



Boletín SOCH EG

Sociedad Chilena de Endocrinología Ginecológica



Hiperandrogenismo en la mujer

Edición N° 2, Diciembre 2017

ISBN 978-956-09285-5-9

www.soheg.org

Comité Editorial

● Director Boletín:

Dr. Patricio Barriga P.

● Editores encargados:

Dr. Sergio Brantes G.
Dr. Arnaldo Porcile J.
Dr. Sócrates Aedo

● Comité Científico:

Dra. Paula Vanhauwert S.
Dr. Pablo Lavín A.
Dr. Enzo Devoto
Dr. Rodrigo Carvajal
Dr. Rodrigo Macaya
Dra. Verónica Chamy P.
Dra. Macarena Castiglione
Dra. Paulina Villaseca
Dra. Marcela López

Directorio SOCHEG:

Dr. Patricio Barriga P. (Presidente)
Dr. Sergio Brantes G. (Paspresidente)
Dr. Arnaldo Porcile J. (Ex-Presidente)
Dr. Rodrigo Carvajal G. (Vicepresidente)
Dra. Marcela López P. (Secretaria General)
Dra. Cristina Iribarra Á. (Tesorera)
Dra. Claudia Campusano M. (Directora)
Dr. Luigi Devoto C. (Director)
Dr. Pablo Lavín A. (Director)
Dr. Rodrigo Macaya P. (Director)
Dra. Paula Vanhauwaert S. (Directora)

Consejeros Regionales:

Dr. Juan Carlos Carvajal V. (Antofagasta)
Dra. Macarena Castiglione (Concepción)
Dra. Verónica Chamy P. (Valparaíso)
Dr. Eric Fritz Jara (Antofagasta)
Dr. Humberto Hott Aldea (Valdivia)
Dr. Alessandro Olivari M. (Concepción)

Consejeros:

Dr. Sócrates Aedo M.
Dr. Ítalo Campodónico G.
Dr. Angelo Castiglione D.
Dr. Luis Cruzat T.
Dr. Luis Espinoza V.
Dr. Guillermo Galán C.
Dr. Reinaldo Gonzalez R.
Dra. Amanda Ladrón de Guevara H.
Dra. Abril Salinas Q.
Dr. Juan Enrique Schwarze M.
Dr. Alberto Palominos A.
Dr. Manuel Parra A.
Dr. Ernesto Pizarro O.

Temario

Hiperandrogenismo en la mujer

- ▶ Definición _____ 3 - 4
- ▶ Causas de Hiperandrogenismo en _____ 4
la infancia y adolescencia
- ▶ Hiperandrogenismo Prepuberal _____ 5
- ▶ SOP en la adolescente y diagnóstico _____ 6
diferencial. ¿Cuándo derivar?
- ▶ SOP y Fertilidad ¿como evaluar?
criterios de inducción de ovulación _____ 7
baja complejidad
- ▶ Criterios de uso insulinosensibilizantes _____ 8 - 10
paciente Hiperandrogénica e
hiperinsulinémica
- ▶ Riesgos obstétricos en la paciente _____ 11
Hiperandrogénica
- ▶ Riesgos cardiovasculares en la _____ 12
paciente hiperandrogénica
- ▶ Riesgos oncológicos de la paciente _____ 14
hiperandrogénica
- ▶ Anticoncepción en paciente SOP _____ 13
obesa hiperandrogénica



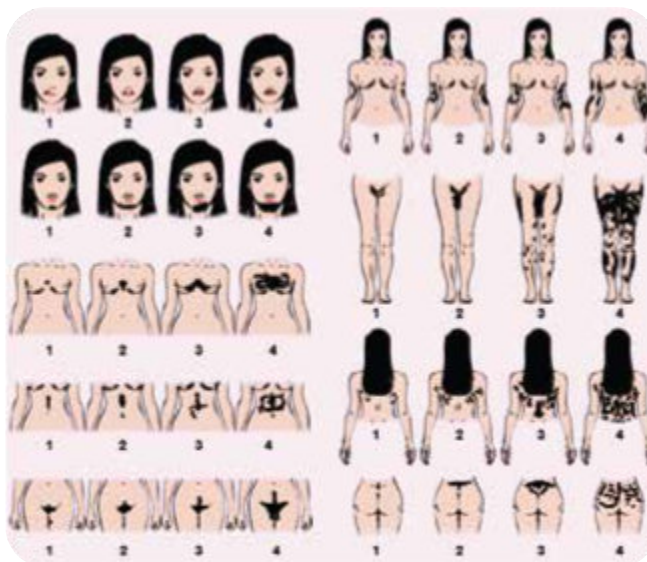
Básicamente corresponde a aquella situación en la que la acción biológica de los andrógenos está aumentada. Es uno de los trastornos endocrinológicos más frecuentes en la mujer, sobre todo durante el inicio de su etapa reproductiva. Puede manifestarse a lo largo de todo el ciclo vital de la mujer, tanto en la etapa antenatal o fetal, prepuberal, reproductiva y pos menopáusica. Este síndrome puede exteriorizarse a través de cambios cosméticos (hirsutismo, acné, seborrea y alopecia), alteraciones metabólicas (obesidad y resistencia a la insulina) y alteración de la función ovárica (alteraciones del ciclo menstrual, anovulación crónica e infertilidad), además de ser precursor de graves problemas cardiovasculares y metabólicos.

Conceptos

- **Hirsutismo:** exceso de crecimiento de vello corporal en la mujer en zonas consideradas típicamente androgénicas: zona supra labial, mentón, pabellones auriculares, tórax, abdomen, espalda, glúteos, y cara interior y anterior de los muslos. El hirsutismo se debe a un exceso de producción de andrógenos o a un aumento del metabolismo cutáneo de los andrógenos. El aumento de la actividad androgénica en las glándulas sebáceas y apocrinas puede determinar la aparición del acné vulgar.
- **Hipertrichosis:** es el aumento de pelo corporal en zonas donde ya existe normalmente en la mujer, sobre todo en antebrazos y piernas, y menos frecuentemente en muslos y tronco. Se da por factores raciales y familiares, o secundariamente al uso continuado de determinados fármacos

Las presentaciones dermatológicas del hiperandrogenismo son relativamente frecuentes, presentándose el hirsutismo en el 2-8% de la población femenina de origen caucásico o negro. El aumento de los andrógenos circulantes, es lo que se denomina hiperandrogenemia. Esta explica el 80% de los hirsutismos, el 50% del acné post-puberal y el 50% de las alopecias androgénicas de la mujer, sin embargo, no se ha demostrado diferencias en el nivel de andrógenos entre las mujeres que presentan acné e hirsutismo de las que presentan acné exclusivo, ni tampoco entre la severidad del acné ni la hiperandrogenemia, lo que sugiere que frente a un estímulo androgénico similar, tanto la glándula sebácea como el folículo piloso responden de manera distinta a pesar de que constituir una sola unidad anatómico funcional. La alopecia androgénica es otra manifestación del hiperandrogenismo la que se observa escasamente en la adolescencia. Esta condición afecta tanto al hombre como a la mujer y su primera expresión es la presencia de recesos temporales frontales y parietales prematuros (antes de los 30 años). Puede o no asociarse a hirsutismo. En forma subjetiva se ha usado la Escala de Ferriman Gallwey (modificada por Hatch 1981) para valorar el Hirsutismo en la mujer. En nuestra población americanindia un puntaje sobre 6 es diagnóstico, y en otras poblaciones sobre 8 (Tabla 1).

Tabla 1:
Escala Ferriman – Gallwey – Hatch
Hirsutismo en la Mujer.



Etiología:

Esta variará según la edad. Así, en el periodo prepuberal, en ausencia de maduración gonadal la hiperproducción androgénica tendrá origen en la glándula suprarrenal en la mayoría de los casos, mientras que en el periodo peripuberal y postpuberal el ovario será el responsable. En el periodo antenatal y niñez la causa más frecuente es la hiperplasia suprarrenal congénita. En la prepubertad se puede deber también a esta última causa, así como a otros tumores suprarrenales, pubarquia precoz idiopática, tumores suprarrenales y resistencia a glucocorticoides.

En la etapa reproductiva este se asocia a síndrome de ovario poliquístico (SOP). En la postmenopausia los casos de virilización son muy raros y suelen deberse a causa tumoral. Siendo importante la edad de la paciente, la rapidez de instauración del cuadro y síntomas y signos para realizar el diagnóstico diferencial. Siendo las causas ovárica (como hipertecosis, tecomas, tumores células Sertoli-Leydig, entre otras) adrenal (carcinoma y adenoma adrenal) las más frecuentes dentro de los tumores y en casos raros tumores ectópicos (musculo ilio-ptoas o intestinales) Dentro de causas no tumorales se destacan el uso de fármacos, como ácido valproico o anabólicos.

Fisiopatología:

Los andrógenos son un grupo o conjunto de esteroides de 19 átomos de carbono que en la mujer provienen de tres orígenes fisiológicos: los ovarios, las suprarrenales y la conversión de precursores en andrógenos en el tejido adiposo, los músculos y otros parénquimas.

Los de mayor importancia en la mujer normal son la testosterona (T), la dihidrotestosterona (DHT), la androstenediona (A) y de la dehidroepiandrosterona (DHEA) y su sulfato (DHEA-S). La androstenediona deriva en un 60% de los ovarios y en un 40% de la suprarrenal; la testosterona deriva del ovario en un 25%, de la suprarrenal en el otro 25% y en el 50% restante proviene de la conversión periférica de androstenediona en los parénquimas ya mencionados.

La DHEA en un 80% se origina de las suprarrenales mientras que su sulfato se origina en el 90-98% de ésta. La testosterona es el principal marcador androgénico de origen ovárico, ya que cerca de 2/3 de su concentración circulante proviene directa o indirectamente del ovario. La DHEA-S, por su parte, es el principal marcador androgénico suprarrenal debido a que se produce casi en su totalidad en las suprarrenales. La concentración de los distintos andrógenos circulantes puede ser modificada por diversos factores fisiológicos entre otros: tipo de secreción, ritmo circadiano, ciclo ovárico y edad, los que deben ser considerados en el momento de interpretar los resultados. Es así como tanto la T como la A presentan una modalidad pulsátil y circadiana de secreción, y sus concentraciones plasmáticas varían durante el ciclo ovárico siendo máximas en el momento de la ovulación. La presencia de estas fluctuaciones fisiológicas pone en evidencia además, que una determinación aislada de andrógenos puede en algunos casos dar una información relativa del trastorno. La testosterona es el andrógeno circulante más potente. Puede ejercer su acción metabólica directamente al actuar sobre un receptor nuclear específico, como ocurre en el cerebro en el hígado y en el músculo o indirectamente a través de su transformación previa en DHT, que aumenta su efecto androgénico.

