num. 5. Mayo 2020, e482. [Documento en línea] Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/482/842>
2. Montiel, R. Marcano, N. Mack, S. y Canónico, F. (2011), Primer consenso venezolano de infecciones urinarias, Caracas, 2011. [Documento en línea] Disponible en: <https://www.scribd.com/document/405041478/Consenso-ITU-2011-pdf>
3. Hickling, R., Sun, T., y Wu, R. (2015). Anatomía y fisiología del tracto urinario: Relación con la defensa del huésped y la infección microbiana. *Microbiology Spectrum*, 3(4), 10.1128/microbiolspec.UTI-0016-2012. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.UTI-0016-2012>
4. Habak PJ, Carlson K, Griggs, Jr. RP. Infección del tracto urinario durante el embarazo. [Actualizado el 20 de abril de 2024]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; enero de 2025. Disponible en:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537047/>
5. Guerra, N., Rodrigues A., y Silva, W. (2021). Infección urinaria en el prenatal: papel de las enfermeras de salud pública. *Enferm. glob.* [Internet]. 2021; 20(64): 250-290. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1695-61412021000400250&lng=es. Epub 25-Oct-2021. <https://dx.doi.org/10.6018/eglobal.466121>.
6. Quirós, M. Apolaya. Prevalencia de infección de la vía urinaria y perfil microbiológico en mujeres que finalizaron el embarazo en una clínica privada de Lima, Perú. Ciudad de México, GOM, 2018. [Internet] Disponible en: <https://doi.org/10.24245/gom.v86i10.2167>
7. Borja, M., Campos, I. y Ramos, (2022). Factores de riesgo social relacionados con las infecciones de vías urinarias en mujeres embarazadas, Montería-Colombia. *Enferm. glob.* [Internet]. 2023; 22(72): 250-271. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1695-61412023000400009&lng=es. Epub 04-Dic-2023. <https://dx.doi.org/10.6018/eglobal.562711>.
8. Quispe, K. (2024) en investigación titulada Características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de la infección del tracto urinario en gestantes atendidas en el Hospital Regional de Moquegua durante el periodo 2023. Repositorio Universidad privada de Tacna. Perú. Disponible en: <http://hdl.handle.net/20.500.12969/3537>
9. Jacobo, A; Báez, J; Quevedo, E; Morgan, F; López, G; y cols. (2023) Impacto materno y perinatal de la infección de vías urinarias en el embarazo: una revisión. *Rev Med UAS*,

- Vol. 13: No. 2. Abril-Junio 2023. DOI <http://dx.doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v13.n2.010>. Disponible en: https://hospital.uas.edu.mx/revmeduas/articulos/v13/n2/ivu_ar.html
10. Echevarría-Zarate J, Sarmiento Aguilar E, Osores-Plenge F. Infección del tracto urinario y manejo antibiótico. Acta Médica Peruana [Internet]. 2006;23(1):26-31. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=96623106>
 11. Boada, D. y cols. (2022) Infección vías urinarias y gestación. Barcelona, Hospital San Juan de Dios, 2022. [Internet] Disponible en: <https://fetalmedicinebarcelona.org/wp-content/uploads/2024/02/infecciones-urinarias-y-gestacion.pdf>
 12. Herráiza, M., Hernández, A., Asenjo, E. y Herráiz I. (2005). Infección del tracto urinario en la embarazada. Elsevier España. 23. Núm. S4. Páginas 40-46 (diciembre 2005). <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-sumario-vol-23-num-s4-X0213005X05X39471>
 13. Payán, M. y cols. (1990) Validez de dos métodos de cultivo y recuento bacteriano empleados en el diagnóstico de infecciones urinarias. Colombia Médica 1999; 30: 159-64. [Internet] Disponible en: <https://colombiamedica.univalle.edu.co/index.php/comedica/article/download/140/2501/10186>
 14. Rivera, J.(2011) Criterios de Kass como indicador de bacteriuria asintomática durante el embarazo. Veracruz, Universidad Veracruzana, 2011. [Internet] Disponible en: <https://shorturl.at/HVND1>
 15. Sinawe H, Casadesus D. Cultivo de orina. [Actualizado el 1 de mayo de 2023]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557569/>
 16. Zhou, Y., Zhou, Z., Zheng, L., Gong, Z., Li, Y., Jin, Y., Huang, Y. y Chi, M. (2023). Infecciones del tracto urinario causadas por *Escherichia coli* uropatógena: Mecanismos de infección y opciones de tratamiento. Revista internacional de ciencias moleculares, 24(13), 10537. <https://doi.org/10.3390/ijms241310537> 6-6081

-
1. Médico Cirujano, Universidad Nacional Experimental Francisco de Miranda (UNEFM) Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia. UNEFM. Adjunto I Servicio Ginecología y Obstetricia del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales. Hospital Dr. Rafael Calles Sierra. Falcón, Venezuela. +58 4146952924. Correo electrónico: rominacalvo15@gmail.com ORCID: 0009-0008-3751-2233
 2. Médico Cirujano, Universidad Nacional Experimental Francisco de Miranda (UNEFM) Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia. Universidad Central de Venezuela. Adjunto II Servicio Ginecología y Obstetricia del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales. Hospital Dr. Rafael Calles Sierra. Falcón Venezuela. Docente de Pre y Post Grado UNEFM. +58 4146970318 electrónico:mariadeluz100@gmail.com ORCID 0009-0000-2366-6081

Infección de Sitio Quirúrgico en Cesárea; Factores de Riesgo

Autores:

Fontana Mara¹, Cejas Ana², Corradi Lucia³, Sosa Luciana⁴, Caratti M. Martha⁵.

Condensación

Se estudiaron 55 casos de infección post cesárea. Predominaron obesidad, anemia y cesáreas no programadas. Hubo alta tasa de reintervención quirúrgica y una muerte materna asociada.

Palabras Claves: Cesárea, infección de sitio quirúrgico,sobrepeso, obesidad.

Resumen

Objetivo

Determinar y describir los factores de riesgo asociados a la infección de sitio quirúrgico (ISQ) en pacientes sometidas a cesárea en la población estudiada.

Materiales y métodos

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal en 55 pacientes con infección de sitio quirúrgico (ISQ) post cesáreas, internadas y reintervenidas en el Hospital Materno Neonatal Dr Ramón Carillo (Córdoba) entre 2021 y 2023. El análisis se realizó mediante el software Infostat.

Resultados

Se identificó una prevalencia de ISQ del 1,05% (55 casos sobre 5230 cesáreas). Los factores de riesgo más frecuente fueron sobrepeso u obesidad (81,13%), anemia (58,18%) y cesáreas en curso de trabajo de parto y urgentes (87,27%). El 64% requirió reintervención quirúrgica y se registró una muerte materna asociada.

Conclusión

La obesidad, anemia y la realización de cesáreas no programadas se asocian a mayor riesgo de ISQ. Su identificación durante el control prenatal podría contribuir a reducir complicaciones postoperatoria y morbimortalidad materna.

Objective

To determine and describe the risk factors associated with surgical site infection (SSI) in patients undergoing cesarean section in the studied population.

Materials and Methods

Observational, descriptive, retrospective, and cross-sectional study conducted on 55 patients with surgical site infections (SSI), after cesarean section, who were hospitalized and reoperated at the Dr. Ramón Carrillo Maternal and Neonatal Hospital (Córdoba) between 2021 and 2023. Data analysis was performed using Infostat software.

Results

A prevalence of SSI of 1.05% was identified (55 cases out of 5230 cesarean deliveries). The most frequent risk factors were overweight or obesity (81.13%), anemia (58.18%), and cesarean sections performed during labor or under urgent conditions (87.27%). Surgical reintervention was required in 64% of cases, and one maternal death was reported.

Conclusion

Obesity, anemia, and non-elective cesarean deliveries are associated with an increased risk of SSI. Early identification of these factors during prenatal care could help reduce postoperative complications and maternal morbidity and mortality.

Introducción

La cesárea es uno de los procedimientos quirúrgicos mayores más frecuentes en obstetricia, tanto a nivel global como nacional. Sin embargo, no está exenta de riesgos y debe realizarse cuando los beneficios para la madre y el recién nacido superen las posibles complicaciones.¹

La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) han advertido, a través de diversas publicaciones, sobre el sostenido incremento de la tasa de cesáreas y sus consecuencias potenciales.²

Ya en 1985, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció que la tasa ideal de cesárea debería oscilar entre el 10 % y el 15 %, empleándose sólo para garantizar condiciones saludables al binomio madre-hijo. No obstante, esta tasa ha mostrado una tendencia creciente en diversos países, influenciada por factores como la evolución de las técnicas quirúrgicas y anestésicas, la disminución de complicaciones postoperatorias inmediatas, las características de la organización del sistema de salud y, en algunos casos, las propias demandas de las pacientes.³

A pesar de estas recomendaciones, las tasas de cesárea han aumentado dramáticamente en todo el mundo, sin un aumento concomitante en las indicaciones obstétricas o fetales que deberían justificar la misma. La cesárea representa el principal factor de riesgo para

infecciones posparto, con un aumento de 20 veces en comparación con la vía de parto vaginal.

En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, los datos disponibles más recientes revelan que la tasa general de cesáreas llegó en promedio al 37% en 2020 en el subsector público, con un aumento de 12% respecto al año 2017.⁴

La cesárea justificada desde el punto de vista médico, es eficaz para prevenir la morbilidad materna y perinatal. Sin embargo, no se han demostrado beneficios claros para mujeres o neonatos cuando el procedimiento se realiza en ausencia de indicación médica. Como en cualquier otra cirugía, la cesárea está asociada a riesgos a corto y a largo plazo que pueden perdurar por muchos años después de la intervención y afectar a la salud de la mujer, y del neonato, así como cualquier embarazo futuro. Estos riesgos son mayores en mujeres con escasa atención obstétrica integral.⁵

Este procedimiento aumenta el riesgo materno a infecciones, hemorragia obstétrica, histerectomía periparto, necesidad de unidad de cuidados intensivos y acretismo placentario, riesgo que aumenta junto al número de cesáreas previas.²

La complicación más frecuente de dicho procedimiento es la infección de sitio quirúrgico (ISQ) que aún constituye el principal problema de las infecciones asociadas a la salud que ocasionan estancias prolongadas y mayores costos hospitalarios, aunque los tiempos se hayan acortado.

El término "infección del sitio quirúrgico" fue propuesto por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) en 1992. Se define como aquella infección que afecta la incisión quirúrgica y puede ser superficial (piel y tejido subcutáneo) o profunda (fascia y músculos) o involucrar órganos/espacios (por ejemplo endometritis) siempre que ocurra dentro de los 30 días posteriores al procedimiento.⁵

Diversos factores han sido identificados como predisponentes a la ISQ. Entre los factores intrínsecos modificables se encuentran la obesidad, hábito tabáquico, el consumo de alcohol, la diabetes, la hiperglucemia pre o postoperatoria, y la hospitalización prolongada. Entre los factores no modificables se destacan la edad materna avanzada y antecedente de procedimientos previos complicados por infección. Además, la cesárea se considera un procedimiento contaminado cuando existe trabajo de parto previo o ruptura prematura de membranas y aséptico cuando estos dos eventos no se presentan.^{1,5}

La profilaxis antibiótica (PA) quirúrgica ha demostrado reducir el riesgo de ISQ en alrededor del 50%. La PA generalmente involucra una dosis única de antibiótico que se administra por vía intravenosa, cerca del momento de la cirugía (en la inducción de la anestesia) y esto difiere con el tratamiento antimicrobiano en el hecho de que no conlleva un curso de antibióticos durante un período de tiempo.⁵

La relevancia del presente trabajo radica en la identificación y análisis de los factores de riesgo asociados a complicaciones postoperatorias de la cesárea, con especial énfasis en la ISQ. En particular, se busca reconocer los factores modificables más prevalentes en nuestra población de pacientes, con el objetivo de desarrollar estrategias de mejora en las prácticas clínicas. El propósito final es contribuir a la reducción de la morbilidad materna, generar evidencia aplicable a nuestra realidad sanitaria y optimizar los procesos de atención mediante intervenciones concretas y contextualizadas.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal en 55 pacientes con ISQ en el Hospital Materno Neonatal Dr Ramón Carrillo de la Provincia de Córdoba durante los años 2021 y 2023.

Los datos fueron obtenidos a partir del parte diario de actividades obstétricas, base de datos del servicio de infectología y de las historias clínicas de la institución.

Se incluyeron en la muestra pacientes que fueron reintervenidas o cursaron internación poscesárea con diagnóstico de ISQ en el Hospital Materno Neonatal “Ministro Doctor Ramón Carrillo” de la ciudad de Córdoba, desde el año 2021 al 2023.

Se analizaron a través del software estadístico Infostat. Las variables cuantitativas se describieron según medidas de tendencia central y dispersión; y las variables cualitativas como proporciones. Los autores tuvieron absoluta confidencialidad de los datos.

Resultados

El total de pacientes que adquirieron infección de sitio quirúrgico entre los años 2021 a 2023 en el Hospital Materno Neonatal Ministro Doctor Ramón Carrillo de Córdoba, fueron 55. Fueron excluidas aquellas tratadas de forma ambulatoria que no requirieron una intervención o internación.

Tabla 1. Características basales de las pacientes con infección de sitio quirúrgico en el Hospital Materno Neonatal Ministro Doctor Ramón Carrillo de Córdoba (n:55)

CARACTERÍSTICAS BASALES	TOTAL (n=55)
EDAD MATERNA AVANZADA (n:55)	
>35, n(%)	6 (11,11%)
<35 , n (%)	48 (88,89%)
APP (n:55)	
Si, n(%)	41 (74,55%)
No n(%)	14 (25,45%)
ANEMIA (n:55)	
Si, n(%)	32 (58,18 %)
No, n(%)	23 (41,82%)
TABAQUISTA (n:55)	
Si, n(%)	12 (21,82%)
No , n(%)	43 (78,18%)
CESÁREA PREVIA (n:54 100%)	
Ninguno, n (%)	40 (74,07%)

una o mas, n(%)	14 (25,93%)
TIPO DE CESÁREA (n:55)	
Electiva, n(%)	7 (12,73%)
En curso de parto, n(%)	27 (49,09%)
Urgente, n(%)	21 (38,18%)
BOLSA ROTA (n:55)	
Si, n(%)	14 (25,45%)
No, n(%)	41 (74,55%)
IMC>25 (n:53)	
Si, n(%)	43 (81,13%)
No, n(%)	10 (18.13%)
DIABETES GESTACIONAL (n:55)	
Si, n(%)	2 (3,64%)
No, n(%)	53 (96,6%)
PROCEDIMIENTO PREVIO COMPLICADO POR ISQ (n:55)	
Si, n(%)	0
No, n(%)	19 (34,55%)
Sin dato, n(%)	36 (65,45%)
REINTERVENCIÓN QUIRÚRGICA (n:55)	
Si, n(%)	35 (63,64%)
No, n(%)	20 (36,36%)
PROFILAXIS ANTIBIÓTICA (n:55)	
Si, n(%)	52 (94,55%)
No, n(%)	2 (3,64%)
SIN DATO, n(%)	1 (1,82%)
CULTIVO REALIZADO (n:55)	
Si, n(%)	40 (72,73%)
No, n(%)	15 (27,27%)
TIPO DE GERMEN AISLADO	
Cocos GRAM positivos	32 (59,26%)
Bacilos GRAM negativos	9 (59,26%)
Sin desarrollo	3 (5,56%)

Se realizaron 5230 cesáreas en el periodo de 2021 a 2023 de las cuales sólo 55 (1,05%) de las pacientes adquirieron ISQ.

El 89% de las pacientes no presentaban edad materna avanzada. El mayor porcentaje de pacientes eran adultas entre 20 y 35 años en un 70,91%. El 21,82% eran adolescentes menores de 20 años y el 7,27% eran mayores de 35 años. (Figura 1)

[Foto 1]

Figura 1. Distribución porcentual de las edades maternas en la población estudiada desde el año 2021 a 2023 en el Hospital Materno Neonatal “Dr. Ramon Carrillo” de Córdoba (n: 55)

El 75 % de las pacientes presentaba antecedentes personales patológicos, destacándose la anemia como el diagnóstico más prevalente (58 %), seguida de hipertensión arterial (34 %). La diabetes gestacional fue menos frecuente, con únicamente dos casos registrados. (Figura 2)

[Foto 2]

Figura 2. Antecedentes personales patológicos más frecuentes asociados a infecciones de sitio quirúrgico en cesárea, desde el año 2021 a 2023 en el Hospital Materno Neonatal “Dr. Ramon Carrillo” de Córdoba (n: 55)

Además se observó un predominio de sobrepeso-obesidad en la población estudiada, con una prevalencia del 81%. (Figura 3)

[Foto 3]

Figura 3. Porcentaje de Índice de masa corporal mayor a 25 en la población estudiada. (n:55)

El 22% (n:12) de las pacientes refirió hábito tabáquico durante la gestación.

En relación con los antecedentes obstétricos, se observó que solo el 26 % de las pacientes presentaba una cesárea previa. Respecto al tipo de cesárea realizada durante el embarazo actual, el 12,73 % fue de forma electiva, el 49,09 % se efectuó durante el curso del trabajo de parto y el 38,18 % correspondió a cesáreas urgentes. (Figura 4). Asimismo, se registró que el 25,45 % de las pacientes ingresó con bolsa rota al momento de la evaluación inicial. El 94,55% de las pacientes recibió profilaxis antibiótica prequirúrgica.

[Foto 4]

Figura 4. Tipo de cesárea realizada en las pacientes que presentaron ISQ en el periodo de 2021 a 2023 en el Hospital Materno Neonatal “Dr. Ramon Carrillo” de Córdoba (n: 55)

Del total de pacientes que presentaron infección de sitio quirúrgico, el 64 % requirió reintervención quirúrgica. (Figura 5) En el 73 % de estas pacientes reintervenidas se realizó toma de muestra para cultivo microbiológico. Entre los cultivos positivos, el germen aislado con mayor frecuencia fueron cocos gram positivos, presentes en el 59,26 % de los casos. (Figura 6)

[Foto 5]

Figura 5. Porcentaje de pacientes que fueron reintervenidas quirúrgicamente desde el año 2021 a 2023 en el Hospital Materno Neonatal “Dr. Ramon Carrillo” de Córdoba (n: 55)

[Figura 6]

Figura 6. Tipo de germen aislado con mayor frecuencia en microbiología de las pacientes intervenidas quirúrgicamente desde el año 2021 a 2023 en el Hospital Materno Neonatal “Dr. Ramon Carrillo” de Córdoba.

Se reportó una muerte materna asociada a placenta acreta e ISQ.

Discusión

Tal como se plantea en la literatura internacional y nacional, la cesárea constituye uno de los procedimientos quirúrgicos más frecuentes en obstetricia, pero no está exenta de riesgos. En este contexto, nuestros hallazgos respaldan la preocupación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) sobre el aumento sostenido de las cesáreas, y sus consecuencias.^{1,2,3}

Estudios observacionales publicados por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG), han evidenciado que el embarazo en mujeres mayores de 35 años se asocia a una mayor incidencia de resultados adversos, incluyendo complicaciones obstétricas y morbilidad materna. Sin embargo en nuestra población solo el 7,27% de las pacientes tenían más de 35 años, lo cual indica que la edad materna avanzada no fue un factor predominante.¹³

Las comorbilidades identificadas en nuestra muestra ayudan a explicar la alta incidencia de ISQ observada. El 75 % de las gestantes presentaba antecedentes patológicos, siendo la anemia (58%) y la obesidad o sobrepeso (81%) las condiciones más frecuentes. Este resultado concuerda con lo reportado por el Departamento de Ciencias de la Salud de la Universidad de Leicester (Reino Unido) que identificó tasas de infección de sitio quirúrgico (ISQ) superficial del 73,3% y profunda del 26,1 % en pacientes con obesidad. En el contexto regional, datos del Instituto Nacional Materno Perinatal (INMP) de Lima señalan que el 48,2% de las puérperas presentaban anemia en el control postparto.

Estas condiciones junto con la hipertensión arterial, son ampliamente reconocidas en la literatura como factores de riesgo para complicaciones quirúrgicas y postoperatorias, incluyendo la ISQ.¹⁻¹⁴

En particular, la obesidad se ha asociado de forma consistente con un mayor riesgo de infección post cesárea debido a múltiples mecanismos: alteración de la perfusión tisular, mayor carga bacteriana en pliegues cutáneos y dificultad de técnica quirúrgica como se describe en un artículo de Emmanuel Ekanem et al. publicado en una revista de Reino Unido.¹⁵

En nuestra serie, si bien sólo el 26 % de las pacientes tenía antecedente de cesárea previa, se observó una elevada proporción de cesáreas realizadas de forma urgente o durante el trabajo de parto (87,27 %) porcentaje similar al reportado en estudios realizados en El Instituto Nacional Materno Perinatal (INMP) de Lima.¹

Por otro lado, algunos factores de riesgo frecuentemente citados en la literatura, como la diabetes gestacional y el hábito de fumar, mostraron una baja prevalencia en nuestra población (11 % y 3,6 %, respectivamente). Este hallazgo contrasta con estudios previos que vinculan estos factores con una mayor probabilidad de ISQ, lo que sugiere que, en este contexto, la ocurrencia de infecciones podría estar más estrechamente relacionada con condiciones como el exceso de peso, la anemia y el carácter no programado de la intervención quirúrgica.

En el 64 % de los casos con ISQ fue necesaria una reintervención quirúrgica los cuales se realizaron cultivos en el 73 % de los casos, los cuales mostraron un predominio de cocos gram positivos (59,26 %), en concordancia con los patógenos comúnmente aislados en infecciones poscesárea publicado en una revista Cubana, que el 59,4% de los microorganismos aislados fueron Cocos Gram positivos, predominando el *Staphylococcus aureus* en un 42,02%.¹⁶

Adicionalmente, un ensayo clínico aleatorizado publicado en una revista estadounidense comparó el riesgo de complicaciones en mujeres que recibieron antisepsia y uso de antibiótico profiláctico de las que no lo recibieron. Los resultados mostraron que la cesárea no programada fue el factor de riesgo más significativo para complicaciones de la herida (27,5 % frente al 16,1 %) e infección del sitio quirúrgico (6,9 % frente al 1,6 %), lo que refuerza el impacto clínico del tipo de cesárea como determinante del riesgo postoperatorio.¹⁷

En conjunto, estos hallazgos subrayan la importancia de adoptar estrategias preventivas dirigidas a pacientes con factores de riesgo como obesidad, anemia y cesáreas no electivas. Asimismo, refuerzan la necesidad de un control prenatal integral que permita identificar y abordar condiciones predisponentes para reducir la incidencia de complicaciones quirúrgicas como la ISQ.

Conclusión

Los resultados de este estudio evidencian que la cesárea, especialmente cuando se realiza en presencia de comorbilidades como obesidad, anemia y en contextos de procedimientos no programados, incrementa el riesgo de infección del sitio quirúrgico. La identificación oportuna y el control adecuado de estos factores durante el embarazo son fundamentales para prevenir este tipo de complicaciones. En este sentido, el cumplimiento riguroso de los protocolos institucionales y el sostenimiento de una vigilancia epidemiológica activa permiten un diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno, mejorando así los resultados en salud materna y reduciendo la incidencia de complicaciones postoperatorias.

Agradecimientos

Se agradece al servicio de infectología, en especial al Dr. Diego Gonzalez y a la Dra. Luciana Sosa, por haber facilitado el acceso a la base de datos necesaria para la realización de este trabajo.

También a la Dra. Lucia Corradi, tutora y autora de este trabajo, por su valiosa guía, compromiso y acompañamiento académico en cada etapa del desarrollo del mismo.

Referencias Bibliográficas

1. Instituto Nacional Materno Perinatal. Factores obstétricos implicados en la aparición de infección de sitio quirúrgico en mujeres sometidas a cesárea. [s.f.]. Disponible en: <https://investigacionmaternoperinatal.inmp.gob.pe/index.php/rpinmp/factores-obstetricos-implicados-aparicio>

2. Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia (FASGO). Percepciones sobre la vía de nacimiento: Un estudio a partir de los aportes de mujeres-madres del distrito noreste de la ciudad de Santa Fe, Argentina. Rev FASGO 2020;19(9). Disponible en: <https://www.fasgo.org.ar/index.php/numeros/volumen-19-n-9-noviembre-de-2020/115-revista-fasgo/n-9-2020/2215-percepciones-sobre-la-via-de-nacimiento-un-estudio-a-partir-de-los-aportes-de-mujeres-madres-del-distrito-noreste-de-la-ciudad-de-santa-fe-argentina>
3. Organización Mundial de la Salud. Declaración de la OMS sobre tasas de cesárea. Ginebra: OMS; 2015. Disponible en: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/161444/WHO_RHR_15.02_spa.pdf?sequence=1
4. Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia (FASGO). Cesárea a demanda: Una tendencia en crecimiento. Rev FASGO 2023;18. Disponible en: <https://fasgo.org.ar/index.php/escuela-fasgo/quienes-somos/138-revista-fasgo/n-18-2023/2814-cesarea-a-demanda-una-tendencia-en-crecimiento>
5. Kvalvik SA, Rasmussen S, Thornhill HF, Baghestan E. Risk factors for surgical site infection following cesarean delivery: A hospital-based case-control study. Acta Obstet Gynecol Scand 2021;100(5):870-878.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Embarazo a los 35 años o más. Federación Colombiana de Obstetricia y Ginecología. [s.f.]. Disponible en: <https://www.fecolsog.org/articulos-noticias/acog-julio-embarazo-a-los-35-anos-o-mas/>
7. Fetal Medicine Barcelona. Cesárea. 2024. Disponible en: <https://fetalmedicinebarcelona.org/wp-content/uploads/2024/02/cesarea.pdf>
8. Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia (FASGO). Rotura prematura de membranas. [s.f.]. Disponible en: https://www.fasgo.org.ar/images/Actualizacion_Consenso_de_RPM.pdf
9. Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso. 2023. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
10. Organización Mundial de la Salud. Tabaco. 2023. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>
11. Organization of Teratology Information Specialists (OTIS). Diabetes gestacional. MotherToBaby. 1994. Disponible en: <https://mothertobaby.org/es/hojas-informativas/diabetes-gestacional/>
12. National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). Anemia. [s.f.]. Disponible en: <https://www.nhlbi.nih.gov/es/salud/anemia>
13. Federación Colombiana de Obstetricia y Ginecología. ACOG julio: embarazo a los 35 años o más. Fecolsog. 2022. Disponible en: <https://www.fecolsog.org/articulos-noticias/acog-julio-embarazo-a-los-35-anos-o-mas/>
14. Khashan AS, Kenny LC, Greene RA. The impact of maternal BMI on pregnancy outcome and obstetric care: A systematic review and meta-analysis. Obes Rev 2008;9(6):635-683.

15. Ekanem EE, Oniya O, Saleh H, Konje JC. Surgical site infection in obstetrics and gynaecology: prevention and management. *Obstet Gynaecol (The Obstetrician & Gynaecologist)* 2021;23(2):124-137.
 16. Zhang Y, Lu M, Yi Y, Xia L, Zhang R, Li C, Liu P. Influence of maternal body mass index on pregnancy complications and outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2024;15:1280692.
 17. García Milian AJ, Alonso Carbonell L, López Puig P. Consumo de medicamentos en la población femenina adulta de Cuba. *Rev Cubana Salud Publica* 2016;42(4). Disponible en: <https://www.scielosp.org/j/jrcsp/a/8n9v7b7/>
 18. Jauniaux E, Bhide A. Prenatal ultrasound diagnosis and outcome of placenta previa accreta after cesarean delivery: A systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2017;217(1):27-36.
-

1. Residente de Tocoginecología
2. Jefa de residentes
3. Instructora Docente de Tocoginecología.
4. Servicio de infectología
5. Jefe del Departamento de Tocoginecología.

INSTITUCIÓN; “Hospital Materno Neonatal Dr. Ramón Carrillo; Ministerio de Salud, Córdoba, Argentina”

Consenso Osteoporosis - FASGO 2025

Directora

Dra. María Susana Moggia

Médica Ginecóloga. Especialista en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva. Docente Adscripta de Ginecología Facultad de Medicina, UBA. Médica de Planta, Hospital Parmenio Piñero Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Miembro de Comisión Directiva Sociedad Argentina de Osteoporosis, AMADA y AACOG. Directora Curso Osteoporosis SOGIBA

Expertos

Dr. Rubén Abdala

Médico Endocrinólogo, Especialista en Medicina Interna. Coordinador del Departamento de Osteología de la Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología (FASEN). Miembro de Comisión Directiva de Sociedad Argentina de Osteoporosis (SAO). Responsable del Sector de Densitometría del Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas (IDIM). Responsable del Sector de Densitometría de CICEM, Posadas. Médico de Planta y Coordinador del Sector de Andrología, Hospital Carlos G. Durand. Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires

Dra. María Alejandra Belardo

Jefa de la Sección Endocrinología Ginecológica y Climaterio del Servicio de Ginecología del Hospital Italiano de Buenos Aires. Ex Presidenta de AACOG. Vicepresidenta 2da de AAMA. Miembro de Comisión Directiva SOGIBA. Magister en PINE. Prof adjunta Instituto Universitario Hospital Italiano

Dr. Daniel De Zordo

Especialista en TocoGinecología Docente Adsc. F. Medicina- UBA. Especialista en Medicina Farmacéutica-UBA. División Médica y Científica (DMyC) Lab. GADOR

Dra. Leticia Delfino

Médica especialista en Tocoginecología. Docente Adscripta de la F. Medicina- UBA. Médica de planta del Hospital P. Piñero Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires.. Médica especialista certificada en Ginecología Infantojuvenil. Coordinadora Curso Osteoporosis SOGIBA. Miembro adherente SAGIJ

Dra. Alejandra Elizalde Cremonte

Especialista en Ginecología y Obstetricia, Prof. Titular Cátedra II Clínica Obst. Facultad de Medicina - Universidad Nacional del Nordeste (UNNE), Corrientes, Argentina. Miembro de la Comisión Directiva de FASGO. Miembro del Consejo Académico Nacional. Presidenta de la Asociación de Ginecología y Obstetricia de Corrientes (AGOC). Vicepresidenta 1^a de la Asoc. Arg. de Menopausia y Andropausia (AAMA). Ex Presidenta Asoc. Latinoamericana de Endocrinología Ginecológica (ALEG). Ex Presidenta Asoc. Arg. de Perinatología (ASAPER)

Dr. David Jorge Fusaro

Médico ginecólogo. Director Médico del Instituto Ginecológico de Buenos Aires. Ex Jefe del Servicio Hospital Universitario Fundación Favaloro.

Dra. Claudia Rey

Médica UBA. Especialista en TocoGinecología. Maestría Universitaria en Osteopatías Metabólicas y Osteoporosis (USAL / IDIM). Especialista en Endocrinología Ginecológica (SAEGRE). Especialista Consultor en Climaterio. Experta Latinoamericana en Climaterio y Menopausia (FLASCY). Ex Presidente de AAPEC (2019 -2020). AAPEC: Co-Directora Escuela Arg. de Climaterio de (2021-2026). Fellow American College OBGYN (ACOG). Miembro de SOGIBA, IMS, ISGE, EMAS, ESCHR.

Dra. María Angélica Rivoira

Bioquímica, Esp. en Endocrinología y Dra en Ciencias de la Salud. Prof. Adjunta de la Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular de la FCM-UNC; Prof. Titular de la Asignatura Química Biológica de la Escuela de Tecnología Médica, FCM-UNC. Miembro de AAOMM y SEMCO.

Dra. Fabiana Sayegh

Médica Ginecóloga, Especialista en Endocrinología Ginecológica, Climaterio y Osteopatías Metabólicas. Magíster en Investigación Clínica. Docente de la Universidad Nacional de Cuyo. Médica del Hospital Universitario. Coordinadora de la Actividad Científica de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Mendoza. Coordinadora del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario

Dra. Karina Sternberg

Médica Tocoginecóloga. Especialista en Endocrinología Ginecológica. Ex. Médica de Planta Hospital de Clínicas "José de San Martín". Miembro de Comisión Directiva SAEGRE. Miembro Titular SOGIBA. Coordinadora Curso Osteoporosis SOGIBA

Secretaría

Dra. Magali Galarza Taborda

Médica Tocoginecóloga. Médica de la Sección Endocrinología Ginecológica y Climaterio del Hospital Italiano de Buenos Aires. Médica de planta, CeSAC 49. Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires

Abreviaturas

1,25(OH)2D3: calcitriol

BALP: fosfatasa alcalina isoenzima ósea BIA: análisis de impedancia bioeléctrica BP: bisfosfonatos

BTMs: marcadores de remodelado óseo CF: cuello de fémur

CL: columna lumbar CT: cadera total

DMO: densidad mineral ósea

DXA: absorciometría dual de rayos X EEC: estrógenos equinos conjugados ERC: enfermedad renal crónica

FFA: fractura femoral atípica

FOM: fractura osteoporótica mayor FV: fracturas vertebrales

FX: fractura por fragilidad HPD: hipovitaminosis D

IMLG: índice de masa libre de grasa MCS: mínimo cambio significativo OMS: organización mundial de la salud ONM: osteonecrosis de mandíbula

OP: osteoporosis OPG: osteoprotegerina

P1NP: propéptido amino-terminal del procolágeno tipo I) y la PTHi: PTH intacta

PTHRP: parathyroid hormone related peptide

RANK-L: receptor activador del factor nuclear k β ligando ROI: región de interés

SARC-F: Strength, Assistance in walking, Rise from a chair, Climb stairs and Falls

SERMs: moduladores selectivos del receptor de estrógeno SPPB: short physical performance battery

STEAR: reguladores selectivos de la actividad estrogénica tisular TBS: puntaje óseo trabecular

THM: terapia hormonal de la menopausia TPTD: teriparatida

TRACP5b: Isoforma 5b de la fosfatasa ácida resistente al tartrato UMB: unidades multicelulares básicas

VD: vitamina D VD2: ergocalciferol VD3: colecalciferol

VFA: evaluación de fracturas vertebrales

Definición

La osteoporosis (OP) es un trastorno esquelético sistémico, caracterizado por baja masa ósea y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, con incremento en la fragilidad ósea y aumento del riesgo de fractura. La fortaleza ósea consiste en la integración de la densidad y de la calidad del hueso (1).

