

# SEGUNDO CONSENSO ARGENTINO SOBRE PATOLOGÍAS ENDOCRINOLÓGICAS

Buenos Aires, 10 al 12 de agosto de 2007

## PATOLOGÍA GONADAL FEMENINA Y MASCULINA

**Coordinador:** *Dr. Oscar A. Levalle*

**Panel de expertos:**

*Carlos Allami, Buenos Aires*

*Sergio Aszpis, Buenos Aires*

*Susana Belli, Buenos Aires*

*Graciela A. De Cross, Buenos Aires*

*Pablo Knoblovits, Buenos Aires*

*Susana Leiderman, Buenos Aires*

*Oscar Levalle, Buenos Aires*

*Miriam Llano, Buenos Aires*

*Alberto Nagelberg, Buenos Aires*

*Néstor Pacenza, Buenos Aires*

*Ester Pardes, Buenos Aires*

*Marcelo Rodríguez, Córdoba*

*Laura Schreier, Buenos Aires*

---

### Mesa 1: Hipogonadismo masculino

---

*Pablo Knoblovits, Oscar Levalle, Alberto Nagelberg, Néstor Pacenza, Marcelo Rodríguez (en representación del Panel de Expertos)*

#### Introducción

El hipogonadismo masculino es un síndrome que involucra la falla testicular en cuanto a la producción de andrógenos y de una espermatogénesis adecuada. En este Consenso se discutirán, exclusivamente, los aspectos vinculados al déficit de andrógenos.

La deficiencia androgénica es una situación clínica frecuente. El síndrome de Klinefelter tiene una prevalencia de 1 en 500 recién nacidos vivos y si se suman otras causas congénitas o adquiridas de lesiones testiculares e hipotálamo-hipofisarias, se estima que alrededor de 1 en 200 hombres presentan reducción de los niveles circulantes de testosterona (T).

Si, además, se considera la deficiencia androgé-

nica asociada al envejecimiento, esta prevalencia aumenta significativamente.

El hipogonadismo en su presentación clínica clásica es de fácil diagnóstico, pero las formas menos severas presentan dificultades para su reconocimiento. Sin embargo, es de fundamental importancia establecer con certeza la deficiencia androgénica antes de iniciar cualquier terapia de sustitución debido a los riesgos potenciales.

#### Diagnóstico y clasificación de hipogonadismo en el varón

El diagnóstico surge de una combinación de hallazgos clínicos y bioquímicos.

- 1- Las manifestaciones del hipogonadismo dependen del momento de la vida en que se presenta el déficit hormonal:
  - a. Inicio prepuberal: Desarrollo puberal incompleto o ausente. Hábito eunucoide
  - b. Inicio del adulto: Clínica insidiosa. Pérdida de caracteres sexuales secundarios, disminución del deseo sexual, disfunción eréctil, infertilidad, osteoporosis, anemia, dislipemia, etc.
- 2- Además de la evaluación hormonal en pacientes con expresión clínica clásica, debe efectuarse también en condiciones con alta prevalencia de esta patología, entre ellas:
  - a. Tumor de hipófisis, antecedentes de irradiación u otras enfermedades de la región sellar y parasellar
  - b. Tratamiento con fármacos que afectan la síntesis, producción o acción de la T (corticoides, ketoconazol, opioides y otros)
  - c. Pérdida de peso asociada al HIV
  - d. IRC y Hemodiálisis
  - e. EPOC moderado a severo
  - f. Infertilidad
  - g. Osteoporosis y fractura ante trauma mínimo
  - h. Antecedente de trauma o lesión testicular
  - i. Diabetes tipo II y síndrome metabólico
- 3- El diagnóstico de hipogonadismo no debe realizarse durante una enfermedad aguda
- 4- Debe realizarse la determinación de testosterona (T) sérica total o Biodisponible calculada a partir de la T Total y la globulina transportadora de andrógenos (SHBG)
- 5- Rangos de referencia de T: ajustarlos para cada laboratorio y grupo poblacional
- 6- No son de utilidad clínica los métodos comerciales para determinar T Libre <sup>(1)</sup>. El método de referencia es el de equilibrio de diálisis
- 7- En caso de diagnóstico a partir de T Total, tener en cuenta las circunstancias fisiológicas o patológicas que producen modificación de SHBG:
  - a. Aumento de SHBG: hipertiroidismo, aumento de estrógenos (tumor, cirrosis hepática), fármacos (LT4, anticonvulsivantes), genético, edad avanzada, infección por HIV, síndrome de Klinefelter, etc.
  - b. Disminución de SHBG: hipotiroidismo, fármacos (andrógenos, glucocorticoides), obesidad, hiperinsulinismo, síndrome nefrótico, etc.

- 8- Corroborar los resultados de T con una segunda determinación
- 9- La medición de T en saliva es un sustituto de la T libre sérica, pero aún no se recomienda su uso sistemático porque la metodología no se ha estandarizado y en la mayoría de los laboratorios de referencia no se dispone del rango para el varón adulto
- 10- Para el diagnóstico de Hipogonadismo de Comienzo Tardío (HCT) no hay límite inferior de normalidad aceptado universalmente, lo cual se desarrollará más adelante
- 11- Con el diagnóstico de hipogonadismo confirmado, efectuar los estudios complementarios que la clínica sugiera (dosajes de LH, FSH, prolactina (PRL), cariotipo, RMN, evaluación de eje H-H-Adrenal y Tiroideo, Densitometría ósea, etc.)

### Clasificación

- A) Hipogonadismo secundario (hipo o normogonadotrófico)
  - 1) Trastornos del sistema nervioso central
    - Tumores
      - Craneofaringioma
      - Germinoma y otros tumores de células germinales
      - Gliomas hipotalámicos/ópticos (aislados o como parte de von Recklinghausen)
      - Astrocitoma
      - Tumores hipofisarios, prolactinoma (incluye NEM1)
    - Otras causas
      - Hiperprolactinemia no tumoral
      - Histiocitosis de células de Langerhans
      - Lesiones postinfecciosas del SNC (granuloma tuberculoso, sarcoidosis)
      - Irradiación craneal
      - Malformaciones congénitas craneofaciales
      - Displasia septoóptica u óptica (asociada o no a mutación del gen *HESX1*, mielomeningocele)
      - Defectos de la línea media (paladar hendido, labio leporino, disrafismo completo, holoprosencefalia)
      - Traumatismo de cráneo
      - Hipofisitis linfocítica
  - 2) Déficit aislado de gonadotrofinas
    - Hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático congénito

- Síndrome de Kallmann: esporádico o familiar
- Mutación del receptor de GnRH
- Asociado a hipoplasia suprarrenal congénita (mutación del DAX1)
- Déficit aislado de LH (síndrome del eunuco fértil) y de FSH
- Hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático del adulto

**3) Déficit combinado de hormonas hipofisarias** (mutación de genes que codifican factores tempranos de transcripción: *ESX1 / LHX3 / PROP1 / PROUP1*)