Este paso metabólico depende de la enzima 5 alfa-reductasa y es estrictamente necesario para la acción de la testosterona en la piel y así puedan expresarse las manifestaciones dérmicas del hiperandrogenismo. La actividad de la 5 alfa-reductasa cutánea es estimulada por los andrógenos, siendo mayor en las mujeres hirsutas que en las no hirsutas. La actividad de esta enzima varía en las distintas razas, siendo mayor en los pueblos mediterráneos, cuyas mujeres son más hirsutas que las de los pueblos indígenas del continente americano, en las cuales esta expresión androgénica es rara.

De esta forma el efecto androgénico no sólo va a depender de la cantidad de andrógenos secretados sino también de la actividad de la enzima 5 alfa-reductasa. Otro factor que influye en la expresión androgénica es la concentración de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) la que regula la fracción libre de andrógenos y por lo tanto, la actividad androgénica.

Aumentan la concentración de SHBG los estrógenos y las hormonas tiroideas, y la disminuyen los andrógenos y la insulina. La concentración de testosterona total puede ser similar entre una mujer normal y una hirsuta, pero la diferencia entre ambas radica en el porcentaje de testosterona libre (cerca de 1% en normales y 2 a 3% en hirsutas).

Además, influyen en el metabolismo de los andrógenos en la mujer, la cantidad de grasa corporal, la actividad física, los niveles de estrógenos coexistentes y otras hormonas, entre las que cabe mencionar la insulina, la que inhibe la síntesis hepática de SHBG, que además estimula la producción de andrógenos en el compartimento teco-estromal del ovario.

Por otro lado los andrógenos aumentan la producción de sebo por la glándula sebácea, que es un requisito para el desarrollo de acné. Durante la adolescencia aumenta el acné por acción de los andrógenos adrenales durante la adrenarquia y luego por efecto de los andrógenos de origen gonadal durante la pubertad. La habilidad de la unidad pilo sebácea de producir sebo en respuesta a los andrógenos es un mecanismo común a todas ellas y conduce al acné independiente del origen del andrógeno. La producción de sebo no sólo depende del nivel de andrógenos sino que también de la actividad de la 5 alfa-reductasa, que debido a su alta concentración en la glándula sebácea, se presume que la DHT es el principal andrógeno implicado en este efecto.

Tabla 2: Causas de Hiperandrogenismo en la infancia y adolescencia

1. Hiperandrogenismo suprarrenal funcional: a) Primario: pubarquia precoz secundaria a adrenarquia prematura b) Formas tardías de hiperplasia suprarrenal congénita: <ul style="list-style-type: none">• Déficit de 21-hidroxilasa• Déficit de 3β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa• Déficit de 11β-hidroxilasa c) Síndrome de Cushing d) Hiperprolactinemia	2. Hiperandrogenismo ovárico funcional: a) Síndrome del ovario poliquístico primario b) Síndrome del ovario poliquístico secundario: <ul style="list-style-type: none">• Enfermedades suprarrenales virilizantes• Bloqueos de la esteroidogénesis ovárica• Síndromes de insulinoresistencia
3. Hiperproducción periférica de andrógenos: a) Obesidad b) Hiperandrogenismo idiopático (producción glandular normal de andrógenos)	4. Hiperandrogenismo tumoral 5. Iatrogenia: administración exógena de derivados androgénicos

Epidemiología:

La prevalencia del hiperandrogenismo en la infancia y adolescencia no es bien conocida. Las manifestaciones fisiológicas del adolescente, concretamente el Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP), los signos y síntomas que lo definen se solapan con los cambios fisiológicos que ocurren en las niñas en la pubertad, por lo que su prevalencia es difícil de estimar. Los pocos estudios que se han realizado utilizan los mismos criterios diagnósticos que en adultos. Así, en una población adolescente entre 15-19 años la prevalencia estimada fue del 1% (criterios NHS), bastante menor que en población adulta, aunque en aquellas que tenían obesidad o factores predisponentes era mayor. Se estima que la prevalencia de SOP es del 4% al 12% de las mujeres en sus años de vida reproductiva, representando este trastorno la endocrinopatía reproductiva más común de las mujeres. Las estimaciones pueden variar entre los informes basados en la población del estudio y si la ecografía del ovario se incluyó en los criterios diagnósticos.

Diagnóstico:

Las manifestaciones del hiperandrogenismo pueden presentarse desde la etapa embrionaria. Sin embargo, las manifestaciones clínicas del hiperandrogenismo se presentan durante el período puberal debido al aumento de la actividad adrenal y gonadal. La evaluación diagnóstica debe dirigirse a determinar:

- Andrógenos específicos involucrados (testosterona, testosterona libre, DHEAS)
- Magnitud de la hipersecreción
- Órganos de origen del exceso androgénico (ovarios, glándulas suprarrenales)
- Patogenia del hiperandrogenismo (disfunción, hiperplasia, neoplasia)
- Evaluación de los efectos de la hiperandrogenemia en los distintos sistemas (tegumentos, reproductivo, cardiovascular, metabólico).

Hiperandrogenismo Prepuberal

La presentación clínica más frecuente de hiperandrogenismo en el periodo prepuberal corresponde a la **Pubarquia Precoz**. Se define como la aparición de vello pubiano antes de los ocho años en las niñas (nueve años en los niños), en ausencia de otros signos de actividad gonadal. Es mucho más frecuente en el sexo femenino. La mayoría de los casos se deben a un aumento prematuro de la secreción de andrógenos suprarrenales. Los niveles de estas hormonas, específicamente de DHEA-S, que es el marcador del proceso de adrenarquía, se encuentran discretamente elevados para la edad cronológica. En estas pacientes se observa una aceleración moderada y transitoria de la velocidad de crecimiento y de la maduración ósea, por lo que la mayoría presenta al diagnóstico una talla alta, pero adecuada en general, a su edad ósea.

En el 7-10% de los casos, la pubarquia precoz puede ser la primera manifestación clínica de una forma no clásica de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa. En estos casos, la aparición de vello pubiano se acompaña en general de signos de virilización, de una aceleración progresiva de la velocidad de crecimiento, y de una edad ósea dos o más años por delante de la edad cronológica.

En otras ocasiones, el cuadro clínico no es tan llamativo. Por este motivo, es mandatorio descartar esta entidad mediante un test de estimulación con hormona adrenocorticotropa (ACTH) cuando las cifras basales de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) plasmática sean superiores a 3 nmol/l (100 ng/dl). Se establecerá el diagnóstico de sospecha de hiperplasia suprarrenal congénita cuando los niveles de 17-OHP a los 60 minutos de la administración de ACTH sean superiores a 1500 ng/dl.

Las respuestas entre 1000-1500 ng/dl parecen corresponder a portadores (heterocigotos para la mutación) de esta forma no clásica; el diagnóstico definitivo precisa el estudio del gen CYP-21B, que codifica la enzima 21-hidroxilasa.

La pubarquia precoz aislada no afecta al desarrollo puberal ni a la talla final. En la mayoría de estas niñas, la talla final se encuentra discretamente por encima de la talla diana, siguiendo la tendencia secular de la población. Sin embargo, una de cada dos pacientes con pubarquia precoz desarrolla un cuadro de hiperandrogenismo ovárico –o síndrome del ovario poliquístico (SOP)– en la adolescencia, caracterizado por la asociación de hirsutismo y trastornos menstruales, y acompañado de hiperinsulinismo y de un perfil lipídico aterogénico, aun en ausencia de obesidad.

Esta entidad constituye un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular. El hiperinsulinismo y las alteraciones lipídicas son ya detectables en el periodo prepuberal y a lo largo de toda la pubertad. Aunque las manifestaciones clínicas del hiperandrogenismo no suelen aparecer hasta transcurridos tres o más años desde la menarquia, las adolescentes con pubarquia precoz presentan ya durante la pubertad una síntesis de andrógenos ováricos exagerada y disfunción ovulatoria en presencia de ciclos menstruales aparentemente regulares.

Estas alteraciones endocrino-metabólicas son mucho más frecuentes en las niñas con pubarquia precoz que tuvieron un peso bajo al nacer para la edad gestacional y que, a su vez, son las que presentan un hiperinsulinismo más marcado, sobre todo después de la menarquia. La administración de agentes sensibilizantes de la insulina durante la adolescencia es capaz de normalizar el cuadro biológico, específicamente, el hiperandrogenismo y el hiperinsulinismo, y de mejorar el perfil lipídico, lo que confirma el papel clave de la insulina en el desarrollo de estas alteraciones.

Las niñas con bajo peso al nacer que desarrollan pubarquia precoz presentan con mayor frecuencia pubertad adelantada rápidamente evolutiva; el tratamiento con metformina de inicio prepuberal mejora el perfil endocrino-metabólico, y el patrón de distribución de grasa corporal con efectos sostenidos después de su suspensión consigue normalizar el inicio y la progresión de la pubertad, la edad de la menarquia, y muy probablemente, la talla final.

Por tanto, la pubarquia precoz no puede considerarse una variante normal, fundamentalmente cuando existen antecedentes de peso bajo al nacer. Es aconsejable un seguimiento continuado de estas pacientes, al menos hasta tres años después de finalizada la pubertad.

En resumen, ante la sospecha clínica (telarquia precoz, pubarquia precoz) y/o de imaginología (edad ósea a través de una radiografía de carpo, ecografía ginecológica con alteración de los diámetros uterinos o de volumen ovárico o quiste único dominante, actividad estrogénica endometrial) que hagan pensar en alguna alteración del desarrollo puberal, es fundamental derivar a la paciente en forma precoz al endocrinólogo, para poder hacer un estudio que permita llegar al diagnóstico e iniciar el tratamiento adecuado.

SOP en la adolescente y diagnóstico diferencial ¿Cuándo derivar?

Instituto de Investigaciones Materno Infantil IDIMI, Facultad de Medicina Universidad de Chile



► Dra. Abril Salinas.
► Dra. Ethel Codner

Durante los años que siguen a la menarquia el eje hipotálamo-hipófisis gonadal está madurando teniendo características funcionales diferentes a las que se observan en una mujer madura. Por esta razón, existe superposición entre el desarrollo puberal normal y los signos característicos del SOP lo que puede generar confusión en el diagnóstico de SOP entre las niñas adolescentes

Los criterios diagnósticos de SOP reunidos en distintos consensos, se basan en estudios realizados en población adulta. El uso de dichos consensos diagnósticos en la población adolescente es un motivo frecuente de sobrediagnóstico de SOP en las mujeres en la segunda década de la vida.