La OP primaria es aquella que se produce a partir de la menopausia, causada en un primer momento por el déficit estrogénico y, más avanzada la edad, por un conjunto de factores, como el déficit de vitamina D, la menor absorción intestinal de calcio, el aumento de PTH entre otros (2, 3).

La OP secundaria es aquella en la que se produce desmineralización ósea, causada por otras patologías (1). Está presente en el 20 a 30% de las pacientes con OP, por lo que es necesario descartarla antes de comenzar un tratamiento (4, 5).

El diagnóstico de OP se realiza según la clasificación de los valores de densidad mineral ósea (DMO) de la Organización Mundial de la Salud (OMS). La misma se basa en comparar los valores de DMO del paciente adulto con los valores de la media del adulto joven del mismo sexo y etnia: normal (T-score >-1), osteopenia (T -score entre -1 y -2,4) y osteoporosis (T-score <-2,5). La DMO mide el calcio y otros minerales de los huesos.

Actualmente existe un criterio más amplio que incorpora aspectos clínicos, como la presencia de fracturas por fragilidad como la de cadera o vertebral (con cualquier valor de DMO) o factores de riesgo que incrementan el riesgo de fractura, medidos con la herramienta FRAX®, aún en pacientes con osteopenia (6).

Epidemiología

De acuerdo a los criterios de la OMS, se estima que en la Argentina una de cada 4 mujeres mayores de 50 años presenta un valor de densitometría normal, 2 tienen osteopenia y 1 osteoporosis (7).

En la Argentina la tasa media anual de fracturas de cadera es de 298 cada 100.000 mujeres mayores de 50 años y 118 en varones (8, 9,10). Esto implica una relación mujer/varón de 2,5/1. De esta manera son más de 34.000 fracturas de cadera las que ocurren cada año en esta población, lo que representa un promedio aproximado de 90 fracturas por día. En los países desarrollados la incidencia de fractura de cadera es máxima a la edad de 75-79 años. Según el estudio más numeroso publicado en nuestro país, la edad promedio de los pacientes con fractura de cadera fue de 82 años en mujeres, y 79 años en varones; la mayoría de las fracturas ocurrieron durante el día y en la casa. Más del 40% de los pacientes habían sufrido fracturas previas (11).

Un estudio más reciente, realizado por el Comité de Morbi-Mortalidad de la Asociación Argentina de Ortopedia y Traumatología, analizó 1.000 casos de fracturas de cadera y confirmó que la tasa de fracturas se mantiene estable, con una relación mujer/varón muy similar (2,7/1). Además, el 80% de los pacientes tenía más de 70 años y el 51% supera los 80 años, reafirmando el perfil etario de riesgo observado previamente (12).

Se estima que solo una de cada tres fracturas vertebrales recibe atención clínica. El estudio LAVOS (*Latin American Vertebral Osteoporosis Study*), un tamizaje radiológico en mujeres latinoamericanas de 50 años o mayores, encontró una prevalencia global de fracturas vertebrales del 16,2% en la Argentina (13). Estas fracturas aumentaban con la edad, y en la población de más de 80 años, una de cada cuatro mujeres tenía una fractura vertebral prevalente. Los dos factores de riesgo más importantes que este estudio develó fueron el antecedente de fractura y la pérdida de talla.

Factores de riesgo

La evaluación de los pacientes con OP comienza con una cuidadosa historia clínica incluyendo la búsqueda de factores de riesgo. El examen físico será acompañado de estudios complementarios para valorar la masa ósea y descartar causas secundarias.

La OP secundaria puede estar presente tanto en mujeres pre y posmenopáusicas como en hombres. Se ha observado que el 30% de las mujeres posmenopáusicas y el 50-80% de los hombres con OP presentan una causa subyacente cuando son evaluados (14,15). Es muy importante poder identificar estas causas, ya que el abordaje terapéutico de estos pacientes será diferente como así también, la respuesta al mismo podría estar limitada si la condición subyacente no se identifica y se trata (16).

Los factores de riesgo para presentar una fractura por fragilidad (FX) pueden resumirse en aquellos cuantificados en el FRAX®. Esta herramienta se basa en modelos individuales que combinan e integran factores clínicos de riesgo con la DMO del cuello femoral, que se han desarrollado a partir del estudio de grupos poblacionales de Europa, América, Asia y Australia. Argentina ha aportado información, por lo que es posible utilizar la herramienta de cálculo con las particularidades propias de nuestro país. La herramienta FRAX® es un programa informático que se encuentra disponible en la web.

Los algoritmos de FRAX® calculan la probabilidad de fractura a 10 años, proporcionando la probabilidad de fractura de cadera y de fractura osteoporótica mayor (FOM) a 10 años (fractura clínica vertebral, antebrazo, cadera u hombro). Un valor > 20% para FOM y >3% para fractura de cadera, indican que deberíamos realizar tratamiento a pesar de una DMO con osteopenia.

Recientemente, se revisaron algunos factores de riesgo que se hallaban subestimados (por ejemplo, la frecuencia de fracturas o caídas en el último año) y se agregó al FRAXplus®. Una vez que el sitio web de FRAXplus® esté disponible en todos los idiomas del FRAX®, el sitio web de FRAX® se retirará (<https://frax.shef.ac.uk/FRAX>).

A continuación, mostramos los factores de riesgo incluidos en el FRAX®, indispensables en la anamnesis de una paciente para evaluar el riesgo de fractura (Figura 1).

Por favor responda las preguntas siguientes para calcular la probabilidad de fractura a diez años sin DMO o con DMO.

país: **Argentina** Nombre/ID: Sobre los Factores de riesgo

Cuestionario:

1. Edad (entre 40-90 años) o fecha de nacimiento
Edad: Fecha de Nacimiento:
A: M: D:

2. Sexo Hombre Mujer

3. Peso (kg)

4. Estatura (cm)

5. Fractura previa No Sí

6. Padres con Fractura de Cadera No Sí

7. Fumador Activo No Sí

8. Glucocorticoides No Sí

9. Artritis Reumatoide No Sí

10. Osteoporosis secundaria No Sí

11. Alcohol, 3 o más doses por día No Sí

12. DMO de Cuello Femoral No Sí

Selección BMD

Peso de Conversión
libras kg

Conversión Altura
pulgadas cm

00334403
Individuals with fracture risk assessed since 1st June 2011

Figura 1. Imagen de los factores de riesgo de fractura incluidos en el FRAX®.

Debemos resaltar que la edad es un factor de riesgo importante para presentar una fractura, y se va incrementando a lo largo de la vida, así como la presencia personal de fracturas atraumáticas. Éstas aumentan el riesgo de una nueva fractura en los 2 años siguientes.

Para los ginecólogos, el antecedente de amenorreas secundarias, hipogonadismo o menopausia prematura (<45 años), o uso de inhibidores de la aromatasa constituyen un factor de riesgo frecuente, que deberá imputarse a OP secundaria.

Otros antecedentes de importancia son la presencia de diabetes mellitus, hipertiroidismo no tratado durante largo tiempo, malnutrición o malabsorción crónicas o hepatopatía crónica (Tabla 2). Algunas drogas que se especifican en la Tabla 3 pueden aumentar el riesgo OP o FX.

Tabla 2. Causas secundarias de OP (1)

Categoría	Enfermedad
Endocrinopatías	Diabetes mellitus, hipertiroidismo no tratado, hipertiroidismo subclínico prolongado, retraso puberal, hipogonadismo (primario-secundario), insuficiencia ovárica prematura, deficiencia de hormona de crecimiento, acromegalia, hiper cortisolismo, hiperparatiroidismo, hiperprolactinemia.
Desnutrición/ Malabsorción	Malnutrición crónica, malabsorción intestinal (como celiaquía, cirugía digestiva, insuficiencia pancreática, intolerancia a la lactosa).
Enfermedad hepática crónica	Hepatopatía crónica (incluyendo cirrosis, colangitis primaria)
Enfermedades inflamatorias crónicas	Artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, espondiloartritis, espondilitis anquilosante.
Enfermedades hematológicas/ neoplásicas	Mieloma múltiple, leucemias, mastocitosis, talasemia, linfoma, hemofilia, sarcoidosis.
Insuficiencia renal crónica	Enfermedad renal crónica, acidosis tubular renal, hipercaleciuria idiopática.
Medicamentos/ fármacos	Glucocorticoides prolongados, antiepilepticos, inhibidores de aromatasa, heparina, inhibidores de la bomba de protones, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina.
Inmovilización prolongada y factores tóxicos	Inmovilización, consumo crónico de alcohol, tabaquismo, bajo índice de masa corporal.

Tabla 3. Drogas relacionadas con OP y/o FX (17)

DROGAS	EJEMPLO	INDICACIÓN
Glucocorticoides	Prednisolona	Enfermedades Autoinmunes
Inhibidores de calcineurinas	Ciclosporina A	Trasplante de órganos
Quimioterapicos	Metrotexate, Ciclosfosfamida	Tratamiento oncológico
Inhibidores de la tirosina quinasa crónica	Imatinib	Leucemia mieloide
Agonistas de GnRH	Goserelin, Buserelin, Leuprolide	Endometriosis, cáncer
Inhibidores de la aromatasa	Anastrozol, letrozol, exemestano	Cáncer de mama RE +
Medroxiprogesterona	Acetato de medroxiprogesterona de depósito	Anticoncepción
Inhibidores bomba de protones a,b	Omeprazol y Pantoprazol	Úlcera péptica, reflujo
Heparinas no fraccionadas a,b		Enfermedad tromboembólica
Inhibidor de la lipasa	Orlistat	Obesidad mórbida
Hormona tiroidea b	Levotiroxina	Hipotiroidismo, cáncer de tiroides
Anticonvulsivantes a	Fenobarbital, Difenilhidantoina, Carbamazepina	Trastornos convulsivos crónicos
Antidepresivos a,b	Inhibidores selectivos de la recaptación de Serotonina	Depresión crónica
Drogas antirretrovirales	Tenofovir	HIV

a Sólida evidencia

b La droga se asocia con aumento de fracturas

Estratificación de riesgo

El riesgo de una nueva fractura es particularmente alto inmediatamente después de una fractura y disminuye progresivamente con el tiempo (18). Este altísimo riesgo de fractura se denomina "riesgo inminente de fractura" debido a la asociación temporal, y sugiere que el tratamiento preventivo administrado lo antes posible después de la fractura evitaría un mayor número de nuevas fracturas y reduciría la morbilidad asociada, en comparación con el tratamiento administrado posteriormente. Esto justifica la intervención muy temprana, inmediatamente después de una fractura centinela y requiere tratamiento con agentes que tengan el efecto más rápido en la reducción de las mismas.

Otro avance reciente es la demostración de una reducción más rápida y mayor del riesgo de fractura con anabólicos en comparación con los tratamientos antirresortivos, con el potencial de revolucionar las estrategias de tratamiento, especialmente en personas con un riesgo de fractura muy alto (18).

Existen varias guías que nos permiten estratificar el riesgo de presentar una FX y orientar la elección de tratamiento de inicio.

La Guía de la *International Osteoporosis Foundation* (IOF) y de la *European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases* (ESCEO) (19,20) considera:

Riesgo Alto (Indicación de iniciar tratamiento farmacológico)

- Osteopenia + FX previa
- Osteopenia + FRAX alto
- Osteoporosis (T-2,5)

Riesgo Muy alto (indicación de comenzar con antirresortivos potentes o anabólicos):

- FX Reciente (dentro de los 12 meses)
- Múltiples FX
- 2 o más FX bajo tratamiento de OP
- FX bajo drogas tóxicas para el hueso (glucocorticoides, inhibidores aromatasas)
- T score <-3 ,0
- Alto riesgo de caídas
- FRAX muy alto (FOM >30% ,CF >4,5%)

La guía de la *Endocrine Society* presenta la siguiente estratificación de riesgo (21) (Tabla 4).

Tabla 4. Estratificación del riesgo de presentar FX según la *Endocrine Society*

Riesgo	Fracturas	Densitometría	FRAX
Bajo	No	Normal (T-score > -1)	Bajo <20%/<3%
Moderado	No	Osteopenia (T-score > -2,5)	Bajo <20%/<3
Alto	Si	Osteoporosis (T-score <-2,5)	Alto ≥20%/ ≥3%
Muy alto	Múltiples	Osteoporosis (T -score< -2,5)	

Métodos Diagnósticos para OP

Densitometría ósea

La absorciometría dual de rayos X (DXA), es una técnica de imagen mediada por rayos X que permite cuantificar la masa de un material a través de la atenuación de los mismos. Por su exactitud y precisión, la DXA es uno de los métodos más difundidos para evaluar la DMO *in vivo*. Por lo tanto, permite la evaluación de la cantidad de tejido óseo sin tener implicancias sobre la mineralización (22,23). La evaluación de la DMO es esencial para establecer un enfoque diagnóstico y terapéutico de la OP. A partir de los resultados obtenidos de la DMO, surgieron diferentes umbrales para definir la enfermedad en mujeres posmenopáusicas. Sin embargo, el más apropiado surgió en 1994, donde un grupo de expertos de la OMS recomendaron valores de desvíos estándar (DE) de DMO en comparación con una población de referencia joven. A este nuevo concepto matemático se le llamó "*T-score*" que enmarca a la enfermedad desde un punto de vista operacional o densitométrico (24,25). Estos criterios que en un principio fueron destinados únicamente para mujeres posmenopáusicas fueron extendidos posteriormente a hombres mayores de 50 años. El uso del *T-score* en comparación de unidades de masa ósea gr/cm² permite una interpretación clínica más fácil y evita las diferencias absolutas entre los fabricantes de equipos DXA. A continuación, se describen los umbrales propuestos por la OMS de acuerdo con los valores de *T-score* (Tabla 5).

Tabla 5. Clasificación de los valores de DMO según la OMS

T-score	Categoría
≥ -1.0	Normal
≤ -1.0 y > -2.5	Osteopenia o baja masa ósea
≤ -2.5	Osteoporosis

Principios básicos de la técnica

La finalidad de la densitometría es evaluar la DMO, la cual está compuesta principalmente por los cristales de hidroxiapatita [Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂]. Utiliza fotones de rayos X de alta y baja energía que son atenuados por los tejidos evaluando la absorción o remoción de los mismos al atravesar las diferentes estructuras. La DXA genera una imagen planar o de dos dimensiones, por lo tanto, sólo puede medir la masa ósea por unidad de área (gr/cm²), diferente a otras técnicas que tienen la capacidad de medirla por unidad de volumen. En la actualidad, existen diferentes equipos de densitometría que incorporan tecnología específica (software y hardware) que permiten ciertas ventajas en la adquisición de las imágenes. Los sistemas de "haz de lápiz" contiene un único detector, recolecta un pixel a la vez. El tiempo promedio para la evaluación de una cadera y la columna es de 3 a 5 minutos, mientras que el sistema de haz de abanico puede adquirir la imagen en menos de 30 segundos (Figura 2)

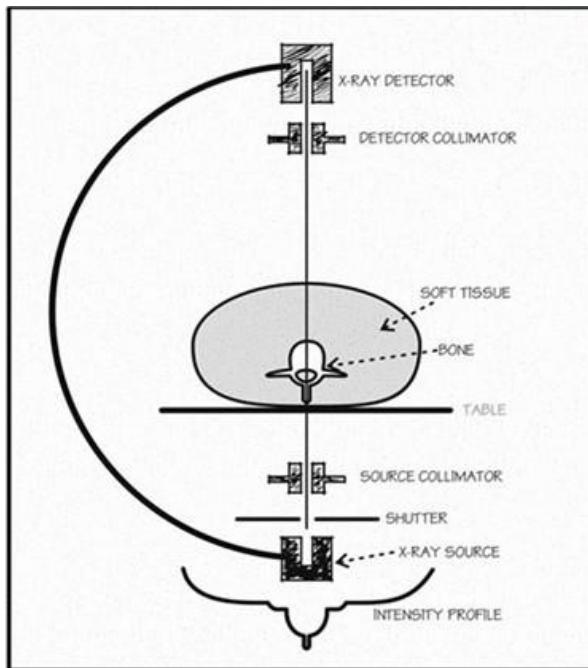


Figura 2. Principios básicos de la DXA.

De acuerdo con las recomendaciones 2023 de la ISCD (*International Society for Clinical Densitometry*) (26), las indicaciones para solicitar la evaluación de la DMO son:

- a. Mujeres ≥ 65 años
- b. En mujeres posmenopáusicas menores de 65 años, una prueba de DMO está indicada si presentan un factor adicional de baja masa ósea:
 1. Bajo peso
 2. Fractura
 3. Uso de medicación de alto
 4. Enfermedad o condición asociada con pérdida ósea.
- c. Mujeres durante la transición menopáusica con factores de riesgo clínico para fractura, como bajo peso corporal, fractura previa o uso de medicación de alto riesgo.
- d. Adultos con una FX
- e. Adultos con una enfermedad o condición asociada con baja masa ósea o pérdida ósea.
- f. Adultos que toman medicamentos asociados con baja masa ósea o pérdida ósea.
- g. Cualquier persona que esté siendo considerada para terapia farmacológica.
- h. Cualquier persona que esté bajo tratamiento, para monitorear el efecto del tratamiento.
- i. Cualquier persona que no esté recibiendo tratamiento y en la que la evidencia de pérdida ósea llevaría a iniciar tratamiento.

Regiones recomendadas para realizar DXA.

La OP puede diagnosticarse en mujeres posmenopáusicas si el T-score de la columna lumbar (CL), cadera total o cuello femoral es ≤ -2.5 . Sin embargo, existen ciertas circunstancias donde

se puede utilizar el radio al 33 % (también llamado radio 1/3). Entre estas situaciones se pueden mencionar:

1. Cuando la cadera o CL no pueda ser evaluada
2. Pacientes que superen el peso soportado por el equipo
3. Hiperparatiroidismo

Adquisición de la región de interés (ROI) de la CL posteroanterior

El posicionamiento del paciente es fundamental para una correcta adquisición. El mismo, se lleva a cabo en posición supina sobre la mesa del equipo, con las rodillas flexionadas y las piernas elevadas apoyadas sobre un posicionador o cubo. El barrido comienza generalmente desde L5 a D12 y resulta en la DMO promedio y *T-score* derivado de L1-L4. Existen fuentes de error o artefactos como los materiales extraños o procesos degenerativos que pueden alterar la correcta valoración de la masa ósea. En estos casos, las vértebras que estén afectadas por artefactos o cambios estructurales deberían ser excluidas del análisis. Inclusive, se recomienda la exclusión de aquellas anormales anatómicamente si hay una diferencia de más de 1.0 en el *T-score* entre la vértebra en cuestión y las vértebras adyacentes.

Es importante destacar que el diagnóstico no puede ser realizado con una sola vértebra y que la proyección lateral no se recomienda para el diagnóstico de OP.

La ISCD recomienda que los fabricantes deben continuar utilizando sus propias bases de datos para la CL como estándar de referencia para los *T-scores*. Se recomienda usar una base de datos normativa uniforme de mujeres caucásicas para mujeres de todos los grupos étnicos (sin ajuste por raza).

Adquisición de ROI de la cadera

Las regiones de interés de la cadera que son utilizadas para el diagnóstico son el cuello de fémur (CF) y la cadera total (CT). El médico debería seleccionar aquella que presente menor valor y la cadera elegida (izquierda o derecha) es indistinta para la interpretación. Para explorar la cadera, la pierna se coloca ligeramente abducida y en rotación interna, utilizando un elemento de posicionamiento que permite maximizar la proyección del cuello femoral. Si la rotación es insuficiente, el cuello se acorta y la DMO resultante suele variar. Para diagnóstico, se considerará el valor más bajo en cuello femoral o fémur proximal total. Se preferiría utilizar CT para monitoreo. La ISCD recomienda que los fabricantes deben continuar utilizando los datos de NHANES III como el estándar de referencia para los *T-scores* del CF y CT.

Adquisición de ROI del antebrazo

La medición de DMO en el antebrazo se realiza con el paciente sentado junto a la mesa del escáner, colocando el antebrazo sobre una plataforma de posicionamiento, que en algunos equipos incluye una correa de sujeción para garantizar la estabilidad. Para el diagnóstico, se recomienda utilizar el radio al 33 % (o radio de un tercio) del antebrazo no dominante.

Control de calidad de la DXA

La DMO, al igual que cualquier método de medición, presenta cierta variabilidad inherente; por ello, resulta indispensable implementar estrictos procedimientos de control de calidad y asegurar la adecuada capacitación de los técnicos responsables del posicionamiento del paciente. El control de calidad en DXA comprende un conjunto de acciones sistemáticas orientadas a garantizar que las mediciones de la DMO sean precisas, reproducibles y comparables a lo largo del tiempo, especialmente cuando se utilizan con fines diagnósticos y de seguimiento clínico.

Siempre que sea posible, los pacientes deben realizar sus estudios de seguimiento en el mismo equipo DXA utilizado en su evaluación previa más reciente, asegurando que los valores de precisión *in vivo* y el mínimo cambio significativo (MCS) de la institución sean conocidos y no superen los límites aceptados. La falta de estandarización entre dispositivos puede pasar inadvertida para médicos y pacientes, lo que conlleva el riesgo de tomar decisiones terapéuticas basadas en diferencias de calibración entre equipos o en valores de MCS más amplios, en vez de en verdaderos cambios en la densidad ósea. Es fundamental conocer que el MCS refleja la variabilidad combinada del equipo, del técnico y de la población evaluada, lo que lo convierte en un parámetro único para cada centro y dispositivo. Por ello, no es apropiado aplicar el MCS de una institución a estudios realizados en otra.

Además, debido a la variabilidad entre instrumentos, incluso varios escáneres dentro de un mismo centro requieren calibración cruzada antes de utilizar el MCS en el seguimiento.

DXA y calculadores de riesgo de fractura

El evento más importante a prevenir es la FX. Por lo tanto, la evaluación de la DMO por DXA debería cumplir un rol fundamental en la detección de pacientes vulnerables. Sin embargo, cabe destacar que existen otros factores de riesgo clínicos que contribuyen al suceso (27). Por ello, y con el fin de individualizar el riesgo de fractura, diferentes algoritmos fueron evaluados. Entre los más utilizados se mencionan: FRAX®, QFracture y GARVAN, siendo el primero el evaluado en mayor número de estudios independientes (28).

FRAX® es una herramienta utilizada para predecir la probabilidad individual de fractura mayor o cadera a 10 años. La misma puede ser calculada con el ingreso de la DMO de cadera o ajustada por el puntaje de hueso trabecular (29).

Reporte mínimo del informe del estudio basal y del seguimiento

El informe o reporte es una pieza fundamental del estudio. La ISCD recomienda que para un informe adecuado debería considerarse lo siguiente:

1. Datos demográficos (nombre, número de historia clínica, fecha de nacimiento, sexo).
2. Médico solicitante
3. Indicaciones para el estudio
4. Fabricante y modelo del equipo utilizado

5. DMO en g/cm² para cada
6. Sitios esqueléticos, ROI y, si corresponde, el lado que fue
7. Los informes deben contener una descripción del motivo por el cual los exámenes adquiridos no fueron informados o cuándo un estudio DXA técnicamente aceptable presenta aspectos que podrían afectar los resultados de la DMO. Algunos ejemplos son: cambios degenerativos, prótesis o elementos extraños.
8. Listar los factores de riesgo del calculador de riesgo de fractura, mencionando la herramienta utilizada.
9. No es apropiado aplicar un MCS a estudios comparativos que no se hayan adquirido en el mismo equipo, a menos que se haya realizado una calibración cruzada.
10. Al informar o referirse a la raza, se prefiere “Blanco” en lugar de “Caucásico”.
11. Un informe DXA (basal y de seguimiento) debe indicar que se recomienda un examen de seguimiento siempre que haya una comparación válida disponible; el momento preciso depende de las circunstancias clínicas particulares. Las recomendaciones deben ser generales en caso de que se desconozcan los antecedentes.

Criterios opcionales

1. Criterios de la OMS en base al *T-score* para el diagnóstico en mujeres posmenopáusicas y hombres de 50 años o más.
2. En las recomendaciones actuales de la ISCD se sugiere que un informe de DXA basal puede tener una declaración general donde se indica que puede ser apropiada una evaluación médica para causas secundarias de baja DMO.

La DMO seriada puede usarse para determinar cuándo comenzar el tratamiento, porque la pérdida de masa ósea puede ser indicación para ello. También puede servir para monitorear la respuesta al tratamiento y la reevaluación del mismo.

Puede repetirse una vez por año, pero en condiciones de pérdida acelerada, tales como el uso crónico de corticoides o el hiperparatiroidismo primario puede testearse cada 6 meses.

Puntaje óseo trabecular (TBS)

El TBS es un índice de textura en escala de grises que evalúa la microarquitectura ósea a partir de imágenes densitométricas obtenidas por DXA en CL. Se efectúa a través de un software integrado al densímetro, que permitiría estimar riesgo de fractura. El TBS puede ser aplicado sobre una densitometría de CL de reciente adquisición o previamente adquirida. Los valores altos de TBS reflejan una microarquitectura densa, que hay buena conectividad y que están disminuidos los espacios intertrabeculares, mientras que valores de TBS bajos implican una arquitectura ósea de mala calidad, baja conectividad y amplios espacios intertrabeculares. El TBS permite predecir fracturas independientemente de la DMO. Los pacientes en el tercio más bajo de TBS presentan un riesgo de fractura más alto, independientemente del valor de DMO. EL TBS se asocia con el riesgo de fractura vertebral, cadera y mayor en mujeres posmenopáusicas y con el riesgo de fractura de cadera y fracturas

mayores en hombres mayores de 50 años. La combinación de DMO y TBS mejora la valoración del riesgo de fractura sobre todo en aquellos pacientes con *T-score* en rango de osteopenia. También se ha demostrado que el TBS es un predictor significativo de fracturas independiente del cálculo de riesgo de fractura estimado por FRAX. El TBS puede ser utilizado en asociación con el FRAX® y la DMO para ajustar la probabilidad del FRAX® en el riesgo de fractura en mujeres posmenopáusicas y hombres añosos. El TBS se asocia con el riesgo de fractura por OP en mujeres posmenopáusicas con diabetes mellitus de tipo 2. El TBS no debe ser usado como única herramienta para determinar recomendaciones de tratamiento en la práctica clínica (30)

Evaluación de fracturas vertebrales (VFA)

VFA es el término correcto para denominar la imagen densitométrica de la Columna realizada con el propósito de detectar fracturas vertebrales (FV).

Indicaciones para la VFA

La imagen lateral de columna mediante VFA densitométrica está indicada ante la presencia de un *T-score* < -1,0 y la presencia de al menos una de las siguientes condiciones:

- Mujeres de \geq 70 años o varones de \geq 80 años.
- Pérdida de estatura histórica $>$ 4 cm ($>1,5$ pulgadas).
- Fractura vertebral previa autoinformada pero no
- Tratamiento con glucocorticoides equivalente a \geq 5 mg de prednisona (o equivalente) por \geq 3 meses.

Métodos para definir e informar fracturas en VFA

El método visual semicuantitativo de Genant (31) es la técnica clínica de elección actual para diagnosticar FV mediante VFA. Por otro lado, la severidad de la deformidad puede confirmarse mediante medición morfométrica si se desea.

Radiología convencional

Esta modalidad permite detectar la pérdida ósea cuando existe una disminución de la masa ósea mayor al 30%, pero la variabilidad de los factores técnicos tales como la exposición radiográfica y el engrosamiento de los tejidos blandos pueden dificultar el diagnóstico.

Los principales rasgos radiográficos de la OP generalizada son el aumento de la radiolucidez y el adelgazamiento de la cortical. La primera resulta de la resorción ósea y del adelgazamiento trabecular.

El hueso trabecular responde más rápidamente a los cambios metabólicos y es más prominente en el esqueleto axial y en la diáfisis de los huesos largos (ejemplo: fémur proximal y radio ultradistal).

Los primeros cambios en el hueso trabecular de la columna lumbar incluyen la rarefacción de las trabéculas horizontales acompañado de la acentuación de las trabéculas verticales; mientras que el adelgazamiento cortical se produce por la resorción ósea de la cortical tanto endosteal, intracortical o periosteal.

La pérdida de las estructuras trabeculares en la OP vertebral acentúa el contorno cortical, produciendo una imagen radiológica conocida como enmarcación. La radiología de columna continúa siendo de ayuda en el diagnóstico y seguimiento de las FV y sirve como complemento de varios métodos morfométricos cuantitativos que han sido introducidos para reducir la subjetividad del radiólogo en la lectura de la altura vertebral.

Las FV se localizan usualmente en la unión dorsolumbar, pero pueden ocurrir en cualquier vértebra, pudiendo ser múltiples en el 20-30% de los casos. Las fracturas aisladas localizadas por encima de la dorsal 7 infrecuentemente son osteoporóticas y pueden alertar a la búsqueda de causas secundarias.

Eventualmente el cuerpo vertebral se deforma, pero no todas las deformidades vertebrales son debidas a OP. Las FV moderadas o severas son reconocidas con facilidad con los métodos radiológicos convencionales, pero las deformidades leves son más difíciles de reconocer. Las fracturas pueden ser bicóncavas, en cuña o por aplastamiento. (32)

Varios métodos han sido desarrollados para diagnosticar las FV en la radiografía de columna de perfil. Genant describió la siguiente escala (31).

- Grado 0: normal
- Grado 1: deformidad leve. Una reducción de la altura anterior, media o posterior del cuerpo vertebral, de aproximadamente 20% a 25% y/o una reducción del área de 10% a 20%.
- Grado 2: deformidad moderada. Una reducción de cualquier altura del cuerpo vertebral de 25% a 40% y /o una reducción del área de 20% a 40%.
- Grado 3: deformidad severa. Una reducción $\geq 40\%$ en cualquier altura y/o área del cuerpo vertebral.

Los cambios en el esqueleto apendicular son más precoces en las diáfisis de huesos largos y huesos tubulares (manos, fémur proximal, calcáneo) debido al predominio de hueso trabecular

Laboratorio

El diagnóstico de OP se basa principalmente en criterios densitométricos, estas evaluaciones proporcionan mediciones estáticas como la cantidad de hueso y reflejan los efectos de cambios ocurridos en el pasado. En cambio, las determinaciones de laboratorio, como los marcadores óseos entre otras, son mediciones dinámicas que brindan información en tiempo real sobre el estado metabólico del hueso, permitiendo identificar si existe pérdida de matriz ósea o formación de hueso nuevo. La evaluación de laboratorio se recomienda habitualmente en mujeres posmenopáusicas y en varones mayores de 50 años con riesgo aumentado de fracturas osteoporóticas y caídas (33). Además, la valoración bioquímica permite identificar causas secundarias, valorar el metabolismo óseo y mineral, y monitorear el tratamiento.

En un centro privado especializado de la República Argentina, se encontró que el 26,3% de la OP diagnosticada presentaban causas secundarias utilizando una evaluación bioquímica mínima (5), por otra parte el Servicio de Endocrinología del Hospital Durand encontró un 20% utilizando determinaciones básicas de calcio y fósforo, aumentando el diagnóstico al 40% si agregaba PTH, 25 (OH) vitamina D (25OHD) y ecografía renal (34).

Este consenso busca estandarizar la solicitud e interpretación de estudios de laboratorio en pacientes con osteoporosis o con riesgo aumentado de fracturas (35).

Indicaciones para estudios de laboratorio

Se recomienda solicitar estudios bioquímicos en:

- Pacientes con diagnóstico densitométrico de OP (T-score ≤ -2,5).
- Pacientes con FX, independientemente del valor densitométrico.
- Pacientes con osteopenia y factores de riesgo clínico de
- Antes de iniciar tratamiento farmacológico antiosteoporótico.
- Durante el seguimiento del tratamiento, según indicación clínica.

Estudios Bioquímicos Básicos

Hemograma completo: puede evidenciarse anemia o mieloma múltiple. Si bien la anemia no está directamente vinculada a la osteoporosis, su presencia podría ser indicativa de malnutrición (33).

Calcemia (corregido por albúmina): el calcio sérico desempeña un papel fundamental en el metabolismo óseo. En adultos, los valores normales de calcio en sangre oscilan entre 8,5 y 10,5 mg/dL. En condiciones de hipoalbuminemia el calcio total disminuye, es por ello que hay que corregirlo: por cada descenso de albúmina de 1,0 g/dL se aumenta el calcio total 0,8 mg/dL. Por ejemplo: calcio total: 7.5 mg/dL y albúmina: 2.0 g/dL, el calcio total será: 7,5 + (2 x 0.8) = 9.1mg/dL. Considerando un valor de referencia de albúmina de 3,5 – 5,5 g/dL).

Calcio iónico: su valor es independiente de los valores de albúmina sérica, es la forma biológicamente activa. Aproximadamente el 40-50% del calcio circulante está unido a proteínas, y solo el calcio iónico es metabólicamente activo. Valor de referencia: 1,10 a 1,30 mmol/L.

Fosfatemia: aproximadamente el 85% del fósforo corporal se almacena en los dientes y los huesos, mientras que solo el 1% se encuentra en el líquido extracelular. El fósforo, junto con el calcio, constituye la hidroxiapatita, que es el principal componente estructural del hueso. Los niveles de fósforo pueden evaluarse tanto en suero como en orina. Estos valores pueden disminuir en el hiperparatiroidismo y elevarse en la enfermedad renal crónica. Los valores de referencia son 2,5 a 4,5 mg/dL, estos pueden cambiar en condiciones de mayor actividad ósea (36).

Fosfatasa alcalina total: es una enzima que se presenta en múltiples formas isoenzimáticas. Las principales isoenzimas detectadas en sangre provienen del hígado y del hueso. En la evaluación de la osteoporosis, la fosfatasa alcalina total carece de especificidad, ya que se

superpone con las isoformas hepáticas y puede elevarse levemente en pacientes con fracturas. El aumento de aminotransferasas, fosfatasa alcalina total y gamma-glutamil transferasa puede sugerir consumo excesivo de alcohol. Por otro lado, una elevación de esta fosfatasa total con valores normales de calcio y fósforo debería hacer sospechar enfermedad de Paget. En la osteoporosis primaria, los niveles séricos de fósforo, calcio y fosfatasa alcalina total suelen encontrarse dentro de rangos normales.

Proteinograma por electroforesis: la electroforesis de proteínas séricas es una herramienta fundamental en la evaluación de pacientes con osteoporosis o fracturas por fragilidad, porque permite detectar causas secundarias, en particular gammaglobulinas monoclonales que pueden manifestarse inicialmente con afectación ósea (19).