**4) Trastornos diversos**

- Hemocromatosis, S. de Prader-Willi, Laurence-Moon, Bardet-Biedl, Biemond II

**B) Hipogonadismo primario (hipogonadotrófico)**

**1) Genéticos**

- Síndrome de Klinefelter y sus variantes
- Varón XX
- Distrofia miotónica
- Atrofia muscular espinobulbar (síndrome de Kennedy)
- Síndrome de Noonan
- Síndrome de Down

**2) Infecciones:** Orquitis urliana, Lepra

**3) Traumatismos**

**4) Anatómico:** Síndrome de testículos evanescentes

**5) Enzimáticos:** Déficit de  $3 \beta$  HSD, de  $17 \beta$  HSD, de citocromo p450 17, de  $5 \alpha$  reductasa

**C) Otras causas de hipogonadismo**

**1) Hipogonadismo de comienzo tardío (andropausia)**

**2) Síndrome de Insensibilidad parcial a los andrógenos**

**3) Resistencia a LH** (mutación del receptor de LH forma parcial)

**4) Factores tóxicos y fármacos:**

- Por bloqueo de síntesis (ciproterona, espironolactona, ketoconazol, etanol)
- Por aumento de SHBG (fenitoina, carbamazepina, levotiroxina)
- Tóxicos directos (agentes alquilantes, ciclofosfamida, plomo)
- Por competencia con el receptor (espironolactona, ciproterona, cimetidina, etc)
- Radiaciones ionizantes

- Drogas de abuso

**5) Enfermedades sistémicas:**

Disfunción tiroidea, Hiperkortisolismos, Insuficiencia renal crónica, Cirrosis hepática y otras hepatopatías graves, Drepanocitosis, Desnutrición y trastornos alimentarios, Cáncer, Fibrosis quística, Enfermedad pulmonar crónica, Amiloidosis, SIDA, Artritis reumatoidea (brote), Diabetes mellitus

**Hipogonadismo de comienzo tardío**

La producción de T en el hombre disminuye con la edad a partir de la cuarta década de vida en forma progresiva y lenta. El descenso es de 1 a 1.5% por año, variable entre individuos y más pronunciada cuando el hombre padece enfermedades crónicas (hipertensión arterial, diabetes, depresión, etc.)<sup>(2,3)</sup>. Este proceso fisiológico devendrá en hipogonadismo cuando el nivel de T disminuya a niveles inferiores a los de hombres jóvenes y se acompañe de síntomas asociados al déficit de andrógenos.

*Dado que no todos los hombres sufrirán hipogonadismo a medida que envejecen; se sugiere que frente a un hombre añoso hipogonádico siempre se investigue el origen del hipogonadismo, independientemente de la edad de comienzo del problema.*

¿Cuál es la denominación más adecuada para este cuadro?: la más utilizada es la de Andropausia. Probablemente debería nombrarse como Hipogonadismo de Comienzo Tardío (HCT), pues remite a la policausalidad de este problema. La causa más frecuente del descenso de T en un hombre mayor es la declinación propia de la edad, pero no se debe asumir como HCT a todo hombre mayor o de mediana edad con T baja.

¿Cómo podemos definir al hipogonadismo de comienzo tardío (HCT)?: síndrome clínico y bioquímico asociado a la disminución progresiva de la T con la edad. Puede resultar en una disminución progresiva de la calidad de vida y afectar la función de múltiples sistemas orgánicos. Esta definición exige la presencia de tres elementos:

- 1) Síntomas compatibles con hipogonadismo masculino
- 2) Niveles bajos de T (por debajo del límite inferior normal para el hombre joven)
- 3) Descartar otras causas de hipogonadismo

¿Dónde se encuentra la falla que origina el déficit de andrógenos?: se ha demostrado el compromiso de la actividad del eje gonadal en todos los niveles en hombres con HCT <sup>(3)</sup>. Por ello, la fisiopatología del descenso de T que ocurre con la edad implica tanto una falla hipotálamo-hipofisaria como testicular.

¿Cuáles son los síntomas más comunes?: disminución de libido, de las erecciones y/o de la actividad sexual. Otras manifestaciones: irritabilidad, depresión, falta de energía, cambios en la composición corporal (menor masa magra y mayor grasa visceral), mayor prevalencia de síndrome metabólico y disminución de la densidad mineral ósea resultante en osteopenia, osteoporosis y riesgo aumentado de fracturas.

¿Cómo se realiza el diagnóstico bioquímico?: la medición de T total es el estudio inicial para definir si un hombre mayor es hipogonádico. Con niveles inferiores a 2.0 ng/ml podemos confirmar el hipogonadismo. Si las concentraciones son mayores a 4 ng/ml, el diagnóstico de de HCT es poco probable.

Dado el aumento de la SHBG con la edad, se recomienda la medición de T libre o biodisponible en individuos con valores de T entre 2 y 4 ng/ml, por los métodos ya referidos <sup>(4)</sup>. En la mayoría de los casos, el HCT presenta gonadotrofinas bajas o normales, pero puede haber elevación de las mismas.

¿Cuáles son los diagnósticos diferenciales?: a cualquier edad se exige descartar las patologías descriptas (ver clasificación de hipogonadismos). En este grupo etáreo se recomienda, además, descartar depresión, enfermedades sistémicas, fármacos y síndrome de apneas obstructivas del sueño.

### Tratamiento de la deficiencia androgénica con testosterona

Confirmado el cuadro con un diagnóstico correcto es de vital importancia establecer las condiciones adecuadas de reposición hormonal y dejar aclaradas las condiciones de uso inadecuado o abusivo de andrógenos.

- Indicaciones médicas absolutas:

Deficiencia androgénica clásica (hipogonadismos)

- Indicaciones médicas relativas:

Deficiencia androgénica secundaria a enferme-

dades crónicas y/o consuntivas \*

Osteoporosis, Anemia por insuficiencia renal o enfermedad de médula ósea\*

Deficiencia parcial relacionada a la edad (micro-pene en edad neonatal, pubertad retrasada, HCT o andropausia) \*

Deficiencia androgénica inducida (contracepción hormonal) \*

Talla alta excesiva \*

Transexuales Mujer – Varón \*

- Indicaciones médicas inadecuadas (en ausencia de deficiencia androgénica):

Infertilidad masculina, Disfunción sexual, Edad avanzada

- Automedicación sin indicación médica:

En deportes competitivos (atletas, pesistas, nadadores, boxeadores, etc)

Físicoculturistas, Cosméticas o de “rejuvenecimiento”

*\* Las indicaciones “no clásicas” deben ser cuidadosamente evaluadas ya que aún no hay estudios controlados a largo plazo sobre eficacia y seguridad. Por eso, están condicionadas a un monitoreo cuidadoso y utilizarse como terapia de segunda línea ante el fracaso de los tratamientos específicos.*

La administración de andrógenos está sujeta a un fuerte impacto subjetivo siendo difícil establecer inicialmente si los beneficios responden o no al efecto placebo.