Entonces los ginecólogos, pediatras y endocrinólogos se enfrentan a la disyuntiva de cómo lograr identificar aquellas adolescentes que tienen un SOP de aquellas que solo tienen algunos elementos de riesgo de desarrollar el cuadro en la adultez o que solamente cursan con una pubertad fisiológica.

Irregularidades Menstruales y Oligoanovulación:

Los años que siguen a la menarquia la presencia de ciclos anovulatorios y por ende de irregularidades menstruales son eventos frecuentes. Es por eso que la Asociación Americana de Pediatría y el American College of Obstetrics and Gynecology han definido como oligomenorrea en las adolescentes con menos de seis años post-menarquia aquellos ciclos menstruales que persistentemente tienen una duración mayor a 45 días. Incluso los dos primeros años post-menarquia se ha descrito que fisiológicamente el largo del ciclo menstrual puede alcanzar 90 días, y que posteriormente la mayoría de las adolescentes tienen un largo del ciclo menstrual entre 21-45.

Por la razón anterior, el tratante debe ser cauto en no diagnosticar oligomenorrea en adolescentes cuando los ciclos son de menos de 45 días y tampoco debe utilizar la medición de progesterona en fase lútea ya que una medición aislada de esta hormona no permite detectar si justo ese ciclo es parte de la proporción importante de ciclos anovulatorios que tienen las mujeres en los primeros años después de la pubertad.

Intervalos menstruales consecutivos mayores de 90 días en adolescentes son infrecuentes en adolescentes sanas con más de dos años post-menarquia y requieren estudio adicional.

La falta de menarquia a los 15 años de edad o más de 2-3 años después de la telarquia sin importar la edad cronológica es infrecuente y justifica la evaluación y consideración de diagnósticos de SOP

Hiperandrogenismo clínico:

El hiperandrogenismo clínico debe estar presente en una adolescente para hacer el diagnóstico de SOP. El acné y la seborrea son hallazgos frecuentes en la adolescencia. Esto se debe a los niveles disminuidos de SHBG secundarios a la insulinoresistencia fisiológica de la pubertad, con el consecuente aumento de los andrógenos libres. El acné fisiológico a esta edad es leve, no inflamatorio. En el caso de acné severo o inflamatorio que se mantiene en el tiempo y que no responde a medidas dermatológicas habituales, se debe realizar estudio diagnóstico.

El hirsutismo es el signo cardinal del hiperandrogenismo clínico a todas las edades, incluyendo a la adolescente. La escala de Ferriman-Gallwey se utiliza para evaluar en forma semicuantitativa el grado de hirsutismo. Se estima que en la población adolescente el punto de corte debería ser menor por el corto periodo de exposición a andrógenos. Es importante diferenciar el hirsutismo de la hipertrichosis, que es un crecimiento de vello corporal en zonas no androgénicas como el antebrazo y pierna y que no corresponde a una manifestación de exceso de andrógenos.

El hirsutismo leve aislado no debe considerarse evidencia clínica de hiperandrogenismo, en cambio el hirsutismo moderado a severo es evidencia clínica de hiperandrogenismo y debe conducir a un estudio hormonal.

Hiperandrogenismo Bioquímico:

Durante la adolescencia los niveles séricos de testosterona son mayores que durante la vida adulta, y definir hiperandrogenemia en esta etapa de la vida cuando se observa un aumento fisiológico de los niveles de andrógenos y una baja en los niveles SHBG, genera un verdadero problema. Dado los datos limitados sobre las fluctuaciones normales de los niveles de testosterona durante la pubertad, se sugiere que las concentraciones de testosterona deben considerarse elevadas cuando son persistentemente mayores que los valores considerados normales para mujeres adultas.

Morfología de ovarios poliquístico (MOP):

En la adolescencia se observa un aumento en el volumen ovárico, así como en el número de folículos pequeños. Así los criterios de Rotterdam que se utilizan para definir morfología de ovarios poliquístico mujeres adultas, pueden generar confusión en adolescentes.

MOP se ha descrito en hasta un 35% de adolescentes sanas con ciclos menstruales regulares, sin evidencia clínica de hiperandrogenismo, además este grupo de adolescentes presentan niveles de andrógenos, insulina y sensibilidad a la insulina semejante a las adolescentes sin MOP. Por lo tanto, en las niñas sanas con ciclos menstruales regulares y sin hiperandrogenismo, MOP es un hallazgo frecuente y sin alteraciones hormonales subyacentes, por lo que no es un diagnóstico de SOP.

Frente a la ausencia de criterios ecográficos específicos para el diagnóstico de SOP en adolescentes expertos sugieren, considerar un volumen ovárico > 12,0 cm³ como criterios, sin considerar el recuento de folículos antrales, pero hasta que se disponga de datos de mayor calidad, la ecografía puede diferirse durante la evaluación diagnóstica de SOP en adolescentes

La única alteración hormonal que se ha encontrado en las adolescentes sanas con MOP son niveles elevados de hormona anti-Mülleriana (AMH). Esta hormona es producida por las células de la granulosa durante las primeras etapas del desarrollo folicular y reflejan el número de folículos antrales. Es frecuente encontrar niveles elevados de AMH en mujeres adultas con SOP, pero hasta la fecha hay poca evidencia en relación a la utilidad de la AMH en el diagnóstico de SOP en adolescentes.

Conclusiones:

Los pilares diagnósticos de SOP en la adolescencia son el hiperandrogenismo clínico y oligomenorrea, evaluados con los criterios desarrollados para adolescentes. El diagnóstico debe ser certificado con el estudio hormonal que demuestre hiperandrogenemia. También se deben descartar las otras etiologías que pueden causar hiperandrogenismo. Por lo tanto, en la adolescente la presencia de los criterios de Rotterdam en base a los fenotipos no hiperandrogénicos no deben conducir a diagnóstico de SOP. En forma semejante, la insulinoresistencia tampoco es un criterio de SOP. Sin embargo, la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia son elementos frecuentes en adolescentes con SOP y son marcadores de riesgo de patología metabólica en el largo plazo, pero no constituyen criterios diagnósticos. Al igual que en adultas las adolescentes SOP presentan una alta prevalencia de resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, independiente de su IMC. Se sabe además que la hiperinsulinemia potencia el hiperandrogenismo y las manifestaciones reproductivas y metabólicas de SOP.

En aquellas adolescentes en que existan algunos elementos del cuadro de SOP o que aún han transcurrido menos de dos años desde la menarquia, se sugiere explicar a la adolescente y su familia que la niña tiene "riesgo de SOP"; se debe hacer una reevaluación periódica y estimular un estilo de vida saludable para evitar la progresión a SOP. Con esta conducta se busca la prevención del cuadro y evitar diagnósticos erróneos.

En conclusión: En la adolescente, los cambios del desarrollo puberal se superponen con algunos elementos del SOP. Se deben evaluar cuidadosamente los riesgos y los beneficios de etiquetar a una niña adolescente como SOP, para no generar ansiedad ni sobre tratamiento. Por otro lado, existen beneficios de realizar una intervención temprana en el estilo de vida en aquellas niñas que catalogan en "riesgo de SOP".

SOP y Fertilidad como evaluar y criterios de inducción de ovulación baja complejidad



► Dr. Rodrigo Macaya P.

El Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) como ya se ha señalado puede afectar hasta el 10 % de las mujeres en edad fértil. Se caracteriza por la presencia de oligomenorrea secundaria a un proceso repetido de falla en la foliculogénesis (anovulación), hiperandrogenismo de origen ovárico y la imagen en el ultrasonido de ovarios poliquísticos. Para hacer el diagnóstico de SOP es necesario tener al menos 2 de los 3 criterios antes mencionados (Criterios de Rotterdam, 2003), una vez descartado otras patologías causantes de oligomenorrea (ej. Hipotiroidismo, hiperprolactinemia) o hiperandrogenismo (ej. Hiperplasia suprarrenal congénita, tumor ovárico productor de andrógenos). El SOP es por definición una patología en la cual se mantiene un eje hipotálamo – hipófisis – ovario conservado, manteniendo niveles estrógenos circulantes dentro de rangos normales.

Una pareja sana, cuando la edad de la mujer es de menos de 30 años, tiene una tasa de embarazo del 20 a 25% por mes. Sin embargo la mujer con SOP tendrá una tasa de embarazo disminuida sobre todo cuando uno de sus síntomas principales es la anovulación. Aproximadamente un 10 a 14 % de la población en edad fértil tendrá un diagnóstico de infertilidad, siendo la anovulación la responsable del 20% de la infertilidad de origen femenino y dentro de este porcentaje, el SOP la causa más importante. La anovulación en el SOP es explicada por varias razones entre las cuales se ve alterada la relación entre los niveles de FSH y LH, cursando habitualmente con niveles normales o elevados de estradiol plasmático. Aproximadamente el 50% o más de las mujeres con SOP presentan un incremento del Índice de Masa Corporal - IMC (sobrepeso y obesidad) así como también resistencia a la insulina. La presencia de estos dos factores son determinantes, empeorando las tasas de anovulación y por lo tanto de fertilidad. Por otro lado también existe una correlación entre niveles de resistencia a la insulina y niveles aumentados de andrógenos circulantes. En este sentido, también un nivel elevado de andrógenos se correlaciona con una tasa de anovulación más alta.

Si la causa de infertilidad de una mujer con SOP es exclusivamente un trastorno de la ovulación y ya se han descartado otros factores de infertilidad tales como la obstrucción de las trompas de Falopio, la presencia de endometriosis, alteraciones Müllerianas y/o la normalidad del espermograma de la pareja entre otros, entonces habrá que evaluar cuáles son las condicionantes que pudiesen mejorar el pronóstico de esta mujer desde el punto de vista ovulatorio. Lo primero y más relevante es sin duda mejorar el estilo de vida con un control nutricional y ejercicio adecuado que permitan disminuir el peso corporal en aquella mujer con IMC elevado. Esta única medida terapéutica producirá cambios metabólicos relevantes, observando una disminución en la resistencia a la insulina. Al disminuir el peso y la resistencia a la insulina, se evitará el efecto nocivo del exceso de insulina en el hígado el cual en exceso produce una disminución de la producción de SHBG (Globulina transportadora de esteroides sexuales).

Con dieta y ejercicio, la restitución a niveles más elevados de SHBG producirá, entre varios otros factores, una disminución en los niveles de testosterona libre circulante, efecto positivo sobre las tasa de ovulación.