Creatinina y filtrado glomerular: la función renal está íntimamente relacionada con el metabolismo fosfocalcico y la homeostasis ósea. Alteraciones en el filtrado glomerular y los niveles de creatinina sérica impactan directamente sobre parámetros como el calcio, el fósforo, la vitamina D y la PTH, determinando cambios en la remodelación y mineralización ósea. Por lo tanto, es indispensable su determinación cuando se evalúa el metabolismo fosfocalcico del paciente (37).

Calciuria: la excreción urinaria de calcio en 24 horas varía según los cambios dietarios. En condiciones de dieta libre, pacientes de ambos sexos pueden eliminar hasta 300 mg de calcio en 24 horas. Se aconseja expresar los valores por kg de peso corporal para ambos sexos: hasta 4 mg/kg/día. Su medición es útil en la evaluación de osteoporosis de alto recambio (38).

Nota: los valores de referencia de cada analito pueden variar levemente según el laboratorio y la técnica utilizada, pero el descrito es el rango de referencia aceptado en la mayoría de las guías clínicas.

Estudios Bioquímicos Complementarios

PTH: la PTH intacta (PTHi), es la forma biológicamente activa, ejerce su acción principalmente sobre el hueso y el riñón, de manera independiente del índice de filtración glomerular. La disminución del calcio plasmático estimula la secreción de PTH, lo que conduce a la movilización del calcio almacenado en el esqueleto. Además, la PTH aumenta la absorción intestinal de calcio al promover la síntesis de 1,25-dihidroxivitamina D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) en los túbulos renales. También favorece la reabsorción de calcio en la porción ascendente del asa de Henle y facilita la excreción de fósforo. En conjunto, la PTH actúa como un regulador fundamental del remodelado óseo y de la actividad de los osteoclastos. Su valoración permite diagnosticar y diferenciar causas de hiperparatiroidismo (primario, secundario y terciario), que afectan la remodelación ósea y la homeostasis mineral (39). Además, es muy útil para el monitoreo de pacientes con enfermedad renal crónica, la cual juega un rol significativo en la etiología y desarrollo de la misma.

25OHD es el biomarcador aceptado para evaluar en los pacientes el estado nutricional de vitamina D. Sin embargo, la metodología de los ensayos, su estandarización y los niveles deseables, que pueden variar según la condición clínica subyacente, siguen siendo desafíos importantes. Se considera una práctica clínica inadecuada la solicitud reiterada de determinaciones de 25OHD en un mismo paciente a lo largo de un año sin una situación clínica que lo justifique (40).

Marcadores de Remodelado Óseo: los marcadores de remodelado óseo (BTMs) son metabolitos presentes en suero u orina que se generan durante el ciclo de remodelación ósea. La evaluación de estos marcadores ofrece información dinámica sobre el proceso de remodelado, ayudando al diagnóstico y al manejo de enfermedades esqueléticas (35). Se clasifican tradicionalmente en marcadores de formación ósea y marcadores de resorción ósea. Estos se integran dentro del concepto más amplio de Índices de Estado Óseo (*Bone Status Indices, BSIs*), que abarcan el conjunto de moléculas que contribuyen a definir el estado del esqueleto. Los BSIs incluyen no solo los BTMs, sino también componentes estructurales, subproductos de las actividades anabólicas y catabólicas, moléculas reguladoras, enzimas y hormonas implicadas en el metabolismo óseo. Los BTMs más relevantes desde el punto de vista clínico son, marcadores de formación: P1NP (propéptido amino-terminal del procolágeno tipo I) y la fosfatasa alcalina isoenzima ósea (BALP) y marcadores de resorción: telopeptido C-terminal β isomerizado del colágeno tipo I (β -CTX-I) y la Isoforma 5b de la fosfatasa ácida resistente al tartrato (TRACP5b) (41).

La determinación de los BMTs puede servir para:

- Monitorear respuesta al tratamiento (ej. antiresortivos o anabólicos)
- Evaluar actividad metabólica en casos

Recientemente, la IOF (*International Osteoporosis Foundation*) y la IFCC (*International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*) han propuesto las siguientes recomendaciones (41):

- ♣ Uso de PINP sérico y β -CTX-I en plasma EDTA como los marcadores de referencia de remodelado óseo en OP.
- ♣ Uso de BALP como marcador de formación ósea y TRACP5b como marcador de resorción ósea en la OP asociada a enfermedad renal crónica (ERC). La PTH sola no es suficiente para evaluar o tratar los trastornos del remodelado óseo en el contexto de ERC. En nuestro país no se encuentra disponible la determinación de TRACP5b.
- ♣ Los BTMs muestran su potencial como predictores independientes de fracturas, pero se requieren estudios de cohortes prospectivos adicionales —incluyendo OP asociada a ERC— para evaluar su interacción con factores de riesgo establecidos y su posible incorporación en herramientas de estimación de riesgo de fractura.
- ♣ Es necesario realizar estudios que relacionen los cambios en BTMs con la reducción del riesgo de fractura, a fin de definir objetivos terapéuticos óptimos para el seguimiento de la eficacia del tratamiento y la gestión de la suspensión o pausas terapéuticas.
- ♣ La mejor aplicación clínica de los BTMs debería ser coordinada conjuntamente por sociedades clínicas y de laboratorio, así como por organizaciones dedicadas a las enfermedades óseas y minerales, a nivel nacional, continental y global.

Interpretación y Derivación

Los hallazgos bioquímicos deben interpretarse en contexto clínico y densitométrico. En caso de resultados alterados (hipercalcemia, hipovitaminosis D grave, disfunción renal, proteinemia

monoclonal, hipercortisolismo, etc.) se sugiere derivación a endocrinología, nefrología o reumatología para completar estudios y definir tratamiento.

Recomendaciones

- Solicitar siempre laboratorio de base al diagnosticar
- Individualizar estudios complementarios según antecedentes, examen físico y resultados iniciales.
- Controlar niveles de 25OHD previo a iniciar y durante
- Utilizar BTMs sólo en situaciones específicas.

Músculo: actividad física y sarcopenia

Introducción

El músculo y el hueso están estrechamente relacionados anatómica y funcionalmente. Variaciones en la masa y fuerza muscular se reflejan en modificaciones en la masa y estructura ósea (42).

La sarcopenia es reconocida como un problema de magnitud en el ámbito de la salud pública dado el crecimiento poblacional de individuos añosos y sus consecuencias clínicas, económicas y sociales (43, 44).

El ejercicio físico construye huesos sanos en los niños, fortalece músculos y huesos en niños y adultos, previene la pérdida ósea en adultos, aumenta la densidad ósea, mejora el equilibrio y la coordinación, ayuda a prevenir caídas y fracturas y finalmente es un recurso efectivo para tratar la sarcopenia y la OP (45).

La sarcopenia afecta hasta un 10% de los individuos mayores de 60 años y hasta un 50% de los mayores de 80 años (43,46). La sarcopenia, principalmente la pérdida de fuerza muscular, es un predictor significativo de mortalidad, calidad de vida, caídas y fracturas. (43,46)

Definiciones

La sarcopenia es un desorden músculo-esquelético progresivo multifactorial y generalizado definido por 3 criterios:

- 1-Baja Fuerza muscular
- 2-Baja cantidad o calidad muscular
- 3-Bajo rendimiento físico

Cuando se cumple el CRITERIO 1 el diagnóstico de **sarcopenia** es **probable**. Cuando se cumple el CRITERIO 1 + 2 se confirma el diagnóstico de **sarcopenia**.

Cuando se cumple el CRITERIO 1 + 2 + 3 se diagnostica **sarcopenia severa**. (43,47-50).

Etiología y Fisiopatología

La sarcopenia se clasificar en:

- Primaria: asociada al envejecimiento
- Secundaria: asociada a enfermedades, malnutrición o inmovilización. (47,48,51).

Los músculos generan mayor fuerza sobre el hueso que la propia gravedad. En el mismo sentido, el ejercicio físico con carga debe imponer una mayor tensión al hueso, que la carga habitual, para generar una respuesta adaptativa osteogénica y cambios morfológicos en el mismo (52-54).

La disminución o ausencia de carga mecánica sobre el sistema músculo-esquelético (edad avanzada) lleva a atrofia muscular y caída de la fuerza contráctil por debajo del umbral de mínima fuerza efectiva para el remodelamiento (mayor resorción que formación) y consecuente pérdida de masa ósea (48,55).

Diagnóstico

La disminución de la masa, fuerza y rendimiento muscular, cuando supera los límites medibles establecidos, instala el diagnóstico de sarcopenia. (44,46)

El **screening para sarcopenia** en personas mayores de 65 años debe realizarse en forma anual o ante sospecha clínica. (50)

Screening:

- Utilizar el **SARC-F** (*Strength, Assistance in walking, Rise from a chair, Climb stairs and Falls*), un cuestionario autoadministrado validado internacionalmente y en diferentes poblaciones. Consta de 5 ítems (a cada uno se le asigna un valor 0-1 o 2 puntos). Un valor mayor o igual a 4 puntos hace sospechar sarcopenia. (47,50,56-58).
- También puede utilizarse para screening la prueba de velocidad de la marcha (49).

Medición de parámetros musculares

Se sugiere que los profesionales de la salud basen el diagnóstico de sarcopenia en herramientas de medida objetivas (49)

Fuerza muscular

- **Prueba de apriete del puño:** con un dinamómetro de mano se realizan 2 mediciones de la fuerza del puño de la mano hábil y se selecciona el valor más alto para el registro (59). Punto de corte: Hombres < 27 kg / Mujeres < 16 kg (49,50).

- **Prueba de pararse/sentarse:** se toma el tiempo que demora en completarlo 5 veces.
Punto de corte: > 15 segundos (47,56,57).

Masa muscular

- **RNM y TC:** son el *gold estándar* pero tienen mayor costo y requiere personal entrenado.
- La **DXA** es el método más utilizado para calcular la masa magra corporal total y apendicular (49).
- **BIA** (análisis de impedancia bioeléctrica): método no invasivo que envía una corriente eléctrica a través del cuerpo para estimar la composición corporal (50).

Punto de corte:

- Hombres <20 kg (RNM) o <7.0 kg/m² (DXA: masa magra apendicular/estatura) o <7.0 kg/m² (BIA: IMLG = índice de masa libre de grasa).
- Mujeres <15 kg (RNM) o <5.5 kg/m² (DXA: masa magra apendicular/estatura) o <5.7 kg/m² (BIA: IMLG) (47,56).

Rendimiento físico (locomoción)

- **Velocidad de marcha:** se toma el tiempo empleado para caminar 4 metros con marcha habitual, es el más utilizado.

Punto de corte: un valor ≤0.8 metros/segundo es indicativo de sarcopenia severa. (47,50,56,57,59).

- **SPPB** (Short Physical Performance Battery): son tres pruebas: equilibrio, velocidad de la marcha y levantarse/sentarse de una silla (59).

Punto de corte: ≤ 8 puntos (58).

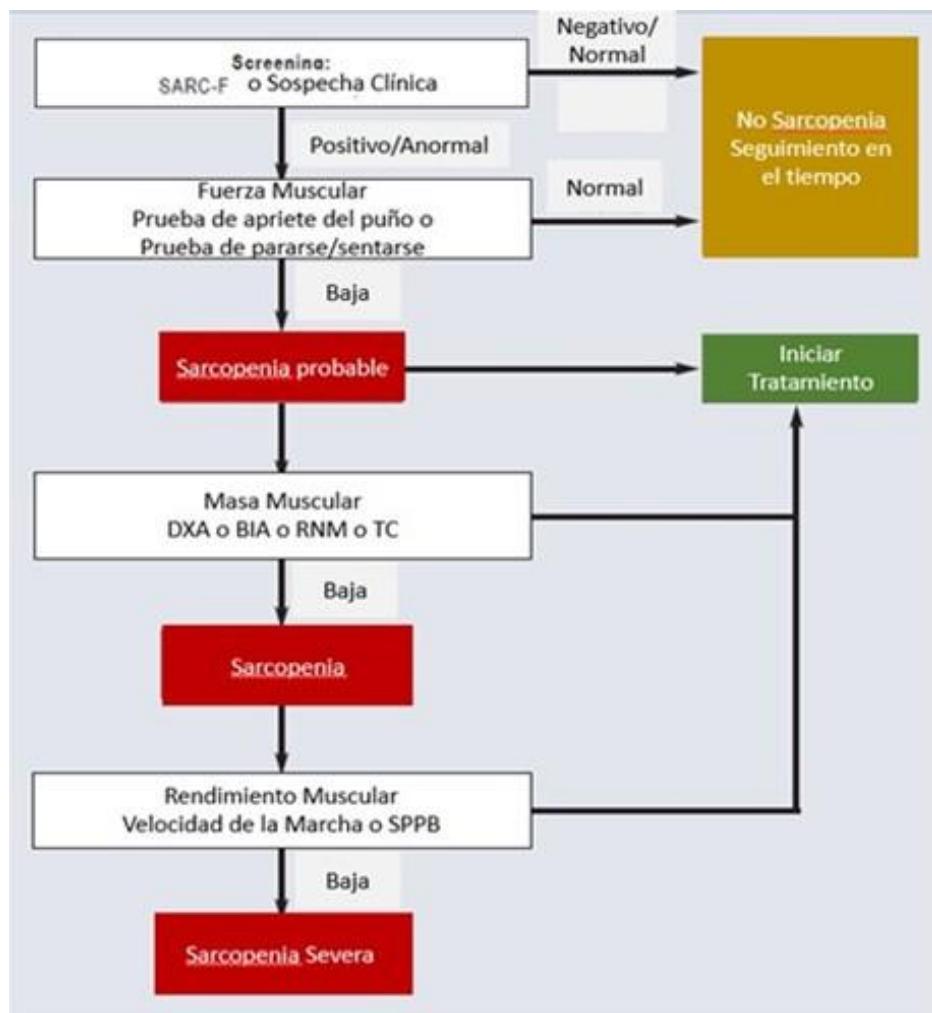


Figura 3. Algoritmo diagnóstico de sarcopenia en personas de edad avanzada (58)

Tratamiento

Las estrategias para prevenir y tratar la sarcopenia incluyen un abordaje integral:

1. Adecuado aporte calórico y proteico: precedido de actividad física de resistencia. (48,50,56,59,60)
 - 1-1,5 g de proteína/kg peso/día, excepto en insuficiencia renal grado (49,50,59)
2. Aporte de Vitamina D:
 - 800 -1000 UI/día (48,56,60). La indicación debe evaluarse individualmente, suplementar cuando el dosaje 25OHD es < 30 ng/ml. (58,59).
3. Ejercicio físico (Figura 4).

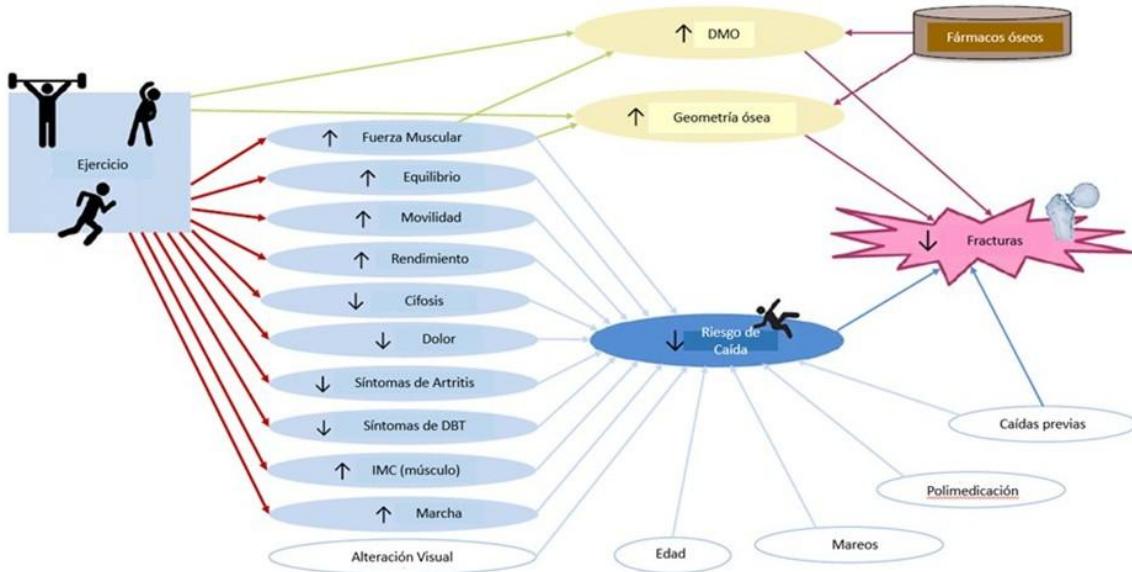


Figura 4. Beneficios del ejercicio sobre la salud muscular.

El ejercicio físico tiene múltiples beneficios en los pacientes con sarcopenia - osteoporosis/osteopenia (49,52,57,61).

1. Ejercicios para mejorar la fortaleza muscular y ósea:

A) Ejercicios de impacto:

- Bajo impacto: ej: caminar
- Moderado impacto: ej: correr
- Alto impacto: ej: basquet

Variables a considerar para el ejercicio de impacto (52,54,61-63):

- 50 impactos/sesión
- Repartidos en 5 ciclos de 10 impactos/ciclo
- Al menos 2-3 días/semana

La actividad física de menor impacto como andar en bicicleta tiene menos beneficio sobre la DMO (55).

Caminar debería combinarse con otros ejercicios, de resistencia y/o impacto, para tener beneficio óseo (52).

En caso de OP evitar ejercicios de alto impacto, y en caso de FV se recomienda bajo impacto. (61,64)

Si el paciente elige ejercicios sin la carga del peso corporal, como nadar, incentivarlo a que lo combine con ejercicios de resistencia y equilibrio (62).

B. Ejercicios de resistencia: ejercicios que soportan el peso corporal, utilizan máquinas de pesas, bandas elásticas o mancuernas.

El ejercicio físico de resistencia es la primera línea de tratamiento en la sarcopenia ya que mejora la fuerza, la masa muscular y el rendimiento físico (49,50,58,59)

Fundamento del ejercicio osteogénico: a mayor carga sobre el hueso, menor cantidad de ciclos se necesitan para generar osteogénesis (levantar carga pesada)

El máximo beneficio osteogénico se obtiene con una magnitud de carga por encima del umbral de estímulo óseo, breve y repetida por un límite de ciclos (pocas repeticiones de alta intensidad), que se sostiene en el tiempo con regularidad semanal. (54)

Variables a considerar para el ejercicio de resistencia: (45,47,52,54,60,61,63,64,65,66)

- Trabajar al menos 3 grupos musculares mayores (miembro superior, inferior y tronco, incluyendo los músculos extensores de la columna)
- Comenzar con 40-60% y progresar a 70-85% de intensidad (% de la máxima intensidad posible en 1 sola repetición) (56)
- 5 a 12 repeticiones por ciclo
- 2 a 5 ciclos de cada ejercicio o región muscular
- 30-60 minutos/día
- Al menos 2 a 3 días/semana, en días no consecutivos (52,65) para lograr desensibilización a la sobrecarga (67).

C. Ejercicios de equilibrio: generan estabilidad y seguridad en los movimientos reduciendo el riesgo de caídas y lesiones. (52,64)

Algunos ejercicios de equilibrio: Tai-Chi, pararse en 2 o 1 pie, caminar sobre diferentes superficies / hacia atrás, estocadas, variar el punto de apoyo del peso corporal en bipedestación (45,54).

Variables a considerar para el ejercicio de equilibrio: (52,54,61-64)

- Progresar de menor a mayor dificultad
- Entorno seguro - con o sin apoyo
- Al menos 15-20 min/día
- 2-3 /semana
- 1 a 3 veces por

D. Ejercicios posturales

- Mantener los hombros hacia atrás
- Rotaciones cervicales
- **Estiramiento** de la columna en posición sentada o parada (64).
- Postura adecuada con el cuello y la columna alineados

- Involucrar a los músculos abdominales
- Efectuar movimientos suaves y controlados valorando el esfuerzo ante una carga (61).
- Evitar levantar o empujar elementos en flexión hacia adelante o rotación de la columna (47).

Variables a considerar para el ejercicio postural:

- 10 a 15 repeticiones
- 2 a 3 ciclos (54)
- 2 a 3 veces/semana

E. Ejercicio combinados: son los sugeridos en pacientes con osteoporosis y fracturas vertebrales osteoporóticas y tienen por objetivo combinar ejercicios que aumenten la fortaleza muscular/ósea y disminuyen el riesgo de caídas (52,54,56,61-63,66).

Variables a considerar para el ejercicio multicomponente:

- Combinación de ejercicios de **impacto y resistencia** (52,64).
 - 30-40 minutos
 - Al menos 3-4 veces/semana
- Incluir ejercicios de **equilibrio y posturales**
 - Al menos 2 o 3 días/semana. (64)
- Considerar el agregado del **ejercicio aeróbico** (52,66)

II. Consideraciones generales:

Un **terapista físico profesional** indicará un programa a la medida de las necesidades, condiciones y riesgos del paciente, con especial atención en el caso de osteoporosis, caídas o antecedente de fractura vertebral. (50) Estimular en el paciente una **actitud positiva** y de autoconfianza para lograr adherencia al plan de entrenamiento y disminuir el miedo a caerse. (50) Aquellos pacientes con patologías crónicas o discapacidad que no puedan realizar la actividad física sugerida, deben mantenerse **lo más activos posible** dada su condición particular, independientemente de su edad y salud ósea (45,61).

Se requiere la intervención de un **equipo multidisciplinario** que ajuste gradualmente el programa de entrenamiento físico en su intensidad, duración y frecuencia para cada caso individual (50,54,63,65).

Dieta

“Comer bien y mantenerse físicamente activo son dos componentes esenciales de un estilo de vida saludable. Estos también son los pilares de la prevención de la osteoporosis en todas las etapas de la vida. Aunque la genética determina en gran medida el tamaño y la densidad de los huesos, factores del estilo de vida como el ejercicio regular y una buena nutrición también juegan papeles clave” (68).

El objetivo principal en los adultos es evitar la pérdida de masa ósea prematura y mantener el esqueleto sano. Dicho esto, describiremos cuáles serían los alimentos y suplementos que nos aportan beneficios comprobados en la prevención y tratamiento de la osteopenia /OP.

Los nutrientes principales para la salud ósea son el calcio, la vitamina D y las proteínas. También son importantes la incorporación de otros micronutrientes, entre ellos, la vitamina A, las vitaminas B, la vitamina K, el magnesio y el zinc.

Calcio

El calcio es un componente estructural clave del hueso, en él albergamos el 99% de las reservas de calcio. Se deposita como cristales de hidroxiapatita. El calcio también desempeña un papel importante en el funcionamiento nervioso y muscular, por lo que la calcemia debe estar muy controlada. Como consecuencia de ello, el esqueleto actúa como un “reservorio” de calcio. Si los niveles en sangre disminuyen, la PTH libera calcio del esqueleto al torrente sanguíneo para mantener la calcemia, entre otros mecanismos.

El calcio es importante para la salud ósea en todas las etapas de la vida, en especial, durante la adquisición del pico de masa ósea.

El calcio se absorbe en el intestino delgado tanto por difusión pasiva como por absorción activa regulada por la vitamina D. Las personas que tienen más vitamina D pueden absorber más calcio. Por lo tanto, en combinación con la vitamina D, se piensa que una ingesta total mínima de calcio de aproximadamente 800 mg por día puede ser suficiente. Esta cantidad de calcio se puede lograr mediante una dieta saludable que contenga una dosis diaria de alimentos ricos en calcio (por ejemplo: 1 vaso de leche o una rebanada de queso duro = 300 mg de calcio; 1 vaso de agua mineral rica en calcio = 200 mg de calcio; 4 sardinas = 500 mg; 28 gramos de almendras = 75 mg de calcio).

La fuente nutricional de calcio por excelencia son los lácteos, por su alto contenido (1000 - 1300 mg/L) y por su mejor absorción intestinal por factores como los fosfopéptidos de la caseína o la lactosa. Por el contrario, otros factores (como los fitatos y oxalatos) dificultan la absorción del calcio de los alimentos de origen vegetal (legumbres, frutos secos, verduras y hortalizas) haciendo que su biodisponibilidad sea menor en algunos casos (69,70).

Se aconseja evitar la ingesta de productos lácteos junto con cereales integrales, legumbres, frutos secos o semillas oleaginosas, ya que estos alimentos son ricos en fitatos, los cuales disminuyen la biodisponibilidad del calcio presente en los lácteos. El contenido en fitatos disminuye con el proceso de remojo, de ahí la utilidad del remojo de las legumbres para favorecer la absorción del calcio. También, es necesario destacar, el elevado contenido de oxalatos existente en el cacao ya que, en muchas ocasiones, la leche que se consume es chocolatada y aporta menor cantidad de calcio que si se tomara de forma natural (71).

Tabla 6. Alimentos ricos en calcio (71).

ALIMENTO	TAMAÑO DE LA PORCIÓN	CALCIO (mg)
Leche	200 ml	240
Yogur natural	150 g	207
Queso duro (parmesano, cheddar, etc.)	30 g	240
Col, col verde	50 g (cruda)	32
Semillas de sésamo	15 g	22
Arroz con leche	200 g	210
Pescado (bacalao, trucha, arenque, anchoas)	120 g	20
Pasta (cocida)	180 g	26
Higos secos	60 g	96
Tofu	120 g	126

Alimentos vegetales ricos en calcio (71):

1. Brasicáceas: brócoli, coliflor, coles de Bruselas, coles, berzas, col china, tienen mejor biodisponibilidad que la leche.

La limitación frente a los lácteos, en ocasiones, es por la tolerancia digestiva y que resultan más difíciles de tomar a cualquier hora del día y/o varias veces al día.

2. Tofu: el contenido de calcio varía en función del coagulante (nigari) usado en su fabricación, cloruro de magnesio o sulfato de calcio.
3. Legumbres en general, presentan una biodisponibilidad del 21 al 27% pero siguen siendo buenas fuente de calcio.
4. Bebidas vegetales enriquecidas con calcio: 1 vaso contiene unos 300 mg de calcio. Su biodisponibilidad es similar a la leche de vaca cuando se usa carbonato cálcico y no fosfato tricálcico como fuente para enriquecer la bebida vegetal. Es importante agitar bien el envase porque el calcio se deposita en la base.
5. Frutas desecadas: higos, albaricoque, pasas, así como pequeñas cantidades de algas (hiziki, wakame, kombu o dulse) ayudarán a completar la ingesta diaria de calcio.
6. Frutos secos y semillas: 2 cucharadas de tahine (manteca/crema de sésamo) contiene 154 mg de calcio, pero con tasas de absorción relativamente bajas; el remojo de los frutos secos y semillas mejora su absorción.

Es importante interrogar el hábito alimentario para evaluar el consumo de calcio. La ingesta de calcio promedio en los adultos es alrededor del 50% de la recomendada. Los pacientes con un consumo de calcio dietario insuficiente deberían modificar su dieta o recibir suplementos de calcio. Para alcanzar la óptima absorción, la cantidad de calcio administrado no debería exceder 500-600 mg/ dosis. En aquellos pacientes que requieran suplementar dosis mayores de 600 mg, esta debería ser dividida. Tanto el carbonato como el citrato de calcio ofrecen un alto contenido de calcio elemental por tableta (40 y 21% respectivamente).

Con respecto a la suplementación del Calcio, se prefieren los provistos por los alimentos antes que los suplementos dietarios, y las causas principales son:

- a. Los alimentos ricos en calcio, como los lácteos (leche, yogur, queso) y los frutos secos, contienen nutrientes adicionales valiosos para la salud ósea y muscular, especialmente proteínas de alta calidad.
- b. La suplementación de calcio en altas dosis puede no ser beneficiosa para la salud cardiovascular, mientras que los alimentos ricos en calcio no están asociados con un aumento del riesgo cardiovascular (72).
- c. Los suplementos de calcio pueden reducir la absorción intestinal de fosfato, lo cual puede ser perjudicial ya que se necesita una relación equilibrada de calcio-fosfato para la mineralización ósea. Cada aumento en la ingesta de suplementos de calcio de 500 mg/día disminuye la absorción de fósforo en 166 mg. Por el contrario, los productos lácteos proporcionan tanto calcio como fosfato.

Los suplementos de calcio pueden causar dispepsia de diversos grados, flatulencia, diarrea o constipación y aumentar el riesgo de litiasis de la vía urinaria en pacientes susceptibles. En pacientes con antecedentes de nefrolitiasis, las causas de la formación renal de cálculos o de hipercalciuria deberían ser evaluadas previa a la decisión de la suplementación de calcio. En estos casos, conviene administrarlos junto con los alimentos, mantener un aporte abundante de líquidos y monitorear la calciuria. En el caso de antecedentes de litiasis renal, debe preferirse el citrato. Todo tratamiento farmacológico debe estar acompañado por una adecuada ingesta de calcio.

Los suplementos de calcio en edades adultas han mostrado un pequeño beneficio en la densidad mineral ósea, los suplementos de calcio en individuos con deficiencia de vitamina D no han demostrado reducir el riesgo de fracturas. Por lo tanto, la suplementación de vitamina D juega un papel clave en la salud ósea: la suplementación de calcio por sí sola es insuficiente para prevenir fracturas (73).

El enfoque en la prevención de fracturas ha cambiado hacia la suplementación de vitamina D en combinación con una dieta rica en calcio.

En 2011, el *Institute of Medicine of The National Academies* (IOM) de los EEUU modificó las recomendaciones que existían desde 1994, disminuyéndolas en algunos períodos de la vida, donde pueden aparecer afectaciones cardiovasculares (74,75,6) (Tabla 7).

Tabla 7. Valores de calcio para los diferentes períodos de la vida determinados en 2011 por la *Oficina de Suplementos Dietéticos del NIH* (IOM) de los EEUU.

Edades	Valores Sugeridos	Límites Máximos
Bebés hasta los 6 meses de edad	200 mg	1000 mg
Bebés de 7 a 12 meses de edad	260 mg	1500 mg
Niños de 1 a 3 años de edad	700 mg	2500 mg
Niños de 4 a 8 años de edad	1,000 mg	2500 mg
Niños de 9 a 13 años de edad	1,300 mg	3000 mg
Adolescentes de 14 a 18 años de edad	1,300 mg	3000 mg

Adultos de 19 a 50 años de edad	1,000 mg	2500 mg
Hombres adultos de 51 a 70 años de edad	1,000 mg	2000 mg
Mujeres adultas de 51 a 70 años de edad	1,200 mg	2000 mg
Adultos de 71 o más años de edad	1,200 mg	2000 mg
Adolescentes embarazadas o en período de lactancia	1,300 mg	3000 mg

Cuando hablamos de las recomendaciones sobre el total de calcio diario de la ingesta, no se toma en cuenta la suplementación adicional de vitamina D. Como se sabe, las personas que tienen más vitamina D pueden absorber más calcio. Por lo tanto, en combinación con la vitamina D, una ingesta total de calcio más baja de alrededor de 800 mg por día es probablemente suficiente. Esta es la cantidad de calcio que se puede lograr a través de una dieta saludable que contiene una dosis diaria de alimentos ricos en calcio. Los pacientes con un consumo de calcio dietario insuficiente deberían modificar su dieta o recibir suplementos de calcio.

Recomendación

Se aconseja una ingesta diaria de 700 mg-1200 mg de calcio elemental. Si no se alcanza con dieta, es necesario usar suplementos (76)

Vitamina D (VD)

Introducción

El rol de la VD en la regulación de la homeostasis del metabolismo fosfocalcico y su repercusión sobre la salud músculo esquelética ha sido bien establecido. Su principal función es promover la absorción intestinal de calcio para sostener la homeostasis ósea, siendo esencial una adecuada ingesta de calcio.

La VD es esencial en el desarrollo y mantenimiento óseo a lo largo de la vida y podemos nombrar varias funciones clave:

- Favorece la absorción intestinal de calcio y fósforo
- Inhibe la secreción de PTH, lo que resulta en una reducción de la pérdida ósea
- Asegura la correcta renovación y mineralización del hueso
- Aumenta la reabsorción tubular de calcio y fósforo, disminuyendo la eliminación renal.
- Tiene un efecto estimulante directo sobre el tejido muscular y, por lo tanto, reduce el riesgo de caídas

Actualmente la evidencia epidemiológica demuestra un mayor riesgo de diversas enfermedades vinculadas con la hipovitaminosis D como afecciones cardiovasculares, metabólicas, oncológicas, respiratorias, autoinmunes e infecciosas.

Así como se establecieron múltiples consensos sobre el uso de la VD para las acciones óseas, existe aún controversia sobre las acciones extraóseas.

Una vitamina es definida como “un nutriente que es requerido por el organismo y no se puede sintetizar endógenamente”, estrictamente hablando la VD no es una vitamina sino una hormona liposoluble. Tiene receptores hormonales específicos distribuidos por todo el organismo y actúa tanto mediante mecanismo intranuclear como de membrana, además tiene una proteína ligadora específica que pertenece a la familia de la albúmina.

La VD ya sea sintetizada en la piel o ingerida en alimentos naturales y/o enriquecidos o suplementos medicinales, se convierte en 25OHD en el hígado y luego en un segundo paso de hidroxilación (1-alfa) conduce a la formación del metabolito activo, 1,25-dihidroxivitamina D en muchos tejidos.

De esto se desprenden dos temas relevantes: la concentración plasmática de la 25OHD refleja con mayor precisión el estado nutricional de VD, es por ello que cuando debemos evaluar los niveles de VD se solicita el estudio de 25OHD. Las mutaciones genéticas con pérdida de función en las hidroxilasas de VD (aunque son muy poco frecuentes) y diversos agentes farmacológicos pueden afectar la actividad de la VD.

Factores de riesgo

La exposición solar adecuada puede generar niveles adecuados de VD, sin embargo existen una multiplicidad de factores de riesgo para hipovitaminosis D (HPD) entre ellos:

- Menor exposición al sol

El estilo de vida actual genera que la mayor cantidad de horas del día, especialmente en los horarios de mayor radiación ultravioleta, se desarrolle en el interior de las casas o en los lugares donde se trabaja. Las personas institucionalizadas u hospitalizadas por tiempo prolongado, son un importante grupo de riesgo.