*A la fecha, el reemplazo con T debe iniciarse sólo frente a una deficiencia androgénica claramente instalada.*

### Terapia de reemplazo androgénico

Está indicada para corregir la insuficiencia androgénica de cualquier origen. Luego de la pubertad, no hay límite de edad para iniciar su aplicación. Corrige el cuadro clínico entre 1 y 2 meses después de iniciado el tratamiento, aunque la restitución total puede necesitar más tiempo. Se observa mejoría de la frecuencia y calidad de erecciones diurnas y nocturnas, de pensamientos y fantasías sexuales y de la respuesta a estímulos eróticos. Incrementa el vello de regiones andrógeno dependientes, la masa magra, la fuerza muscular, la densidad mineral ósea, se asocia en forma dosis-dependiente al aumento de hemoglobina y hay datos que avalan un efecto be-

neficioso sobre la sensibilidad insulínica<sup>(5)</sup>. Mejora el humor, bienestar general y funciones cognitivas.

Los temas aún en debate se resumen en el siguiente listado:

- 1) utilización de andrógenos sintéticos, ésteres de testosterona o testosterona cristalina
- 2) forma farmacéutica utilizada
- 3) dosis
- 4) monitoreo de la terapia
- 5) reacciones adversas
- 6) contraindicaciones

Si bien la terapia se puede iniciar con diversos regímenes según la preferencia del paciente, la aceptación a largo plazo y el costo, *este panel recomienda como objetivo primordial, establecer una forma farmacéutica y una dosis que logren la mejoría clínica con una concentración de T circulante que fluctúe en el rango medio normal para un hombre joven y sano.*

Existen múltiples formulaciones (6). Se describen las disponibles corrientemente (sin embargo, luego describimos los parches que no son de disponibilidad en el país):

- a) Ésteres de testosterona. Salvo una presentación por vía bucal, existen varias sales de administración i.m. y de duración media o larga:
  - Undecanoato de testosterona: vía bucal, 40 a 160 mg/día. Es absorbida a través del sistema linfático, pero presenta una considerable variabilidad en la concentración sérica de T en el mismo o entre individuos. Provoca una elevada relación DHT/T.
  - Enantato de testosterona 250 mg vía i.m., cada 2 a 4 semanas.
 Combinaciones: Enantato 110 mg+Propionato 25 mg y Propionato 30 mg+Fenilpropionato 60 mg+Caproato 100 mg de T, ambas i.m. cada 2 a 4 semanas. Se observan valores suprafisiológicos de T y luego una caída gradual en tiempos variables. E2 y DHT aumentan proporcionalmente al nivel de T. Las relaciones DHT/T y E2/T no se modifican.
  - Undecanoato de testosterona 1000 mg: vía i.m., cada 10 a 14 semanas. Se obtienen niveles constantes de T en la mayoría de los hombres tratados. E2 y DHT aumentan proporcionalmente al nivel de T. Las relaciones DHT/T y E2/T no se modifican.
- b) Testosterona transdérmica en gel, al 1% (1000 mg/100 g de gel), se aplican 5 a 10 g/día, equivalente a 50 - 100 mg de T por día. Restaura niveles

de T y E2 dentro del rango fisiológico en la mayoría de los casos. Incrementa la relación DHT/T. Buena tolerancia local pero existe riesgo de transferir la hormona a mujeres o niños por contacto piel a piel.

- c) Parches escrotales y no escrotales (no disponibles en nuestro país) reproducen niveles fisiológicos de T pero con baja aceptación por los pacientes (gran tamaño del parche, a veces requiere dos parches diarios, afeitar la zona, falta de privacidad del tratamiento). Además, hay un 20% de individuos con reacciones adversas en piel. La relación DHT/T se incrementa significativamente en particular con parches escrotales.

*Para cualquier forma farmacéutica, se recomienda iniciar la terapia con la menor dosis y titular la respuesta periódicamente, especialmente en hombres mayores no tratados previamente y durante el comienzo de la inducción de la pubertad. Este concepto adquiere importancia adicional en las formulaciones que provocan picos extremos de concentración hormonal.*

*No se aconseja iniciar el tratamiento de reemplazo con preparaciones de acción prolongada en varones añosos por la posibilidad de aparición de patologías que requieran la suspensión rápida del tratamiento.*

### Monitoreo

El monitoreo bioquímico varía según la forma farmacéutica:

- formulaciones por vía i.m. de corta, media o larga duración, *se recomienda un dosaje de T y E2 el día previo a la tercera inyección para ajustar el intervalo. Al menos una vez por año dosar T en la mitad del período entre cada aplicación para monitorear si los niveles de T son marcadamente suprafisiológicos.* Esto es de vital importancia en los mayores de 50 años o con hipertensión arterial, arteriopatía, falla cardíaca congestiva, poliglobulia o hepatopatía. *Si se detectan niveles muy elevados, cambiar a la forma farmacéutica que aporte el mejor perfil farmacocinético para cada individuo en particular.*
- gel de testosterona transdérmica, *pasado un mes de tratamiento evaluar nivel de T entre 12 y 24 hs postaplicación y si no se encuentra dentro*

*del valor medio del rango normal, ajustar dosis.*  
- undecanoato de testosterona por vía bucal, *evaluar el nivel de T entre 4 y 6 hs de ingerir la dosis y si no se encuentra en el valor medio del rango normal, ajustar dosis.*

En el hipogonadismo hipergonadotrófico, la supresión de los altos niveles de LH después de varios meses de tratamiento indica una dosificación adecuada, mientras que en los hipogonadotróficos este concepto no tiene aplicación. Otros índices de acción androgénica como nivel de SHBG, hemoglobina y HDL reflejan sólo efectos suprafisiológicos y tienen baja sensibilidad para establecer la dosis adecuada.

El monitoreo debe incluir la estrategia de una detección temprana de efectos adversos:

- examen clínico a los 3 y 6 meses y luego anualmente. Si aparece hipoxia o apnea del sueño, suspender la terapia y reiniciarla con dosis menores
- en pacientes mayores de 40 años, examen digital rectal y nivel de PSA a los 3 meses (luego cada 6 ó 12 meses según la edad del paciente)
- interconsulta urológica si se detecta: PSA >4 ng/ml o aumento de PSA >1,4 ng/ml en un año o velocidad de aumento de PSA >0,4 ng/ml/año en 3 años o si se detecta anomalía al examen digital o síntomas importantes de trastornos urinarios
- hematocrito al 3er mes y luego anualmente y si supera el 55% suspender el tratamiento hasta normalización y reiniciarlo con dosis más bajas o cambiar forma farmacéutica
- perfil glucémico, lipídico y función renal y hepática una vez por año
- densidad mineral ósea cada 1 a 2 años en columna lumbar y fémur

### **Condiciones de riesgo para iniciar el reemplazo hormonal**

Muy alto riesgo de complicaciones severas que contraindican el tratamiento

Cáncer de próstata con o sin metastásis y  
Cáncer de mama

Riesgo moderado

Nódulo o induración prostática no diagnosticados

Elevación del antígeno prostático específico

Eritrocitosis (hematocrito > 50%)

Síntomas severos del tracto urinario inferior por

hipertrofia prostática benigna

Falla cardíaca congestiva (Grado III ó IV)

Apnea del sueño obstructiva no tratada

### **Efectos adversos potenciales <sup>(7)</sup>**

A. Efectos adversos con fuerte evidencia de asociación con la administración de T

- Poliglobulia
- Acné y piel grasa
- Crecimiento de cáncer prostático metastásico
- Reducción de la producción espermática y la fertilidad