El tratamiento de la resistencia a la insulina supone primero un control nutricional adecuado y ejercicio de tipo aeróbico permanente y prolongado en el tiempo. Probablemente estas dos medidas terapéuticas son las más efectivas según los resultados del grupo de trabajo del Diabetes Prevention Program, mucho más que el uso de metformina exclusivamente o de dieta, ejercicio y metformina combinados cuando se trata de prevenir Diabetes Mellitus tipo II. Sin embargo en el grupo de mujeres con SOP que presentan resistencia a la Insulina, el uso de la metformina en dosis altas (2000 mg por día), si bien no es considerada un inductor de ovulación, podría mejorar las tasa de ovulación cuando se aplican drogas inductoras de ovulación en el tratamiento de la infertilidad. Con dieta, ejercicio e insulino-sensibilizadores, más de la mitad de las mujeres con SOP podrían lograr un embarazo dentro de los siguientes 12 meses. Adicionalmente, una mejoría en el componente metabólico con una disminución de peso y mejoría de la resistencia a la insulina tendrá un impacto favorable significativo en la disminución de la tasa de aborto espontáneo y en el desarrollo de diabetes gestacional durante el futuro embarazo.

Si las medidas descritas anteriormente no fueran suficientes, será necesario considerar agentes farmacológicos inductores de la ovulación. En las pacientes con SOP que sólo tienen una alteración de la ovulación el objetivo de la inducción será siempre lograr una ovulación monofolicular. Esta inducción podrá estar asociada a actividad sexual dirigida en el período fértil o a inseminación intrauterina.

La droga con mas estudios en inducción de ovulación en pacientes con SOP es el citrato de clomifeno, un modulador selectivo de los receptores de estrógenos (SERMs). El clomifeno produce un bloqueo selectivo de los receptores de estrógenos a nivel hipotálamo-hipófisis, produciendo como respuesta un aumento en los niveles circulantes de FSH. Para ello se requiere una indemnidad del eje hipotálamo-hipófisis- ovario (H-H-O). Si esta droga es usada en el período de fase folicular temprana, el aumento temprano de FSH logrará su efecto en el período de la reclutamiento folicular. La estimulación con clomifeno logra tasas de embarazo del 50 a 60% en los primeros 6 ciclos, con una tasa de embarazo múltiple menor al 10%. También el síndrome de hiperestimulación ovárica con clomifeno es poco frecuente. Si bien es una tratamiento de bajo costo, se recomienda limitar el tratamiento a un máximo de 3 ciclos. Otra droga del grupo de los SERMs, de acción similar al clomifeno es el tamoxifeno. A diferencia del clomifeno que produce un efecto inhibitor del crecimiento endometrial, el tamoxifeno tiene un efecto contrario en esta área, sin embargo no ha demostrado mejores resultados en la tasa de embarazo que el clomifeno.

El letrozole aparece como otra alternativa en inducción de ovulación en el año 2001. El letrozole es un inhibidor de la aromatasas, que cuando es usado en fase folicular temprana, disminuye los niveles circulantes de estradiol produciendo un aumento en la secreción hipofisiaria de FSH. Esta droga también requiere indemnidad del eje H-H-O y ha sido reconocida por producir inducción ovulatoria monofolicular en la mayoría de los casos. En relación a los resultados en términos de ovulación y embarazo, se publicó un metanálisis (Cochrane, 2014) que compara letrozol y clomifeno en pacientes con diagnóstico de infertilidad y SOP. Este metanálisis demostró una superioridad del letrozole sobre el clomifeno en la tasa de nacidos vivos (OR 1,80 [1.40-2.33]).

También en el mismo estudio se compara Letrozole con Drilling ovárico y la tasa de nacidos vivos no es diferente entre ambos grupos, motivo por el cual se recomienda el uso del letrozole sobre el drilling ovárico ya este último significa para la paciente considerar los riesgos y costos de un procedimiento quirúrgico, existiendo la posibilidad adicional de crear un síndrome adherencial posterior al procedimiento.

En términos de inducción de ovulación, el uso de gonadotropinas (FSH, hMG) muestra una mejor respuesta en pacientes con SOP en términos de tasa de ovulación, tasa de embarazo y de nacidos vivos que las drogas antes mencionadas. Las desventajas son sin embargo que requieren para su uso un entrenamiento como sub-especialista en reproducción humana, existe un mayor costo de las mismas y son de uso paraentoral. Dependiendo de las dosis usadas puede existir un mayor riesgo de embarazo múltiple e hiperestimulación ovárica que con las drogas orales. Se prefiere su uso en pacientes con SOP cuando la respuesta a las drogas orales no ha sido satisfactoria.

Finalmente el uso de metformina no agrega ventajas al uso de clomifeno en términos de recién nacidos vivos, pero si lo hace cuando la inducción de ovulación se realiza con gonadotropinas. Aun así, en pacientes con SOP y resistencia a la insulina se prefiere el uso de metformina ya que ofrece un mejor control metabólico de la paciente, así como también tendría un impacto en la disminución de la tasa de abortos.

criterios de uso de insulinosensibilizantes en paciente hiperandrogénica e hiperinsulinémica



► Dr. Sergio Brantes.

Asociación entre hiperandrogenismo y sensibilidad a la insulina.

La mujer que presenta signos de hiperandrogenismo puede ser metabólicamente normal, como es el caso del hirsutismo idiopático, situación clínica en que el excesivo efecto de andrógenos puede estar limitado a órganos fanéreos. En el síndrome de ovario poliquístico (SOP) es muy frecuente la asociación entre hiperandrogenismo y resistencia a la insulina, pero esta condición fisiopatológica no está presente en todos los casos. La resistencia a la insulina puede ser sistémica o estar localizada en células que intervienen en la esteroidogénesis, que pueden presentar anomalías congénitas o inducidas de diversos componentes de la cascada post-receptor en la señalización intracelular. Hay casos de SOP sin evidencias clínicas de resistencia a la insulina, también hay mujeres delgadas con SOP y con resistencia a la insulina demostrable por laboratorio. En muchas mujeres, la condición de resistencia a la insulina está afectando en paralelo a la esteroidogénesis, a la ovulación y también al metabolismo sistémico, por distintos mecanismos.

La insulinoresistencia adquirida relacionada con la obesidad, parece originarse por una disminución en la autofosforilación del receptor insulínico, motivado entre otras causas por interferencia de receptores de TNF-alfa muy cercanos a los de insulina.

50 a 70% de las mujeres con SOP tienen exceso de insulina independiente del peso corporal. Se atribuye a este hecho un aumento en la producción de andrógenos en el estroma ovárico afectando por una parte el desarrollo normal y crecimiento de los folículos y por otra la sobrevivencia de folículos que debieron sufrir atresia.

En las células de la teca y estroma ováricos se ha demostrado aumento en la producción de andrógenos cuando se une insulina al receptor de IGF-1. En el hígado, la hiperinsulinemia inhibe la producción de SHBG e IGFBP-1, de modo que aumenta la fracción libre de andrógenos, así como la concentración de IGF-1 biológicamente activa y, con ello, la respuesta androgénica de la teca a la hormona luteinizante (LH). Además, la insulina actúa a nivel central aumentando la amplitud de pulsos de LH. A su vez, la LH se secreta en exceso en el 40% de las mujeres SOP. Se ha asociado esta anomalía con mal pronóstico reproductivo por anovulación y abortos.

Tanto los problemas reproductivos como los metabólicos se ven empeorados en las mujeres con SOP cuando se agregan factores modificables que reducen la sensibilidad a la insulina como es el caso de la obesidad y la sedentariedad. Es un hecho epidemiológico que las mujeres con SOP presentan con mayor frecuencia trastornos metabólicos y sus riesgos derivados: diabetes mellitus tipo 2 y enfermedades vasculares arteriales.

¿Debemos diagnosticar formalmente la resistencia a la insulina en los casos de SOP?

Usando la técnica de clamp euglicémico-hiperinsulinémico se demostró que en el SOP la disposición de glucosa mediada por insulina está disminuida al comparar con mujeres de igual índice de masa corporal (IMC) y sin anomalía reproductiva. No obstante, someter a las mujeres a este procedimiento diagnóstico no tiene utilidad clínica práctica, por ser complicado de implementar y porque no decide intervenciones clínicas.

En consensos recientes no se recomienda la medición sistemática de insulinemia en SOP ni el uso habitual de técnicas más complejas para establecer la existencia de resistencia a la insulina porque es suficiente constatar la presencia de signos clínicos característicos.

Además, justamente en las mujeres metabólicamente más afectadas va apareciendo una distorsión: se va reduciendo la secreción de insulina a medida que la mujer empeora en la dirección de la diabetes. Las curvas de insulinemia tampoco están recomendadas, principalmente por su errática reproducibilidad.

Hay consenso en que la resistencia a la insulina no es enfermedad sino un mecanismo fisiopatológico que puede ser estimado adecuadamente mediante la constatación de obesidad abdominal, hiperglicemia mayor de 100 mg/mL en ayuno o intolerancia a la glucosa, DM2, o antecedente de diabetes gestacional, hijos macrosómicos, acantosis nigricans, colesterol HDL < 50 mg/dL en mujeres, hipertrigliceridemia \geq 150 mg/dL, hipertensión arterial esencial sobre 130/85 y/o esteatohepatitis no alcohólica. Recientemente se ha discutido si otro dato epidemiológico, haber nacido con bajo peso para la edad gestacional, que predice insulino resistencia, tendría real utilidad para el manejo clínico.

Intervenciones insulinosensibilizantes.

Reducir la masa adiposa es por lejos la medida más importante para modificar la resistencia a la insulina en SOP. También lo es vencer la sedentariedad aunque con mayor dificultad de instalar de forma duradera, lo que reduce su impacto en la práctica. A pesar de eso, se debe insistir en su trascendencia terapéutica.

Hay dos familias de fármacos que tienen efecto insulinosensibilizante "directo": las biguanidas, hoy por hoy solamente representadas por la metformina y las tiazolidinedionas (TZ) también llamadas glitazonas, de las cuales, la más efectiva (troglitazona) fue abandonada por riesgos de hepatotoxicidad y las dos restantes, con favorables efectos en resistencia a la insulina, han visto dificultada su vuelta a los mercados a pesar de haberse aclarado tres controversias importantes: su tendencia a provocar edemas no es factor de riesgo para insuficiencia cardíaca en mujeres que no son cardiópatas, su asociación con osteoporosis en mujeres mayores no afecta al grupo SOP en edad reproductiva y la asociación con cáncer de vejiga no se confirmó en 18 de 23 estudios epidemiológicos, aunque persiste la duda en diabéticos tipo 2 que la han usado por más de 5 años. Actualmente la FDA de los EEUU recomienda no usar TZD en portadores de factores de riesgo de cáncer de vejiga, fumadores, descendientes de casos con cáncer de vejiga, exposición a ciertos químicos y en casos diagnosticados con cáncer de vejiga. Su mayor valor terapéutico es en esteatohepatitis no alcohólica y en diabéticos que requieren muy altas dosis de insulina. No obstante, con estos antecedentes, las glitazonas atraviesan por un momento de baja asequibilidad en el mercado.