La vestimenta y el uso de protectores solares, incluidos los productos de maquillaje también generan menor exposición solar

- Baja ingesta de VD

Son muy pocos los alimentos que contienen cantidades útiles de VD como el aceite de hígado de bacalao o el salmón nativo, el resto tiene cantidades insuficientes para lograr buenas concentraciones de VD (71) (Tabla 8).

Tabla 8. Fuentes naturales de vitamina D.

FUENTE NUTRICIONAL	VITAMINA D (UI/100 g)*
Salmón silvestre	600-1.000
Salmón de criadero	100-250
Sardinas, enlatadas	300-600
Caballa, enlatada	250
Atún, enlatado	236
Aceite de hígado de bacalao	400-1.000 / cuchara sopera
Hongos shiitake, frescos	100
Hongos shiitake, secos	1.600
Yema de huevo	20 UI / yema

*cada 100 gramos salvo indicación en contrario • UI: Unidad Internacional

- Factores ambientales

La latitud en la que habitamos y los cambios estacionales condicionan las concentraciones de VD

- Factores Fisiológicos

El color de la piel, el embarazo y lactancia, el climaterio, adultos mayores (>65 años) y adultos mayores con antecedentes de caídas o fracturas no traumática

- Uso de medicamentos

Fármacos antiepilepticos, rifampicina, antirretrovirales, ketoconazol, glucocorticoides, colestiramina, anticoagulantes

- Enfermedades asociadas a alteraciones de los niveles de VD
- Músculo-esqueléticas: OP, osteomalacia, sarcopenia, antecedentes de fracturas
- Síndromes de malabsorción: enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, cirugía bariátrica, enteritis post radiación
- Enfermedades reumáticas: artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, fibromialgia
- Enfermedades neoplásicas
- Enfermedades formadoras de granulomas: sarcoidosis, tuberculosis, histoplasmosis, berilirosis, coccidiomicosis
- Enfermedades endócrinas y metabólicas: obesidad, diabetes, hipertiroidismo, hipotiroidismo, hiper/hipocalcemia, hipercalciuria, hiper/hipofosfatemia

- Insuficiencia hepática, renal o pancreática
- Enfermedades dermatológicas: dermatitis atópica, psoriasis
- Enfermedades del SNC y psiquiátricas: esclerosis múltiple, Parkinson, Alzheimer, déficit cognitivo, depresión, trastornos de la conducta alimentaria
- Personas trasplantadas o en proceso de trasplante

¿Cuándo medir VD?

La combinación y sumatoria de los factores de riesgo, han provocado que una gran parte de la población presente HVD.

De acuerdo a algunas publicaciones el 88 % de la población presenta niveles plasmáticos < 30 ng/ml, el 37 % de la población <20 ng/ml y el 7 % de la población <10 ng/ml (77)

Otros autores publican que el 50,8% de mujeres mayores de 50 años en Latinoamérica tienen deficiencia de VD, cifra que asciende al 59,3% cuando se considera a nivel global (78).

Es evidente que una parte muy importante de la población tiene HVD y un aspecto de suma controversia es a quién solicitar los dosajes de 25OHD y con qué frecuencia.

Recientemente fueron publicados varios consensos y guías internacionales

La guía de la *Endocrine Society* sugiere no medir de rutina niveles de 25OHD ni en las personas menores de 50 años como en las personas de 50 a 74 años (40,79).

El reciente consenso Mexicano sugiere medir niveles basales de 25OHD en adultos antes de iniciar la suplementación farmacológica con VD para permitir un diagnóstico apropiado y establecer la dosis terapéutica adecuada (80).

Realizar mediciones antes y durante la suplementación proporciona un control más preciso y permite una monitorización rigurosa del tratamiento y los ajustes necesarios. En los casos en que no sea posible evaluar la concentración sérica de 25OHD en grupos de alto riesgo, la suplementación con vitamina D debe realizarse según las recomendaciones establecidas para la población general, respetando las dosis máximas para el grupo de edad correspondiente

Suplementación

La suplementación farmacológica con VD no debe indicarse en adultos sanos con valores de 25OHD dentro de los parámetros óptimos

Existe controversia si se debe suplementar a las personas teniendo como objetivo las acciones extraóseas de la VD, con qué dosificación, esquema y duración del tratamiento.

En el caso particular de este consenso de osteoporosis, existe acuerdo generalizado que todas las mujeres con reducción de la masa ósea u osteoporosis y bajos niveles de VD deben recibir suplementación con VD. Aquellas mujeres que presentan contraindicación para el uso de VD como hipercalcemia, enfermedad renal crónica avanzada, enfermedad hepática y, sarcoidosis, son del manejo del especialista.

Niveles adecuados de VD

Los niveles adecuados de VD para el tratamiento de la osteoporosis son un motivo de controversia y mucho más cuando se plantean los niveles para las acciones extraóseas.

Desde hace muchos años el IOM y la *Endocrine Society* dispusieron diferentes niveles de deficiencia e insuficiencia pero coincidían en los niveles óptimos de VD. Establecieron el valor de corte en >30 ng/ml (Figura 5).



Figura 5. Niveles de Vitamina D

Además, el nivel de suficiencia se define en el rango de 30 ng/ml a 100 ng/ml. Algunos investigadores sugieren que existe evidencia que niveles inferiores a 20 ng/ml se asocian con el deterioro de la salud ósea, es por ello que este grupo de mujeres debería recibir suplementos de VD.

La VD es una molécula que tiene una ventana terapéutica muy amplia; el riesgo de toxicidad es muy bajo y excepcional con niveles inferiores a 100 ng/ml.

La hipervitaminosis D se manifiesta con náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga y debilidad muscular, cefalea, confusión y desorientación y micción frecuente entre otros, esto debido a la hipercalcemia e hiperfosfatemia acompañada de hipercalciuria que producen los niveles plasmáticos excesivos de VD.

¿Cómo suplementar?

En nuestro país disponemos de una amplia gama de fármacos de VD, con presentaciones en gotas, comprimidos, soluciones bebibles; estos suplementos pueden administrarse en forma diaria, semanal, quincenal, mensual o en forma intermitente bimensual o trimestral.

La guía de la Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología (FASEN) confeccionada en el 2015 que fue pionera en esta temática, estableció dos fases en el tratamiento de suplementación con VD: Una etapa de corrección del déficit que generalmente dura 2 a 3 meses y una segunda etapa de mantenimiento (81). La Tabla 9 resume los conceptos de esta guía

Tabla 9. Guía FASEN

Fase de Corrección	Fase de Mantenimiento
2000-5000 UI/día	800-1200 UI/día
50.000 UI/sem	4.000 UI/día aceptada por expertos como aceptable
100.000 UI/ cada 15-30 días	100.000 UI/ cada 1 a 3 meses

La Guía de Práctica Clínica de la Federación Latinoamericana de Endocrinología (FLASEN) para el uso de VD en el mantenimiento de la salud ósea: recomendaciones para el contexto latinoamericano, publica una sugerencia de tratamiento muy similar (78) (Tabla 10).

Tabla 10. Guía FLASEN

	Dosis de Carga	Duración	Dosis de Mantenimiento	Tiempo para evaluar respuesta desde el comienzo de la suplementación
Colecalciferol	4000-5000 UI/día	2-3 meses	800-1000 UI/día	3-6 meses
Colecalciferol	25.000-50.000 UI/sem	2-3 meses	5000-10000 UI/sem	3-6 meses
Colecalciferol	50000-100.000 UI/mes	3 meses	800-1000 UI/día	3-6 meses
Colecalciferol	50000-100.000 UI única dosis		800-1000 UI/día	3-6 meses
Calcifediol	0.266 mg/cada 2 sem	3 meses	0.266 mg/mes	3-6 meses

De acuerdo con las publicaciones disponibles se recomienda como primera opción el uso del colecalciferol (VD3) para tratar y prevenir la HVD.

La suplementación con ergocalciferol (VD2) genera un menor incremento del nivel plasmático de 250HD en comparación con la VD3; de todas formas dado el origen vegetal de la VD2 y su

menor costo económico pueden utilizarse en mujeres veganas o vegetarianas o en aquellas que no tengan acceso a la VD3. En cuanto al calcitriol (1,25(OH)2D3) que es la forma activa de la VD se utiliza en pacientes con ERC que tienen dificultad para el segundo paso de hidroxilación renal.

En referencia al calcifediol, este fármaco tiene algunas ventajas como son: mayor biodisponibilidad y más rápida absorción con menor variabilidad en la respuesta terapéutica. Se reserva su uso en afecciones médicas específicas como la falta de respuesta a la VD3, o cuando se requiere un aumento inmediato de la concentración sérica de 25OHD, o cuando la capacidad de hidroxilación hepática está disminuida.

Recomendaciones

De acuerdo a los datos disponibles en la actualidad la evidencia es insuficiente para evaluar el balance riesgo/beneficio para realizar el dosaje de VD universalmente a todos los individuos; por lo que sugerimos solicitar la medición de 25OHD en mujeres posmenopáusicas con OP y también a todas las mujeres que presenten factores de riesgo.

Si es posible, medir VD antes de iniciar la suplementación y monitorizar el tratamiento por lo menos una vez por año

Todas las mujeres que presentan osteopenia u OP deben tener niveles apropiados de VD; si tienen niveles de 30 ng/ml o menos deberían recibir suplementos de VD excepto que presenten alguna contraindicación absoluta o relativa para su uso.

No superar los 100 ng/mL en los niveles plasmáticos de VD y, preferiblemente, mantenerlos > 30 ng/mL para la salud ósea y > 40ng / ml para las acciones extraóseas

Se debe seleccionar la dosis y la forma farmacéutica de la VD, ajustada a cada situación; asegurar la comprensión de la administración de VD tanto de la dosis como la frecuencia de la toma y pautar el seguimiento del tratamiento

Otras Vitaminas

Se considera que mantener una ingesta fisiológica de vitaminas es una estrategia nutricional para la prevención de la OP.

La ingesta excesiva de vitaminas también puede afectar negativamente la formación ósea, como se ha observado con la vitamina A. También se ha demostrado que las vitaminas E (tocoferoles y tocotrienoles), K2 (menaquinonas 4 y 7) y C promueven el desarrollo de osteoblastos a través de las vías de señalización de la proteína morfogenética ósea (BMP)/Smad y Wnt/β-catenina, así como la vía TGFβ/Smad (α-tocoferol). Ciertas vitaminas reducen significativamente la producción de activador del receptor del factor nuclear kappa-B ligando (RANKL) y la señalización RANKL/RANK, mientras aumentan el nivel de osteoprotegerina (OPG), reduciendo así la relación RANKL/OPG y ejerciendo efectos anti-osteoclastogénicos. El ácido ascórbico es un cofactor que participa en la hidroxilación de lisina y prolina y en la unión de las fibras de colágeno en el hueso; puede tanto promover como inhibir la señalización de RANKL, siendo esencial para la osteoclastogénesis. También

se ha observado que la vitamina K2 previene la calcificación vascular al activar la proteína Gla de la matriz a través de su carboxilación. (82,83)

Se admite hoy en día que la vitamina K tiene un papel importante en la salud ósea. Es necesaria para la gamma-carboxilación de la osteocalcina (la proteína no colágena más importante en el hueso), activándola. Aunque la vitamina K previene las calcificaciones vasculares y de los tejidos blandos, también promueve la integración del calcio en el hueso. Estudios epidemiológicos sugieren que una dieta con niveles altos de vitamina K se asocia con un menor riesgo de fracturas de cadera en hombres ancianos y mujeres. Sin embargo, ensayos clínicos controlados y aleatorizados, realizados con suplementos de vitamina K1 o K2 en la población blanca, no muestran un aumento en la DMO ni disminución del riesgo de fractura (84).

Actualmente no existe una evidencia suficiente para recomendar el uso rutinario de suplementos de vitamina K para la prevención de la OP y las fracturas en mujeres posmenopáusicas.

Proteínas

La proteína de la dieta proporciona los aminoácidos necesarios para sostener el desarrollo de la matriz ósea. También tiene un efecto favorable sobre el hueso, ya que aumenta los niveles en sangre del IGF-I, que desempeña una función importante en la formación ósea. La variación en la ingesta proteica durante la niñez y la adolescencia puede afectar el crecimiento del esqueleto y puede modificar el potencial genético para alcanzar el pico de masa ósea. En los adultos mayores, la baja ingesta proteica se asocia con una pérdida de DMO en cadera y columna. En pacientes con fractura de cadera, se ha demostrado que el suplemento proteico reduce la pérdida ósea post fractura, las complicaciones médicas y la rehabilitación hospitalaria.

Al igual que la VD, la ingesta de proteínas tiene un doble beneficio, tanto a nivel óseo como muscular. Uno de los mecanismos mediante los cuales una mayor ingesta de proteínas puede tener una influencia positiva en la salud ósea y muscular es a través de un aumento en los niveles sanguíneos de IGF-1. La ingesta diaria regular de leche resulta en un aumento medible de los niveles de IGF-1 en la sangre en los niños. Esto también puede lograrse con suplementos de proteínas, como se demostró en un estudio entre pacientes mayores con fracturas de cadera. El IGF-1, producido por el hígado, promueve la formación ósea y muscular y apoya la conversión de la VD a su forma activa

Hasta el momento, la evidencia disponible indica que tanto las proteínas de origen vegetal como las de origen animal favorecen la salud ósea y muscular, contribuyendo así a la prevención de la OP.

Aumentar la ingesta de proteínas tiene un efecto beneficioso sobre la densidad mineral ósea en hombres y mujeres mayores que toman suplementos de VD más calcio, lo que sugiere un beneficio aditivo de estos nutrientes.

Es preciso asegurar la ingesta diaria de al menos 0,8 g de proteínas/kg de peso corporal. En adultos mayores, los requerimientos pueden ser mayores llegando a 1-1,2 g/kg/día, siempre controlando la función renal.

Fuentes nutricionales

Las proteínas como acabamos de mencionar, pueden ser de origen animal o vegetal. La carne, el pescado, los huevos o los lácteos son buenas fuentes alimentarias de proteína ya que contienen cantidades suficientes de los nueve aminoácidos esenciales. Sin embargo, otros alimentos, como las legumbres y el arroz, son deficitarios en algunos aminoácidos esenciales. En el caso de seguir un régimen vegano, una adecuada combinación de alimentos vegetales a lo largo del día permitirá complementar las deficiencias que presentan algunos alimentos en estos aminoácidos.

Tabla 10. Contenido de aminoácidos en distintas fuentes de alimentos.

Aminoácidos(mg/g de proteínas crudas)	Huevo	Leche entera de vaca	Carne de res	Quinoa	Trigo grano entero
Histidina	22	27	34	31	25
Isoleucina	54	47	48	53	35
Leucina	86	95	81	63	71
Lisina	70	78	89	64	31
Metionina + Cistina	57	33	40	28	43
Fenilalanina + Tirosina	93	102	80	72	80
Treonina	47	44	46	44	31
Triptófano	17	14	12	9	12
Valina	66	64	5	48	47

Contenido en aminoácidos de los alimentos. Promedio ponderado Fuente: www.FAO.org

Recomendación

Efectuar una dieta balanceada con adecuada ingesta de proteínas, calcio y VD y evitar el exceso de sal y alcohol

Tratamiento farmacológico

Cuando se inicia un tratamiento, es apropiado estratificar a los pacientes, de acuerdo al nivel de riesgo de fractura, ya que esto tendrá influencia en la selección del mismo.

Los medicamentos empleados en el tratamiento de la OP pueden clasificarse en:

- **Antirresortivos o anticatabólicos:** aumentan la resistencia ósea y reducen las fracturas, principalmente por la disminución del número de unidades multicelulares básicas (UMB), disminuyendo a mediano plazo la formación. Este desacoplamiento temporal explica la ganancia ósea de un 2 a 10% durante el primer año de tratamiento con los medicamentos antirresortivos. Reducen la resorción y preservan la microarquitectura ósea al prevenir un mayor daño estructural en el hueso trabecular y

el aumento de la porosidad en el hueso cortical inducida por la elevada remodelación ósea. Algunas drogas anticatabólicas también pueden aumentar la fase de formación del ciclo de remodelación.

- **Osteoformadores o anabólicos:** aumentan la fortaleza y reducen las fracturas mediante un incremento sustancial de la masa ósea, resultado de un aumento general del número de UMB ; algunos aumentan el periostio por aposición y reparan la microestructura trabecular.

Terapia hormonal de la menopausia (THM)

La THM es considerada el tratamiento de elección para aliviar los síntomas asociados a la menopausia. Además de su efecto sobre los síntomas, la THM, en cualquiera de sus formas (estrógenos solos o combinados con gestágenos o con bazedoxifeno, y la tibolona) presenta un efecto antirresortivo, lo que hace que algunos de estos preparados también puedan utilizarse como una medida preventiva para la OP.

Tras la menopausia, se observa una disminución del hueso trabecular, seguida de una pérdida del hueso cortical a partir de los 70 años. La deficiencia de estrógenos provoca un aumento del recambio óseo, caracterizado por una resorción ósea acelerada mediada por los osteoclastos, junto con una formación ósea insuficiente. Este proceso conduce a una disminución de la masa ósea. Durante los primeros 5 a 7 años posteriores a la menopausia, la tasa de pérdida ósea varía entre el 1 % y el 5 % anual, lo que se debe principalmente a la caída de los niveles de estrógeno (85). Es bien sabido que la resorción ósea es especialmente rápida en los primeros 3 a 4 años de la menopausia, por lo que se recomienda considerar el inicio de la terapia hormonal en este período, aprovechando la denominada "ventana de oportunidad". Al detener y/o disminuir el aumento de la resorción ósea, se favorece el proceso de formación en la remodelación ósea, lo que resulta en un incremento significativo de la DMO.

Rol de la THM

El estrógeno es crucial para el desarrollo y el mantenimiento óseo, ya que el hueso es un tejido dependiente de estrógenos. Los estrógenos actúan sobre los osteoblastos a través de receptores específicos e influyen en los progenitores de osteoclastos, lo que provoca una reducción sustancial del crecimiento y de la actividad de los osteoclastos, esto es mediado por diversas vías, incluyendo el sistema del ligando del activador del receptor del factor nuclear kappa B (RANKL). Además, los estrógenos inhiben la apoptosis en osteoblastos y osteocitos, asegurando una síntesis ósea continua. La deficiencia de estrógenos durante la menopausia produce un aumento de la actividad de resorción osteoclástica, mientras que la actividad osteoblástica permanece relativamente constante, lo que en última instancia conduce a una pérdida neta de masa ósea (86).

Eficacia

Durante muchos años, los estrógenos se consideraron la terapia de elección para la prevención y tratamiento de la OP. El estudio PEPI (*Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions*) fue uno de los primeros ensayos clínicos aleatorizados que demostró que la THM preserva la DMO en mujeres posmenopáusicas evaluada mediante DXA. Se evidenció un aumento en la DMO a nivel de cadera y columna lumbar tras dos años de tratamiento, acompañado por una disminución en los BMTs, lo que sugiere que la THM reduce la tasa de remodelado óseo (87,88).

Posteriormente, el estudio WHI (*Women's Health Initiative*), ensayo clínico aleatorizado, controlado y multicéntrico que incluyó más de 16.000 mujeres posmenopáusicas entre 50 y 79 años, demostró que la THM (estrógenos equinos conjugados (EEC) combinados con acetato de medroxiprogesterona) disminuye de manera significativa el riesgo de fractura de cadera (34%), vertebral clínica (34%) y no vertebral (23%) en mujeres postmenopáusicas luego de 5 años de tratamiento(89). Un segundo análisis, con mayor seguimiento, confirmó nuevamente, una reducción estadísticamente significativa del riesgo de fracturas en el grupo tratado con THM. La reducción del riesgo fue consistente en todos los subgrupos evaluados, independientemente de variables como edad, índice de masa corporal, tabaquismo, antecedente de fractura, consumo de calcio, uso previo de THM o valores iniciales de DMO. Además, se documentó el incremento de la DMO en el grupo tratado respecto del placebo (90).

Estos resultados confirmaron que la THM incrementa la DMO y reduce el riesgo de fracturas en mujeres posmenopáusicas sanas. Desafortunadamente, la aceptación de la THM como tratamiento de primera línea se vió limitada por un análisis inicial que sugería que los riesgos asociados, principalmente cáncer de mama y enfermedad cardiovascular, superaban los beneficios en la prevención de fracturas. Análisis posteriores del estudio WHI indicaron que el riesgo cardiovascular puede minimizarse si la THM se inicia dentro de los 10 años posteriores a la menopausia o antes de los 60 años. A este intervalo, se lo denomina "ventana de oportunidad", ya que representa el período en el que los beneficios del tratamiento estrogénico superan los riesgos potenciales (91).

Dosis y vías de administración

La utilización de 1 mg de estradiol vía oral/día, 0,45 mg de EEC vía oral/día, 25 µg de estradiol administrado en parche transdérmico semanal han mostrado ser efectivas para la protección ósea, y existe evidencia que respalda el uso de dosis aún más bajas. La administración de dosis ultra baja (0,3 mg de ECE oral, 0,5 mg de 17 β -estradiol oral y 14 µg de estradiol transdérmico) en mujeres posmenopáusicas tempranas (edad media: 51–52 años) como tardías (edad media: 67–74 años), incrementa de manera significativa la DMO en ambas poblaciones (92).

Tanto la administración oral como transdérmica de estrógenos demostró efectos positivos sobre la DMO. Se observó que el inicio temprano y el uso de dosis más altas tienen un mayor impacto, independientemente de la vía (93).

Indicación Clínica

Las guías de NAMS (*North American Menopause Society*), IMS (*International Menopause Society*), EMAS (*European Menopause and Andropause Society*) sostienen que la THM podría

ser la terapia de primera línea para preservar la salud ósea en mujeres posmenopáusicas tempranas. La THM es una terapia adecuada para prevenir la pérdida de masa ósea en las mujeres menores de 60 años o que se encuentran dentro de los 10 años posteriores al inicio de la menopausia. Presenta una relación riesgo/beneficio favorable en esta población para el tratamiento de los síntomas de la menopausia y la prevención y tratamiento de la osteoporosis (91,94,95). La AACE (*American Association of Clinical Endocrinology*) también recomienda la THM pero que se utilice en la dosis más baja y durante el menor tiempo necesario para controlar los síntomas de la menopausia. Considera que la THM sólo está aprobada en EEUU para prevención de OP y su uso en el tratamiento, estaría reservado a pacientes con contraindicación a otras drogas osteoactivas (6). La Guía NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) del Reino Unido recomienda la THM para la prevención de la OP y las FX (96), La Endocrine Society recomienda el uso de THM en quienes los bisfosfonatos o el denosumab no son apropiados, es decir, como una segunda opción terapéutica (97).

El uso de la THM en mujeres con masa ósea disminuida, luego de 10 años de la menopausia podría considerarse como tratamiento, siempre que se realice un asesoramiento detallado sobre los riesgos y beneficios en comparación con otras alternativas terapéuticas disponibles para la OP. En estos casos particulares, es fundamental realizar una evaluación inicial cuidadosa y establecer un seguimiento anual durante la prescripción de la THM (85) así como referir a la paciente al especialista. Sin embargo, en las mujeres con riesgo aumentado de fractura, pero que ya reciben THM, se podría considerar su continuación después de los 60 años, por sus posibles beneficios a largo plazo en comparación con otras terapias no hormonales.

Si bien algunas directrices recomiendan iniciar la terapia preventiva de fracturas en función de la probabilidad estimada de fractura mayor mediante la herramienta FRAX®, este enfoque resulta limitado en mujeres posmenopáusicas sanas menores de 65 años, ya que el FRAX® no contempla el estado menopáusico ni el uso de THM (98).

El análisis del estudio NORA (*National Osteoporosis Risk Assessment*) reveló que un T-score $\leq 1,8$ en la DXA periférica se asocia con un mayor riesgo de fractura a corto plazo en mujeres posmenopáusicas ≥ 50 años (99). En este estudio, las fracturas que se presentaron en las mujeres de 50 a 64 años representaron un tercio de todas las fracturas y una quinta parte de las fracturas de cadera. Aunque la DMO se midió en sitios periféricos, este umbral de *T-score* se considera útil para identificar riesgo elevado, especialmente en mujeres menores de 65 años.

De forma consistente, un ensayo clínico en mujeres posmenopáusicas con un *T-score* $\leq -1,84$ en el cuello femoral mostró una incidencia acumulada de fracturas por fragilidad del 6,9 % en 3 años, respaldando el valor predictivo de este umbral (100).

Según los datos disponibles, un *T-score* $\leq -1,8$ periférico o de CF ofrece un punto de corte pragmático y conservador, a partir del cual, el riesgo de fractura aumenta en mujeres posmenopáusicas menores de 65 años.(98) Se ha demostrado que la THM previene la pérdida ósea y las FX en todas las mujeres posmenopáusicas, independientemente de la DMO y otros factores de riesgo. Por lo tanto, en mujeres posmenopáusicas asintomáticas menores de 65 años con un T-score $\leq -1,8$ es probable que el uso de THM reduzca fracturas futuras y que el beneficio supere cualquier riesgo potencial.

Las mujeres posmenopáusicas más jóvenes con bajo riesgo de fractura podrían presentar una alta probabilidad de fractura a lo largo de su vida y la THM retrasaría o evitaría su transición a un grupo de mayor riesgo, como resultado del envejecimiento y la disminución de la DMO (101).

Al suspender la THM, la pérdida ósea se reanuda, pero la protección contra las fracturas puede persistir durante varios años. A los pocos meses, los BMTs vuelven a los valores previos al tratamiento, mientras que la DMO alcanza los niveles previos entre 1 y 2 años después de suspender la terapia. En el WHI (*Women's Health Initiative*), tras la interrupción de la THM, el riesgo de fractura del grupo tratado volvió a los niveles observados en las mujeres que recibieron placebo, sin que se observara un riesgo excesivo de fractura tras la interrupción de la THM (91).

Un estudio que incluyó mujeres que habían participado previamente en un ensayo controlado con placebo, evaluó la masa ósea a los 5, 11 o 15 años de suspender la THM. Se observó que las tasas de pérdida ósea tras suspender la THM volvieron a los valores postmenopáusicos normales y la DMO de las mujeres tratadas previamente con THM continuaba siendo mayor que la de las mujeres que recibieron placebo, durante muchos años tras la interrupción del tratamiento. Además, el riesgo de fracturas osteoporóticas fue menor en el grupo tratado previamente con THM que en el grupo que recibió placebo. El estudio concluye que iniciar THM durante los primeros años de la posmenopausia, incluso por un periodo limitado, puede ofrecer protección ósea duradera y reducir el riesgo de fracturas (102).

Por todo lo expuesto, contamos con sólida evidencia que respalda el uso de la THM como terapia de primera línea en mujeres posmenopáusicas tempranas, con baja masa ósea y el manejo de la OP sin fracturas, especialmente en situaciones donde una terapia ósea dirigida, como los bifosfonatos, podría no ser apropiada.

Contraindicaciones

Las contraindicaciones más importantes descritas son: antecedentes personales de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar, mutaciones heredadas predisponentes a trombosis (ej. factor V Leiden, protrombina G20210A), cáncer de mama, endometrio y tumores hormonodependientes, accidente cerebrovascular, infarto agudo de miocardio, enfermedad hepática activa, sangrado vaginal no evaluado, hipersensibilidad a los estrógenos o excipientes. Su uso no se recomienda en mujeres con antecedentes de enfermedades cardiovasculares, en la hipertensión arterial no controlada, en ciertos trastornos de la coagulación y en la litiasis biliar (85)

Tibolona

La tibolona es un esteroide sintético que pertenece al grupo de los reguladores selectivos de la actividad estrogénica tisular (STEAR), con propiedades estrogénicas, androgénicas y progestagénicas. Su efecto estrogénico le confiere la capacidad de reducir la actividad osteoclástica ósea, inhibiendo así la resorción ósea.

En el estudio LIFT (Long Intervention Fracture Trial), que incluyó a 4538 mujeres entre 60 y 85 años con diagnóstico de OP (T-score $\leq -2,5$ en cadera o columna, o T-score $\leq -2,0$ con FV), se comparó la tibolona (1,25 mg/día/vía oral) frente a placebo. Durante un seguimiento de 34

meses, se observó que el tratamiento con tibolona se asoció a una reducción significativa del riesgo de fracturas vertebrales de 45% y no vertebrales de 26%. Sin embargo, el estudio fue interrumpido de manera anticipada debido a un aumento del riesgo de accidentes cerebrovasculares en el grupo tratado con tibolona (103).

Por otro lado, un metaanálisis que comparó tibolona con placebo evidenció una disminución del riesgo de FV y no vertebrales, sin encontrar diferencias significativas en cuanto a las fracturas de cadera (104).

La tibolona presenta las mismas indicaciones y contraindicaciones a nivel óseo que la THM.

Moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERMs)

Los SERMs carecen de la estructura esteroide del estrógeno, pero pueden actuar como agonistas o antagonistas del receptor de estrógeno en diferentes tejidos. Inicialmente, los SERMs se desarrollaron para prevenir y tratar el cáncer de mama, pero posteriormente se descubrió que conservan la masa ósea (85).

Los SERMs que han sido aprobados por las autoridades regulatorias para la prevención y/o el tratamiento de la OP son el raloxifeno y el bazedoxifeno sólo o en combinación con EEC. Ambas drogas, no están disponibles en la Argentina

El efecto del raloxifeno sobre el riesgo de fractura se evaluó en el estudio MORE (*Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation*) (105). La dosis de 60mg/vía oral/día demostró que reduce el riesgo de FV, ≈ 30% en mujeres con FV previa y ≈ 55% en aquellas sin FV previa luego de 3 años de tratamiento. Su eficacia en la reducción de fractura de cadera y no vertebrales no ha sido documentada. Reduce el riesgo de cáncer de mama invasor en mujeres posmenopáusicas con OP y no reduce el riesgo de enfermedad coronaria. Aumenta el riesgo de trombosis venosa profunda de manera similar a lo observado con el uso de THM. Puede aumentar los sofocos y producir calambres. La consideración de los riesgos/beneficios extraesqueléticos es importante cuando se indica esta droga (106-109).

En el seguimiento a 4 años, el perfil de seguridad se mantuvo estable (110)

Al suspender el uso de raloxifeno, los beneficios óseos parecen perderse con relativa rapidez durante los siguientes 1 o 2 años.

En pacientes con baja DMO en columna vertebral, pero no en cadera, puede ser una opción inicial aceptable, y puede ser particularmente atractiva en pacientes con alto riesgo de cáncer de mama. También se sugiere su uso en pacientes con alto riesgo de fractura, en el período de descanso de los bisfosfonatos

El bazedoxifeno, 20 mg/día vía oral, demostró que reduce el riesgo de nuevas FV, con efectos favorables sobre la DMO y los BTMs(111). El estudio de fase III se prolongó hasta 7 años (112), durante este período, se mantuvo la eficacia y la seguridad del bazedoxifeno. En un estudio post hoc en un subgrupo de mujeres con mayor riesgo de fractura, el bazedoxifeno redujo el riesgo de fracturas no vertebrales. A diferencia del raloxifeno, la eficacia del bazedoxifeno depende del nivel de riesgo de fractura evaluado mediante FRAX® (113).

El metaanálisis que comparó bazedoxifeno con placebo mostró una reducción significativa del 39% en el riesgo de FV, pero no demostró un efecto significativo en la reducción del riesgo de fracturas de cadera o no vertebrales (104).

La combinación EEC 0,45mg/ bazedoxifeno 20mg, vía oral/día incrementó la DMO de columna 3,6 % luego de 24 meses de seguimiento, en mujeres que se encontraban entre 1 y 5 años después de la menopausia y 3,1 % en mujeres que habían pasado más de 5 años desde la menopausia (114). No se ha demostrado hasta el momento que esta combinación reduce el riesgo de fractura (97).

Las pacientes posmenopáusicas con OP y alto riesgo de fractura, en quienes los bifosfonatos o el denosumab están contraindicados o estén en periodo de descanso, con bajo riesgo de presentar trombosis venosa profunda, pueden ser candidatas a recibir SERMs. Un grupo particularmente beneficiado serían aquellas con alto riesgo de cáncer de mama.

Recomendaciones

- Terapia hormonal menopáusica y tibolona

La THM, incluyendo la tibolona, puede ser indicada en mujeres posmenopáusicas con riesgo de fractura u OP menores de 60 años o dentro de los 10 años de la menopausia. En ausencia de contraindicaciones y particularmente ante la presencia de síntomas vasomotores, se podría considerar a la THM como la droga osteoactiva de primera elección.

La THM reduce el riesgo de fracturas en mujeres posmenopáusicas sanas

La prevención de la pérdida de masa ósea con la THM es dosis dependiente, siendo menor la respuesta densitométrica cuando se utilizan las menores dosis, particularmente en mujeres menores de 40 años.

La THM en baja dosis ni la ultrabaja dosis han demostrado que reducen el riesgo de fractura.

La iniciación de THM después de los 60 años con la indicación de prevención de fractura es considerada una segunda línea terapéutica y requiere el cálculo individual de la relación riesgo/ beneficio, en comparación con las otras drogas aprobadas

Cuando los otros tratamientos están contraindicados o presentan eventos adversos, el uso extendido de la THM es una opción en mujeres con alto riesgo de fractura osteoporótica

La decisión de suprimir la THM debería ser tomada en base a la relación riesgo/beneficio extraesquelético

Cuando el THM es discontinuada, la pérdida ósea puede ser rápida y el uso de otro agente terapéutico debería ser considerado para mantener la DMO

- SERMs

En mujeres posmenopáusicas con OP y alto riesgo de fractura, con bajo riesgo de trombosis, se recomienda raloxifeno o bazedoxifeno para reducir el riesgo de FV y para quienes los bifosfonatos o el denosumab no son apropiados, o con alto riesgo de cáncer de mama.

Bisfosfonatos (BP)

Los BP, por su eficacia, especificidad ósea y escasos efectos colaterales, se han convertido en el tratamiento antirresortivo no hormonal de primera línea para los diferentes tipos de OP.

Se utilizan para el tratamiento de distintas enfermedades osteometabólicas como la enfermedad de Paget, osteogénesis imperfecta, displasia fibrosa, hipercalcemia maligna, metástasis óseas y OP primaria y secundaria.

Los distintos BP son frecuentemente prescritos como equivalentes e incluso suelen ser reemplazados indistintamente en las decisiones terapéuticas, aunque no lo son estrictamente en cuanto a efectividad y seguridad (115).