B. Efectos adversos con poca evidencia de asociación con la administración de T

- Ginecomastia
- Calvicie (familiar)
- Empeoramiento de síntomas por hipertrofia prostática benigna
- Crecimiento de cáncer de mama
- Inducción o empeoramiento de apnea del sueño obstructiva

C. Efectos adversos asociados a la forma farmacéutica utilizada

- Vía bucal
  - Efecto sobre hígado y lípidos (metiltestosterona)
  - Inyecciones intramusculares de enantato o ciproionato de testosterona
    - Fluctuación de libido y humor
    - Dolor en lugar de inyección
    - Policitemia severa (especialmente en hombres mayores)
  - Parches transdérmicos
    - Reacciones en piel
    - Gel transdérmico
      - Reacciones en piel
      - Riesgo potencial de transferencia por contacto a mujeres y niños

La policitemia es más frecuente en hombres mayores tratados con ésteres de T que provocan niveles suprafisiológicos de T sérica. Estas formulaciones reducen mucho SHBG incrementando la fracción biodisponible de T. Junto con la vía bucal de undecanoato de T descienden HDL y elevan otras proteínas y enzimas hepáticas. En niños puberales, una dosis excesiva de andrógenos puede acelerar el cierre epifisario conduciendo a una talla final menor a la esperada.

**Recomendaciones:**

*Este panel de expertos recomienda no utilizar terapia androgénica en pacientes con:*

- *cáncer de próstata o mama*
- *nódulos o induración prostática palpable, o con PSA encima de 3 ng/mL o sin evaluación urológica o con síntomas severos por hiperplasia prostática benigna*
- *poliglobulia severa, hiperviscosidad sanguínea, apnea del sueño obstructiva no tratada*
- *falla cardíaca severa no controlada*

Se propuso administrar andrógenos a pacientes con bajos niveles de T quienes, luego de la prostatectomía radical por cáncer de próstata, se encuentren libres de enfermedad y con niveles indetectables de PSA durante más de 2 años. A la fecha no hay estudios concluyentes que avalen esta posición.

**¿Androgenoterapia en pacientes con enfermedades crónicas e hipoandrogenismo?**

Las enfermedades sistémicas suelen acompañarse de deterioro de la función testicular, en ocasiones de modo severo e irreversible. El hipogonadismo puede aparecer tempranamente y servir como aviso de una enfermedad subyacente pero otras veces, la deficiencia de T y sus manifestaciones clínicas, transcurren inadvertidamente.

**Cirrosis hepática**

El 50-75 % de los pacientes presentan atrofia testicular, ginecomastia, disminución del vello corporal e hipogonadismo, independientemente de la etiología. El hipogonadismo y feminización correlacionan con la severidad de la falla hepática (8). Presentan T disminuida e incremento de E2 y PRL. La hipertensión portal genera flujo colateral portocava y se evita la eliminación de andrógenos por el hígado. El mayor aporte periférico de andrógenos se convierte a estrógenos y serían responsables de la hiperprolactinemia y de la ginecomastia. El trasplante hepático exitoso permite la recuperación del eje.

*Por lo expuesto, no se aconseja el reemplazo androgénico en esta patología.*

**Insuficiencia renal crónica**

Causa disfunción hipotálamo-hipofiso-gonadal y puede manifestarse con retraso puberal, atrofia testi-

cular, hipoespermatogénesis, disfunción sexual y osteoporosis. Aún en la etapa prediálisis, hay hipogonadismo en el 60 % de los casos y aumento de LH y PRL (reducción del clearance y desorden funcional de lactotropos). Luego del trasplante renal exitoso hay mejoría con normalización de PRL. El reemplazo con T podría, en pacientes sometidos a hemodiálisis, mejorar la libido, la osteopenia y la anemia y reducir el consumo de eritropoyetina recombinante humana aunque faltan más evidencias para determinar la ecuación riesgo-beneficio (9). Las dosis a administrar son las habituales, no requiriendo ser ajustadas con la función renal.

**HIV/SIDA**

El compromiso endocrino puede ocurrir como resultado de una infección oportunista, por malignidad asociada, por efecto del virus *per se*, por acción de citoquinas, por medicamentos, por el estado nutricional y cambios de la composición corporal. Suele presentarse deficiencia androgénica, adrenal, resistencia a la insulina y dislipemia. Los signos y síntomas son inespecíficos y se superponen con los de la enfermedad: fatiga, menor energía, pobre imagen corporal, depresión, caída de vello corporal, menor libido, atrofia testicular y ginecomastia. La prevalencia de hipogonadismo (hasta un 50 %) aumenta con la progresión de la enfermedad y el indicador más confiable es la T biodisponible, por incremento de SHBG. Puede existir deterioro de la esteroideogénesis por acción de citoquinas o por infecciones oportunistas que comprometan la gónada. Además, el 25 % de los pacientes con SIDA y tumores secundarios, lo presentan en testículo. La disminución de gonadotropinas se asocia a desnutrición, a la enfermedad severa o por toxoplasmosis, citomegalovirus, sarcoma de Kaposi y linfoma. Además, hay efectos atribuibles a los medicamentos que reciben estos pacientes, tales como ketoconazol, antipsicóticos, megesterol, corticoides, anabólicos y drogas antineoplásicas para linfoma (ciclofosfamida y doxorubicina).

*El empleo de T en pacientes hipogonádicos con HIV recupera y mantiene el peso así como la masa magra y la fuerza muscular, con efectos positivos sobre la depresión (10).*

**Distrofia miotónica**

En esta enfermedad caracterizada por retardo en

la relajación muscular tras la contracción, distrofia de extremidades y músculos faríngeos, diabetes, desórdenes del sueño, etc., casi el 80 % de los casos se acompaña de hipogonadismo primario. El tratamiento con T corresponde en los casos de déficit, aunque el incremento en la masa muscular no se asocia a mejoría de la fuerza muscular. El hipogonadismo en estos pacientes no sería responsable de la disminución de la masa muscular ni de la distrofia.

### **Insuficiencia respiratoria crónica**

Hay mayor incidencia de hipogonadismo en varones con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) e hipoxia. El empleo de glucocorticoides aumenta la severidad del hipogonadismo. El cuadro puede revertirse con oxigenoterapia prolongada, incrementando la pO<sub>2</sub> y la T sérica con descenso de SHBG <sup>(11)</sup>. El tratamiento con T incrementa la masa

magra y la función sexual con los efectos adversos habituales <sup>(12)</sup>.

*Los pacientes con EPOC hipogonádicos en tratamiento con glucocorticoides serían los candidatos más apropiados para recibir tratamiento con T. Como esta patología cursa habitualmente con policitemia, se recomienda utilizar bajas dosis de T.*

### **Síndrome metabólico**

El hipoandrogenismo sería un marcador temprano para predecir disturbios del metabolismo de la glucosa e insulina y de otros componentes del síndrome <sup>(11)</sup>. Este punto se desarrolla en el Capítulo: "Situaciones particulares en patología gonadal".