Rol de la metformina

Hay mecanismos en común en SOP, esteatosis hepática y esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). La asociación entre estas es clara indicación para el uso de metformina. Para establecer el diagnóstico presuntivo de EHNA basta con constatar signos clínicos de resistencia a la insulina, acrocordones o acantosis nigricans e infiltración grasa en ecografías o resonancias. No está recomendado realizar rutinariamente biopsia hepática, su patrón de oro, por sus riesgos potenciales.

Se ha comprobado eficacia de la metformina para reducir el riesgo de progresar a diabetes en prediabéticas SOP y no SOP aunque en ciertos casos puede ser superada en eficacia por otras medidas de prevención primaria. Los beneficios de la metformina en mujeres portadoras de SOP que tienen trastornos metabólicos, ya sea glicemia de ayuno en nivel de prediabetes, o cualquier combinación de 3 o más factores ATP-III están bien documentados. Sin embargo, la respuesta a la metformina es bastante impredecible.

Recientes avances en el conocimiento de receptores y transportadores de metformina, han permitido relacionar la frecuente intolerancia y heterogeneidad en la respuesta clínica con polimorfismos en estos receptores y las mutaciones genéticas que subyacen a esos polimorfismos, tanto en intestino como en el hígado.

Se sabe que el uso de metformina reduce hasta un 25 % los niveles de testosterona en mujeres SOP. Todas las medidas eficaces para reducir los niveles de insulina circulante logran reducir los niveles de testosterona total y libre. También los reducen los cambios en el estilo de vida con menos glúcidos en la alimentación, la administración de glitazonas, el mio-inositol y sobre todo, el solo echo de perder masa adiposa.

Estas observaciones dan sustento a la mecánica fisiopatológica en la que la hiperinsulinemia es factor determinante de hiperandrogenemia en el SOP. Cuando se ha usado una droga diabetógena que reduce la secreción de insulina, el diazoxide, se ha visto que en coincidencia con un esperado aumento de la glicemia se obtiene caída de los niveles de testosterona circulante (total y libre), a la vez que se elevan los de SHBG. Esta prueba demuestra que la insulina es mecanismo fisiopatológico angular en estas anomalías.

El tratamiento con metformina por 6 a 12 meses se asocia con mejoramiento en la disposición de glucosa mediada por insulina medida por clamp euglicémico lo que sostiene la condición de "insulino sensibilizante". La metformina actúa primariamente reduciendo la producción hepática de glucosa y aumentando la síntesis de transportadores glut-4 en músculos a través de la activación de kinasas. La reducción de la glucemia va seguida de disminución de los niveles circulantes de insulina. No obstante, no ha habido consistencia en estudios de curva de tolerancia a la glucosa con muestreo frecuente de glucemia e insulina.

¿Es razonable usar metformina en mujeres resistentes a la insulina, sin factores de riesgo metabólico?

Un gran metanálisis que aceptó 38 estudios concluyó que la metformina reduce los niveles de insulina en ayuno en mujeres SOP pero con significativa heterogeneidad. El sub-análisis según IMC mostró que la reducción de la insulinemia solamente era significativa en mujeres SOP no obesas. Otro metanálisis de estudios controlados aleatorizados diseñados para comparar el efecto de metformina + mejoramiento del estilo de vida versus las mismas medidas sin metformina, no mostraron mejoramiento significativo en niveles de insulina en ayuno o 2 horas post carga en mujeres SOP, que fuera atribuible a la metformina .

Adicionalmente, no se ha demostrado que agregar metformina al tratamiento de primera línea del SOP, los anticonceptivos orales, tengan impacto significativo sobre los niveles de insulina en mujeres con SOP .

Por lo tanto, en la actualidad no está claro que todas las mujeres con SOP deban tratarse necesariamente con metformina. Ya se había demostrado no utilidad en hirsutismo .

Desde el año 2013 se recomienda usar anticonceptivos hormonales como primera línea de tratamiento para las anomalías menstruales y el hirsutismo y/o acné en mujeres con SOP .

Clomifeno o inhibidores de aromatasas ocupan el primer lugar como opción para tratar la infertilidad. La metformina es beneficiosa para tratar anomalías metabólicas o glicémicas e incluso mejorar irregularidades menstruales, logrando reducir hasta en un 25% los niveles de andrógenos pero este efecto no es suficiente para tratar el hirsutismo, acné o infertilidad. Hay experiencia documentada de efecto positivo con ambas terapias combinadas, AOC + metformina, en adolescentes con SOP, que como se sabe, requieren ser reevaluadas en su diagnóstico después de los 20 años de edad.

La constatación de hiperandrogenismo clínico o de laboratorio es de por sí suficiente para estimar resistencia a la insulina subyacente. Entre 30 a 40% de las mujeres SOP no tienen RI sistémica por lo que en ellas no se justifica el uso de insulino-sensibilizadores.

Tratamiento con mioinositol

Entre los 9 inositoles del medio intracelular, dos de ellos han mostrado modificar la cinética de la glucosa, sin ser realmente insulino sensibilizantes, son segundos mensajeros en la señalética intracelular de la insulina. El 99% de los inositoles intracelulares es mioinositol, un elemento submembrana que mejora la disposición de glucosa aumentando la translocación de GLUT4. Además mejora la respuesta de células ováricas a la FSH. El mioinositol aumenta con significación estadística las tasas de ovulación en mujeres con SOP y mejora significativamente la calidad de ovocitos en mujeres SOP bajo tratamiento de fertilidad asistida. Al parecer hay una proporcionalidad crítica con el D-quirioinositol (1%). Este proviene de mioinositol transformado por una epimerasa y tiene efectos favorables sobre la ovulación y metabolismo de la glucosa solamente en dosis bajas. Dosis relativamente altas de D-quirioinositol han mostrado respuesta paradójica. Como los inositoles son constituyentes normales del medio intracelular y están presentes en muchos alimentos, se han abierto al uso clínico con bastante libertad. Además, el mioinositol ha mostrado efectos interesantes en el perfil lipídico, en especial en hipertrigliceridemias de difícil manejo .

Otros fármacos utilizados en hiperinsulinémicas.

También se han realizado ensayos con acarbosa, inhibidor de las α -glucosidasas intestinales. Tras administrar 300 mg de acarbosa diariamente durante tres meses a pacientes hiperinsulinémicas con SOP, se objetivó una reducción significativa en la concentración de LH, testosterona total y androstendiona junto a un aumento significativo de SHBG, sin que se produjeran modificaciones significativas en el peso durante el seguimiento. El hirsutismo, sin embargo, no mejoró en absoluto.

Moduladores del sistema de las incretinas (glucagon-like peptide receptor agonists 1-GLP-1), liraglutide o exenatide combinados con metformina, han logrado ser más efectivos que metformina sola para reducir el IMC, la resistencia a la insulina y mejorar la función reproductiva pero no cuentan con estudios de seguridad en mujeres en edad reproductiva .

A pesar que las estatinas tienen muchos años de uso y que un 70% de las mujeres con SOP tienen trastornos lipídicos no se ha prestado suficiente atención a publicaciones de hace 5 años, sobre el potencial rol de las estatinas como antiproliferativo en el SOP. Al bloquear la formación de ácido malónico necesario para la síntesis de colesterol, se inhibe la proliferación y esteroidogénesis de la teca. En un ensayo de 3 meses que combinó metformina con rosuvastatina, se obtuvo mejor disminución en los niveles de andrógenos, que con alguno de los fármacos por separado. Además mejoraron triglicéridos, colesterol LDL, PCR y lograron mayor baja de peso .

Resumen

El tratamiento con insulino sensibilizadores se dirige a mejorar la condición metabólica de la mujer resistente a la insulina. Es posible que, al igual que en otras patologías, en algunos casos debe plantearse un tratamiento multifactorial que permita obtener una respuesta óptima. Entre las medidas dietéticas y/o suficiente ejercicio que logren disminuir la masa adiposa, los fármacos insulino-sensibilizadores ocupan un lugar en mujeres con factores de riesgo metabólico y especialmente en esteatosis hepática. Los AOC, tratamientos de primera línea para los efectos físicos y psicológicos del hiperandrogenismo no empeoran las condiciones metabólicas de las mujeres afectadas por resistencia a la insulina.

Ante la constatación de signos clínicos de resistencia a la insulina, glicemia de ayuno sobre 100 mg/dL o cualquier combinación de 3 o más factores de riesgo ATP-III es razonable utilizar metformina en la medida de la tolerancia individual, sin necesidad de documentar la resistencia a la insulina con medios de laboratorio. Hay lugar para el uso de glitazonas en casos de esteatohepatitis no alcohólica y los inositoles han mostrado ser útiles en casos en que la mujer con SOP esté predispuesta a embarazarse con o sin procedimientos de fertilidad asistida.



Diversos estudios muestran un incremento en el riesgo de resultados adversos durante el embarazo y complicaciones neonatales en pacientes con SOP e hiperandrogenismo. Estas complicaciones incluyen: abortos precoces, diabetes gestacional, hipertensión inducida por el embarazo, preeclampsia, parto pretérmino, macrosomía fetal y recién nacido grande o pequeño para la edad gestacional. También se ha reportado, pero menos frecuentemente y solo en algunos estudios: mayor tasa de cesáreas, mayor tasa de admisión del recién nacido a UCI, malformaciones congénitas e ictericia del recién nacido.

Los mecanismos fisiopatológicos detrás del incremento estas complicaciones obstétricas y neonatales en mujeres con SOP, no son completamente conocidos. El hecho de que muchas de estas mujeres presentan obesidad y a veces requieren uso de técnicas de reproducción asistida, son factores confundentes. Sin embargo, datos de la literatura muestran que este aumento de riesgos obstétricos, no pueden ser explicados por las tecnologías de reproducción asistida o características maternas, como edad y presencia de sobrepeso u obesidad.

La mujer embarazada sin SOP tiene un estado natural de resistencia insulínica. Con el efecto adicional de SOP, esta resistencia insulínica basal, puede empeorar y conducir a una diabetes gestacional y sus consecuencias (65-70 % de mujeres con SOP tienen resistencia insulínica), así como también a mayor riesgo de abortos precoces.