Su estructura química permite la unión del BP a la superficie ósea mineralizada, seguida de su captación por los osteoclastos durante la resorción. Dentro de estas células, los BP nitrogenados inhiben enzimas claves en la vía del mevalonato (farnesilpirofosfato sintetasa). Los metabolitos intermedios en esta vía son necesarios para la prenilación de proteínas intracelulares que controlan el paso de proteínas regulatorias de la membrana celular. La falta de prenilación lleva a la apoptosis del osteoclasto. Este proceso también ocurre en los precursores osteoclásticos, bloqueando su desarrollo. El orden de potencia de los distintos BP para inhibir la farnesilpirofosfato sintetasa es zoledronato > risedronato > ibandronato > alendronato (116).

Los BP se depositan en la superficie ósea y pueden permanecer por varios años, incorporándose a la matriz. Esta acción prolongada permite su administración intermitente.

Los cuatro BP nitrogenados más utilizados en la práctica clínica difieren en la fuerza de unión al hueso. El orden de afinidad de unión es zoledronato > alendronato > ibandronato > risedronato. Los BP con mayor afinidad se unirán con mayor avidez a la superficie ósea pero la difusión ósea será más lenta y tendrán menos acceso a la red de osteocitos. Los BP de menor afinidad se distribuirán más ampliamente en el hueso y también tendrán un menor tiempo de residencia una vez finalizado el tratamiento. Clínicamente esto podría explicar la diferente velocidad de comienzo del efecto antifractura (117).

Indicaciones clínicas

Las guías actuales recomiendan tratar con terapia farmacológica a las mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fractura, con diagnóstico de OP densitométrica (T-score ≤ -2.5) o con FX previas. Además, si la probabilidad de fractura a 10 años (por FRAX® u otras herramientas) es elevada, se justifica iniciar bisfosfonatos como primera línea (118,119,19,120). En mujeres posmenopáusicas jóvenes con menopausia quirúrgica –o supresión ovárica por cáncer de mama– se aplican los mismos criterios (121).

Eficacia

La evidencia de estudios clínicos y metaanálisis muestra que los BP reducen significativamente el riesgo de fracturas osteoporóticas (122).

Todos los BP aprobados para OP comparten eficacia antifractura vertebral. Las pruebas de alta calidad indican que alendronato, risedronato y zoledronato reducen tanto FV como no vertebrales (incluyendo cadera) de forma significativa (123).

En términos de efectividad global, no hay diferencias sustanciales en la reducción relativa de fracturas entre alendronato, risedronato y zoledronato cuando se usan adecuadamente (algunos análisis sugieren que zoledronato podría lograr mayor reducción de riesgo en ciertos contextos, pero todos son altamente efectivos) (124).

El ibandronato (vía oral mensual o IV trimestral) reduce el riesgo de FV, pero no ha demostrado reducción significativa de fracturas de cadera o no vertebrales, por lo que no se recomienda como primera elección cuando el riesgo de fractura de cadera es alto.

La Tabla 11 muestra una síntesis de los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados y controlados, sobre la DMO en CL, CF y BTMs y el porcentaje de reducción de FV, no vertebrales y de cadera. En el caso del risedronato se toman los valores de los dos estudios VERT (*Vertebral Efficacy with*

Risedronate Therapy, VERT-North America (VERT-NA) y VERT-Multinational (VERT-MN) (11).

Tabla 11. Resumen de los ensayos clínicos aleatorizados y controlados sobre los distintos parámetros estudiados.

Droga	Zoledronato	Alendronato	Risedronato	Ibandronato
DMO CL	↑	↑	↑	↑
DMO CF	↑	↑	↑	↑
BTMs	↓	↓	↓	↓
FV (%)	77↓	47↓	41-49↓	50↓
Fractura Femoral (%)	41↓	50↓	40↓	↔
Fractura no Vertebral (%)	25↓	48↓	39-33↓	↔

Un reciente metaanálisis que incluyó 69 estudios controlados aleatorizados y más de 80.000 pacientes demostró que los BP reducen de manera significativa las fracturas clínicas en un 21 % *vs* placebo (OR 0,79; IC 95 % 0,70–0,89) en mujeres posmenopáusicas, lo que se traduce en 14 fracturas menos por cada 1.000 pacientes tratadas (rango 7–21). Este efecto protector es consistente en todas las localizaciones críticas: disminuyen las FV y las fracturas de cadera. Además, mostró que la magnitud del beneficio aumenta con la edad media de la cohorte, desafiando la idea de que los adultos muy mayores obtienen menor efecto terapéutico. En la metarregresión, el impacto preventivo de los BP se mantuvo independiente de los indicadores clásicos de riesgo basal, lo que respalda su uso amplio en poblaciones de alto riesgo. En conjunto, estos hallazgos consolidan a los BP como pilar de primera línea para la reducción efectiva de fracturas, con especial relevancia en los grupos etarios más avanzados (125).

Un análisis de 2023 (*network meta-analysis*) confirmó que los BP (así como el denosumab) disminuyen la incidencia de FV (clínicas y radiográficas), de cadera y otras fracturas clínicas en mujeres posmenopáusicas con OP (certeza de la evidencia moderada-alta) (126).

Respecto al tiempo necesario para alcanzar el beneficio, se demostró la reducción de fractura no vertebral en ~12 meses y de cadera en ~20 meses. Se necesitarían 9,9 meses (intervalo de

confianza del 95 %: 5.04 a 14,72 meses) de tratamiento con BP para prevenir 1 fractura no vertebral por cada 100 mujeres tratadas y 16-24 meses (intervalo de confianza del 95 %: 8.8 a 23.76 meses) de tratamiento para prevenir 1 fractura de cadera por cada 200 mujeres tratadas (127).

En relación a la recomendación de continuar o iniciar el tratamiento para la OP con BP en pacientes de edad avanzada, se observó que el grupo de ≥80 años no solo se beneficia, sino que podría obtener una protección aún mayor contra las fracturas clínicas en comparación con pacientes más jóvenes.

Duración del tratamiento y “vacaciones” del fármaco

Dado que los BP se acumulan en el hueso y continúan brindando efecto antifractura tras suspenderlos, muchas guías sugieren un tratamiento limitado a 3–5 años, seguido de una reevaluación. Los estudios de extensión (*FLEX Study* y *HORIZON Extension Study*) indican que después de 5 años de alendronato o 3 años de zoledronato puede considerarse una pausa terapéutica en pacientes de riesgo bajo a moderado, ya que la protección persiste un tiempo (123).

Las guías de *Endocrine Society* recomiendan reevaluar el riesgo tras 3–5 años: si el riesgo de fractura sigue alto, continuar con la terapia; si es bajo a moderado, indicar un “*drug holiday*” (suspensión temporal) de hasta ~2–5 años. La evidencia que sustenta las vacaciones proviene de estudios con alendronato/zoledronato, mostrando que la mayoría no pierde protección ósea inmediata al suspender (128).

Secuencia terapéutica y escalonamiento

Pacientes con riesgo muy alto (fractura múltiple, T-score < -3,0 o FRAX® muy elevado) pueden iniciar con anabólicos; tras 12-24 meses se debe pasar a un BP para “sellár” la ganancia ósea.

Tras denosumab, si se suspende, se debe comenzar con BP para evitar el efecto rebote. Duración recomendada: tratar por 3 a 5 años y luego reevaluar. En pacientes de riesgo bajo a moderado, considerar una “vacación” de BP de ~2–3 años. En pacientes de alto riesgo, no suspender y continuar o cambiar a otra terapia para limitar eventos adversos acumulativos (123).

Efectos adversos

Los BP son seguros en general, con efectos adversos comunes leves (p. ej., síntomas gastrointestinales con vía oral). Sin embargo, con uso prolongado (>3–5 años) se han asociado dos eventos raros pero serios: la fractura femoral atípica (FFA) subtrocantérea o diafisaria, y la osteonecrosis de mandíbula (ONM) (123).

Un metaanálisis de 2023 reportó que tratamientos con una duración de ≥36 meses pueden incrementar el riesgo de FFA y ONM, aunque el riesgo absoluto fue bajo (126). La ONM aparece sobre todo en pacientes oncológicos con dosis altas intravenosas; en OP es muy infrecuente.

Estas consideraciones han llevado a pautar las “vacaciones” terapéuticas mencionadas para mitigar riesgos acumulativos.

Los BP presentan un perfil de seguridad favorable. No obstante, se debe tener precaución con el uso prolongado debido al pequeño riesgo de FFA y ONM (123).

El riesgo absoluto de FFA es mínimo frente a las fracturas evitadas por los BP. Se recomienda una duración inicial de 3-5 años (alendronato/risedronato) o 3 años (zoledronato) antes de reevaluar. Una mayor duración en el uso de BP sigue asociada a un riesgo elevado de FFA, un factor de riesgo independiente para estas fracturas.

Suspensión de fármacos antirresortivos: La recomendación principal es suspender el tratamiento antirresortivo inmediatamente después de que se diagnostica una FFA para reducir el riesgo de progresión de una fractura incompleta y disminuir el riesgo de una segunda fractura en la otra pierna (129,130).

Dosis y vías de administración

En cuanto a vías de administración, los BP orales (70 mg alendronato semanal; 35 mg risedronato semanal/150 mg mensual; 150 mg ibandronato mensual) requieren adherencia estricta y ciertas condiciones de toma, mientras que el zoledronato 5 mg intravenoso anual y el ibandronato 3 mg intravenoso trimestral evitan problemas de adherencia y son útiles en pacientes con intolerancia gastrointestinal o mala adherencia. Guías recientes sugieren elegir la formulación según el paciente: por ejemplo, prefiriendo vía oral en pacientes <75 años sin contraindicaciones gastrointestinales, y vía intravenosa en pacientes de mayor edad o con dificultades para cumplir la pauta oral (123,124).

Contraindicaciones y recomendaciones

Su uso está contraindicado en casos de hipersensibilidad al principio activo o a los excipientes; hipocalcemia; anormalidades esofágicas y otros factores que retrasan el vaciamiento esofágico, como las estenosis o la acalasia, y el esófago de Barrett en las formulaciones orales. También en pacientes que presentan imposibilidad de permanecer en posición sentada erguida o en bipedestación durante al menos 30 minutos.

En relación al filtrado glomerular: los siguientes umbrales de la tasa de filtrado glomerular estimado o del *clearance* de creatinina, por debajo de los cuales su uso está contraindicado o no se recomienda son los siguientes: alendronato y zoledronato: inferior a 35 ml/min; risedronato e ibandronato inferior a 30 ml/min (131).

Recomendaciones

Los BP, por su eficacia, especificidad ósea y escasos efectos colaterales, se han convertido en el tratamiento antirresortivo no hormonal de primera línea para los diferentes tipos de osteoporosis.

La evidencia de estudios clínicos y metaanálisis muestra que los BP reducen significativamente el riesgo de fracturas osteoporóticas.

Seleccionar vía oral (alendronato, risedronato, ibandronato) o infusión intravenosa (zoledronato, ibandronato) según preferencias, adherencia y función renal.

Reevaluar a los 3-5 años (antes si ocurre nueva fractura), continuar o dar “vacaciones terapéuticas” según riesgo residual.

Denosumab

El denosumab es el primer anticuerpo monoclonal totalmente humano. Se une al RANK-L previniendo la unión con RANK, que es un receptor encontrado en la superficie de los osteoclastos y precursores de los osteoclastos. El receptor señuelo natural es la OPG (osteoprotegerina) y tendría una acción OPG similar. Los osteoclastos producen la resorción ósea y los osteoblastos subsecuentemente forman hueso. Inhibiendo la interacción de RANK y RANK-L se inhibe la formación de los osteoclastos, su función y supervivencia, lo cual disminuye la resorción ósea.

Este esquema fisiológico permitió diseñar sustancias que no se fijen a la matriz ósea, sino que actúen directamente sobre las células óseas. Este primer medicamento biológico, no tiene afinidad por el hueso y no se acumula a nivel óseo. El RANK-L es expresado en los linfocitos y su depuración se produce por el sistema reticuloendotelial. Su efecto pareciera ser exclusivo sobre las células óseas. No se elimina por el riñón, por lo que no produce afectación renal ni se requiere ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia renal.

Dosis y vía de administración

La dosis es de 60 mg, aplicados en forma subcutánea en 1 ml, cada 6 meses.

Eficacia

En el estudio FREEDOM (*Fracture REduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every 6 Months*) se demostró la eficacia dada por el incremento continuo de la DMO, la disminución de los BTMs y la reducción del riesgo de FV en un 68%, fractura de cadera en un 40% y fracturas no vertebrales en un 20%. El incremento de la DMO es mayoritariamente a expensas del hueso cortical (cadera) y la suspensión lleva al cese de su acción. (132)

Los estudios de 10 años de tratamiento con denosumab, demostraron una persistente protección antifractura y un buen perfil de seguridad. La ganancia continua en la DMO, diferencia al denosumab de los BP, ya que generalmente se observa una meseta en la DMO de cadera, luego de 3- 4 años de tratamiento.

A pesar de la edad de la población estudiada, la tasa de fractura no vertebral a los 4-10 años de tratamiento con denosumab fue menor que la observada, con 3 años de tratamiento.

El cambio de BP a denosumab resulta en una ganancia adicional en la DMO (133,134).

Eventos adversos y contraindicaciones

No produce lesiones en el tracto digestivo. No se ha descrito que produzca fibrilación auricular ni síndrome gripal símil. No se registró la presencia de anticuerpos neutralizantes en los estudios clínicos. No hubo diferencias en las reacciones observadas en la zona de la inyección en comparación con la inyección de placebo. Se le adjudica un muy bajo potencial de interacciones farmacológicas.

Está contraindicado en pacientes con hipocalcemia. En el estudio FREEDOM hubo un desbalance en algunos eventos adversos de baja frecuencia como *rash*, celulitis o eventos adversos serios relacionados con infección que no parecerían tener una relación causal con el denosumab y que no se observaron en los tratamientos prolongados ni con dosis mayores (135). Al igual que los bisfosfonatos, ha sido asociado con raros casos de FFA y ONM.

Duración de tratamiento

Cuando el tratamiento con denosumab es suspendido la DMO disminuye rápidamente y los BTMs aumentan a valores superiores a los valores basales pre-tratamiento. Se han reportado casos de múltiples FV post suspensión de tratamiento. Las "vacaciones" con denosumab no están recomendadas por este potencial aumento del riesgo de fractura. Si el tratamiento es discontinuado, se debería continuar con otra terapia antirresortiva alternativa como el ácido zoledrónico o el alendronato (136,137).

Recomendación

El denosumab es una potente droga antirresortiva, indicada para el tratamiento de la OP, con estudios clínicos de hasta 10 años de seguimiento, en donde se demostró la seguridad y eficacia en la reducción del riesgo de fractura. La ganancia continua en la DMO, lo diferencia de otras drogas.

La inhibición prolongada de los BMTs hasta 10 años con el tratamiento con denosumab, demostró un perfil beneficio/riesgo favorable cuando se compara las fracturas prevenidas en relación con los eventos adversos esqueléticos (ONM y FFA) observados. Además, la incidencia de eventos adversos, incluyendo infecciones y cáncer permanece baja a lo largo del tiempo de estudio en la población anciana.

Si el tratamiento con denosumab es discontinuado, la transición a otra clase de medicación antiosteoporótica como los BP, puede ayudar a prevenir la pérdida completa de la ganancia densitométrica producida por el denosumab y mantener la eficacia antifractura.

Terapias anabólicas

Las drogas anabólicas u osteoformadoras son agentes terapéuticos que estimulan directamente la formación ósea mediante la activación de la función de los osteoblastos, promoviendo el incremento de la masa ósea, la mejoría de la microarquitectura del tejido óseo y la reducción del riesgo de fracturas. A diferencia de los tratamientos antirresortivos, que disminuyen la resorción ósea, las drogas anabólicas inducen un balance óseo positivo al favorecer la neogénesis ósea (128,137). Representan una categoría esencial en el arsenal terapéutico de la OP severa, especialmente en pacientes con alto y muy alto riesgo de fractura o antecedentes de FX. El abordaje anabólico debería considerarse prioritario en casos de muy

alto riesgo de fractura, particularmente en mujeres posmenopáusicas con múltiples fracturas vertebrales o fractura reciente (19,137).

Actualmente, los agentes anabólicos aprobados y disponibles en distintos países incluyen:

- Terapias con PTH o PTHrP:
- Teriparatida (PTH 1–34) (TPTD)
- Abaloparatida (análoga de la PTHrP, no disponible en Argentina)
- Antiesclerostina:
 - Romosozumab, anticuerpo monoclonal que inhibe la esclerostina y combina efectos anabólicos y antirresortivos secuenciales (138)

Los efectos de estas drogas no son permanentes, por lo que se recomienda su uso por tiempo limitado (generalmente entre 12 y 24 meses), seguido por la secuencia con un agente antirresortivo para consolidar las ganancias en masa ósea y mantener la reducción del riesgo de fractura (128,137).

El enfoque terapéutico actual enfatiza una estrategia secuencial o combinada, donde el inicio del tratamiento con agentes anabólicos en pacientes seleccionados demuestra una mayor eficacia en la prevención de fracturas clínicas, en comparación con el inicio con antirresortivos. Este concepto ha sido respaldado por múltiples guías, incluyendo, las de la *Endocrine Society* (128) , ESCEO (*European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases*) / IOF (*International Osteoporosis Foundation*) (139) y NOF (*National Osteoporosis Foundation, actualmente conocida como Bone Health & Osteoporosis Foundation, BHOF*) (140).

Teriparatida (TPTD)

La producción endógena continua de PTH, observada en el hiperparatiroidismo primario o secundario, o su administración exógena, pueden tener consecuencias perjudiciales para el esqueleto, especialmente en el hueso cortical. Sin embargo, la administración intermitente de PTH (p. ej., mediante inyecciones subcutáneas diarias) produce un aumento del número y la actividad de los osteoblastos, lo que conlleva un aumento de la masa ósea y una mejoría de la arquitectura esquelética, tanto en el esqueleto esponjoso como en el cortical (19).

El fragmento N-terminal 1-34 (TPTD) se utiliza para el tratamiento de la OP. Se ha demostrado que el tratamiento con TPDP reduce significativamente el riesgo de FV y no vertebrales. No existe evidencia convincente de que la TPTD reduzca la fractura de cadera, pero esto podría reflejar la ausencia de evidencia. Por lo tanto, la recomendación para su uso en personas de alto riesgo es particularmente firme en pacientes con FV (19).

Indicaciones clínicas

Es un fármaco de primera elección en mujeres con alto riesgo de fracturas osteoporóticas, incluyendo antecedentes de FV clínicas o radiológicas, otras FX asociadas a valores densitométricos dentro del rango de OP o muy baja DMO (T-score < -3) sin antecedentes de fracturas, en particular en pacientes mayores de 65 años (19-141).

También podría indicarse en quienes hayan recibido fármacos antirresortivos con una respuesta subóptima o fracaso a la terapia antirresortiva (por ejemplo, BP), por haber presentado FX o pérdida ósea importante durante el tratamiento. Pacientes con contraindicaciones o intolerancia a antiresortivos. (19-141).

Eficacia

Reduce significativamente el riesgo de FV (65%) y no vertebral (53%) (142). Aumenta la DMO lumbar hasta un 9-13% en 18-24 meses. El mayor efecto se observa en el hueso trabecular (columna y pelvis).

Contraindicaciones

La TPTD está contraindicada en (19-141) embarazo y lactancia; hipersensibilidad al fármaco o excipientes; hipercalcemia preexistente; insuficiencia renal grave o severa; enfermedades óseas metabólicas distintas de la OP primaria o inducida por glucocorticoides (ej. hiperparatiroidismo primario, enfermedad de Paget).

Se excluye su uso en pacientes con antecedentes de radioterapia ósea o tumores óseos malignos primarios o metastásicos y mieloma múltiple.

Otras contraindicaciones incluyen elevaciones inexplicadas de fosfatasa alcalina. En mujeres en edad fértil se deben usar métodos anticonceptivos durante el tratamiento. En pacientes con insuficiencia renal moderada se recomienda precaución.

Dosis y vía de administración

La dosis aprobada es 20 µg diarios, administrados mediante inyección subcutánea (en muslo o abdomen). Se utiliza una jeringa precargada, se instruye a la paciente en la técnica de autoinyección correcta. El tratamiento siempre debe acompañarse de suplementos de calcio y vitamina D (Ej. 1200 mg/día de calcio total más 800–1000 UI/día de vitamina D) en caso de aporte dietético insuficiente.

Duración del tratamiento

La duración recomendada no debe exceder 24 meses. Estudios en ratas mostraron una mayor incidencia de osteosarcoma con la administración a largo plazo de dosis muy altas de TPTD. No se observaron osteosarcomas en monos a altas dosis TPTD, ni en humanos, pero no se debe repetir un segundo ciclo completo en la vida del paciente (128,129,141,143).

Terapia secuencial al suspender

Tras completar los 18 - 24 meses de tratamiento con TPTD, es esencial continuar con una terapia antirresortiva (por ejemplo, BP o denosumab) para consolidar las ganancias de masa ósea alcanzadas de modo que la DMO se mantenga (141,142,143).

Los pacientes que son candidatos a terapia anabólica se tratan con frecuencia previamente con agentes antirresortivos y aquellos con actividad inhibitoria significativa sobre el recambio óseo, atenúan la respuesta a TPTD en DMO.

(143). Debido a estas razones, es preferible administrar TPTD antes que la terapia antirresortiva, aunque a menudo se prescribe después de no lograr una respuesta terapéutica óptima con un agente antirresortivo.

Efectos adversos frecuentes y relevantes

Las reacciones adversas más comunes son náuseas, dolor en extremidades inferiores, cefalea y mareos. Otros eventos frecuentes incluyen fatiga, vértigo y calambres musculares. Se han observado ocasionalmente palpitaciones e hipotensión ortostática transitoria (suele presentarse dentro de las primeras horas tras la inyección y remite espontáneamente). En el sitio de inyección son habituales reacciones locales leves como dolor, eritema, hinchazón o hematoma. Clínicamente es importante saber que la teriparatida produce un aumento temporal del calcio sérico post dosis (máximo a las 4–6 hs, regresando a valores basales a las 16–24 hs). Esta hipercalcemia transitoria se da en un 3-10 %; hipercalciuria/24 hs leve: sin mayor incidencia de litiasis. (141,143).

Abaloparatida

La abaloparatida es un péptido sintético de 34 aminoácidos, análogo de la proteína relacionada con la hormona paratiroides (PTHrP: *ParaThyroid Hormone-related Peptide*), caracterizada por ser un activador selectivo del receptor de la hormona paratiroides. Aprobada para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con OP con alto riesgo de fractura en muchos países, como

1. UU., Japón y la Unión Europea. No disponible en Argentina (143).

Indicaciones Clínicas

Pacientes con antecedentes de fractura osteoporótica o múltiples factores de riesgo, o que han fracasado/intolerantes a otras terapias (128).

Se recomienda considerar terapias anabólicas (TPTD o abaloparatida) en pacientes de muy alto riesgo, por ejemplo, con fracturas vertebrales previas repetidas o DMO muy baja. (128).

Eficacia

El estudio pivotal ACTIVE (*Abaloparatide Comparator Trial in Vertebral Endpoints*) demostró una reducción del 86% en FV y del 43% en fractura no vertebral **vs** placebo. También se observó mayor ganancia densitométrica que con TPTD en CF y CT (144).

Contraindicaciones

Se debe evitar en pacientes con predisposición al osteosarcoma (enfermedad de Paget, metástasis óseas, radioterapia ósea previa, etc.). Tampoco se recomienda en hipercalcemia o hiperparatiroidismo primario por riesgo de agravar el cuadro. Precaución: no usar acumulativamente más de 2 años y valorar riesgo en insuficiencia renal severa. En mujeres en edad fértil, no está indicado (no hay datos en gestación / lactancia).

Dosis y vía de administración

La dosis recomendada es 80 µg al día por vía subcutánea (autoinyector). Se inyecta diariamente en la zona abdominal. Se aconseja suplementar con calcio y vitamina D si la dieta es insuficiente.

Duración del tratamiento

Los ensayos controlados tienen una duración de 18 meses de tratamiento con abaloparatida. Las guías advierten no exceder los 2 años acumulados en la vida de la paciente. Esto se debe al potencial riesgo de osteosarcoma con el uso prolongado, observado en ratas. En la práctica clínica se suele limitar a 18–24 meses y tras la suspensión se debe continuar con tratamiento antirresortivo.

Efectos adversos frecuentes y clínicamente relevantes

Los más frecuentes ($\geq 2\%$) son: náuseas, cefalea, mareos, palpitaciones/ taquicardia y fatiga, junto con hipercaliuria (20%) (143). Otros eventos comunes son las reacciones en el sitio de inyección: eritema, edema, dolor leve hasta 10–58%. Aunque poco frecuente, se han asociado a aumentos transitorios de la calcemia (hipercalcemia leve en 3% *vs* 0,1% con placebo). En general, el perfil de seguridad es comparable al de TPTD, con menor incidencia de hipercalcemia. Sin embargo, en todos los casos se deben monitorear calcemia y síntomas cardiovasculares (mareos, palpitaciones) al iniciar tratamiento y reponer calcio/vitamina D.

Terapia secuencial al suspender

Tras finalizar el ciclo anabólico con abaloparatida, se recomienda iniciar inmediatamente un agente antirresortivo para mantener las ganancias de densidad ósea. Las guías señalan que debe administrarse un BP oral (p. ej. alendronato) o intravenoso (ácido zoledrónico) o bien denosumab. Estudios han demostrado que la secuencia anabólico - bifosfonato conserva o incluso mejora la DMO lograda y estabiliza o reduce el riesgo de nuevas fracturas.

(145). Por lo tanto, se aconseja no dejar “vacío terapéutico”: al concluir los 18–24 meses de abaloparatida, iniciar alendronato (70 mg/semana) o similar, o continuar con denosumab cada 6 meses. Esta estrategia secuencial (anabólico seguido de antirresortivo) maximiza el beneficio a largo plazo en la prevención de fracturas.

Romosozumab

El Romosozumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG2 dirigido contra la esclerostina, anticuerpo anti-esclerostina, con un efecto dual en el hueso: anabólico/antirresortivo: estimula intensamente la formación ósea e inhibe simultáneamente la resorción (124).

Indicaciones Clínicas

OP posmenopásica severa en mujeres con muy alto riesgo de fractura. Se reserva para casos graves como fracturas múltiples o recidivantes, escasa mejoría con otros tratamientos. Se recomienda en OP severa (T-score $\leq -2,5$ con fractura previa) o múltiples FV (128).

Otras indicaciones incluyen antecedentes de fracturas osteoporóticas, múltiples factores de riesgo de fractura o fracaso/intolerancia a otras terapias anti osteoporóticas.

Eficacia

En el estudio FRAME (*Fracture Study in Postmenopausal Women with Osteoporosis*) se observó una reducción del 73% en FV en 12 meses de tratamiento (146) y en el estudio ARCH (*Active-Controlled Fracture Study in Postmenopausal Women with Osteoporosis at High Risk of Fracture*): romosozumab seguido de alendronato, se observó una reducción del riesgo de FV (48%), no vertebral (19%) y de cadera (38%) en comparación al alendronato sólo (147).

Contraindicaciones

Hipocalcemia no corregida; hipersensibilidad al fármaco. Tiene advertencia de riesgo cardiovascular. Contraindicación absoluta: pacientes con infarto de miocardio o accidente cerebrovascular recientes. Embarazo/lactancia. Precauciones: debe considerarse cuidadosamente en pacientes con varios factores de riesgo cardiovascular (enfermedad vascular establecida, hipertensión no controlada, diabetes, tabaquismo) (128-124).

Se aconseja corregir antes la hipocalcemia administrando suplementos adecuados de calcio y vitamina D.

La insuficiencia renal grave (depuración $<30\text{ml/min}$) aumenta el riesgo de hipocalcemia, por lo que requiere monitorización de calcio sérico.

Dosis y vía de administración

La dosis recomendada es 210 mg una vez al mes, administrada por vía subcutánea en consultorio. Se aplica en dos inyecciones separadas de 105 mg cada una, en abdomen, muslo o brazo.

Duración del tratamiento

La terapia con romosozumab se limita a 12 meses. La eficacia anabólica máxima se alcanza al año, y más allá de ese tiempo el efecto formativo disminuye (128,124). Las guías

especifican claramente “un año de tratamiento” para lograr reducción de FV, de cadera y no vertebrales.

Tras 12 meses de uso se debe suspender romosozumab y proseguir con terapia antirresortiva (como denosumab o BP) para mantener las ganancias de DMO.

Efectos adversos frecuentes y clínicamente relevantes

Similar a denosumab, causa transitorio descenso de la calcemia (recomendar suplemento de calcio+vitamina D). En los ensayos pivotales se observó mayor incidencia de eventos isquémicos cardíacos y cerebrales en el grupo de romosozumab *vs* alendronato (ARCH) (147); no se detectaron estos eventos en el ensayo FRAME (146). Otras posibles complicaciones, más raras: ONM y FFA han sido reportadas esporádicamente. En general, durante la inyección no se observan efectos inmediatos importantes, y el perfil de seguridad es aceptable bajo monitoreo. Los efectos adversos más señalados en las guías son dolor articular, cefalea, nasofaringitis e irritación local.

Hipocalcemia: se observa ocasionalmente (0,4%) y suele ser transitoria.

Terapia secuencial tras la suspensión

Dado que el efecto formativo de romosozumab declina tras un año, las guías recomiendan continuar con un antirresortivo al finalizar el ciclo de 12 meses. (128,143)

Por ejemplo, los estudios clínicos alternan romosozumab con denosumab o bisfosfonatos: en el estudio FRAME todas las pacientes pasaron a denosumab tras 12 meses, manteniendo la protección (146). En el estudio ARCH, las pacientes recibieron alendronato luego de romosozumab, reduciendo significativamente las fracturas a los 24 meses. (147)

En la práctica, tras completar romosozumab se inicia un antirresortivo (como denosumab cada 6 meses o un BP oral/intravenoso) para preservar la ganancia de densidad ósea adquirida.

Fracaso terapéutico

La definición de fracaso terapéutico en el tratamiento de la OP es un tema complejo, no existiendo criterios establecidos. Los consensos de expertos aconsejan sobre la conveniencia de asegurar que la adherencia al tratamiento sea correcta, confirmar un aporte adecuado de calcio y vitamina D y excluir causas de OP secundaria. Por lo que respecta a fallo al tratamiento, después de un año de tratamiento con algún fármaco antiosteoporótico, un grupo de expertos internacionales propone los siguientes criterios de valoración de cambio de tratamiento (148):

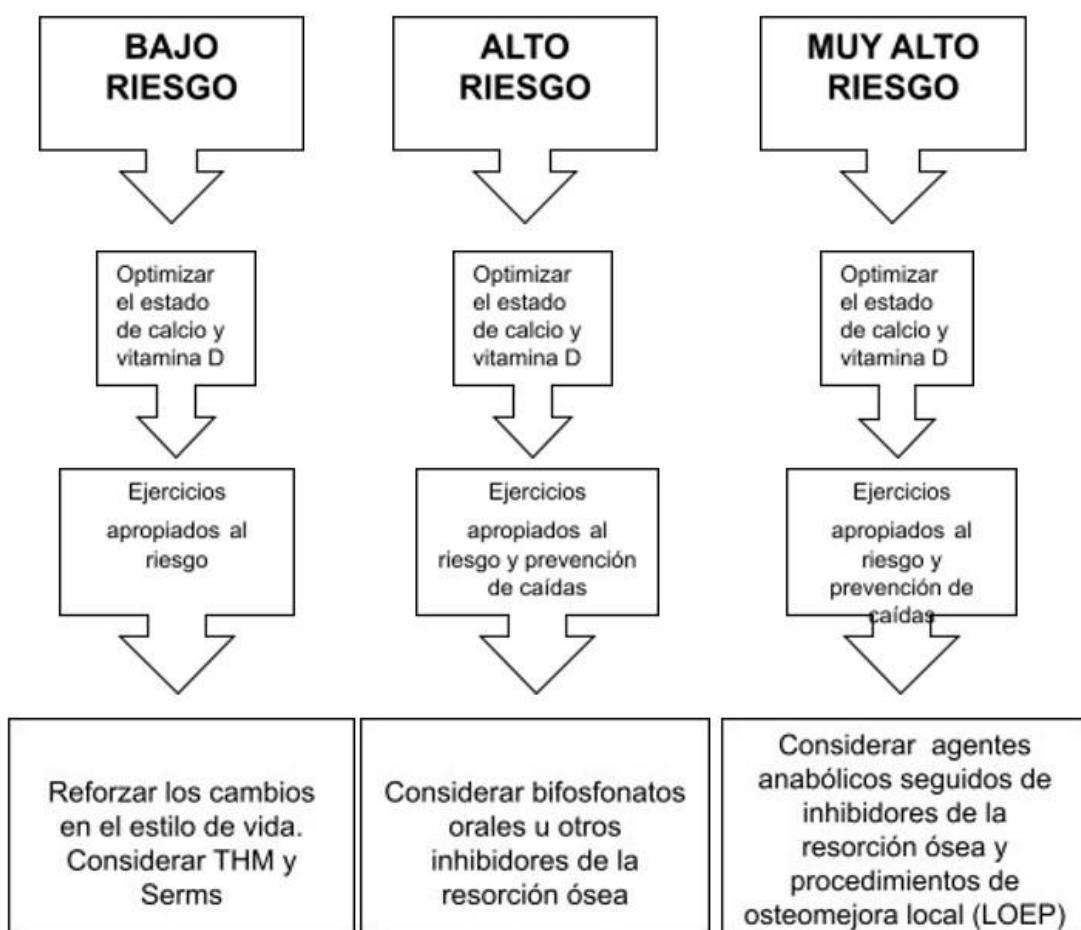
1. Incidencia de dos o más FX durante el
2. Incidencia de una FX junto con uno de los siguientes factores: pérdida significativa de DMO (> 5% en columna lumbar o > 4% en fémur proximal); ausencia de cambios

- significativos en los BMTs (disminución de P1NP o β -CTX-I: < 25% con el tratamiento antirresortivo; o incremento < 25% con el tratamiento osteoformador, a los 6 meses).
3. Ausencia de cambios significativos en los BTMs junto con una pérdida significativa de DMO.