*Como recomendación global, este panel considera necesario investigar la presencia de hipogonadismo en todos los varones con síndrome metabólico y diabetes mellitus y a la inversa, detectar el síndrome metabólico en todos aquellos que presentan hipogonadismo.*

### **Referencias**

- 1) **Rosner W.** An Extraordinarily Inaccurate Assay for Free Testosterone Is Still with Us. *J Clin Endocrinol Metab* 86:2903, 2001
- 2) **Nieschlag E, Swerdloff R, Behre H y col.** Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU recommendations. *J Androl* 27:135-137, 2006
- 3) **Feldman H, Longcope C, Derby C y col.** Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: Longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 87:589-598, 2002
- 4) **Benencia H, Cardoso E, Damilano S y col.** 1er Consenso Argentino sobre Andropausia. Criterios Bioquímicos de Andropausia. *Rev Argent Endocrinol Metab* 44:35-39, 2007
- 5) **Singh A, Hsia S, Alaupovic P y col.** The effects of varying doses of T on insulin sensitivity, plasma lipids, apolipoproteins, and C-reactive protein in healthy young men. *J Clin Endocrinol Metab* 87:136-143, 2002
- 6) **Behre H, Oberpenning F, Nieschlag E.** Comparative pharmacokinetics of androgen preparations: application of computer analysis and simulation. In: Nieschlag E, Behre HM (eds): Testosterone: action, deficiency and substitution. Berlin: Springer-Verlag, 1990: 115-135
- 7) **Calof O, Singh A, Lee M y col.** Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 60:1451-1457, 2005
- 8) **Wang Y, Wu J, Lee S y col.** Gonadal dysfunction and changes in sex hormones in post necrotic cirrhotic men: a matched study with alcoholic cirrhotic men. *Hepatology* 38:531-4, 1991
- 9) **Johansen K.** Treatment of hypogonadism in men with chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 11:348-56, 2004
- 10) **Rabkin J, Wagner G, Rabkin R.** Testosterone therapy for human immunodeficiency virus-positive men with and without hypogonadism. *J Clin Psychopharmacol* 19:19-27, 1999
- 11) **Svartberg J, Midtby M, Bønaa KH y col.** The associations of age, lifestyle factors and chronic disease with testosterone in men: the Tromsø Study. *Eur J Endocrinol* 149(2):145-52, 2003
- 12) **Svartberg J, Aasebø U, Hjalmarson A y col.** Testosterone treatment improves body composition and sexual function in men with COPD, in a 6-month randomized controlled trial. *Respir Med* 98:906-13, 2004



## Mesa 2: Terapia hormonal de reemplazo en mujeres

---

*Carlos Allami, Graciela Arévalo de Cross, Susana Leiderman, Miriam Llano (en representación del Panel de Expertos)*

### Tratamiento en mujeres premenopáusicas con patología ovárica o hipotálamo-hipofisaria o con falla ovárica precoz

El tratamiento de la falla ovárica varía según la etiología y la edad de la paciente y cursa habitualmente con un estado hipoestrogénico e hipergonadotrófico.

En la paciente con amenorrea primaria, la terapia hormonal de reemplazo (THR) debe cumplir los siguientes objetivos:

- remedar los cambios fisiológicos
- permitir el crecimiento normal
- inducir y mantener el sangrado periódico
- favorecer la maduración ósea y el logro del pico de masa ósea
- iniciar y mantener el crecimiento de las células cerebrales
- permitir el bienestar psicosexual

El estrógeno en dosis bajas favorece el crecimiento longitudinal, pero en dosis elevadas lo inhibe. Para obtener el pico de masa ósea, se sugiere comenzar la THR a los 12 años de edad ósea, y extenderla durante dos años con bajas dosis (0,300 mg de estrógenos equinos conjugados (EEC) o 0,5 mg de estradiol).

Los criterios para incrementar las dosis de estrógenos e inducir la menarca mediante el agregado de progestágenos, estableciendo ciclos menstruales regulares, serán: mamas estadio 3 de Tanner, edad ósea 15 años, relación ecográfica cuerpo/cuello uterino 3/1.

Las dosis habituales de mantenimiento serán 0,625 a 1,25 mg/día de EEC o 1 a 2 mg/día de estradiol, asociado con progesterona micronizada en dosis de 100 a 200 mg/día durante 10 ó 12 días del ciclo, de acuerdo a la respuesta clínica. Eventualmente, se podrá indicar la asociación de valerianato de estradiol 2 mg y levonorgestrel 0,2 mg.

Cuando la falla se presenta como trastornos del ciclo menstrual o amenorrea secundaria, las pacientes pueden presentar síntomas climatéricos. De

acuerdo al motivo de consulta, el tratamiento se orientará a paliar los síntomas de hipoestrogenismo, prevenir sus consecuencias a largo plazo y favorecer la ciclicidad menstrual.

Si la THR se mantuviera crónicamente, debiera hacerse hasta la edad menopáusica promedio. La extensión por más tiempo es aún controvertida.

En cuanto a la búsqueda de fertilidad, las mujeres con falla ovárica precoz de origen autoinmune presentan un 5 a 10% de posibilidades de lograr gestación espontánea.

En el caso de pacientes con falla ovárica precoz secundaria a tratamientos con quimio o radioterapia, la recuperación de la función gonadal dependerá de la edad, dosis y tiempo del tratamiento. La criopreservación de tejido ovárico previo a tratamientos gonadotóxicos está siendo investigada como una alternativa, aunque podría existir un riesgo de autotransplante de células neoplásicas. En relación con la mayor expectativa de vida lograda con tratamientos oncológicos, se ha propuesto la posibilidad de proteger a la gónada con análogos de GnRH previo al tratamiento citostático.

Para aquellas pacientes con falla ovárica definitiva, la donación de óvulos con fertilización *in vitro* y la transferencia posterior de embriones se considera el tratamiento de elección. Otras terapias con gonadotrofinas, estrógenos, anticonceptivos orales, clomifeno o glucocorticoides -en el caso de falla ovárica autoinmune-, no han demostrado mejoría significativa en ovulación ni embarazos.

En aquellas mujeres con hipogonadismo hipogonadotrófico de origen orgánico, deberá realizarse el tratamiento etiológico correspondiente, sea éste farmacológico o quirúrgico. Si, a pesar de ello, no logran recuperar su ciclo menstrual, se considerará la aplicación de los mismos criterios de sustitución hormonal antes descriptos.

La patología hipotálamo-hipofisaria funcional su-

giere la conveniencia de indicaciones específicas como cambios de hábitos de vida, alimentación, actividad física, etc. En caso de no revertir la sintomatología con estas medidas en 6 a 12 meses, se deberían considerar iguales criterios de sustitución hormonal que los antes descriptos.

### Terapia hormonal de reemplazo en la posmenopausia sintomática: indicaciones, esquemas terapéuticos, alternativas medicamentosas

Hasta el año 2002, las indicaciones para el tratamiento hormonal de reemplazo (THR) eran la osteoporosis, el síndrome climatérico y la prevención del riesgo cardiovascular, accidente cerebrovascular (ACV) y la demencia. A partir de la publicación del WHI estas indicaciones se restringieron, ya que la THR no demostró eficacia para la prevención de enfermedad cardiovascular, ACV ni trastornos neurológicos como Alzheimer.