El riesgo de aborto precoz se relaciona con concentraciones aumentadas del inhibidor del activador del plaminógeno (PAI-1) que acompaña a la hiperinsulinemia, lo que indica la posibilidad de que la trombosis placentaria provoque los abortos.

Adicionalmente mujeres con SOP han mostrado tener una baja cantidad de la proteína fijadora de factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGFBP-1), que puede contribuir a la preeclampsia, hipertensión inducida por el embarazo y anomalías de crecimiento del feto y recién nacido.

Algunos estudios indican que los andrógenos pueden inducir hiperinsulinemia, no obstante, la mayor parte de los datos disponibles, indica que la hiperinsulinemia es el factor principal y precede al incremento de los andrógenos en mujeres con SOP, pero no en población sana. Sin embargo, se sabe que existe una correlación entre hiperandrogenismo, hiperinsulinemia y obesidad, un círculo vicioso en que una alteración conduce a la otra. Se desconoce por qué no todas las mujeres con hiperinsulinemia, tienen hiperandrogenismo, siendo una hipótesis lógica a ello, el que se requiere una predisposición genética ovárica.

Este hiperandrogenismo en mujeres con SOP (presente en más del 80%), está asociado principalmente con el desarrollo de preeclampsia y de parto pretérmino, pero también algunos estudios lo han asociado con diabetes gestacional, restricción de crecimiento intrauterino y abortos precoces. La evidencia muestra que durante el embarazo aumentan algunos andrógenos y ellos están involucrados en la regulación de procesos clave durante el embarazo y parto, su efecto no es completamente entendido, pero se sabe que participan en la maduración cervical y contractilidad miometrial, es por ello que cambios anormales en sus niveles durante el embarazo, han sido asociados con efectos adversos.

Se ha podido comprobar que no todos los fenotipos de SOP tienen idéntico riesgo de resultados adversos durante el embarazo. Los diferentes fenotipos tienen patrones hormonales y metabólicos diferentes. Se definen 4, según los criterios del Consenso de Rotterdam y son:

1. Hiperandrogenemia+ Oligoanovulación+SOP
2. Hiperandrogenemia+Oligoanovulación
3. Hiperandrogenemia+ SOP
4. Oligoanovulación+ SOP

Mujeres con SOP, independiente de su fenotipo, tienen más riesgo de hacer diabetes gestacional, comparado con la población general.

Mujeres con SOP con hiperandrogenemia, tienen más del doble de riesgo de parto pretérmino y preeclampsia, comparado con la población general, mientras que mujeres con SOP sin hiperandrogenemia, no tienen un incremento de este riesgo.

Mujeres con hiperandrogenemia sin SOP, también tienen más riesgo de parto pretérmino y preeclampsia.

Mujeres con SOP sin hiperandrogenemia, tienen menos anomalías metabólicas, comparadas con mujeres con SOP con hiperandrogenemia. Ello sugiere que la hiperandrogenemia puede ser el factor más importante de riesgo metabólico en mujeres con SOP.

Si bien estudios multicéntricos aleatorizados han fallado en cuanto a demostrar el beneficio de intervenciones tales como el uso de aspirina o antioxidantes en la prevención de preeclampsia o antibioticoterapia en la prevención de parto pretérmino, en la población general. Publicaciones observacionales y estudios aleatorizados muestran que la continuación de la metformina a lo largo de todo el embarazo, resulta en un significativo beneficio en mujeres con SOP, disminuyendo las complicaciones del embarazo y parto, lo cual puede ser mediado por la reducción de la impedancia de las arterias uterinas, sin embargo, el uso de la metformina, no parece reducir los niveles de andrógenos y sus complicaciones específicas asociadas.

No existen datos que avalen tratamientos preventivos, antes o durante el embarazo en mujeres con SOP, para prevenir las complicaciones obstétricas, salvo modificaciones de estilo de vida, tales como restricción calórica y ejercicio anaeróbico pregestacional.

En conclusión, mujeres con SOP tienen un riesgo incrementado de complicaciones durante el embarazo y parto. Esta información debe ser vital en la práctica clínica, de modo de incrementar en ellas la vigilancia, para la pesquisa precoz de estas complicaciones, su manejo y así poder reducir el riesgo de resultados adversos.



Conexión entre hiperandrogenismo y riesgo cardiovascular.

El hiperandrogenismo se asocia con agravamiento de la obesidad abdominal. En mujeres SOP con anomalías metabólicas aumenta 5 a 7 veces el riesgo de enfermedades arteriales y se duplica el riesgo de enfermedad coronaria y AVE .

El mayor riesgo cardiovascular está relacionado con la coincidencia de hiperandrogenismo e hiperinsulinemia. La concentración de globulinas ligantes de esteroides sexuales (SHBG) se reduce por efecto de mayores niveles de insulina, determinando más alta exposición a andrógenos libres. La PCR puede estar aumentada en mujeres con SOP pero su medición no aporta datos adicionales para tomar decisiones clínicas. Algunos estudios han demostrado diferencias en niveles plasmáticos de homocisteína en mujeres con SOP, con significación estadística, pero no está claro cómo proceder cuando no se trata de hiperhomocisteinemia franca, que aunque se asocia a macroangiopatías precoces, es muy poco prevalente. Triglicéridos elevados y colesterol HDL bajo están asociados con resistencia a la insulina y deberían ser sistemáticamente controlados en toda mujer con SOP . El hiperandrogenismo puede llevar a hiperinsulinismo mientras que el tratamiento con un antiandrógeno (flutamida) produce reversión parcial de la resistencia a la insulina en mujeres hiperandrogénicas y mejora el perfil lipídico en pacientes dislipidémicas con SOP, efecto independiente de la obesidad.

Además del impacto potencial de tener menores niveles de colesterol HDL, en un estudio transversal (n=425 SOP/441 controles) se encontró deterioro de las propiedades antioxidantes y antiinflamatorias de lipoproteínas HDL y esta característica fue peor en los fenotipos más androgénicos de SOP .

Datos epidemiológicos de hiperandrogenismo y riesgo cardiovascular.

En promedio mundial, el exceso de andrógenos afecta hasta un 7% de las mujeres en edad adulta, aunque esa tasa puede ser 5 veces mayor en ciertas poblaciones del Mediterráneo. Más del 80 % de las mujeres hiperandrogénicas son portadoras de síndrome de ovario poliquístico (SOP), pero también puede ser causado por hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) y pueden coexistir SOP + HSC. Menos de un 5% puede tener HAIIRAN o tumores productores de andrógenos. Las mujeres hiperandrogénicas suelen presentar varios factores de riesgo cardiovascular: obesidad, hipertensión, prediabetes, resistencia a la insulina, sedentarismo y exceso de grasas saturadas en su alimentación . La probabilidad de llegar a tener diabetes mellitus tipo 2 es 3 veces superior en mujeres con SOP respecto a mujeres comparables en la edad media de la vida y 5 veces en mujeres jóvenes .

Los niveles de testosterona sérica afectan independientemente el riesgo CV y correlacionan con índices de aterosclerosis subclínica. En un seguimiento que promedió 12 años, se estableció que en mujeres posmenopáusicas, los niveles extremos de testosterona endógena se asocian con mayor riesgo cardiovascular: OR=1.79 (95% CI, 1.03–3.16) para el quintil 1 de testosterona y OR=1.96 (95% CI, 1.13–3.41) para el quintil 5, ambos comparados con el quintil 3. No hubo diferencia estadística entre quintiles 2, 3 y 4 . Sin embargo, el solo hecho de tener SOP no ha mostrado diferencias en marcadores de daño macrovascular estructural , aunque mediciones de disfunción endotelial encuentran deterioro en mujeres con SOP independiente del peso corporal y de los depósitos adiposos .

Los andrógenos pueden afectar la adhesión de leucocitos circulantes sobre células endoteliales y aportar al riesgo cardiovascular en hiperandrogenismos. Otros factores involucrados son la mayor frecuencia de apnea de sueño, y en relación con ésta, una mayor propensión a hipertensión, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular.

Hay asociación estadística entre hipertensión arterial e hiperandrogenismo de diferentes causas. En mujeres adultas con HSC por déficit de 21 hidroxilasa, a pesar de su incapacidad parcial de liberar mineralocorticoides tienen mayor propensión a la hipertensión arterial y acumulan múltiples factores de riesgo cardiovascular asociados a hiperandrogenismo, aunque los estudios de seguimiento a largo plazo son escasos y no se ha logrado definir tasas de eventos. Se ha encontrado hiperinsulinemia en mujeres con hiperplasia suprarrenal congénita no tratada con corticoides, comparadas con mujeres de similar IMC. En ellas, a mayor IMC más se eleva el HOMA. En mujeres tratadas con corticoides, se ha encontrado hiper-cortisolismo iatrogénico hasta en un 75%, lo que constituye otro factor de riesgo CV no relacionado directamente con el hiperandrogenismo pero que afecta de hecho a estas mujeres. La prevalencia de SOP en portadoras de hiperplasia suprarrenal congénita es más alta que en otras mujeres. En el "estudio de las enfermeras", un seguimiento longitudinal de 14 años que reunió más de un millón de personas-año de observación (n=82.439) se reportó mayor riesgo de enfermedad coronaria fatal OR=1,67 (CI 1.35-2.06) y no fatal OR=1,25 (CI 1.07-1.47) en la mujeres que tenían irregularidades menstruales, presumiblemente portadoras de SOP.

El SOP tiende a declinar a lo largo de la vida mientras que los factores de riesgo metabólico y cardiovascular tienden a aumentar de forma mucho más prevalente, de tal modo que no ha sido posible establecer riesgos asociables al SOP más allá de la menopausia que no estén vinculados con las variables generales de riesgo metabólico . Estudios sobre la relación entre hiperandrogenismos y riesgo CV en edades posteriores a la menopausia no han logrado segregar una contribución del propio hiperandrogenismo al riesgo CV, más allá que el riesgo determinado por las variables clásicas: sobrepeso, hipertensión, dislipidemia, disglucemias, conjunto al que las hiperandrogénicas están más predispuestas .

¿Es necesario constatar la resistencia a la insulina con pruebas de laboratorio?