Algoritmos de tratamiento

Existen numerosas guías y consensos que abordan el manejo de la OP posmenopáusica (6,18,65,75,91,95,139). En los últimos años las estrategias terapéuticas se han modificado con la incorporación del concepto de riesgo inminente de fractura y la de estratificación de riesgo. La temprana intervención luego de una fractura incidente, con agentes que hayan demostrado el más rápido efecto en la reducción del riesgo de fractura es mandatoria. A continuación, se grafican algunos algoritmos.

Algoritmo para el manejo de pacientes con bajo, alto y muy alto riesgo de fractura (18).



Algoritmo de tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica AACE (American Association of Clinical Endocrinology)/ ACE (American College of Endocrinology) 2020 (6)

T-score ≤ -2.5 CL, CF, CT, historia de FX, o

FRAZ con alta probabilidad de fractura. (Riesgo a 10 años de fractura osteoporótica mayor ≥ 20% o fractura de cadera ≥ 3%)

↓↓

Evaluar causas secundarias de OP

↓↓

Corregir deficiencias de calcio y vitamina D y focalizar causas de OP secundaria

↓↓

Recomendar terapia farmacológica

Educación en estilo de vida, prevención de caídas, y en riesgos y beneficios de la medicación.

Alto riesgo/ Sin fracturas previas *

Alendronato, Denosumab, Risedronato, Zoledronato** Terapia alternativa: ibandronato, raloxifeno ↓↓

Reevaluar anualmente la respuesta al tratamiento y el riesgo de fractura ↓↓↓

Mejoría o estabilidad de la DMO y sin fracturas ↓↓	Progresión de la pérdida ósea o fracturas recurrentes ↓↓
--	--

Considerar la suspensión luego de 5 años de tratamiento con BP oral o 3 años de BP intravenosos ↓↓	Evaluar la adherencia al tratamiento Reevaluar las causas de OP secundaria y factores que conduzcan a una respuesta subóptima al tratamiento ↓↓
--	--

Reiniciar el tratamiento cuando ocurre una fractura, la DMO disminuye por debajo del MCS, los BTMs aumentan a valores pretratamiento o el paciente reúne los criterios de tratamiento iniciales.	Rotar a un antirresortivo inyectable si estaba bajo tratamiento oral. Rotar a Abaloparatide, Romosozumab o Teriparatida si estaba en tratamiento con un antirresortivo inyectable o está en muy alto riesgo de fractura.
--	---

	Factores que conducen a una respuesta subóptima.
--	--

*Indicadores de muy alto riesgo de fractura en pacientes con baja DMO incluiría: edad avanzada, fragilidad, glucocorticoides, T-score muy bajo o aumento del riesgo de caídas.

** La medicaciones se enumeran por orden alfabético

Muy alto riesgo de fracturas/ fracturas previas*

Abaloparatide, denosumab, romosozumab, teriparatide, zoledronato** Terapia alternativa: alendronato, risedronato

↓↓

Revaluación anual de la respuesta al tratamiento y el riesgo de fractura

↓↓↓↓↓

Denosumab ↓↓	Romosozumab por 1 año ↓↓	Abaloparatide o Teriparatide hasta 2 años ↓↓	Zoledronato ↓↓
Continuar el tratamiento hasta que el paciente no se encuentre en alto riesgo y asegurar la transición con otra droga antirresortiva	Tratamiento secuencial con droga antirresortiva oral o inyectable	Tratamiento secuencial con droga antirresortiva oral o inyectable	Si está estable, continuar la terapia por 6 años.*** Si progresiona con pérdida ósea o fractura recurrente considerar rotar a Abaloparatide, Teriparatide o Romosozumab

*Indicadores de muy alto riesgo de fractura en pacientes con baja DMO incluiría: edad avanzada, fragilidad, glucocorticoides, T-score muy bajo o aumento del riesgo de caídas** La medicaciones se enumeran por orden alfabético*** Considerar unas vacaciones de tratamiento luego de 6 años de zoledronato IV. Durante las vacaciones, una droga anabólico o un antirresortivo débil como el raloxifeno podría ser indicado

RECOMENDACIONES DIAGNÓSTICAS

¿A quién evaluar el riesgo de fracturas?

1. A todas las mujeres posmenopáusicas con historia clínica detallada, examen físico y FRAX®.
2. La DMO debe realizarse de rutina en mujeres posmenopáusicas mayores de 65 años.
3. La DMO también debe solicitarse en mujeres menores de 65 años que presenten algún factor de riesgo (bajo peso corporal, fractura previa, uso de medicamentos de alto riesgo, enfermedad o condición asociada a pérdida ósea), independientemente de su estatus menopáusico.
4. El diagnóstico de OP se realiza con valores de T-score ≤ -2.5 en la CL, CF, CT o en situaciones clínicas particulares en radio 33%, incluso en ausencia de una fractura prevalecente.
5. También hay que considerar si el valor de DMO es entre -1 y > -2.5 (osteopenia) pero además tiene un riesgo alto de fractura por FRAX® (>20% FOM o >3% para fractura de cadera).
6. Se puede diagnosticar OP basándose en la presencia de FX por fragilidad, en ausencia de otros trastornos óseos metabólicos, e incluso con una DMO normal (T-score).
7. El diagnóstico de OP persiste aunque la DMO mejore de T-scores<-2.5.
8. Se deben solicitar radiografías de columna dorsal y lumbar en perfil, o morfometría vertebral por DXA si la evidencia clínica es sugestiva de FV. El hallazgo de por lo menos una deformidad vertebral es un indicador de OP (descartadas previamente otras causas posibles de fractura) y debe considerarse un factor de riesgo para nuevas fracturas.

Ante el diagnóstico de OP

1. Evaluar si hay causas de OP secundaria.
2. Se debe solicitar un laboratorio de base al diagnosticar OP e individualizar estudios complementarios según antecedentes clínicos, examen físico y resultados iniciales.
3. Considerar el uso de BMTs en la evaluación inicial y el seguimiento de pacientes con OP. Los niveles elevados pueden predecir tasas más rápidas de pérdida ósea y un mayor riesgo de fractura.
4. La DMO seriada puede usarse para determinar cuándo comenzar el tratamiento, porque la pérdida de masa ósea puede ser indicación para ello. También puede servir para monitorear la respuesta al tratamiento y la reevaluación del mismo

Dietá y estilo de vida

1. Se aconseja una ingesta diaria de 700 mg- 1200 mg de calcio elemental. Si no se alcanza con dieta, suplementar.
2. Sugerimos solicitar la medición de 25OHD en mujeres posmenopáusicas con OP y también en todas las mujeres que presenten factores de riesgo.
3. Si es posible, medir 25OHD antes de iniciar la suplementación y monitorizar el tratamiento por lo menos una vez por año.
4. Mantener los valores de 25OHD mayores o iguales a 30 ng/mL. (Acción ósea)
5. Suplementar con vitamina D en caso de presentar valores subóptimos y luego continuar con dosis de mantenimiento una vez logrado el valor óptimo.
6. Pueden ser necesarias dosis mayores de vitamina D en pacientes con obesidad, malabsorción y edad avanzada.
7. Aconsejar la cesación de tabaco.
8. Es preciso asegurar la ingesta diaria de al menos 0,8 g de proteínas/kg de peso corporal. En adultos mayores, los requerimientos pueden ser mayores llegando a 1-1,2 g/kg/día, adecuando a la función renal.
9. En pacientes mayores de 65 años se aconseja realizar screening de sarcopenia anual, ya que la baja masa muscular lleva a la consecuente pérdida de masa ósea.
10. Aconsejar ejercicios de fuerza, equilibrio y resistencia, ajustados al paciente.
11. Se requiere la intervención de un equipo multidisciplinario que ajuste gradualmente el programa de entrenamiento físico en su intensidad, duración y frecuencia para cada caso individual
12. El antecedente de caídas se debe tomar como factor de riesgo para fracturas. Se sugiere derivar a las pacientes a fisioterapia para evitarlas, minimizar las molestias músculo-esqueléticas y mejorar la calidad de vida.

RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO
Tratamiento Farmacológico

- Asegurar que las pacientes con osteoporosis en tratamiento con drogas osteoactivas reciban una dieta rica en calcio de 1200 mg/día y mantengan niveles de VD > 30ng/ml. En caso de no alcanzarlos, será necesario suplementar.
- Se considera a los BP como fármacos de primera línea para el tratamiento de pacientes con OP y alto riesgo de fractura por su eficacia, especificidad ósea y escasos efectos colaterales. Es el tratamiento antirresortivo no hormonal de primera línea para los diferentes tipos de osteoporosis.
- Recomendamos a la THM como terapia de primera línea en mujeres posmenopásicas tempranas, con baja masa ósea y para el manejo de la OP sin fracturas.
- Debe considerarse las vacaciones del fármaco luego de 5 años de BP orales o 3 años de ácido zoledrónico, en el caso de que el riesgo de fractura sea bajo- intermedio, la puntuación de T-score del CF sea menor a -2,5 y en ausencia de FX previa.
- En aquellas pacientes en tratamiento con BP y que al ser evaluadas continúan con riesgo de fractura alto, o que presentaron FX intratratamiento, se aconseja no tomar vacaciones de tratamiento, permaneciendo en tratamiento con BP o rotar a otro fármaco para evitar eventos adversos.
- Las FFA se asocian con el uso de BP y Denosumab siendo un evento de baja frecuencia. Es importante preguntar por dolor en muslo o en la ingle en pacientes con antirresortivos y el bisfosfonato debe suspenderse ante FFA.
- La ONM es una complicación poco frecuente del tratamiento antirresortivo cuya frecuencia es de entre 1/10.000 y 1/100.000 pacientes por año.
- El Denosumab puede ser considerado como fármaco de primera línea en pacientes con riesgo alto o muy alto de fractura. Se debe administrar por vía subcutánea cada 6 meses. No se elimina por riñón por lo que no debería modificarse su dosis en caso de insuficiencia renal.
- Se han reportado casos de múltiples FV post suspensión del Denosumab. Las "vacaciones" con Denosumab no están recomendadas por este potencial aumento del riesgo de fractura. Si el tratamiento es discontinuado, se debería continuar con otra terapia antirresortiva alternativa como el ácido Zoledrónico o el Alendronato
- Deben tratarse con fármacos anabólicos como agentes de primera línea a todos los pacientes con un muy alto riesgo de fractura (fractura reciente en los últimos 12 meses o múltiples FX o riesgo de FOM >30 % o riesgo de fractura de cadera > 4.5 %) por 12-24 meses y luego deben continuar con agentes antirresortivos potentes.
- El Romosozumab, TPTD o Denosumab no deben suspenderse sin sustituirlos por un fármaco antirresortivo, a fin de evitar la disminución de la DMO y la resistencia ósea tras la interrupción del tratamiento farmacológico.
- El Romosozumab tiene advertencia de riesgo cardiovascular.

Bibliografía

1. World Health Organization Scientific Group on Research on the Menopause in the 1990s. Research on the menopause in the 1990s. Geneva: WHO; 1996. p. 24–32. (WHO Technical Report Series; no. 866).
2. Bagur A, Oliveri B, Mautalen C, Belotti M, Mastaglia S, Yankelevich D, et Low levels of endogenous estradiol protect bone mineral density in young postmenopausal women. *Climacteric.* 2004;7(2):181–8.
3. Heaney R. Pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. In: Favus MJ, Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 3rd ed. New York: Lippincott-Raven; 1996. p. 249–51.
4. Tannenbaum C, Clark J, Schwartzman K, Wallenstein S, Lapinski R, Meier D, et al. Yield of laboratory testing to identify secondary contributors to osteoporosis in otherwise healthy women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(10):4431–7.
5. Moggia M S, Sayegh F, Fiasché R, Macías G, Bettini N, Man Z. Importancia de la evaluación bioquímica mínima del metabolismo fosfocalcico de la paciente con baja

- masa ósea. 5º Congreso Argentino de Climaterio, AAPEC. Libro de resúmenes, 2002;p. 86.
6. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis—2020 update. *Endocr Pract.* 2020;26(Suppl 1):1–46.
 7. Spivacow R, Sánchez A. Epidemiology, costs and burden of osteoporosis in Argentina, 2009. Latin America Regional Audit – IOF; 2012. Disponible en: https://www.osteoporosis.foundation/sites/iofbonehealth/files/2020-06/2012_Latin_Amer.pdf
 8. Claus-Hermberg H, Lozano Bullrich MP, Ilera V, Malter Terrada J, Pozzo Incidencia de fractura de cadera en mujeres afiliadas al plan médico del Hospital Alemán, Buenos Aires. *Actual Osteol.* 2008;4:57–62.
 9. Beratarrechea A, Diehl M, Saimovici J, Pace N, Trossero A, Plantalech Mortalidad a largo plazo y factores predictores en pacientes con fractura de cadera. *Actual Osteol.* 2011;7:9–18.
 10. Wittich A, Bagur A, Mautalen C, Oliveri B, Somoza J, et Epidemiology of hip fracture in Tucumán, Argentina. *Osteoporos Int.* 2010;21(11):1803–7.
 11. Schurman L, Bagur A, Claus-Hermberg H, Messina O, Negri A, Sánchez A, González C, Diehl M, Rey P, Gamba J, Chiarpinello J, Moggia MS, Mastaglia Guías 2012 para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. *Medicina (B Aires)* 73: 55-74, 2013
 12. Garabano G, Cubecino A, Simesen de Bielke H, Robador N, Olivetto JM, Sierto M, Gamarra D. Epidemiology of hip fractures in Argentina. *Rev Asoc Argent Ortop* 2020;85(4):437–446. <https://doi.org/10.15417/issn.1852-7434.2020.85.4.1113>
 13. Clark P, Cons-Molina F, Delezé M, Ragi S, Haddock L, Pérez CM, et The prevalence of vertebral deformity in Latin-American countries: the Latin-American Vertebral Osteoporosis Study (LAVOS). *Osteoporos Int.* 2009;20(2):275–82.
 14. NIH Consensus Development Panel. Osteoporosis Prevention, Diagnosis and JAMA. 2001, 285 (6): 785-795
 15. Painter SE, Kleerekoper M, Camacho PM. Secondary osteoporosis: a review of the recent evidence. *Endocr Pract.* 2006; 12:436–445.
 16. Emkey GR, Epstein S. Secondary osteoporosis: Pathophysiology & diagnosis. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 28 (2014) 911-935.
 17. Hofbauer LC, Hamann C, Ebeling PR.. Approach to the patient with secondary osteoporosis. *European Journal of Endocrinology* 2010 ;162: 1009–1020
 18. Kanis JA, Harvey NC, Johansson H, Odén A, McCloskey EV. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2020;31(1):1–12.
 19. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2019;30(1):3–44.

20. Gregson CL, Armstrong DJ, Bowden J, Cooper C, Edwards J, Gittoes N, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos.* 2022;17:58. doi:10.1007/s11657-022-01061-5.
21. Shoback D, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Eastell Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an Endocrine Society guideline update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(3):587–94. doi:10.1210/clinem/dgaa048.
22. Blake GM, Fogelman I. Technical principles of dual energy X ray Semin Nucl Med. 1997;27(3):210–228.
23. Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich Body size accounts for most differences in bone density between Asian and Caucasian women. The EPIC (Early Postmenopausal Interventional Cohort) Study Group. *Calcif Tissue Int.* 1996;59(5):339–343.
24. Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1994;9:1137–1141.
25. Hoiberg MP, Rubin KH, Hermann AP, Brixen K, Abrahamsen B. Diagnostic devices for osteoporosis in the general population: A systematic review. 2016;92:58–69.
26. Krueger D, Tanner SB, Szalat A, Malabanan A, Prout T, Lau A, Rosen HN, Shuhart DXA reporting updates: 2023 official positions of the International Society for Clinical Densitometry. *J Clin Densitom.* 2024;27(1):101437. doi:10.1016/j.jocd.2023.101437.
27. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, Oden A, Zethraeus N, Pfleger B, Khaltaev N. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int.* 2005;16:581–589.
28. Marques A, Ferreira RJ, Santos E, Loza E, Carmona L, da Silva JA. The accuracy of osteoporotic fracture risk prediction tools: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1958–1967.
29. Kanis JA, Hans D, Cooper C, Oden A, Papapoulos SE, Poiana C, Rizzoli R, Wahl DA, McCloskey EV; Task Force of the FRAX Initiative. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporos Int.* 2011;22:2395–2411.
30. Shuhart C. Shepherd J, Sim Yeap S y cols Executive Summary of the 2019 ISCD Position Development Conference on Monitoring Treatment, DXA Cross-calibration and Least Significant Change, Spinal Cord Injury, Peri-prosthetic and Orthopedic Bone Health, Transgender Medicine, and Pediatric. *J Clin Densitom.* 2019;22(4):453-471
31. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993;8(9):1137–1148.
32. Guclielmi G, Muscarella S., Bazzocchi A. Integrated imaging approach to osteoporosis: State of the art review and update. *Radiographics* 2011; 31: 1343-1364
33. Panchagnula, R., & Amarnath, S. S. (2023). Osteoporosis: Investigations and monitoring. *Indian Journal of Orthopaedics,* 57(Suppl 1), 70–81. <https://doi.org/10.1007/s43465-023-01019-w>
34. Laborde M, Schonfeld M, Lapidés L, Suárez M, Lemma A, Rossi P, Aurea J, Assano M, Aparicio M, García L, Salerni H. Importancia del diagnóstico diferencial en RAEM 2001; 38(supl).

35. Brunetti, A., Cellini, M., Vitale, V., Gentile, L. M. S., Birtolo, M. , Vescini, F., Lania, A. G., & Mazziotti, G. (2025). A practical use of bone turnover markers in management of patients with skeletal fragility. *Endocrine*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s12020-025-04275-y>
36. Day, A. L., Morgan, S. L., & Saag, K. G. (2018). Hypophosphatemia in the setting of metabolic bone disease: Case reports and diagnostic Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease, 10(7), 151– 156. <https://doi.org/10.1177/1759720X18772345>
37. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work (2017). KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney International Supplements*, 7(1), 1– 59. <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2017.04.001>
38. Altinsoy, K. E., & Unat, B. (2024). The role of bone turnover markers in diagnosis, monitoring, and pathological fractures of osteoporosis. *Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Dergisi*, 30(5), 323–327. <https://doi.org/10.14744/tjtes.2024.48409>
39. Bilezikian, J. P., Khan, A. A., Silverberg, S. J., Fuleihan, G. E., Marcocci, C., Minisola, S., Perrier, N., Sitges-Serra, A., Thakker, R. V., Guyatt, G., Mannstadt, M., Potts, J. , Clarke, B. L., Brandi, M. L., & International Workshop on Primary Hyperparathyroidism. (2022). Evaluation and management of primary hyperparathyroidism: Summary statement and guidelines from the Fifth International Workshop. *Journal of Bone and Mineral Research*, 37(11), 2293– 2314. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4677>
40. Giustina, A., Bilezikian, J. P., Adler, R. A., Banfi, G., Bikle, D. D., Binkley, N. C., Bollerslev, J., Bouillon, R., Brandi, M. L., Casanueva, F. F., di Filippo, L., Donini, M., Ebeling, P. R., Fuleihan, G. E., Fassio, A., et al. (2024). Consensus statement on vitamin D status assessment and supplementation: Whys, whens, and hows. *Endocrine Reviews*, 45(5), 625–654. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnae009>
41. Bhattoa, H. P., Vasikaran, S., Trifonidi, , Kapoula, G., Lombardi, G., Jørgensen, N. R., Pikner, R., Miura, M., Chapurlat, R., Hiligsmann, M., Haarhaus, M., Evenepoel, P., Jørgensen, H. S., Herrmann, M., Kaufman, J. M., et al. (2025). Update on the role of bone turnover markers in the diagnosis and management of osteoporosis: A consensus paper from ESCEO, IOF and IFCC. *Osteoporosis International*, 36(4), 579– 608. <https://doi.org/10.1007/s00198-025-07422-3>
42. Russo CR. The effects of exercise on bone: basic concepts and implications for the prevention of fractures. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2009;6(3):223–228.
43. Beaudart C, Alcazar J, Aprahamian I, Batsis JA, Yamada Y, Prado CM, et al. Health outcomes of sarcopenia: a consensus report by the outcome working group of the Global Leadership Initiative in Sarcopenia (GLIS). *Aging Clin Exp Res.* 2025;37:100.
44. Beaudart C, Dawson A, Shaw SC, Harvey NC, Kanis JA, Binkley N, et Nutrition and physical activity in the prevention and treatment of sarcopenia: systematic review. *Osteoporos Int.* 2017;28:1817–1833.

45. National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases (NIAMS). Exercise for your bone health [Internet]. Bethesda (MD): NIH; 2023 May [citado el 3 ago 2025]. Disponible en: <https://www.niams.nih.gov/>
46. World Health Organization (WHO). Step safely: strategies for preventing and managing falls across the life-course. Geneva: World Health Organization; Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
47. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16–31.
48. Mastaglia S. Osteosarcopenia: un factor de riesgo para fracturas osteoporóticas. *Acta Bioquím Clín Latinoam*. 2016;50(3):357–365.
49. Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, Arai H, Kritchevsky SB, Guralnik J, et al. International clinical practice guidelines for sarcopenia (ICFSR): screening, diagnosis and management. *J Nutr Health Aging*. 2018;22(10):1148–1161.
50. Zanker J, Sim M, Anderson K, Balogun S, Brennan-Olsen SL, Dent E, et Consensus guidelines for sarcopenia prevention, diagnosis and management in Australia and New Zealand. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2023;14:142–156.
51. Kirk B, Zanker J, Duque G. Osteosarcopenia: epidemiology, diagnosis, and treatment—facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020;11:609–618.
52. Beck Exercise prescription for osteoporosis: back to basics. *Exerc Sport Sci Rev*. 2022;50(2):57–64.
53. Beck B, Daly R, Lord S, Watson S, Weeks B, Chen W, et al. CISE prescription to support the management of osteoporosis: for physiotherapists and exercise physiologists. Sydney: Healthy Bones Australia; 2024.
54. Min SK, Oh T, Kim SH, Cho J, Chung HY, Park DH, et Position statement: exercise guidelines to increase peak bone mass in adolescents. *J Bone Metab*. 2019;26(4):225–239.
55. Mastaglia S, Mautalen Sarcopenia: enfoque clínico. *Actual Osteo*. 2014;10(2):136–151.
56. Ladang A, Beaudart C, Reginster JY, AlDaghri N, Bruyère O, Burlet N, et al. Biochemical markers of musculoskeletal health and aging to be assessed in clinical trials of drugs aiming at the treatment of sarcopenia: consensus paper from an expert group meeting organized by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) and the Centre Académique de Recherche et d'Expérimentation en Santé (CARES SPRL), under the auspices of the World Health Organization Collaborating Center for the Epidemiology of Musculoskeletal Conditions and Aging. *Calcif Tissue Int*. 2023 Feb;112(2):197–217.
57. Habboub B, Speer R, Gosch M, Singler K. The diagnosis and treatment of sarcopenia and sarcopenic obesity. *Dtsch Arztebl Int*. 2025;122:121–126.
58. Lim WS, Cheong CY, Lim JP, Tan MMY, Chia JQ, Malik NA, et al. Singapore clinical practice guidelines for sarcopenia: screening, diagnosis, management and *J Frailty Aging*. 2022;11(4):348–369.

59. Rizzoli R, Stevenson JC, Bauer JM, van Loon LJ, Walrand S, Kanis JA, et The role of dietary protein and vitamin D in maintaining musculoskeletal health in postmenopausal women: a consensus statement from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Maturitas*. 2014;79:122–132.
60. Brooke-Wavell K, Skelton DA, Barker KL, Clark EM, De Biase S, Arnold S, et Strong, steady and straight: UK consensus statement on physical activity and exercise for osteoporosis. *Br J Sports Med*. 2022;0:1–10.
61. Giangregorio LM, Papaioannou A, MacIntyre NJ, Ashe MC, Heinonen A, Shipp K, et Too fit to fracture: exercise recommendations for individuals with osteoporosis or osteoporotic vertebral fracture. *Osteoporos Int*. 2014 Mar;25(3):821–835.
62. Tiedemann A, Sturnieks DL, Burton E, Thomf JM, Lord SR, Scott S, et Exercise and Sports Science Australia updated position statement on exercise for preventing falls in older people living in the community. *J Sci Med Sport*. 2025;28:87–94.
63. International Osteoporosis Foundation. Exercise for bone health and osteoporosis. Disponible en: <https://www.osteoporosis.foundation>
64. S. Department of Health and Human Services. Physical activity guidelines for Americans. 2nd ed. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services; 2018.
65. LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, Lewiecki EM, Saag KG, Singer AJ, et al. Consensus statement: the clinician's guide to prevention and treatment of *Osteoporos Int*. 2022;33:2049–2102.
66. Kohrt WM, Bloomfield SA, Little KD, Nelson ME, Yingling Physical activity and bone health: position stand. *J Am Coll Sports Med*. 2004; (edición entre 1985-1996).
67. Campbell AJ, Robertson MC; Falls Prevention Research Group. Otago Exercise Programme to prevent falls in older adults. Dunedin, New Zealand: Otago Medical School, University of Otago; 2007.
68. Bischoff-Ferrari HA. Three steps to unbreakable bones: vitamin D, calcium and Nyon (Switzerland): International Osteoporosis Foundation (IOF); 2011 [citado el 3 ago 2025]. Disponible en: <https://www.osteoporosis.foundation/educational-hub/topic/nutrition-and-lifestyle>
69. Méndez ERO, Wyatt. Contenido y absorción del calcio proveniente de la dieta del noroeste de México: una retrospectiva bibliográfica. *Arch Latinoam Nutr*. 2000;50(4):[páginas no especificadas].
70. Shkembi B, Huppertz T. Absorción de calcio de los alimentos: efectos de la matriz alimentaria. 2022 Jan 1;14(1):180. doi:10.3390/nu14010180.
71. Botella Martínez S, Zugasti Murillo A. Recomendaciones nutricionales para personas con osteoporosis. Madrid: Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN); 2021 [citado el 3 ago 2025]. Disponible en: <http://www.seen.es>
72. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, et Efecto de los suplementos de calcio en el riesgo de infarto de miocardio y eventos cardiovasculares: metaanálisis. *BMJ*. 2010;341:c3691.

73. Sosa Henríquez M, Murias Henríquez C. Influence of calcium and cholecalciferol in the treatment of osteoporosis. *Med Clin (Barc) Pract.* 2024;7:100411.
74. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(1):53–58.
75. North American Menopause Society. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2021 position statement of The North American Menopause Society. 2021;28(9):973–997.
76. Compston, , Cooper, A., Cooper, C., Francis, R., Kanis, J. A., Marsh, D., McCloskey, V., Reid, D. M., Selby, P., & Wilkins, M. (2009). Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and men from the age of 50 years in the UK. *Maturitas*, 62(2), 105–108. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2008.11.022>
77. Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA, Pierroz DD, Weber P, Hoffmann A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr.* 2014 Jan 14;111(1):23-45.
78. Gómez O, Campusano C, de la Peña Rodríguez MP, Cerdas S, Reza-Albarrán A, Mendoza B, Páez Talero A, Rueda Plata P. Clinical Practice Guidelines of the Latin American Federation of Endocrinology for the use of vitamin D in the maintenance of bone health: recommendations for the Latin American context. *Arch Osteoporos.* 2024;19:46.
79. Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, Diab DL, Kiely ME, Lazaretti-Castro M, et al. Clinical practice guideline: Vitamin D for the prevention of disease: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;00:1–41.
80. Torres-Naranjo JF, López Cervantes RE, Medina Chávez JH, Vázquez Alanís A, Gutierrez-Hermosillo H, Avila Armengol HE, et al. Joint position on vitamin D prescription in the adult Mexican population by AMMOM, AMEC, AMG, CMIM, CMO, CMR, CONAMEGER, FEMECOG, and FEMECOT. *Arch Osteoporos.* 2025;20:78.
81. Sánchez A, Oliveri B, Mansur JL, Fradinger E. Guía de la Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología sobre diagnóstico, prevención y tratamiento de la hipovitaminosis D. *Actual Osteol.* 2015;11(2):151–71.
82. Ma ML, Ma ZJ, He YL, Sun H, Yang B, Ruan BJ, et al. Efficacy of vitamin K in the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Public Health.* 2022;10:979649. doi:10.3389/fpubh.2022.979649.
83. Skalny AV, Grabeklis AR, Aaseth J, Rink L, Nikonorov AA, Notova SV, et Vitamins in bone health and osteoporosis. *Int J Mol Med.* 2024;53:9. doi:10.3892/ijmm.2023.5333.
84. Díaz Curiel M. Vitamina D: consideraciones fisiológicas y recomendaciones. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2015;7(1):3–8. doi:10.4321/S1889-836X2015000100008.
85. Rani J, Swati S, Meeta M, Singh SH, Tanvir T, Madan Postmenopausal osteoporosis: menopause hormone therapy and selective estrogen receptor modulators. *Indian J Orthop.* 2023;57:105–114.

86. Na Z, Wei W, Xu Y, Li D, Yin B, Gu W. Role of menopausal hormone therapy in the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Open Life Sci.* 2023;18:20220759.
87. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. 1996;276:1389–1396.
88. Marcus R, Holloway L, Wells B, Greendale G, James MK, Wasilaukas C, et al. The relationship of biochemical markers of bone turnover to bone density changes in postmenopausal women: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) trial. *J Bone Miner Res.* 1999;14:1583–95.
89. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. 2002;288(3):321–33.
90. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. 2003;290(24):1729–38.
91. The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. 2022;29(7):767–94.
92. Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. *JAMA.* 2002;287(20):2668–76.
93. Goldštajn MŠ, Mikuš M, Ferrari FA, Bosco M, Uccella S, Noventa M, et al. Effects of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopause: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet.* 2023;307(6):1727–45.
94. Lambrinoudaki I, Armeni E, Goulis D, Bretz S, Ceausu I, Durmusoglu F, et al. Menopause, wellbeing and health: A care pathway from the European Menopause and Andropause Society. *Maturitas.* 2022;163:1–14
95. Baber RJ, Panay N, Fenton A, IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric.* 2016;19(2):109–50.
96. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Menopause: Full Guideline. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2015.
97. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(5):1595–622.
98. Davis SR, Taylor S, Hemachandra C, Magraith K, Ebeling PR, Jane F, et al. The 2023 Practitioner's Toolkit for Managing Menopause. *Climacteric.* 2023;26(6):517–36.
99. Siris ES, Brenneman SK, Miller PD, Barrett-Connor E, Chen YT, Sherwood LM, et al. Predictive value of low BMD for 1-year fracture outcomes is similar for postmenopausal women ages 50-64 and 65 and older: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *J Bone Miner Res.* 2004;19(8):1215–20.

100. Siris ES, Simon JA, Barton IP, McClung MR, Grauer A. Effects of risedronate on fracture risk in postmenopausal women with osteopenia. *Osteoporos Int.* 2008;19(5):681–6.
101. Lorentzon M, Johansson H, Harvey NC, Liu E, Vandenput L, Crandall CJ, et al. Menopausal hormone therapy reduces the risk of fracture regardless of falls risk or baseline FRAX probability—results from the Women’s Health Initiative hormone therapy trials. *Osteoporos Int.* 2022;33(11):2297–305.
102. Bagger YZ, Tankó LB, Alexandersen P, Hansen HB, Møllgaard A, Ravn P, et al. Two to three years of hormone replacement treatment in healthy women have long-term preventive effects on bone mass and osteoporotic fractures: the PERF study. *Bone.* 2004;34(5):728–35.
103. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2008;359(7):697–708.
104. Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N, Alahdab F, Mohammed K, Benkhadra K, et al. Efficacy of pharmacological therapies for the prevention of fractures in postmenopausal women: A network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104: 1623–1630.
105. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators.* *JAMA.* 1999;282(7):637–645.
106. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. *Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation.* *Breast Cancer Res Treat.* 2001;65(2):125–134.
107. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, et al. CORE Investigators. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(23):1751–1761.
108. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP). Effects of tamoxifen raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA.* 2006;295(23):2727–2741.
109. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al. Raloxifene Use for The Heart (RUTH) Trial Investigators. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2006;355(2):125–137.
110. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, Harper KD, Sarkar S, Gennari C, et al. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:3609–3617.
111. Silverman SL, Chines AA, Kendler DL, Kung AWC, Teglbjærg CS, Felsenberg D, et al. Sustained efficacy and safety of bazedoxifene in preventing fractures in

- postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled study. *Osteoporos Int.* 2012;23:351–363.
112. Palacios S, Silverman SL, de Villiers TJ, Levine AB, Goemaere S, Brown JP, et A 7-year randomized, placebo-controlled trial assessing the long-term efficacy and safety of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: effects on bone density and fracture. *Menopause.* 2015;22:806–813.
113. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Bazedoxifene reduces vertebral and clinical fractures in postmenopausal women at high risk assessed with FRAX. 2009;44:1049–1054.
114. McClung MR. New management options for osteoporosis with emphasis on *Climacteric.* 2015;18 Suppl 2:56–61.
115. Grey A, Reid IR. Differences between the bisphosphonates for the prevention of osteoporosis. *Ther Clin Risk Manag.* 2006;2(1):77–86.
116. Russell RG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int.* 2008;19:733–759.
117. Watts NB, Diab DL. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(4):1555–1565.
118. Qaseem A, Hicks LA, Etxeandia-Ikobaltzeta I, Shamliyan TA, Cooney TG; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians; Chou R, Kansagara D, Motu'apuaka M, Lazur B, Fu R, Grusing S, Ahmed A. Screening for Osteoporosis in Men: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2019 May 7;170(9):617–627.
119. Gregson UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos.* 2022 Sep 13;17(1):120.
120. Compston J, Cooper A, Cooper C, Gittoes N, Gregson C, Harvey N, Hope S, Kanis JA, McCloskey EV, Poole KES, Reid DM, Selby P, Thompson F, Thurston A, Vine N; National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2017 Aug;28(8):2239–44.
121. Ansari G, Nandagudi A, Pattapola S. AB1012 Management of breast cancer treatment induced bone loss—re-audit. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(Suppl 1):1629–1630.
122. Wells GA, Hsieh SC, Peterson J, Zheng C, Kelly SE, Shea B, Tugwell P. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2025 Jan 27;1(1):CD001155.
123. Hayes KN, Winter EM, Cadarette SM, Burden AM. Duration of Bisphosphonate Drug Holidays in Osteoporosis Patients: A Narrative Review of the Evidence and Considerations for Decision-Making. *J Clin Med.* 2021 May 18;10(10):2184.3
124. Riancho JA, Peris P, González-Macías J, Pérez-Castrillón JL; SEIOMM Osteoporosis Guidelines Writing Group. Executive summary clinical practice guideline of postmenopausal, glucocorticoid-induced and male osteoporosis (2022 update). Spanish Society for Bone and Mineral Metabolism Investigation (SEIOMM). *Rev Clin Esp (Barc).* 2022 Aug-Sep;222(7):432–439.