Desarrollaremos, en base a algunas preguntas básicas, los puntos salientes en relación con la actualidad de la THR.

#### 1. ¿A quién indicarle THR?

Se podrá indicar a las pacientes portadoras de síntomas vasomotores moderados o severos, asociados o no con osteoporosis.

#### 2. ¿Cómo implementar el tratamiento?

Se podrá implementar con la administración de estrógenos solos o asociados a progestágenos y eventualmente a andrógenos. La indicación de estrógenos solos es adecuada para las pacientes sin útero, excepto que presenten antecedentes quirúrgicos de endometriosis, cáncer de endometrio de bajo grado, hipertrigliceridemia o epilepsia, en cuyo caso siempre deberá asociarse con progestágenos. En las pacientes ooforectomizadas, eventualmente, se asociará terapia androgénica de acuerdo a las consideraciones del punto c.

#### 3. ¿Cuáles son las drogas disponibles, vías, dosis y formas de administración?

	Estrógenos vía bucal		Estrógenos vía transdérmica (17beta estradiol)			Progestágenos	
	EEC	Estradiol	Gel 0.06%	Parches	Micronizada	Noretisterona	Nomegestrol
Dosis habitual	0,625 mg	2 mg	2 aplicaciones (1,5 mg)	50 µg	200	5 mg	5 mg
Dosis baja	0,300 mg	1 mg	1 aplicación (0,75 mg)	25 µg	100 mg	2 mg	2,5 mg
Dosis ultrabaja	0,200 mg	0,5 mg	1/2 aplicación (0,37 mg)	12,5 µg	50 mg	1 mg	1 mg

#### Recomendaciones:

- La elección de EEC será preferible en pacientes con antecedentes de endometrios reactivos o hiperplásicos.
- La vía transdérmica será apropiada para aquellas pacientes con enfermedades hepáticas, hipertrigliceridemia o diabetes.
- Las dosis ultrabajas, de elección en pacientes añosas, podrán indicarse sin oposición progestacional, con controles endometriales periódicos.

En cuanto a los progestágenos, la elección será:

- Progesterona micronizada (VO o vaginal): en alteraciones metabólicas e hipertensión arterial.
- Noretisterona (VO, TD): en pacientes con osteoporosis, deseo sexual hipoactivo, hiperreactividad endometrial y sangrado disfuncional.
- Drospirenona (VO, dosis disponible 2 mg): en hipertensión arterial, por su efecto antiminerlocorticoideo, y en pacientes con hiperandrogenismo.
- Acetato de medroxiprogesterona (VO): se desaconseja actualmente su uso a la luz de los importantes efectos metabólicos y sobre la coagulación.

#### 4. ¿Cuáles son los esquemas terapéuticos?

**a-** Esquema continuo: en aquellas pacientes que no desean deprivaciones. Se sugiere indicar luego de cumplido el primer año de amenorrea, con el fin de disminuir el riesgo de sangrado.

**b-** Esquema cíclico mensual: se sugiere indicar en aquellas pacientes que desean seguir con deprivaciones periódicas, en la menopausia temprana.

**c-** Esquema cíclico bimestral o trimestral: se sugiere para pacientes en menopausia tardía, utilizando dosis bajas o ultrabajas de estrógenos.

#### 5. ¿Cuáles son las contraindicaciones?

	CI absolutas	CI relativas	Riesgo	Elegir vía TD
Enfermedad Cardiovascular	X			
Diabetes		X	> Riesgo de enf. CV	X
Miomatosis uterina		X	> Riesgo de dolor y/o sangrado	
Litiasis vesicular		X		X
Migraña		X	Evaluar cada caso	
Antec. familiares de cáncer de mama		X o control estricto	Evitar THR	
Antec. personales de patología mamaria benigna		X	Evitar THR o control estricto	
Antec. personales de Trombosis venosa profunda	X			
Antec. familiares de Trombosis venosa profunda		X	Screening para trombofilia	
Enfermedad hepática		X	Evaluar con especialista	X
Endometriosis		X	Puede agravarse	
Sangrado vaginal sin diagnóstico	X			
Antec. personales de cáncer de mama o endometrio	X			
Meningioma	X		Riesgo de recurrencia	

Recomendaciones en relación con patologías oncológicas:

- Si bien no está contraindicado el uso de THR

en pacientes con antecedentes de melanoma, esta mesa desaconseja su indicación en estas pacientes.

- La THR ejercería un efecto protector en relación al riesgo de desarrollar cáncer colorrectal, de acuerdo al WHI.

#### 6. ¿Cómo debe realizarse el seguimiento de una paciente bajo THR?

*Primer Control:*

A los 3 meses de iniciada la THR, o de la indicación de una nueva formulación. Se evaluará la aparición de efectos adversos y la adhesión y tolerancia al tratamiento.

*Controles posteriores:*

Exámenes clínicos semestrales.

Anualmente: evaluación mamaria con mamografía y ecografía; examen pelviano con ecografía transvaginal para control endometrial.

#### 7. ¿Cuáles son los riesgos de utilizar la THR?

Existen riesgos a corto, mediano y largo plazo:

- A corto plazo: accidente cerebrovascular, Trombosis venosa profunda

- A mediano plazo: hiperplasia endometrial

- A largo plazo: neoplasias hormonodependientes.

*Este panel aconseja no realizar THR por más de 5 años.*

#### 8. Otras alternativas terapéuticas:

- Hormonales:

TIBOLONA: es un esteroide oral sintético, con acción estrogénica, progestacional y androgénica. Está indicado para el alivio de los síntomas climáticos en pacientes posmenopáusicas con disminución del deseo sexual y falta de energía. No existen datos acerca de su utilidad en la prevención de las fracturas osteoporóticas. Se administra en dosis de 1,25 a 2,5 mg/día. Los efectos adversos son cefaleas, ganancia de peso, riesgo de TVP comparable a estrógenos, sangrado uterino y riesgo de desarrollo de neoplasias hormonodependientes.

ESTRIOL, PROMESTRIENE, EEC: de uso local, indicados para síntomas urogenitales. El tratamiento crónico con EEC en crema, deberá monitorearse por su acción sistémica.

- No hormonales:

Para el alivio de los sofocos. Veralipride, velafaxine, paroxetina, citalopram.

Los fitoestrógenos tienen un efecto similar al placebo, según trabajos publicados recientemente.

### **Deficiencia androgénica: diagnóstico, indicaciones, alternativas terapéuticas**

Los ovarios y las glándulas suprarrenales son las fuentes primarias de la secreción de andrógenos en la mujer. Las enfermedades o intervenciones iatrogénicas que comprometan la función de estas glándulas pueden resultar en hipoandrogenemia.