En el pasado se sugería realizar pruebas para determinar la existencia de resistencia a la insulina cuando se pretendía establecer el riesgo cardiovascular. Hoy se prefiere aplicar predictores validados para riesgo cardiovascular, como es el caso de los factores de riesgo metabólico ATP-III y el score cardiovascular que reemplazó al puntaje de Framingham ([disponible en el sitio www.socheg.cl/INSTRUMENTOS.html](http://www.socheg.cl/INSTRUMENTOS.html)) . La aplicación sistemática de ambos modelos predictivos permite reconocer pacientes con mayor riesgo cardiovascular y además sugerir intervenciones de

prevención primaria o secundaria. Por lo tanto, todas las mujeres hiperandrogénicas deberían contar con perfil lipídico y considerar como factor de riesgo niveles de triglicéridos ≥ 150 mg/dL, colesterol HDL < 50 mg/dL, glicemia ≥ 100 mg/dL, presión arterial $\geq 130/85$ mm Hg y cintura $\geq 80-88$ cm. 3 de los 5 mencionados son suficientes para establecer el diagnóstico de síndrome metabólico, prediabetes y presumir válidamente que tiene resistencia a la insulina. Si están alterados, cada uno de estos factores se transforma en una meta de normalización a cumplir. Dependiendo del número de factores de riesgo que acumula el caso individual y/o si su score CV es $\geq 7,5\%$ se formulan metas precisas en concentración de colesterol LDL a lograr, para reducir infartos y lesiones vasculares.

El clamp euglicémico hiperinsulinémico, el QUICKI, el HOMA y otros registros de insulina, triglicéridos y glicemias poscarga son buenos marcadores de resistencia a la insulina para caracterizar cohortes a publicar, pero no aportan criterios clínicos adicionales a lo ya descrito para el manejo cotidiano. A la hemoglobina glicada circulante o A1C solo le falta contar con adecuada estandarización para constituirse en un marcador eficiente del metabolismo glucídico, costoefectivo para diagnóstico, pronóstico y seguimiento. Deberíamos lograr validarlo en un futuro cercano .

Recientemente han surgido nuevos marcadores de resistencia a la insulina. La adiponectina es producida solamente por adipocitos y su concentración correlaciona con mayor resistencia a la insulina aunque no con el IMC. La leptina es otra adipokina inducida por insulina pero sus niveles circulantes correlacionan con obesidad y no reflejan resistencia a la insulina. Visfatina, vaspina, apelina, copeptina, irisina, PAI-1 y zomulina son de interés en la fisiopatología del SOP e insulino resistencia, pero ninguno de ellos conduce a decisiones clínicas diferentes a las que resolvemos con los marcadores de riesgo metabólico, al menos por ahora .

Modificadores del riesgo cardiovascular en mujeres hiperandrogénicas.

Metformina y mejoramiento de estilo de vida han logrado modificar parámetros de riesgo metabólico en portadoras de SOP. Un metanálisis de 12 estudios aleatorizados controlados de ambas intervenciones en conjunto muestra que metformina + cambios de estilo de vida no reducen la glicemia ni el área bajo la curva de insulina comparado con placebo + estilo de vida, pero mejoran más la frecuencia menstrual y reducen más grasa subcutánea. Al comparar metformina sola vs estilo de vida + placebo no se han visto diferencias .

Un reciente metanálisis sobre intervenciones nutricionales mostró que las mujeres obesas responden igual a regímenes dietéticos, con o sin ejercicio, con o sin fármacos, al comparar portadoras de SOP con mujeres sin SOP. No encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar el peso corporal con diversos tipos de regímenes, hipocalóricos o hiperproteicos, ni sobre los objetivos secundarios, antropométricos, reproductivos o metabólicos, por lo tanto hasta ahora, el control del peso en mujeres con SOP sigue los mismos lineamientos aplicables a cualquier mujer con sobrepeso .

Anticonceptivos orales combinados, (AOC) se usan rutinaria y exitosamente para tratar hirsutismo, acné y trastornos menstruales en mujeres con SOP, siendo la primera línea de tratamiento para ellas. No obstante, los efectos sobre el riesgo cardiovascular han sido controversiales, no por demostración de eventos vasculares en estudios de seguimiento sino por extrapolación de estudios que asociaron aumento en resistencia a la insulina con estrógenos y progestinas y por elevar los niveles de triglicéridos. Un análisis sistemático de estudios clínicos prospectivos, aleatorizados y controlados, no encontró que los AOC tengan efectos adversos metabólicos en general ni sobre el metabolismo de carbohidratos en particular a pesar de elevar levemente la insulinemia de ayuno . Los anticonceptivos de etinil estradiol con acetato de ciproterona consiguen resultados similares que aquellos que contienen otras progestinas, solo que los efectos con ciproterona tardan más de 6 meses en establecerse . Un estudio casos/controles en mayores de 35 años con obesidad o sobrepeso que usaron EE+Drospirenona vs DIU no mostró diferencias en peso o parámetros de laboratorio, excepto una mejoría en niveles de lípidos en tratadas con este AOC .

Nuevos estudios sugieren que agregar mioinositol a terapias con AOC es más eficaz para mejorar parámetros clínicos y laboratorios en mujeres con SOP que los AOC solos .

Un estudio aleatorizado controlado diseñado para comparar una pauta programada de ejercicios vs AOC, concluyó que los AOC fueron superiores para el manejo del hiperandrogenismo y restauración de la ciclicidad menstrual sin mostrar efectos adversos sobre la sensibilidad a la insulina, perfil lipídico ni el espesor de la intima media carotídea. El ejercicio programado en cambio, produjo mejoría significativa en marcadores de resistencia a la insulina, de inflamación, de función cardíaca y perfil lipídico, pero 11 de 50 mujeres en el grupo de ejercicio abandonaron el protocolo, mientras que la deserción ocurrió en solamente 3 de las 50 asignadas a AOC , .

Las estatinas mejoran índices de inflamación crónica y el perfil lipídico pero reducen la sensibilidad a la insulina en mujeres con SOP , efecto que no cambia al administrarlas en combinación con metformina , por lo que su uso se recomienda por criterios de riesgo cardiovascular (ATP-III y/o CV score) y no por el solo hecho de tener SOP. También mejoran relación LH/FSH pero no se ha establecido su seguridad en mujeres gestantes, consecuentemente, no se recomienda su uso sin anticoncepción concomitante .

Resumen.

Las mujeres hiperandrogénicas son más propensas a tener enfermedades cardiovasculares; algunos mecanismos de daño vascular pueden estar relacionados directamente con el exceso de andrógenos, sin embargo en este grupo de mujeres predominan por mucho los factores metabólicos de riesgo, que además se incrementan a mayor edad. Las mujeres hiperandrogénicas requieren seguimiento y control de las variables habituales de riesgo cardiovascular para prevenir futuros infartos. Las intervenciones, que no impiden el uso de anticoncepción hormonal ni prescinden de la promoción de hábitos ideales en estilo de vida, alimentación y ejercicio, pueden considerar el uso de metformina, mioinositol y estatinas de manera individualizada, dependiendo de las condiciones metabólicas de cada mujer y del deseo de fecundidad.



Cáncer de mama

La testosterona (T) es la hormona biológicamente activa más abundante en las mujeres. Los receptores de andrógenos (RA) se localizan en todo el cuerpo incluyendo la mama, donde la T disminuye la proliferación del tejido mamario. Sin embargo, la T puede ser aromatizada a estradiol (E2), lo que aumenta la proliferación y, por tanto, el riesgo de cáncer de mama. El aumento de la expresión de la aromataza y un desequilibrio en la proporción de estrógenos estimulantes y los andrógenos protectores repercuten en la homeostasis de la mama.

Los carcinomas de mama se diferencian por su histopatología, expresión y bioactividad de los receptores hormonales y su fisiopatología. Evidencias de alto nivel vinculan el riesgo de cáncer de mama con la edad, la edad de la menarquia, historia familiar, mutaciones genéticas (BRAC 1 y 2), lesiones histológicas precursoras, la paridad, tiempo de lactancia, sobrepeso/obesidad, radiación torácica antes de los 30 años y la densidad mamaria radiológica aumentada, en especial en la posmenopausia.

Como mecanismo central en la fisiopatología del cáncer de mama se ha propuesto la larga exposición y duración a estrógenos que experimenta durante toda su vida la mujer, aun que hay quienes sostienen que estos últimos pudiesen tener un rol protector y que cambios en la expresión de receptores de progesterona (RP) podrían explicar finalmente el desarrollo de células cancerosas mutadas que respondan a los estrógenos por una vía anormal. Por otro lado, la relación entre los andrógenos y el riesgo de cáncer de mama no está clara.

El **hiperandrogenismo femenino**, causado en etapa reproductiva por el síndrome del ovario poliquístico, o incluso el tratamiento con dosis elevadas de andrógenos en transexuales de mujer a hombre **no aumenta** el riesgo de cáncer de mama como condición única, sino que es la acción de otros factores asociados (sobrepeso, tabaquismo, consumo de alcohol entre otros).

Se ha señalado que una bioactividad elevada de los receptores de estrógenos alfa aumentan el riesgo de cáncer de mama, pero que la expresión de receptores de andrógenos ejerce un efecto inhibitorio del crecimiento de estos tumores con receptores alfa de estrógenos, relacionándose con un mejor pronóstico de tumores que no tienen receptores alfa de estrógenos. Sin embargo, la acción del receptor de andrógenos en diferentes subtipos de cáncer de mama no se conoce por completo.

Estudios preclínicos han demostrado que en algunas líneas celulares cancerosas, la testosterona es **antiproliferativa y proapoptótica**.

Dos grandes estudios epidemiológicos indican la relación entre la testosterona endógena y el riesgo de cáncer de mama en mujeres pre y posmenopáusicas. El primero es un estudio observacional de 7 estudios prospectivos agrupados, sobre riesgo de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas, que incluye 767 casos y 1.699 controles comparables.

Las concentraciones elevadas de testosterona total endógena, androstenediona (A), DHEA-S, estradiol total y libre y estrona se asociaron cada uno en forma independiente con un riesgo mayor de cáncer de mama, pero no así con la testosterona libre.

En el segundo estudio, es un análisis colaborativo de 18 estudios observacionales prospectivos que compararon a mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama con mujeres posmenopáusicas control mostró asociaciones positivas con el estradiol, la estrona y el riesgo de cáncer de mama, con tendencias lineales estadísticamente significativas, independiente de los métodos de medición. Cuando se midió la testosterona por pruebas de extracción y directas, se observó una asociación entre la testosterona total y el riesgo de cáncer de mama. Los hallazgos no plantearon dudas acerca de las conclusiones. Por otra parte, la asociación identificada en la investigación epidemiológica no infiere causalidad.

Una limitante importante de los estudios aquí descritos, así como la mayoría de los estudios en este campo, es el supuesto de que la testosterona, el estradiol y la estrona pueden ser incluidos en el análisis como variables independientes sin tener en cuenta las concentraciones de estrógeno. La aromataza es la principal enzima que convierte a los andrógenos en estrógenos dentro de la mama y que impulsa la progresión del cáncer de mama. Junto con el riesgo de cáncer de mama, la expresión del gen de la aromataza aumenta con la edad.