125. Händel MN, Cardoso I, von Bülow C, Rohde JF, Ussing A, Nielsen SM, Vestergaard Fracture risk reduction and safety by osteoporosis treatment compared with placebo or active comparator in postmenopausal women: systematic review, network meta-analysis, and meta-regression analysis of randomised clinical trials. *BMJ*. 2023.
126. Ayers C, Kansagara D, Lazur B, Fu R, Kwon A, Harrod Effectiveness and Safety of Treatments to Prevent Fractures in People With Low Bone Mass or Primary Osteoporosis: A Living Systematic Review and Network Meta-analysis for the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2023 Feb;176(2):182-195.
127. DiGiorgio WJ, Gitting J, Lee SJ. Time to Benefit of Bisphosphonate Therapy for the Prevention of Fractures Among Postmenopausal Women With Osteoporosis: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Netw Open*. 2021 Nov 1;4(11):e2133990.
128. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D, et al. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(5):1595-1622.
129. van de Laarschot DM, McKenna MJ, Abrahamsen B, et Medical Management of Patients After Atypical Femur Fractures: A Systematic Review and Recommendations From the European Calcified Tissue Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(5):1682–1699.
130. Ruggiero SL. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws—2022 Update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2022.
131. Dell RM, Adams AL, Greene DF, et al. Atypical Femur Fractures: Review of Epidemiology, Relationship to Bisphosphonates, Prevention, and Clinical Endocr Rev. 2019;40(2):333-353.
132. Black DM, Reid IR, Boonen S, Bucci-Rechtweg C, Cauley JA, Cosman F, et The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res*. 2012;27(2):243–254.
133. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, Miller PD, Papapoulos S, Saag KG, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(7):513–523.
134. Miller PD, Pannacciulli N, Brown JP, Czerwinski E, Nedergaard BS, Bolognese MA, et al. Denosumab or zoledronic acid in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with oral bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(8):3163–3170.
135. Watts NB, Roux C, Modlin JF, Brown JP, Daniels A, Jackson RD, et Infections in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab or placebo: coincidence or causal association? *Osteoporos Int*. 2012;23(1):327–337.
136. Kendler D, Cosman F, Stad RK, Ferrari S. Denosumab in the treatment of osteoporosis: 10 years later: a narrative review. *Adv Ther*. 2022;39(1):58–74.

137. Compston JE, McClung MR, Leslie WD. *Lancet*. 2019 Jan 26;393(10169):364–376. doi:10.1016/S0140-6736(18)32112-3. PMID: 30696576.
138. Langdahl B, et Romosozumab: treatment of osteoporosis by blocking sclerostin. *Calcif Tissue Int*. 2020;106(1):1–17.
139. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). Algorithm for the management of osteoporosis in postmenopausal women: 2021 update. *Osteoporos Int*. 2021;32(3):549–565.
140. National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington (DC): National Osteoporosis Foundation; 2022.
141. Schurman L, Galich AM, Messina O, et al. Guías argentinas para el diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteoporosis. Actual Osteol. 2017;13(2):136-56. Disponible en: <http://www.osteologia.org.ar>
142. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2001 May 10;344(19):1434-41.
143. Rubin MR, Cosman F, Lindsay R, Bilezikian JP. The anabolic effects of parathyroid hormone. *Osteoporos Int*. 2002;13(4):267-77. doi: 10.1007/s001980200026.
144. Miller PD, Hattersley G, Riis BJ, Williams GC, Lau E, Russo LA, et al. Effect of abaloparatide vs placebo on new vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016 Aug 16;316(7):722–33. doi:10.1001/jama.2016.11136.
145. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2014 Oct;25(10):2359–81.
146. McClung MR, Grauer A, Boonen S, Bolognese MA, Brown JP, Diez-Perez A, et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral. *J Bone Miner Res*. 2014 Mar;29(3):717–25.
147. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2017 Oct 12;377(15):1417–27.
148. Diez-Perez A, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian JP, Compston JE, Cummings SR, et al. Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2012 Dec;23(12):2769–74.

Actualización de Consenso - Síndrome de Ovario Poliquístico - FASGO 2025

Directora:

Gladys Isabel Fernández (CABA, ginecóloga)

Coordinadoras:

Eugenia Lamas Majek (CABA, ginecóloga)

Samanta Peri Cruzado (CABA, ginecóloga)

Expertos:

Natalia Allende (La Pampa, ginecóloga)

Luciana Carrizo (Tucumán, ginecóloga)

Gabriela Castro (Tucumán, ginecóloga)

Melina Clavero (Santa Fe, ginecóloga)

Alicia Díaz (Misiones, ginecóloga)

Vanina Di Pasquale (Mendoza, ginecóloga)

Cielo Frisone (Chaco, endocrinóloga)

Carolina Fux-Otta (Córdoba, endocrinóloga)

Marisa Geller (CABA, ginecóloga)

Fabian Gómez Giglio (Río Negro, ginecólogo)

Edith Jiménez (Mar del Plata, ginecóloga)

Carolina Lizárraga (Neuquén, ginecóloga)

Mariana López (CABA, endocrinóloga)

Doris Rodríguez Vidal (CABA, ginecóloga)

Julia Salinas (Salta, ginecóloga)

Fabiana Sayegh (Mendoza, ginecóloga)

Graciela Schabelman (San Juan, ginecóloga)

María Alejandra Schüle (Córdoba, ginecóloga)

1. DIAGNÓSTICO: Disfunción ovulatoria, hiperandrogenismo (HA) clínico y bioquímico, ecografía, hormona antimülleriana (HAM), diagnóstico en adolescencia y postmenopausia

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es la endocrinopatía más frecuente en mujeres en edad reproductiva, con una prevalencia entre el 5 y 15% de acuerdo al criterio diagnóstico utilizado. La heterogeneidad del SOP, la diversidad de sus manifestaciones clínicas, la incertidumbre sobre sus causas y los antecedentes de diagnósticos erróneos han caracterizado la afección desde su descubrimiento y continúan siendo motivo de debate.

El diagnóstico y el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico han sido controvertidos, con dificultades para definir los componentes individuales dentro de los criterios diagnósticos

y una heterogeneidad clínica significativa, que se ve influenciada por las diferencias étnicas y los cambios en las características clínicas a lo largo de la vida.

Durante las últimas décadas se han sucedido tres consensos diagnósticos. El primero fue en el año 1990, durante una conferencia de expertos del National Health Institute (NIH), donde se acordó como criterios diagnósticos del SOP: 1) Anovulación crónica y 2) Hiperandrogenismo (HA) clínico y/o bioquímico. Fue más adelante, durante el consenso de expertos que tuvo lugar en Rotterdam en 2003, que se agregó a esta definición un tercer criterio: ovarios de aspecto poliquísticos por ecografía, y se estableció como requisito diagnóstico la presencia de por lo menos 2 de los 3 criterios, excluyendo previamente otras patologías, como ser hiperplasia suprarrenal congénita, tumores secretores de andrógenos, hiperprolactinemia, síndrome de Cushing o disfunción tiroidea. En el año 2006, un panel de expertos de la Sociedad de Exceso de Andrógenos (AES) concluyó que el diagnóstico de SOP debería basarse predominantemente en el hiperandrogenismo (requisito obligatorio) junto con disfunción ovulatoria u ovarios ecográficamente de aspecto poliquísticos. Sin embargo, los criterios de AES no fueron universalmente aceptados y la existencia de más de un consenso ocasionó dificultades en la práctica clínica alrededor del mundo. Por tal motivo, en el 2012 el NIH organizó un panel de trabajo para reevaluar los criterios existentes. Como resultado, se recomendó la utilización del criterio de Rotterdam. Múltiples organizaciones están actualizando constantemente las directrices para el diagnóstico y el tratamiento del SOP. Recientemente, en el año 2023, un grupo de expertos convocados por la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE) publicó las últimas recomendaciones, que revisaremos a lo largo de este consenso.

Criterios Diagnósticos

El diagnóstico de SOP se realiza con la presencia de por lo menos 2 de los 3 elementos mencionados previamente:

- Disfunción ovulatoria (DO)
- Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico (HA)
- Ecografía con morfología de ovarios de aspecto poliquístico (MOP) o niveles elevados de HAM

Disfunción ovulatoria:

La misma se traduce clínicamente como la presencia de ciclos menstruales irregulares. La definición de ciclos irregulares se hace según la edad ginecológica de la paciente:

- Son normales en el primer año después de la menarca = transición puberal
- >1 a <3 años después de la menarca: <21 o >45 días
- > 3 años después de la menarca hasta la perimenopausia: < 21 o > 35 días o <8 ciclos por año
- >1 año después de la menarca: >90 días para cualquier ciclo
- Amenorrea primaria a los 15 años o >3 años después de la telarca (desarrollo mamario)

Recordar que la disfunción ovulatoria puede ocurrir incluso en presencia de ciclos regulares (hasta 32% reportados) y, de ser necesario, se deberá confirmar dosando progesterona en la fase lútea media del ciclo menstrual.

Hiperandrogenismo bioquímico:

Se solicita testosterona total y libre para el diagnóstico. La androstenediona y el sulfato de dehidroepiandrosterona (SDHEA) deben solicitarse en casos en que la testosterona se encuentre en rango normal, teniendo en cuenta su menor especificidad y que los niveles de SDHEA disminuyen con la edad.

Para la detección del hiperandrogenismo en el SOP la determinación bioquímica de andrógenos cobra gran valor en pacientes con mínimo o ningún signo de hiperandrogenismo clínico.

No es posible una evaluación fiable del hiperandrogenismo bioquímico bajo tratamiento con anticonceptivos hormonales. Por tanto, se puede indicar la interrupción del tratamiento durante ≥ 3 meses con un método anticonceptivo alternativo o diferir los estudios bioquímicos cuando la anticoncepción es prioritaria.

Si los valores de andrógenos están marcadamente elevados por encima del rango de referencia se deben considerar otras causas de hiperandrogenismo (neoplasia ovárica o adrenal).

Se debe recordar que repetir dosaje de andrógenos en el seguimiento del SOP tiene un rol limitado.

Hiperandrogenismo clínico:

Las manifestaciones clínicas de hiperandrogenismo incluyen: hirsutismo, acné y alopecia androgénica. Para el diagnóstico de hirsutismo se recomienda el uso de escalas, como la de Ferriman & Gallwey modificada (mFG). Mientras que para la evaluación de acné no existen escalas validadas, para la evaluación de la pérdida de cabello con patrón femenino se recomienda el uso de la Escala de Ludwing u Olsen.

La presencia de hirsutismo sin otros signos clínicos debe considerarse predictivo de hiperandrogenismo bioquímico y SOP en adultos. Por el contrario, la presencia aislada de acné o alopecia presentan un bajo valor predictivo positivo.

Debe tenerse en cuenta que el autotratamiento (depilación) es frecuente y puede limitar la evaluación clínica. La manifestación por parte de la paciente de vello no deseado en ausencia de hirsutismo franco es un fuerte predictor de SOP, por tanto, no debe subestimarse.

Ecografía con morfología de ovarios de aspecto poliquístico (MOP):

El número de folículos por ovario es el marcador más eficaz, seguido en precisión por el recuento de número de folículos por sección transversal y la medición del volumen ovárico. Para el diagnóstico se debe considerar en al menos un ovario: número de folículos mayor o igual a 20 (de 2-9 mm), recuento de folículos por sección transversal mayor o igual a 10 y/o un volumen ovárico mayor o igual a 10 ml.

Se prefiere el abordaje ecográfico transvaginal en mujeres que ya han iniciado relaciones sexuales. En caso de realizarse por preferencia u otra razón la ecografía por vía transabdominal se debe informar principalmente el volumen ovárico o el recuento de folículos por sección transversal. De la misma manera, si se utilizan equipos con menor definición (<8 MHz) o con insuficiente calidad de imagen, el diagnóstico de MOP se debe basar en volumen ovárico o recuento de folículos por sección transversal.

En pacientes que presentan disfunción ovulatoria e hiperandrogenismo, no es necesaria la valoración ecográfica para el abordaje diagnóstico.

Hormona Antimülleriana (HAM):

La determinación de HAM resulta una alternativa a la ecografía transvaginal pero debe considerarse que el empleo de ambas en conjunto podría contribuir al sobrediagnóstico. Por tal motivo, sólo debería usarse uno de estos dos elementos para arribar al diagnóstico.

Desde la práctica resulta importante tener en cuenta que la HAM sérica alcanza su punto máximo entre los 20 a 25 años de edad, varía a lo largo del ciclo menstrual, puede estar disminuida por el uso de anticonceptivos hormonales orales y en mujeres con índice de masa corporal (IMC) aumentado.

En ANEXO 1 se resume el algoritmo diagnóstico del SOP.

Finalmente, debe recordarse que, según la presencia de cada elemento diagnóstico de acuerdo a los criterios de Rotterdam, las pacientes con SOP pueden clasificarse en cuatro fenotipos:

- Fenotipo A (también conocido como fenotipo clásico completo): incluye a aquellas mujeres que presentan HA/DO/MOP.
- Fenotipo B (fenotipo clásico incompleto): mujeres con HA/DO.
- Fenotipo C (u ovulatorio): pacientes con HA/MOP.
- Fenotipo D (o normoandrogénico): mujeres con DO/MOP.

SOP: diagnóstico en la adolescencia

Las variaciones fisiológicas que ocurren durante esta etapa de la vida hacen que el diagnóstico de SOP en estas pacientes sea un desafío, haciendo muchas veces difícil distinguir lo fisiológico de lo patológico. Se deben tener en cuenta las particularidades clínicas

en la adolescencia que a menudo imitan los síntomas del SOP con el fin de evitar el sobrediagnóstico y el sobretratamiento.

A la hora de evaluar una paciente adolescente, se deben considerar los siguientes factores de riesgo para desarrollar SOP: madre con diagnóstico de SOP, antecedente de pubarca precoz, niñas con sobrepeso u obesidad, niñas con síndrome metabólico y DBT2.

A continuación, se analizan las particularidades de los 3 elementos diagnósticos del SOP en esta etapa de la vida:

Disfunción ovulatoria:

La irregularidad de los ciclos menstruales es normal el 1er año post menarca; durante este período aproximadamente el 75% de las adolescentes informan que su ciclo es irregular. Desde 1 año post menarca y hasta 3 años los ciclos son normales entre 21 y 45 días. Luego de 3 años post menarca son normales si duran de 21 a 35 días. La ciclicidad menstrual regular solo se logra dentro de los 2-3 años posteriores a la menarca.

La anovulación, como un elemento diagnóstico crucial para el SOP se presenta en aproximadamente la mitad de las adolescentes y no siempre es patológica.

Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico:

El acné es fisiológico en la adolescencia; sospechamos hiperandrogenismo cuando el mismo es severo, con pústulas, comedones y no responde a los tratamientos dermatológicos habituales.

El hirsutismo es el marcador clínico más robusto del exceso de andrógenos, pero es importante interrogar a las pacientes acerca de si han realizado previo a la evaluación clínica depilación láser o electrólisis que lo podrían subvalorar. La alopecia androgénica es infrecuente en este grupo etario.

El hiperandrogenismo bioquímico se refiere a la producción y secreción excesiva de andrógenos y se utilizan las mismas determinaciones de laboratorio que en la mujer adulta.

Consideramos de importancia recordar que en la adolescencia hay insulinorresistencia fisiológica.

Ecografía con ovarios de aspecto poliquístico y HAM:

Se ha encontrado morfología de ovario poliquístico a través de ultrasonido en hasta el 40%, 35% y 33.3% de las pacientes cuando se evalúan a los 2, 3 y 4 años, respectivamente, luego de la menarca. La MOP en la adolescencia no se asocia con futuras anomalías en la tasa de ovulación o la duración del ciclo menstrual. Por esta razón, las guías internacionales desaconsejan el uso de ultrasonido pélvico hasta 8 años después de la menarca.

La morfología ovárica poliquística en ultrasonografía pélvica o los niveles de HAM no deben utilizarse para el diagnóstico durante la adolescencia.

Por todo lo anterior, en adolescentes con características compatibles con SOP pero que no reúnen criterios diagnósticos, se debe considerar que presentan un riesgo incrementado de desarrollar la patología y debe realizarse seguimiento y reevaluación al completar la madurez reproductiva 8 años después de la menarca. (Ver ANEXO 2).

SOP: diagnóstico en la menopausia

El diagnóstico de SOP podría considerarse de por vida. Asimismo, el SOP puede diagnosticarse retrospectivamente durante la menopausia, basándose en la historia de oligomenorrea e hiperandrogenismo durante la edad reproductiva. La evaluación ecográfica a esta edad ya no ayudará al diagnóstico, pero se debe tener en cuenta que el hiperandrogenismo tanto clínico como bioquímico podrían persistir en la postmenopausia. Debe considerarse en la postmenopausia el diagnóstico de SOP en paciente con historia de oligoamenorrea, con hiperandrogenismo y/o morfología de ovarios poliquísticos durante la etapa reproductiva (20 a 40 años). Por el contrario, en pacientes que presentan hiperandrogenismo de nueva aparición, grave o en empeoramiento en esta etapa de la vida con hirsutismo severo, deben descartarse tumores secretores de andrógenos o hipertecosis ovárica. (Ver ANEXO 3).

2. SOP Y RIESGOS ASOCIADOS. Menopausia, enfermedad cardiovascular, intolerancia a la Glucosa y DBT, patología endometrial, SAHOS, impacto psicológico

SOP Y MENOPAUSIA

A partir de los 40 años las mujeres con SOP tienden a mejorar sus ciclos menstruales, restableciendo la ovulación, los niveles de hiperandrogenismo van disminuyendo hacia la transición a la menopausia, siendo más atenuados los diferentes fenotipos, como así también la morfología de ovarios poliquísticos, en especial el volumen ovárico, que va desapareciendo a partir de los 40 años.

Se debe tener presente que el riesgo de desarrollar DBT2 en peri y postmenopausia tiene más relación con la obesidad adquirida en edad reproductiva que con el antecedente de SOP.

Con respecto al riesgo oncológico se debe recordar que hay mayor incidencia de cáncer de endometrio en pacientes con SOP.

SOP Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

El SOP se asocia con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) debido a la alta prevalencia de factores de riesgo cardiometabólicos, como sobrepeso u obesidad, resistencia

a la insulina (IR), intolerancia a la glucosa, diabetes, dislipidemia, hipertensión arterial (HTA) y síndrome metabólico. Numerosos estudios sugieren mayor riesgo de cardiopatía isquémica, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular en mujeres con SOP, por lo tanto, se establecen las siguientes recomendaciones:

- Detectar factores de riesgo cardiovascular ante el diagnóstico de SOP, interrogando sobre estilos de vida y evaluando: peso, índice de masa corporal (IMC), circunferencia de la cintura, perfil lipídico, presión arterial, niveles de glucosa.
- En controles posteriores, la frecuencia de estas mediciones debe basarse en los factores de Además, debe medirse la presión arterial anualmente y asesorar a la paciente antes de planificar un embarazo o buscar un tratamiento de fertilidad.
- Estrategias preventivas para reducir el riesgo cardiovascular, como cambios en el estilo de vida y el seguimiento a largo plazo, aún después de la menopausia.

SOP, INTOLERANCIA A LA GLUCOSA Y DIABETES

La resistencia a la insulina es un factor fisiopatológico en el SOP, teniendo relación con factores genéticos y epigenéticos, la hiperandrogenemia y la obesidad.

El clamp euglucémico-hiperinsulinémico representa el Gold Standard para evaluar la resistencia metabólica a la insulina; sin embargo, debido a su complejidad, no es adecuado para la práctica clínica.

Existen otros marcadores sencillos y eficaces para la detección de IR, como el IMC, la circunferencia de la cintura (CC) o el índice cintura-cadera. También pueden hallarse signos cutáneos relacionados con un exceso de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1), como acantosis nigricans, queratosis folicular y acrocordones. Asimismo, biomarcadores séricos como la glucemia en ayunas para el diagnóstico de DBT o glucemia alterada en ayuno y el índice triglicéridos/HDL colesterol para diagnosticar IR, constituyen herramientas alternativas.

Teniendo esto en cuenta, se recomienda:

- Evaluar el estado glucémico al momento del diagnóstico en todas las pacientes con SOP. El mismo debe reevaluarse cada uno a tres años, en función de factores de riesgo individuales
- Se debe considerar la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) en todas las mujeres con SOP que presenten alteración de uno o más de los marcadores antropométricos y/o séricos antes mencionados; y en pacientes con SOP embarazadas entre las 24 y 28 semanas de gestación.
- Tanto los profesionales como las pacientes deben priorizar las estrategias preventivas para reducir el riesgo de diabetes tipo 2.

SOP Y PATOLOGÍA ENDOMETRIAL

Las mujeres con SOP presentan un mayor riesgo de desarrollar hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio. Se han propuesto varios mecanismos fisiopatológicos para explicar la posible asociación entre este último y el SOP:

- la exposición prolongada a estrógenos sin oposición, causada por la anovulación crónica.
- la resistencia a la insulina con la consiguiente hiperinsulinemia, observadas en algunas mujeres con SOP, que actuaría como factor de crecimiento en el endometrio. Además, la insulina aumenta la producción de andrógenos ováricos y disminuye la producción hepática de SHBG, lo que puede aumentar los niveles de estrógenos biodisponibles.
- a su vez, estos trastornos hormonales pueden llevar a subfertilidad y menor paridad, que son factores de riesgo independientes para el cáncer de endometrio.

Sin embargo, el riesgo absoluto de desarrollar cáncer de endometrio es bajo, por lo que se aconseja seguimiento acorde a guías de población general. Deben indicarse estrategias de prevención, tales como: descenso de peso, regulación del ciclo menstrual y tratamiento con progestágenos de ser necesario. Finalmente, considerar la realización de biopsia endometrial en casos de endometrio engrosado de forma persistente o sangrado uterino anormal.

SOP Y APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO (SAHOS)

Las mujeres con SOP tienen una prevalencia significativamente mayor de SAHOS, independientemente de su IMC, por lo que deben ser interrogadas sobre síntomas específicos (ronquidos, despertarse sin haber descansado, somnolencia diurna o fatiga) y, de presentarlos, ser evaluadas con cuestionarios validados o referidas para un estudio formal del sueño.

SOP E IMPACTO PSICOLÓGICO

Las mujeres con SOP presentan mayor prevalencia de depresión y ansiedad, por lo que se recomienda el cribado de estas patologías, según enfoques validados en la población general. Asimismo, las personas con SOP obtienen puntuaciones más bajas en cuestionarios de función psicosexual en comparación con aquellas sin SOP, además de referir una imagen corporal negativa. Los profesionales de la salud deben considerar los múltiples factores que pueden influir, incluyendo el aumento de peso, el hirsutismo, los trastornos del estado de ánimo, la infertilidad y los medicamentos para el SOP. Finalmente, debe recordarse que la prevalencia de trastornos de la conducta alimentaria y sus factores de riesgo aumentan en el SOP, especialmente en el contexto del control del peso y las intervenciones en el estilo de vida.

3. SOP E INTERVENCIONES EN EL ESTILO DE VIDA.

Dieta, ejercicio, estigmas del peso en SOP

Hoy en día las intervenciones en el estilo de vida (ejercicio físico solo o combinación de alimentación saludable y ejercicio físico) constituyen la primera línea de tratamiento del síndrome de ovario poliquístico, por tanto, deben recomendarse a todas las pacientes con dicho diagnóstico, independientemente de su IMC. Tal recomendación permitirá optimizar la salud global de las pacientes, su calidad de vida y su composición corporal a la vez que mejorará su perfil lipídico y el manejo del peso (mantenimiento, prevención de la ganancia de peso y/o disminución en caso de requerirlo).

Resulta fundamental involucrar a la paciente en su tratamiento ya que está demostrado que un plan de cambio de hábitos trazado en conjunto con ella y en acuerdo con sus posibilidades tiene mayor tasa de éxito. El abordaje debe ser multidisciplinario y empático, con metas realistas y poniendo el foco no en el descenso de peso sino en la salud global de las pacientes, contemplando variables psicosociales, culturales y étnicas. Se debe recordar la existencia del estigma de peso que afecta a esta población a la hora de discutir los cambios en el estilo de vida con ellas, promoviendo la aceptación de la diversidad de los cuerpos.

El abordaje de las intervenciones en el estilo de vida debe incluir modificaciones de comportamiento, a través del establecimiento de metas, herramientas de automonitoreo, resolución de problemas, entrenamiento de la autoestima y refuerzo de cambios; ello optimiza los resultados en manejo de peso, estilo de vida saludable y bienestar emocional. Para ello, las metas **SMART (Specific, Measurable, Achievable, Realistic, Timely)** pueden ser una valiosa herramienta.

DIETA

No hay evidencia que indique que un tipo de dieta es superior a otra para los resultados antropométricos, metabólicos, hormonales, reproductivos y psicológicos de las pacientes con SOP.

Cualquier composición dietaria que siga los estándares de las guías para la población general para alimentación saludable tendrá beneficios en la salud global de las pacientes. Es por ello que los médicos tratantes deben advertir la importancia de la alimentación, trazando un plan a medida de la paciente, contemplando sus metas y sus posibilidades.

A la hora de indicar cambios en la alimentación, se recomienda discutir con la paciente acerca de las barreras y los facilitadores para optimizar el compromiso y la adherencia al tratamiento, incluyendo factores psicológicos, limitaciones físicas, factores socioeconómicos y socioculturales como así también motivaciones personales.

EJERCICIO FÍSICO

En la población general, el ejercicio físico (tanto la actividad física general como el ejercicio estructurado) tiene claros beneficios en la salud, mientras que el sedentarismo tiene un

impacto negativo. Al igual que ocurre con la dieta, no hay evidencia científica que demuestre que un tipo ni intensidad de ejercicio es mejor que otro en pacientes con diagnóstico de SOP; se consideran las mismas recomendaciones que a la población general y se debería recomendar actividad física sostenible según preferencias y objetivos personales. Todos los adultos deberían realizar actividad física y limitar el tiempo que pasan sedentarios.

Se recomienda que para mantener el peso y estar saludables, los adultos (18-64 años) deberían realizar 150-300 minutos semanales de actividad física moderada o 75-150 minutos semanales de actividad física intensa, combinando actividad aeróbica con ejercicios de fortalecimiento muscular (resistencia/flexibilidad) en dos días no consecutivos de la semana.

Para mayores beneficios y un descenso de peso modesto, en adultos se recomiendan 250 minutos semanales de actividad moderada o 150 minutos por semana de actividad intensa, combinando con ejercicios de fortalecimiento muscular (resistencia/flexibilidad) en dos días no consecutivos de la semana.

En adolescentes se recomienda 60 minutos diarios de actividad física moderada a intensa, incluyendo ejercicios de fortalecimiento muscular por lo menos tres veces por semana.

La actividad física (movimientos producidos por músculos esqueléticos que requieren energía) incluye la realizada para transporte, trabajo, actividades del hogar, deportes y ejercicio físico planificado. La actividad aeróbica debe realizarse como mínimo 10 minutos, intentando realizar por lo menos 30 minutos la mayoría de los días.

4. TRATAMIENTO EN PACIENTES SIN DESEO DE FERTILIDAD.

Anticonceptivos orales combinados/Progestágenos, metformina, fármacos antiobesidad, antiandrógenos, inositol, láser para tratamiento de hirsutismo, cirugía bariátrica

ANTICONCEPTIVOS ORALES COMBINADOS (ACO)

Los ACO pueden recomendarse en mujeres en edad fértil con diagnóstico de SOP para el manejo del hirsutismo y/o de las irregularidades menstruales; dicha recomendación se extiende a la población adolescente.

A la hora de elegir el ACO en pacientes con SOP se deben considerar las guías de anticoncepción general, siguiendo los criterios de elegibilidad médica para uso de los mismos. No existe una combinación de estrógenos y progestágenos que haya demostrado tener superioridad frente a otra en mujeres con SOP.

La combinación de etinilestradiol 35 mcg y acetato de ciproterona debe considerarse tratamiento de segunda línea con respecto a otras opciones, tomando en cuenta sus efectos

adversos y beneficios, en especial el riesgo tromboembólico. Asimismo, estudios recientes advierten sobre el riesgo de meningioma asociado al uso de acetato de ciproterona.

No se ha descripto una ventaja clínica con el uso de dosis altas de etinilestradiol (>30 mcg) versus dosis bajas (<30 mcg) para el tratamiento del hirsutismo.

Los anticonceptivos orales con sólo progestágenos pueden considerarse para protección endometrial, siguiendo las recomendaciones de las guías de la población general, teniendo en cuenta que la evidencia en pacientes con SOP es limitada. En aquellas mujeres que no deseen contracepción hormonal, la administración de progestinas ante ciclos de más de 90 días podría ser un enfoque pragmático para prevenir la estimulación endometrial.

METFORMINA

En mujeres con SOP, la metformina mejora la sensibilidad a la insulina, disminuye la hiperinsulinemia y contribuye a reducir la hiperpulsatilidad del GnRH, con una caída en la producción de LH y andrógenos, además de aumentar la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG). Esto se traduce en una mejor regulación de los ejes hipotálamo-hipófiso-ovárico e hipotálamo-hipófiso-adrenal, reducción de andrógenos libres e IGF-1 y normalización de la relación LH/FSH. Dichos beneficios se observan independientemente del índice de masa corporal, por lo que puede ser útil tanto en pacientes con obesidad como en normopeso. En mujeres con glucemia alterada en ayunas o diabetes tipo 2, la metformina representa la mejor opción terapéutica cuando fracasan las medidas higiénico-dietéticas (plan nutricional y actividad física).

La metformina debe ser considerada como tratamiento en mujeres SOP con IMC mayor o igual a 25 kg/m^2 , con el fin de mejorar factores antropométricos y metabólicos, como la IR y perfiles lipídico y glucídico. Podría ser indicada asimismo en adolescentes o adultas SOP con IMC menor a 25 kg/m^2 , considerando que existe evidencia limitada.

Se inicia el tratamiento con dosis bajas (500 mg/día) con incrementos en la misma cada 1-2 semanas. La dosis máxima efectiva es de 2500 mg/d en adultos y 2000 mg/d en población adolescente. La formulación de liberación prolongada se tolera mejor que la de liberación inmediata, siendo los efectos adversos gastrointestinales los más frecuentes, aunque suelen ceder con el uso continuado y con la titulación progresiva de la dosis.

Para el manejo del hirsutismo y la irregularidad menstrual, se prefiere el uso de ACO sobre el de metformina, mientras que se prefiere esta última para mejorar parámetros metabólicos. Su uso combinado ofrece muy poca ventaja adicional con respecto al uso individual de cada uno. En combinación con anticonceptivos orales combinados, la metformina podría alcanzar su máximo beneficio en grupos de alto riesgo metabólico como IMC $>30\text{ kg/m}^2$, factores de riesgo para diabetes, glucemia alterada en ayunas o grupos étnicos de alto riesgo. En pacientes que presentan contraindicaciones para la toma de anticonceptivos orales, la metformina puede ser considerada para el manejo de las irregularidades menstruales, no así para el tratamiento del hirsutismo.

FÁRMACOS ANTOBESIDAD

Mientras que los cambios de estilo de vida juegan un papel crucial en el tratamiento del SOP, los fármacos antiobesidad podrían contribuir en aquellas pacientes que tienen problemas con la adherencia y el mantenimiento a largo plazo de dichos cambios. Estos fármacos son agonistas del receptor GLP-1 (Liraglutida, Semaglutida, entre otros) y Orlistat, y se consideran en pacientes con SOP, sumado a cambios de estilos de vida, de acuerdo a las indicaciones para la población general. Su indicación debe evaluarse dentro de un enfoque integral, en personas con un índice de masa corporal (IMC) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, o $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ en presencia de comorbilidades asociadas al exceso de peso, como alteraciones metabólicas, apnea del sueño o SOP.

Orlistat: Es un fármaco antiobesidad de acción periférica que inhibe las lipasas gástricas y pancreáticas, reduciendo hasta un 30% la absorción de grasas a nivel intestinal y aumentando su eliminación por vía fecal. La dosis recomendada es de 180 a 360 mg/día, administrada durante las comidas o hasta una hora después. Su uso suele limitarse por

efectos adversos gastrointestinales, como dolor abdominal, urgencia fecal y malabsorción de vitaminas liposolubles (A, D, E, K). Orlistat fue superior al placebo en cuanto al perfil lipídico y a los resultados antropométricos, pero no mostró beneficios metabólicos.

Agonistas del receptor GLP-1 (liraglutida, semaglutida, dulaglutida): Estos fármacos actúan a través de la estimulación del receptor de GLP-1, lo que produce estimulación de la liberación de insulina e inhibición del glucagón postprandial, disminución de la producción hepática de glucosa, enlentecimiento del vaciamiento gástrico y modulación del apetito a través de señales centrales de saciedad.

Liraglutida se administra por vía subcutánea una vez al día en dosis de 0.6 a 3 mg, independientemente de la ingesta de alimentos. Semaglutida y dulaglutida están aprobadas en Argentina para personas con diabetes tipo 2 y obesidad. Se administran una vez por semana por vía subcutánea, en dosis de 0.25 a 1 mg (semaglutida) y 0.75 a 3 mg (dulaglutida). Actualmente se encuentra disponible semaglutida oral, en dosis de 3 a 14 mg diarios. En un estudio aleatorizado contra placebo se evidenció que 3 mg/d de liraglutide mejoró los parámetros endocrinos y metabólicos de las mujeres con SOP en 32 semanas. Se recomienda su dosificación gradual para minimizar los efectos secundarios gastrointestinales.

Debe asegurarse un método anticonceptivo adecuado en mujeres bajo este tratamiento, ya que falta información sobre su seguridad durante el embarazo. Su uso debe decidirse en conjunto con la paciente, considerando sus efectos secundarios, su necesidad potencial de requerimiento a largo plazo (dado el riesgo de nueva ganancia de peso al discontinuar el tratamiento) y la falta de evidencia sobre su seguridad a largo plazo.