Existen limitaciones que dificultan el diagnóstico de la deficiencia de andrógenos en la mujer. Por una parte, no existe un síndrome clínico definido, si bien en general las experiencias terapéuticas apuntan a corregir el deseo sexual hipoactivo. Además, no se cuenta con datos normativos acerca de los niveles de testosterona total o libre en mujeres a lo largo de la vida que puedan utilizarse para definir bioquímicamente este desorden. Por otra parte, los ensayos para la medición de andrógenos no están optimizados para dosar los bajos niveles encontrados en mujeres posmenopáusicas y los niveles séricos pueden no reflejar la producción de testosterona intracelular a partir de prohormonas adrenales y ováricas.

Las situaciones clínicas que podrán dar origen a una deficiencia de andrógenos serán la insuficiencia hipofisaria, la ooforectomía, la insuficiencia adrenal primaria, tratamiento con análogos de GnRH, pacientes con síndrome de insensibilidad a los andrógenos.

El Consenso de Princeton propone considerar el diagnóstico de deficiencia androgénica en toda mujer adecuadamente estrogenizada, con bajas concentraciones séricas de testosterona, que presente deseo sexual hipoactivo. Posteriormente, no han sido considerados como válidos los dosajes de testosterona total y libre por kits comerciales, por lo

que el diagnóstico bioquímico *per se* no es suficiente para confirmarlo.

### **Alternativas terapéuticas:**

Debido a que no ha sido posible establecer aún eficacia y seguridad para el tratamiento con andrógenos en mujeres, esta mesa no recomienda su indicación sistemática.

A pesar de que la FDA reconoció la eficacia de la testosterona en el tratamiento del deseo sexual hipoactivo, no aprobó aún su uso debido a la falta de datos en cuanto a seguridad del tratamiento a largo plazo. En nuestro país, actualmente disponemos para el sexo masculino, de undecanoato de testosterona para la vía oral y gel de testosterona al 1% para la vía transdérmica.

Si bien no existe una dosis estandarizada, recomendamos evitar niveles suprafisiológicos. Instaurada la medicación, se deberá realizar monitoreo bioquímico de testosterona, perfil lipídico, glucémico y eritrocitario, el seguimiento clínico general y el específico mamario y uterino.

La literatura no refleja experiencia en tratamientos mayores a 2 años. En cuanto a los potenciales efectos adversos, se mencionan el hirsutismo, el acné y para la vía oral, la hepatotoxicidad.

Son contraindicaciones absolutas el embarazo, la lactancia, el acné severo, la policitemia, el cáncer de mama y la hiperplasia o cáncer endometrial. Como contraindicaciones relativas se consideran el acné o hirsutismo moderados, alopecia androgénica, hiperlipidemia, síndrome metabólico y trastornos psiquiátricos.

En cuanto a la dehidroepiandrosterona, sus potenciales indicaciones serían la insuficiencia adrenal primaria o secundaria, con el objeto de restaurar los niveles séricos del adulto joven. Su preparación no cumple con las normas de los preparados farmacéuticos y resulta incierta su biodisponibilidad.

### **Bibliografía**

- **Anasti J.** Premature ovarian failure: an update. *Fertil Steril* 70:1-15, 1998
- **Nippita T, Baber R.** Premature ovarian failure: a review. *Climacteric* 10:11-22, 2007
- **Hoek A, Schoemaker J, Drexhage H.** Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. *Endocr Rev* 18: 107-134, 1997
- Canadian Consensus Conference on Menopause, 2006 Update. *J Obst Gynecol Can* 171, S:1-69, 2006
- Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: 2007 position statement of

- The North American Menopause Society. Menopause, 14:168-182, 2007
- **Grady D.** Management of menopausal symptoms. N Engl J Med 355: 2338-47, 2006
  - **Biglia N, Gadducci A, Ponzoni R y col.** Hormonal replacement therapy in cancer survivors. Maturitas 48(4):333-46, 2004
  - **Arlt W.** Androgen therapy in women. Eur J Endocrinol 154:1-11, 2006
  - **Wierman M, Basson R, Davis S y col.** Androgen Therapy in women: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 91:3697-3710, 2006
  - **Braunstein G.** Safety of testosterone treatment in postmenopausal women. Fertil Steril 88:1-17, 2007

### Mesa 3: Situaciones particulares en patología gonadal

*Sergio Aszpis, Susana Belli, Ester Pardes, Laura Schreier (en representación del Panel de Expertos)*

#### SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO: CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y ENFOQUE TERAPÉUTICO

##### Introducción:

El Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) es uno de los trastornos endocrinos más comunes que afecta a las mujeres en edad reproductiva, involucrando entre el 6-10% de esta población en EE.UU. y con cifras variables de acuerdo a las distintas etnias y regiones geográficas <sup>(1)</sup>. Fue descrito en 1935 por Stein y Leventhal <sup>(2)</sup> como un cuadro que comprendía obesidad, amenorrea, hirsutismo/acné y ovarios poliquísticos. Pero desde entonces hasta la actualidad, su definición permanece controvertida <sup>(3)</sup>. Por tratarse de un síndrome, ello implica que no existe una etiología definida y tampoco una prueba diagnóstica única que pueda caracterizarlo. Además, habiendo otros cuadros con similares fenotipos, debe considerarse esencialmente como un diagnóstico de exclusión de otras patologías en las que predominan también la oligoanovulación y los signos clínicos de hiperandrogenismo. Asimismo, debe agregarse que a través del tiempo mucho se ha avanzado en su patogenia, postulándose diversas posibilidades: la teoría de la estrona, la anomalía central a nivel hipotálamo-hipofisario con un resultante exceso de LH, la disregulación de la secreción ovárica de andrógenos y la insulinoresistencia <sup>(4,5)</sup>. Su diagnóstico implica el seguimiento a largo plazo más allá del eje gonadal, por el potencial riesgo de dislipemia, diabetes tipo 2, hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular. Por otra parte, existen estudios que sugieren que la asociación de SOP e insulinoresistencia pueden tener una etiología multigénica <sup>(6)</sup>.

Nos abocaremos esencialmente a los criterios diagnósticos y luego abordaremos los lineamientos terapéuticos en el SOP.

##### Diagnóstico:

La evaluación de las pacientes debe incluir una

detallada historia clínica con los antecedentes personales relacionados con la menarca, ciclos menstruales, edad de aparición de la pubarca, signos de hiperandrogenismo (hirsutismo, acné, alopecia androgénica), sobrepeso u obesidad. Interrogar sobre el momento de instalación del cuadro, que si bien es habitualmente perimenárquico, puede instalarse también pospuberal como resultado de modificadores ambientales como, por ej, el exceso de peso. Asimismo se debe interrogar sobre el antecedente personal del peso al nacer. Es muy importante la historia familiar de trastornos metabólicos y diabetes tipo2, así como el antecedente familiar de hiperplasia suprarrenal congénita. Al examen físico, se deben destacar: peso, índice de masa corporal, perímetro de cintura, tensión arterial, signos de hiperandrogenismo, acantosis nigricans y descartar estigmas de Cushing.