En las mujeres posmenopáusicas, la estrona y el estradiol circulantes derivan preferentemente de la biosíntesis no gonadal, de tal manera que las concentraciones hormonales plasmáticas proporcionan una medida sustituta de lo que está sucediendo a nivel tisular. Otra limitación de los estudios observacionales es que la medición de una sola hormona es una mala sustitución para medir la exposición acumulada de la hormona a lo largo de la vida, la que está relacionada con la edad y las fluctuaciones cíclicas y circadianas.

En los estudios clínicos con parches de testosterona de hasta 2 años de duración no se observó un aumento del riesgo de cáncer de mama invasor. El análisis de datos del estudio Nurses Health mostró que las usuarias actuales (y no las anteriores) de metiltestosterona oral, un andrógeno sintético no aromatizable, estaban en mayor riesgo de cáncer de mama. En total, se reportaron 32 cánceres de mama en 5.628 años de seguimiento; la edad media de las mujeres fue de 61,5 años y las que usaron metiltestosterona tuvieron peor perfil de riesgo de cáncer de mama ya que eran más jóvenes, más delgadas, tenían más probabilidades de tener una enfermedad mamaria benigna (55%) y consumían más alcohol que los controles. Es importante destacar que se desconoce la razón por la cual las mujeres tenían indicada la metiltestosterona. Un aumento del riesgo de cáncer de mama en usuarias actuales de metiltestosterona no fue avalado por otros estudios que utilizaron este fármaco y que tuvieron en cuenta el uso concurrente de estrógeno y progestina.

Dos estudios observacionales del riesgo de cáncer de mama asociado al tratamiento con implante de testosterona y testosterona transdérmica, que incluyeron un número similar de usuarias y la misma duración del seguimiento que el Nurses Health Study, informó que el riesgo de las usuarias actuales no supera al riesgo establecido para la comunidad.

Glaser y Dimitrakakis reportaron 142 casos de cáncer de mama invasor/100.000 personas/año en mujeres con implantes de testosterona, en comparación con 293/100.000 personas/año de la comunidad; sin embargo, el nivel de testosterona alcanzado en ese estudio estuvo en un rango bajo del nivel de los hombres.

En resumen, los estudios epidemiológicos que mostraron asociaciones positivas entre las concentraciones de testosterona endógena y el riesgo de cáncer de mama tienen limitaciones importantes. Los estudios preclínicos muestran efectos protectores para algunos subtipos de cáncer. Los estudios observacionales no hallaron un aumento del riesgo de cáncer de mama en las usuarias de testosterona exógena anteriores; uno de los 3 estudios comprobó un aumento del riesgo en usuarias actuales de metiltestosterona, y 3 estudios de testosterona parenteral no hallaron un aumento del riesgo en las usuarias actuales. Los estudios que utilizaron 3 dosis de testosterona transdérmica en parches tampoco comprobaron un aumento del riesgo de cáncer de mama invasivo.

Ningún ensayo clínico ha tenido la suficiente duración como para sacar conclusiones sobre la seguridad de la testosterona exógena, en términos de cáncer de mama, por lo que en este caso se desconocen los efectos a largo plazo. Un gran estudio de seguridad de la testosterona transdérmica versus placebo en mujeres con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular acumuló datos de más de 7.000 mujeres-año, y a pesar de que prolongó el período de seguimiento recomendado tuvo que ser suspendido por falta de fondos, razón por la cual los datos no han sido publicados.

Datos clínicos más recientes apoyan un papel de la T en la prevención del cáncer de mama. Las mujeres con síntomas de deficiencia hormonal tratados con dosis farmacológicas de T solos o en combinación con anastrozol (A), un inhibidor de la aromatasas, suministrados por implantes subcutáneos, tuvieron una incidencia baja de cáncer. Además, la T combinada con A trató eficazmente los síntomas de la deficiencia hormonal en los supervivientes de cáncer de mama y no se asoció con recurrencia. Más notablemente, los implantes T + A colocados en el tejido mamario que rodea a los tumores malignos redujeron significativamente el tamaño del tumor, generando además la T un efecto antiproliferativo, protector y terapéutico directo.

Cáncer de ovario y de endometrio

El papel de los andrógenos endógenos en la carcinogénesis del ovario no se conoce bien. Un gran estudio prospectivo que comparó 565 casos de cáncer de ovario epitelial invasivo con 1.097 controles apareados no halló asociación entre los andrógenos y el riesgo general de cáncer de ovario epitelial invasivo.

Se han reportado asociaciones negativas entre la androstenediona y los carcinomas serosos de alto grado tipo II, y asociaciones positivas con los carcinomas serosos de bajo grado, tipo I, lo que señala que los andrógenos podrían representar un papel tanto protector como procarcinogénico. No se han hecho ajustes por el nivel de estradiol, por lo que no es posible concluir si se trata de un efecto directo de los andrógenos o se produce a través de su aromatización a estrógenos.

La testosterona exógena no se ha asociado independientemente del riesgo de cáncer de endometrio. En un ensayo aleatorizado y controlado de testosterona a nivel endometrial, de 12 meses de duración, en transexuales de mujer a hombre, la testosterona se mostró antiproliferativa sin evidencia de proliferación. En general, los datos para este evaluar este efecto son escasos.

Anticoncepción en paciente SOP obesa hiperandrogénica



► Dra. Paula Vanhauwaert

El síndrome de ovario poliquístico es una enfermedad crónica que se caracteriza por el exceso de andrógenos, la disfunción ovulatoria y la presencia de ovarios poliquísticos. Se manifiesta con alteraciones menstruales, signos clínicos de hiperandrogenismo y alteración de la fertilidad. Además de esto al SOP se asocia a la presencia de alteraciones cardiometabólicas tanto a corto y largo plazo.

Los anticonceptivos hormonales combinados (AHC) son la primera línea de tratamiento médico para las pacientes con síndrome de ovario poliquístico que no desean embarazo. Estos frenan el eje hipotálamo-hipófisis-ovario, restaurando los sangrados regulares, mejorando el exceso de andrógenos, confiriendo protección endometrial y anticoncepción eficaz. Por esta razón, ya sea en forma de pastillas, parches, anillos o inyecciones, son una excelente opción cuando una paciente con SOP desea anticoncepción. Sin embargo, los AHC no están exentos de riesgos, y especial cuidado se debe prestar al riesgo de enfermedad tromboembólica venosa y arterial. Si bien la evidencia actual sugiere que en la mayoría de las pacientes el uso de un AHC supera sus riesgos, se debe evaluar caso a caso.

Dependiendo de la combinación de los AHC existen algunos más adecuados que otros para tratar las manifestaciones que presente la paciente. La progestina frenará la secreción de LH frenando la producción de andrógenos por parte del ovario, y en el caso de las progestinas antiandrogénicas, como son, el dienogest, la dromadinona y la drospirenona también podrán competir con la enzima 5 alfa reductasa y el receptor de andrógenos disminuyendo los andrógenos circulantes. Por otra parte el estrógeno aumentará la producción hepática de SHBG disminuyendo los andrógenos libres. Por lo tanto, aquella paciente que se presenta con hiperandrogenismo se beneficiará especialmente de dichas progestinas. El acetato de ciproterona, pese a ser la progestina antiandrogénica de mayor potencia, no está aprobado como anticonceptivo y solo puede usarse como antiandrogénica por un período no superior a los 6 meses. Si la paciente solo tiene alteraciones de su menstruación sin hiperandrogenismo podría usarse otro tipo de progestinas, ojala evitando aquellas que son hiperandrogénicas. Hay que tomar en cuenta que los niveles de andrógenos en estas pacientes a veces son tan altos que incluso una progestina no antiandrogénica produce cambios positivos.

Desde el punto de vista de su seguridad, ya se menciona que los AHC se relacionan con un mayor riesgo de enfermedad tromboembólica venosa y arterial, y si bien el riesgo es bajo, cuando se administran en pacientes con otros factores de riesgo, éste se potencia. Las pacientes con SOP tienden a presentar alteraciones metabólicas como sobrepeso/obesidad, síndrome metabólico, insulino resistencia/diabetes, hipertensión arterial, dislipidemias, etc. Los cuales dependiendo de su gravedad pueden, aislados o en conjunto, constituir una contraindicación para el uso de un AHC. Al igual que en toda paciente que consulta por anticoncepción, antes de prescribir se deben tomar en cuenta los criterios de elegibilidad de la OMS o las guías locales disponibles.

En cuanto a las formulaciones, se sabe que es el componente estrogénico el principal inductor hepático y por ende el más relevante cuando se habla de seguridad.

En las pacientes con factores de riesgo se deben preferir anticonceptivos con bajas dosis de estrógenos, 20-30 ug de etinil estradiol o anticonceptivos con un estrógeno más suave como el estradiol o el valerato de estradiol.

En caso de existir una contraindicación para el uso de los AHC, las pacientes pueden optar por el uso de anticonceptivos de solo progestina (mini píldora, Inyectables, implantes o DIU) o anticonceptivos no hormonales (DIU cobre) Los primeros tienen la ventaja de conferir protección endometrial. Si la paciente desea mejorar el resto de las manifestaciones del SOP deberán ser tratadas de otra manera.

En el caso de la paciente con SOP que se presenta con hiperandrogenismo y que además tiene asociada obesidad, se debe realizar una completa evaluación para determinar si presenta una contraindicación para el uso de un AHC según los criterios de elegibilidad vigentes (edad, grado de obesidad, tabaquismo, presencia de migraña, etc) Especial cuidado se debe tener con el grado de obesidad que presenta (en Inglaterra y España los criterios de elegibilidad consideran el IMC sobre 35 como categoría 3) De no tener una contraindicación, la paciente podría utilizar un AHC con una progestina antiandrogénica y bajas dosis de etinil estradiol o con estradiol. Si la paciente tiene otros factores de riesgo se debe prescribir anticonceptivos de progestina pura que tienen la ventaja de conferir protección endometrial o anticonceptivos no hormonales, como el DIU de cobre, explicándole que requerirá de otros tratamientos adicionales para manejar el hiperandrogenismo

13as Jornadas Anuales

de Endocrinología Ginecológica, Reproducción y Andrología

2019

12 y 13 de abril

Hotel Intercontinental - Vitacura 2885

SANTIAGO

www.socheg.cl



Edición N° 2 , Diciembre 2017
www.socheg.cl

ISBN 978-956-09285-5-9