Todas estas recomendaciones se aplican únicamente a la población adulta ya que no existen estudios en adolescentes con SOP.

Liraglutide (vs placebo) mostró resultados superiores para manejo del ciclo menstrual y algunas -pero no todas- las complicaciones metabólicas y resultantes del hiperandrogenismo en pacientes con SOP; sin embargo, no tuvo beneficios en el perfil lipídico.

FÁRMACOS ANTIANDROGÉNICOS

Los antiandrógenos son un tratamiento farmacológico de segunda línea para los trastornos cutáneos relacionados con el SOP. Pueden añadirse a un anticonceptivo oral combinado (ACO) cuando tras un mínimo de 6 meses de tratamiento asociado a medidas cosméticas, no se ha alcanzado la respuesta deseada. En los casos de intolerancia o contraindicación para el uso de ACO se debe asegurar contracepción eficaz por el riesgo potencial de teratogenicidad. Los fármacos disponibles en Argentina son:

Acetato de Ciproterona: Es un progestágeno con efecto antiandrogénico que actúa principalmente bloqueando el receptor de andrógenos y, en menor medida, inhibiendo la enzima 5α-reductasa. Además, suprime la LH y favorece el aclaramiento hepático de andrógenos. Está disponible en combinación con etinilestradiol (2 mg/35 µg) y como monofármaco en dosis de 50 mg. Si bien fue usado ampliamente, en la actualidad no se recomienda su prescripción, debido a su asociación con un mayor riesgo de meningioma en dosis mayores a 10 mg/d y de tromboembolismo venoso cuando se asocia a etinilestradiol.

Espironolactona: Es un antagonista de la aldosterona con acción antiandrogénica por bloqueo competitivo del receptor de andrógenos e inhibición de la 5α-reductasa. Suele causar sangrados irregulares cuando se indica como monoterapia, por lo que se recomienda combinarla con un ACO. Los efectos adversos son dosis-dependiente, siendo la dosis recomendada de 25 a 100 mg/d.

Finasteride: Es un inhibidor selectivo de la 5α-reductasa tipo 2, con efecto parcial. Se utiliza en dosis de 2,5 a 7,5 mg diarios. Su indicación para el hirsutismo y alopecia es *off label*. Se debe controlar la función hepática por riesgo aumentado de toxicidad.

Flutamida: Es un antiandrógeno no esteroideo, inhibidor competitivo del receptor de andrógenos dosis-dependiente. Su uso también es *off label*. La principal preocupación es su potencial de hepatotoxicidad severa, por lo que se recomienda utilizar la menor dosis útil posible (62,5-250 mg/día).

La evidencia disponible hasta la fecha sobre la eficacia de las drogas antiandrogénicas en el tratamiento del SOP es limitada. En mujeres en edad reproductiva, se debe asegurar el uso de un método anticonceptivo eficaz, debido al potencial daño en el desarrollo genital del feto masculino si se utilizan durante el embarazo.

INOSITOL

El Inositol (en cualquier forma) podría ser considerado en mujeres SOP de acuerdo a sus preferencias individuales, considerando que existe evidencia limitada sobre sus beneficios clínicos sobre la ovulación, el peso y el hirsutismo. Debe aconsejarse el uso de metformina por sobre el uso de inositol para el tratamiento del hirsutismo y la adiposidad central, tomando en cuenta que la metformina presenta mayores efectos secundarios gastrointestinales.

No pueden recomendarse dosis ni combinaciones específicas dada la falta de evidencia; también debe tenerse en cuenta que el control regulador y de calidad de los productos puede variar según la región.

LÁSER Y TERAPIAS MECÁNICAS PARA EL MANEJO DE HIRSUTISMO

La terapia láser y de luz deberían ser consideradas para la reducción del hirsutismo y su impacto en la calidad de vida. Las pacientes con SOP pueden requerir mayor número de sesiones en comparación a mujeres con hirsutismo idiopático para alcanzar los mismos resultados.

Aunque la evidencia robusta es limitada, se ha observado que la adición de un ACO, con o sin antiandrógenos, al tratamiento con láser puede mejorar la reducción del vello.

En mujeres con vello rubio, gris o blanco, donde la ausencia de melanina impide la acción del láser, puede considerarse la depilación definitiva mediante electrólisis si se cuenta con personal idóneo para realizarla.

CIRUGÍA BARIÁTRICA / METABÓLICA

La cirugía bariátrica/metabólica puede considerarse en mujeres con síndrome de ovario poliquístico para mejorar la pérdida de peso, la hipertensión, la diabetes (tanto en su prevención como tratamiento), el hirsutismo, los ciclos menstruales irregulares, la ovulación y las tasas de embarazo. Las indicaciones deben basarse en las recomendaciones vigentes para la población general, aunque el SOP —como condición metabólica— podría justificar su indicación en umbrales de IMC más bajos, al igual que otras enfermedades como la diabetes tipo 2. Las técnicas más utilizadas son la gastrectomía vertical en manga y el bypass gástrico en Y de Roux, realizadas habitualmente por vía mínimamente invasiva, con baja morbilidad y mortalidad.

Es fundamental advertir a las pacientes que la fertilidad puede recuperarse rápidamente tras la cirugía. Por lo tanto, se recomienda utilizar anticoncepción eficaz antes y después del procedimiento, incluso cuando se desea un embarazo. La concepción debe diferirse hasta alcanzar un peso estable —habitualmente al cabo de un año— a fin de reducir los riesgos de restricción del crecimiento intrauterino, parto prematuro, complicaciones obstétricas y hospitalización neonatal prolongada.

5. TRATAMIENTO EN PACIENTES CON DESEO DE FERTILIDAD. Letrozole, clomifeno, gonadotrofinas, metformina, asesoramiento preconcepcional, resultados obstétricos

PERICONCEPCION

El período previo a la concepción brinda una “ventana de oportunidad” para corregir los factores de riesgo asociados e implementar cambios saludables de nutrición y en el estilo de

vida. Existen factores de riesgo modificables que pueden potenciar el riesgo como la obesidad, el tabaquismo y el alcohol. Es importante evaluar en la consulta la medicación habitual, el estado nutricional, la salud dental, indicar la suplementación con ácido fólico y, si es necesario, vitamina D.

Tener en cuenta el estado de ánimo, ya que estas mujeres tienen con más frecuencia ansiedad, depresión, trastornos de la imagen corporal y de la conducta alimentaria. Es fundamental el bienestar en salud mental, emocional y sexual para mejorar los resultados reproductivos y del embarazo, así como la salud general.

La obesidad previa al embarazo, muy frecuente en las pacientes con SOP, está fuertemente asociada a resultados perinatales adversos y aumenta el riesgo de preeclampsia, diabetes mellitus gestacional (DMG), prematuridad y bajo peso del recién nacido. Las intervenciones en el estilo de vida que incorporan nutrición de alta calidad, actividad física y cambios de comportamiento (evitar hábitos tóxicos y exposición a disruptores endocrinos) deben recomendarse antes del embarazo como enfoque principal para ayudar a perder peso y mejorar la salud.

Debido al mayor riesgo de DMG, se recomienda que las mujeres se sometan a pruebas de detección de diabetes y modifiquen factores de riesgo cardiovascular (es decir, obesidad, dislipidemia, hipertensión arterial) antes de la concepción.

TRATAMIENTO EN PACIENTES CON DESEO DE FERTILIDAD LETROZOLE

Actualmente el letrozole es la droga de primera elección en mujeres con SOP con deseo de fertilidad. El letrozole es un inhibidor de la enzima aromatasa que actúa evitando la conversión de andrógenos a estrógenos. La falta de estrógenos genera un aumento en la FSH, lo que lleva al desarrollo folicular.

No se encontró una mayor incidencia de malformaciones fetales con el uso de esta droga.

Al no poseer efectos deletéreos ni en el moco cervical ni en el endometrio y luego de varios trabajos que muestran una mayor tasa de ovulación, de embarazo y de nacidos vivos con el uso de letrozole en comparación con la utilización de clomifeno, pasó a ser la droga de elección como inductor de la ovulación, reemplazando a esta última.

CITRATO DE CLOMIFENO

El citrato de clomifeno es un modulador selectivo del receptor de estrógenos con propiedades estrogénicas y antiestrogénicas. Esto lo convierte en una buena droga para estimular la ovulación, pero genera efectos antiestrogénicos en el endometrio y en el moco cervical. La tasa de embarazo múltiple reportada es del 5–7% y de síndrome de hiperestimulación ovárica es del 0.3%. El monitoreo ecográfico permite disminuir estos riesgos.

Si bien el citrato de clomifeno fue la droga de primera elección en mujeres con SOP con deseo de fertilidad durante mucho tiempo, aparecieron publicaciones a partir del 2015 que mostraron mayores tasas de ovulación, de embarazo y de nacidos vivos con letrozole versus

clomifeno. Es por eso que hoy se considera al letrozole la droga de primera elección en mujeres con SOP con deseo de fertilidad. Sin embargo, dado que el clomifeno tiene un menor costo y es más accesible, suele utilizarse más que el letrozole en la actualidad.

El citrato de clomifeno combinado con metformina podría utilizarse en los casos de intolerancia oral a la glucosa ya que la metformina como única droga no ha reportado mayores tasas de embarazo.

GONADOTROFINAS

Las gonadotrofinas deben utilizarse en pacientes que no respondieron al letrozole o al clomifeno o que tuvieron una respuesta inadecuada como ser un endometrio no receptivo. Se deben utilizar dosis bajas para evitar la hiperestimulación ovárica y el embarazo múltiple.

Son drogas de segunda línea por su alto costo, la necesidad de hacer controles ecográficos más seguido y porque deben indicarse por vía subcutánea en vez de la oral.

La estimulación ovárica debe realizarse con monitoreo ecográfico para observar la respuesta a la medicación para de este modo aumentar las chances de éxito y minimizar los riesgos. Sería conveniente cancelar el ciclo en el caso de tener más de 2 folículos de más de 14 mm de diámetro y evitar en esos casos las relaciones sexuales sin protección.

DRILLING OVÁRICO

La cirugía laparoscópica con drilling ovárico podría ser una terapia de segunda línea para mujeres que ya tienen otra indicación de cirugía o con resistencia al citrato de clomifeno o que no puedan acceder a controles ecográficos.

INOSITOL

El inositol es una alternativa en mujeres que deben recibir metformina pero presentan intolerancia a la misma. Todavía no hay evidencia que muestre mayores tasas de embarazo utilizando esta droga por lo que no está indicada como primera opción.

FIV/ICSI

La fertilización in vitro (FIV) es de tercera línea cuando los tratamientos anteriores no dieron resultado o de primera elección cuando hay otras indicaciones médicas que lo ameriten.

En estas pacientes el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica es mayor por lo que es importante asesorarlas y tomar medidas para disminuir el riesgo. Se recomienda agregar metformina durante la estimulación ovárica, desencadenar la maduración final de los ovocitos con un agonista de GnRH y no con hCG y congelar los embriones evitando la transferencia en fresco.

EMBARAZO

El embarazo representa una prueba de estrés metabólico debido a los cambios fisiológicos que se experimentan durante la gestación para lograr el correcto aporte de nutrientes al feto. Dado que las embarazadas con SOP tienen alteraciones endocrino-metabólicas y epigenéticas preexistentes, y suelen presentar comorbilidades que, en sí mismas, son factores de riesgo independientes para patología materno-fetal (obesidad, hipertensión arterial), tienen más chances de tener resultados perinatales adversos; todo ello debe tomarse en consideración al momento del seguimiento obstétrico.

Estas complicaciones obstétricas incluyen: pérdida temprana del embarazo (menor de 20 semanas), DMG, trastorno del espectro hipertensivo (hipertensión gestacional y preeclampsia), bebés pequeños para la edad gestacional (PEG), mayor incidencia de cesáreas y riesgos del desarrollo fetal a largo plazo que condicionan la aparición de patologías en la vida adulta.

En cuanto al uso de la metformina durante el embarazo, la mayoría de los ensayos controlados aleatorizados no han demostrado que disminuya la tasa de aborto espontáneo,

de DMG, de macrosomía o de preeclampsia. Si bien la evidencia actual no respalda el uso de metformina en mujeres con SOP u obesidad para disminuir las complicaciones obstétricas, es importante tener en cuenta que en caso de utilizarse, no se ha reportado riesgo teratogénico asociado con su uso y es considerada una droga categoría B. Sin embargo, es importante tener en cuenta que su uso en el segundo y tercer trimestre puede condicionar niños con restricción de crecimiento intrauterino, y con desarrollo de patología en la vida adulta.

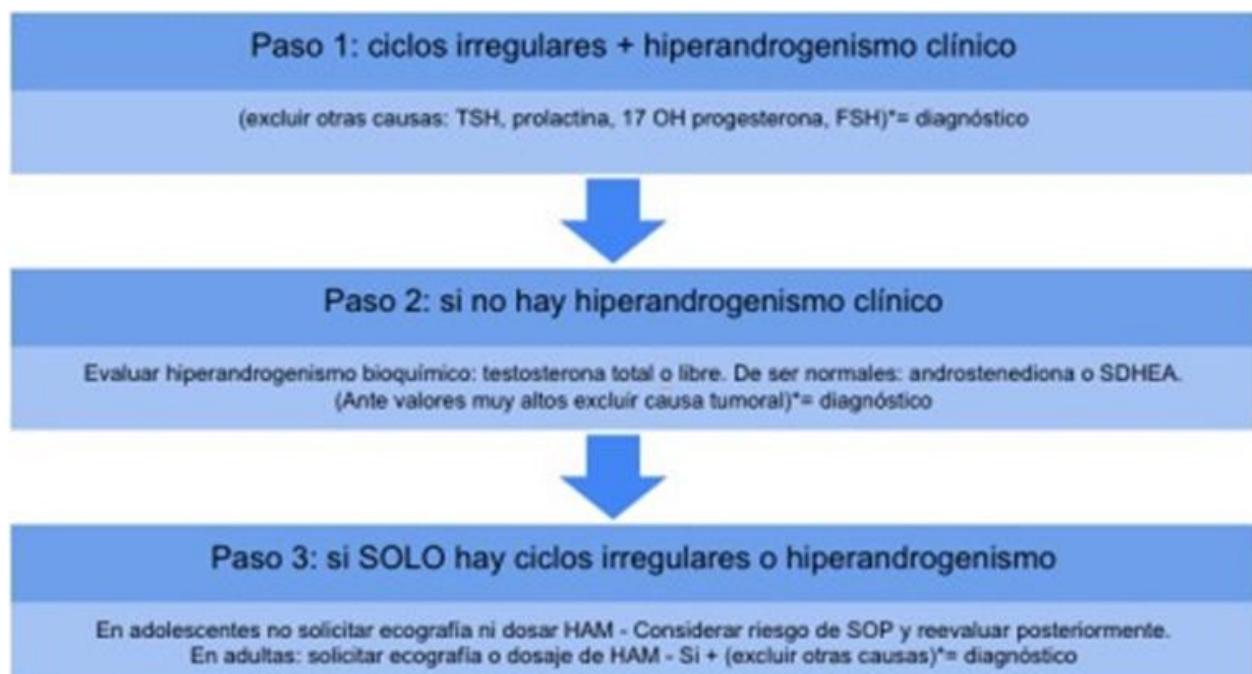
POSPARTO

Los beneficios de la lactancia materna no se han estudiado específicamente en las pacientes SOP, pero es sabido que las mujeres que desarrollan diabetes gestacional y amamantan durante al menos 6 meses, reducen su riesgo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) al igual que el riesgo a largo plazo de obesidad infantil para su descendencia.

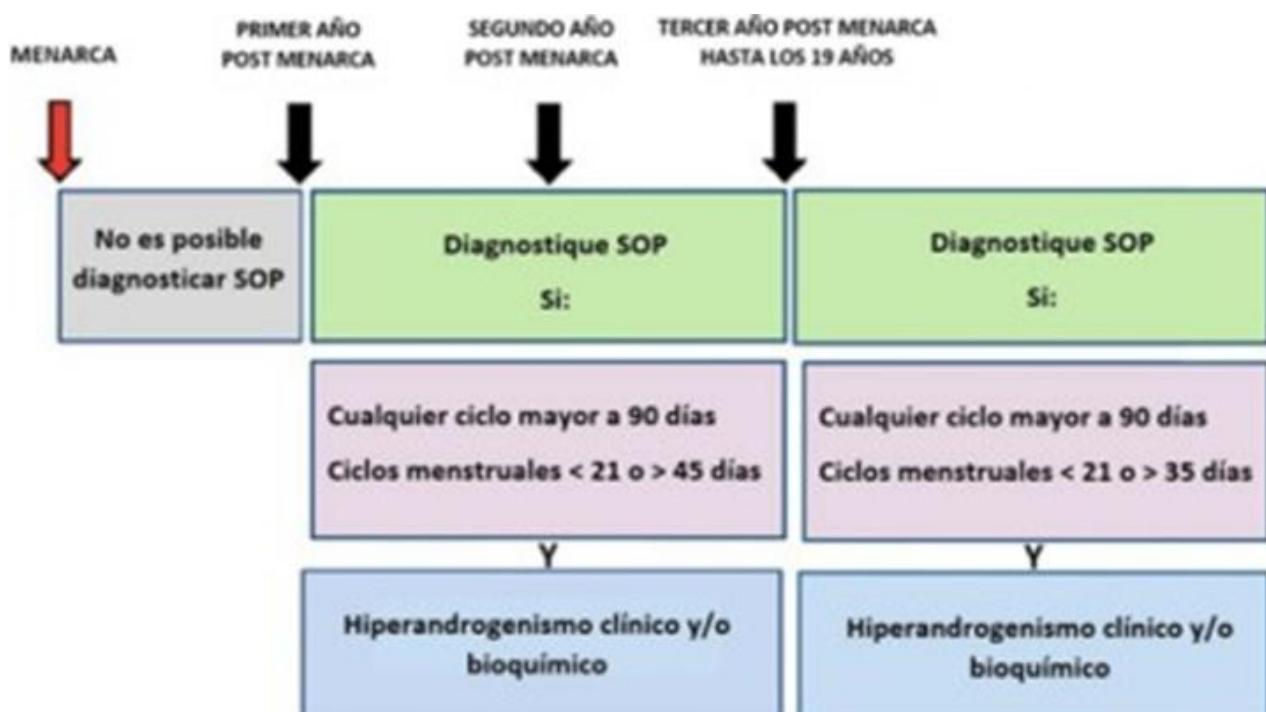
Los esfuerzos dirigidos a facilitar la pérdida de peso posparto son fundamentales para la salud materna. Fomentar un estilo de vida saludable en el período posparto es importante para prevenir la progresión de la disfunción metabólica y la DM2.

ANEXOS

ANEXO 1:

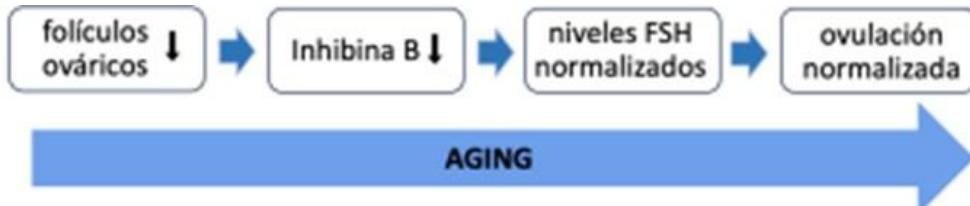


ANEXO 2:



NO UTILICE LA ECOGRAFÍA NI LA HAM PARA EL DIAGNÓSTICO DE SOP EN ADOLESCENTES.

ANEXO 3:



Cambios fisiopatológicos en la función ovárica de mujeres en edad reproductiva mayores vs mujeres más jóvenes con SOP.

SOP en etapa activa reproductiva	SOP en etapa reproductiva tardía	SOP durante la menopausia
<ul style="list-style-type: none">Estrógeno ↓SHBG ↓Andrógenos ↑↑Insulina ↔	<ul style="list-style-type: none">Estrógeno ↓SHBG ↓Andrógenos ↑Insulina ↔	<ul style="list-style-type: none">Estrógeno ↓↓SHBG ↓Andrógenos ↓Insulina

Perfil hormonal de mujeres con SOP en paralelo con el envejecimiento reproductivo.

Tomado de Arneri, E. and Lambrounoudaki, I. Polycystic ovary syndrome: Long term health in women of age more than 40 years with Polycystic Ovary Syndrome. Chapter 15, pag 245.

BIBLIOGRAFÍA

1. Teede H, Tay CH, Laven J, Dokras A, Moran LJ, Piltonen T, Costello MF, Boivin J, Redman LM, Boyle JA, Norman RJ, Mousa A. Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2023;108(10):2447–2469.
2. Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Medicine* 2010;8:41.
3. Unfer V, Kandaraki E, Pkhaladze L, Roseff S, Vazquez-Levin MH, Laganà AS, Shiao Yang C, Yap-Garcia MIM, Greene NDE, Soulage CO, Bevilacqua A, Benvenga S, Barbaro D, Pintaudi B, Wdowiak A, Aragona C, Kamenov Z, Appetecchia M, Porcaro G, Hernandez Marin I, Nestler When one size does not fit all: Reconsidering PCOS etiology, diagnosis, clinical subgroups, and subgroup-specific treatments. *Endocr Metab Science* 2024;doi.org/10.1016/j.endmts.2024.100159.
4. Hoeger KM, Dokras A, Piltonen Update on PCOS: consequences, challenges, and guiding treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106(3):e1071-e83.
5. Di Michele S, Fulghesu AM, Pittui E, Cordella M, Sicilia G, Mandurino G, D'Alterio MN, Vitale SG, Angioni S. Ultrasound Assessment in Polycystic Ovary Syndrome Diagnosis:

From Origins to Future Perspectives - A Comprehensive Review. *Biomedicines* 2025;13(2):453.

6. Piltonen TT, Koms E, Morin-Papunen LC, Korhonen E, Franks S, Järvelin M, Arffman RK, Ollila M. AMH as part of the diagnostic PCOS workup in large epidemiological studies. *Eur J Endocrinol* 2023;188(6):547–554.
7. Peña AS, Feldman Witchel S, Boivin J, Burgert TS, Ee C, Hoeger KM, Lujan ME, Mousa A, Oberfield S, Tay CT, Teede H. International evidence-based recommendations for polycystic ovary syndrome in adolescents. *BMC Med* 2025;23(1):151.
8. Millán-de-Meer M, Luque-Ramírez M, Nattero-Chávez L, Escobar-Morreale HF. PCOS during the menopausal transition and after menopause: a systematic review and meta analysis. *Hum Reprod Update* 2023;29(6):741-772.
9. Ramezani Tehrani F, Amiri M, Behboudi-Gandevani S, Bidhendi-Yarandi R, Carmina
10. Cardiovascular events among reproductive and menopausal age women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol* 2020;36(1):12-23.
11. Profili NI, Castelli R, Gidaro A, Manetti R, Maioli M, Petrillo M, Capobianco G, Delitala AP. Possible Effect of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) on Cardiovascular Disease (CVD): An Update. *J Clin Med* 2024;13(3):698.
12. Guan C, Zahid S, Minhas A, Ouyang P, Vaught A, Baker VL, Michos Polycystic ovary syndrome: a “risk-enhancing” factor for cardiovascular disease. *Fertil Steril* 2022;117(5):924-935.
13. Cassar S, Misso ML, Hopkins WG, Shaw CS, Teede HJ, Stepto NK. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of euglycaemic–hyperinsulinaemic clamp *Hum Reprod* 2016;31(11):2619-2631.
14. Vollmer J, Christian WJ, Lacy ME. Diabetes screening among women with polycystic ovary syndrome: a descriptive study of commercial claims, 2011–2019. *BMC Endocr Disord* 2024;24(1):194.
15. He J, Ruan X, Li Polycystic ovary syndrome in obstructive sleep apnea-hypopnea

El ChatGPT y la Inteligencia Artificial en Medicina: El futuro es hoy

Prof. Dr. Mariano Grilli

A menudo, la Inteligencia Artificial (IA) se presenta como un concepto futurista, pero en medicina, sus raíces son más profundas y su evolución, constante. Esto está referenciado con la capacidad de las máquinas para simular procesos de inteligencia humana, donde se incluye el aprendizaje, el razonamiento, la percepción y la toma de decisiones. En el ámbito médico, esto se traduce en sistemas capaces de analizar datos complejos, identificar patrones y asistir en tareas que tradicionalmente requerirían la pericia humana.

El aprendizaje automático (Machine Learning - ML) es un pilar fundamental. Los algoritmos aprenden de grandes volúmenes de datos sin ser programados explícitamente para cada tarea. Se transforma en un sistema que analiza miles de imágenes de mamografías para detectar sutiles anomalías que podrían pasar desapercibidas para el ojo humano.

El Deep Learning (DL) o aprendizaje profundo, es una subcategoría del ML que utiliza redes neuronales artificiales con múltiples capas, inspiradas en la estructura del cerebro humano. Estas redes son especialmente potentes para tareas como el reconocimiento de imágenes, el procesamiento del lenguaje natural y la identificación de patrones muy complejos en datos no estructurados. Su capacidad para aprender representaciones jerárquicas de los datos los hace ideales para la clasificación de imágenes médicas o la interpretación de informes clínicos.

La implementación del ChatGPT en el quehacer diario, es una muestra. Las aplicaciones potenciales de ChatGPT en Medicina son varias:

- Asistencia en la Documentación Clínica
- Soporte en la Educación Médica
- Interacción con el Paciente (con supervisión)
- Investigación y Revisión de Literatura

Si bien ChatGPT es fascinante, la IA en medicina abarca un espectro mucho más amplio, con diversas aplicaciones en diferentes fases del cuidado del paciente:

Diagnóstico Asistido por IA: Análisis de imágenes médicas (Computer Vision) (radiografías, resonancias magnéticas, tomografías, histopatología) para detectar anomalías, clasificar tumores o identificar enfermedades oculares. Algoritmos de DL pueden superar la precisión humana en ciertas tareas de detección.

Procesamiento de Lenguaje Natural (Natural Language Processing - NLP): Extracción de información estructurada de informes médicos no estructurados, notas de enfermería o registros de voz para identificar síntomas, diagnósticos o tratamientos.

Medicina de Precisión y Farmacogenómica:

Análisis de datos genéticos, transcriptómicos y proteómicos para personalizar tratamientos, predecir la respuesta a fármacos y desarrollar terapias dirigidas.

Descubrimiento y Desarrollo de Fármacos: Aceleración del proceso de identificación de moléculas candidatas, predicción de la eficacia de compuestos, optimización de ensayos clínicos y reducción de costos y tiempos.

Monitoreo de Pacientes y Salud Conectada: Dispositivos wearables y sensores que recopilan datos continuos (ritmo cardíaco, sueño, actividad). La IA analiza estos datos para detectar anomalías tempranas, predecir eventos adversos o alertar a los médicos sobre cambios significativos en el estado del paciente.

Optimización de la Gestión Hospitalaria: Mejora de la asignación de recursos, optimización de horarios de personal, predicción de la demanda de camas y reducción de tiempos de espera en urgencias.

Cómo no es oro todo lo que reluce, también hay algunas fallas o deficiencias. Puede mostrar sesgos en los datos, operador dependiente, ya que un error en la subida de datos, se instala y se autoperpetúa.

Hay un detalle, relacionado con lo “explicable”, ya que puede ocurrir en el Deep Learning, que surja una determinada predicción o decisión sin soporte teórico que lo avale o explique.

Otro tema a tener en cuenta, son las “alucinaciones”. Si, alucinaciones. ChatGPT tiene tanta información, que cuando se le pide agregar las referencias (tipo Vancouver) puede aparecer uno o mas artículos, con autor, título correctísimo y cita bibliográfica según las normas internacionales, pero que no existe. Es por eso, si tu idea es solicitar información para escribir un artículo científico, cuidado con las referencias que aparezcan, buscarlas en internet y comprobar que son auténticas. Estas también pueden ocurrir si solicitamos un plan terapéutico novedoso X, y nos muestra una dosis no aceptada y con lapso horario no correcto.

Ya existen ciertas regulaciones asociadas con la privacidad y seguridad de los datos, lo que asegura que la información es anónima, que hay consentimiento informado. Estas reglas son: el GDPR (en Europa) o la HIPAA (en EE. UU.).

Es necesario, desde ahora, que exista una capacitación del profesional sanitario para entender los mecanismos de la Inteligencia artificial. Esto potenciará el trabajo médico con la IA

Bibliografía consultada

- Chihung Lin, Chang-Fu Kuo. Roles and potential of Large language models in healthcare: A comprehensive review. Biomedical Journal 48 (2025) 100868 (Una revisión sobre el potencial de los LLM en salud).
- Gulshan, V. et al. (2016). Development and validation of a deep learning algorithm for detection of diabetic retinopathy in retinal fundus photographs. JAMA, 316(22), 2402-2410. (Estudio clásico sobre DL en retinopatía diabética).
- Topol, E. J. (2019). High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. Nature Medicine, 25(1), 44-56. (Revisión amplia sobre IA en medicina, incluyendo medicina de precisión).

- Mak, K. K., & Pichika, M. R. (2020). Artificial intelligence in drug discovery: current trends and future perspectives. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 10(3), 157-172. (Revisión sobre IA en el descubrimiento de fármacos).
- Obermeyer, Z., et al. (2019). Dissecting racial bias in an algorithm used to manage the health of populations. *Science*, 366(6464), 447-453. (Ejemplo de un estudio que revela sesgos raciales en algoritmos de salud).
- Ghassemi, M · Oakden-Rayner, L · Beam, AL The false hope of current approaches to explainable artificial intelligence in health care *Lancet Digit Health*. 2021; 3:e745-e750 (Artículo de opinión sobre la explicabilidad en IA médica).
- FDA. <https://www.fda.gov/medical-devices/software-medical-device-samd/artificial-intelligence-software-medical-device> (actualizado 03/25/2025)

Escuela FASGO

Curso de Mastología

Prof. Dr. Renée del Castillo
Nivel 1



Director
Prof. Dr. Pedro
Daguerre

Curso de Restricción del Crecimiento Fetal



Director
Dr. Juan Lunghi

Curso de Uroginecología

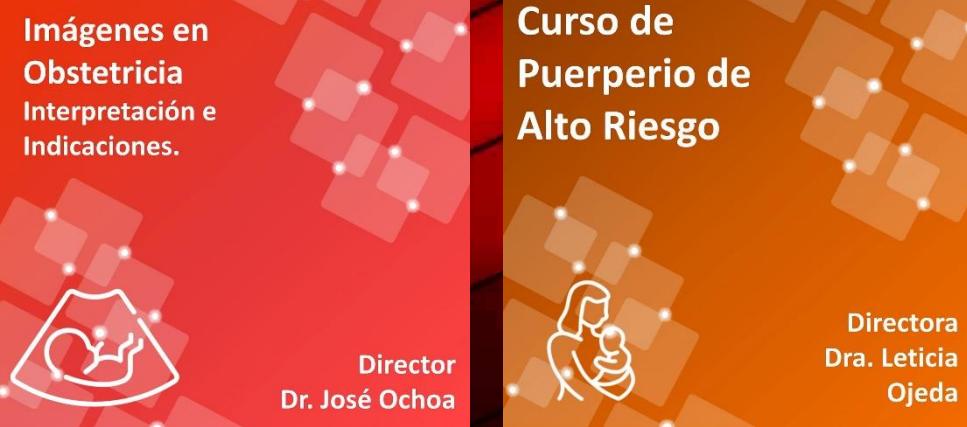


Directores
Dr. Damián Angeletti
Dr. Germán Laurito

Imágenes en Obstetricia Interpretación e Indicaciones.



Director
Dr. José Ochoa



Curso de Endocrinología Ginecológica



Directora
Dra. Gladys
Fernández

Curso de Climaterio



Directora
Dra. Mabel
Martino

Curso de Diversidad y Embarazo



Directora
Dra. Olga Marega

Curso de Puerperio de Alto Riesgo



Directora
Dra. Leticia
Ojeda

Curso de Patología del Tracto Genital Inferior



Directora
Dra. Sandra
Forneris

Curso de Medicina Reproductiva



Director
Dr. Luis Augé

Curso de Ginecología Oncológica

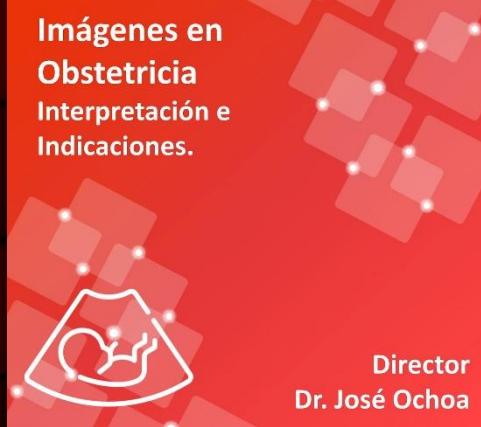


Director
Dr. Gonzalo Franco

Riesgo Médico Legal en la Práctica de Tocoginecología



Director
Dr. Roberto
Keklikian





FASGO

Federación Argentina de Sociedades
de Ginecología y Obstetricia

Abdomen Agudo Ginecológico por Abordaje Mínimamente Invasivo



Directora
Dra. Matilde
Quaranta

Hacia la Erradicación del Cáncer Cervical

Tamizaje - Vacunación y Manejo
de las Lesiones Precursoras
Las respuestas a los Problemas
Diarios del Ejercicio Profesional



Directores
Prof. Tit.
Dr. Silvio Tatti
Doc. Aut.
Dra. Laura Fleider

Dolor pelviano crónico. Nuevos conceptos sobre diagnóstico y tratamiento



Director
Dr. Alejandro
González

Qué debemos saber y hacer en Osteopenia y Osteoporosis



Directora
Dra. Mabel
Martino

Consultas Frecuentes en la Urgencia Ginecológica



Directores
Prof. Tit.
Dr. Silvio Tatti
Doc. Aut.
Dra. Laura Fleider

Embarazo Múltiple



Director
Dr. Lucas
Otaño

Preservación de la Fertilidad en Pacientes Oncológicas ¿Qué debe saber el Tocoginecólogo?



Director
Dr. Luis
Auge

El Ginecólogo en la Atención de la Adolescente



Directoras
Dra. Graciela
Lewitan y
Dra. Graciela
Schabelman

Asfixia Intrauterina



Director
Dr. Roberto
Votta

**Infórmese sobre los cursos disponibles y sus
programas en www.fasgo.org.ar**

<http://cursos.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>