¿Cuáles son los Criterios Diagnósticos hasta el momento actual?. Existen dos definiciones vigentes:

**A)** En 1990, en un Consenso de Expertos el NIH <sup>(7)</sup> estableció que los criterios mayores en orden decreciente de importancia debían incluir:

- 1) hiperandrogenismo y/o hiperandrogenemia
- 2) oligo-anovulación
- 3) exclusión de otras patologías conocidas de exceso androgénico

**B)** En 2003, en Rotterdam <sup>(8)</sup> otro Consenso de Expertos apoyados por la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología y la Sociedad Americana para Medicina Reproductiva estableció como criterios para la definición de SOP por lo menos dos de tres de las siguientes características:

- 1) oligo/anovulación
- 2) signos clínicos/bioquímicos de hiperandrogenismo

3) presencia de ovarios poliquísticos en la ecografía ginecológica y la exclusión de otras etiologías (hiperplasia adrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa, tumores secretantes de andrógenos, síndrome de Cushing).

Cabe destacar que, según se desprende de esta definición, si con 2/3 características se considera SOP, podría quedar fuera del síndrome la presencia de hiperandrogenismo.

Analizaremos los diversos componentes del síndrome de ovario poliquístico:

#### **A- Alteraciones del ciclo menstrual:**

Se han evidenciado alteraciones del ciclo menstrual (oligomenorrea-amenorrea-metrorragia disfuncionales, oligo/anovulación) en aproximadamente el 75% de las mujeres con SOP<sup>(3)</sup>. Asimismo existen datos que sugieren que un 20% de las mujeres con este cuadro tienen antecedentes de ciclos regulares.

#### **B- Hiperandrogenemia/hiperandrogenismo:**

##### *a) Hiperandrogenemia:*

Aproximadamente un 60-80% de las pacientes con SOP puede presentar niveles elevados de andrógenos circulantes<sup>(3)</sup>. Se ha encontrado que la testosterona (T) total tiene un valor limitado pues puede hallarse normal y sin embargo, ser la T libre o biodisponible la que se encuentre aumentada. La metodología recomendada para determinar la fracción libre/biodisponible es la que incluye la medición de SHBG para calcular la concentración de la hormona, empleando ensayos de alta calidad; la fracción así calculada está considerada como un marcador de hiperandrogenemia clínicamente sensible y de gran utilidad en estas pacientes<sup>(9)</sup>. Respecto de la determinación de androstenediona y de DHEAS plasmáticas, no está claro su valor diagnóstico, pero la medición de la primera puede incrementar en un 10% la identificación de hiperandrogenemia en las mujeres con SOP; asimismo aproximadamente en un 25% de estas pacientes está referido un aumento de DHEAS<sup>(3)</sup>.

En el estudio llevado a cabo por la Sociedad de Exceso Androgénico (AES)<sup>(3)</sup>, la recomendación es que la determinación de andrógenos circulantes, incluyendo T libre, debe ser utilizada como adyuvante para su diagnóstico, pero no como único criterio; ello se basa en que entre un 20 y un 40% de las mu-

jes con SOP pueden presentar niveles normales de andrógenos circulantes y que, además, debe tenerse en cuenta la variabilidad y la precisión de los métodos de laboratorio utilizados.

##### *b) Hiperandrogenismo:*

Las manifestaciones clínicas son: hirsutismo, acné y alopecia androgénica (como ya se mencionó), siendo el hirsutismo la más frecuente (60 %). Utilizando el score de Ferriman y Gallway, se ha considerado tradicionalmente como un valor patológico la cifra  $\geq 8$ . Pero deben tenerse en cuenta las diferencias étnicas/raciales así como también que si la evaluación del crecimiento de pelo terminal en una zona corporal determinada fuera importante aún con un valor del score inferior a 8, ello se consideraría igualmente anormal. La presencia de acné en el SOP está referida entre un 15 y un 25 % y la alopecia androgénica es un motivo de consulta menos frecuente<sup>(3)</sup>.

#### **C- Presencia de Ovarios Poliquísticos por Ecografía:**

Un 75 % de las pacientes con diagnóstico clínico de SOP presentan ovarios poliquísticos<sup>(3)</sup>, pero también pueden hallarse en un 20-30 % de la población general en edad reproductiva<sup>(10,15)</sup> y en otras patologías que cursan con anovulación. Hay autores que consideran que su ausencia no excluye el síndrome, así como su mera presencia no lo confirma<sup>(6)</sup>. El criterio diagnóstico actual por ecografía transvaginal requiere un volumen ovárico  $\geq 10 \text{ cm}^3$  y 12 o más folículos de 2-9 mm presentes al menos en un ovario<sup>(8)</sup>.

Otras características del SOP no incluidas en la definición, son: la anormalidad en la secreción gonadotrófica, la insulinorresistencia y la obesidad:

##### *a) Anormalidades en la secreción gonadotrófica.*

Clásicamente se han descrito niveles elevados de LH, una relación LH/FSH incrementada basalmente y con hiperrespuesta de LH al LHRH. El hallazgo de LH aumentada no está considerado actualmente como criterio diagnóstico. Ello se basa en el carácter pulsátil de la secreción gonadotrófica, la variación de dicha secreción a lo largo del ciclo menstrual y el escaso valor diagnóstico de una sola determinación<sup>(6)</sup>.

##### *b) Insulinorresistencia y Síndrome Metabólico.*

La prevalencia de insulinorresistencia en el SOP está

referida entre un 20 y un 40 %<sup>(10)</sup>. La obesidad, frecuente en el SOP, desenmascara y/o agrava dicha insulinoresistencia. La insulina estimula la secreción ovárica de andrógenos y disminuye la concentración de SHBG, por lo cual aumenta la fracción de T libre. Por otra parte, la hiperinsulinemia es un factor contribuyente mayor en el desarrollo del síndrome metabólico, actuando en forma sinérgica para incrementar el riesgo de diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Sin embargo, aunque está referida una mayor incidencia de eventos cerebrovasculares, no se demostró hasta la fecha mayor número de eventos coronarios ni aparición más precoz de estos últimos<sup>(11)</sup>.

La prevalencia de síndrome metabólico en mujeres premenopáusicas con SOP es del 33-47 %<sup>(1)</sup>. La mayoría de las mujeres con SOP tienen presente por lo menos un componente del síndrome metabólico, siendo los más frecuentes la disminución de HDL y el aumento del perímetro de cintura. Las mujeres con SOP y síndrome metabólico presentan mayor frecuencia de acantosis nigricans, disminución de SHBG y mayor concentración de T, en comparación con aquellas sin síndrome metabólico. El 30-40 % de las mujeres con SOP presentan intolerancia a la glucosa y 7,5-10 % desarrollan diabetes tipo 2 luego de la 4ª década de la vida<sup>(1)</sup>.

El diagnóstico de SOP es dificultoso en la pubertad pues existen habitualmente ciclos anovulatorios en los primeros años posmenárquicos, pudiendo existir además insulinoresistencia e hiperinsulinemia compensadora y un cambio morfológico ovárico similar al de la anovulación de la adolescente<sup>(11,12)</sup>. Además, en la adolescencia son habituales las alteraciones menstruales, el acné y/o el aumento de vello que pueden retardar el diagnóstico de este síndrome. La pubarca prematura y el antecedente de bajo peso al nacer para la edad gestacional se correlacionan con mayor riesgo de desarrollar SOP pospuberal<sup>(11,12)</sup>.

c) *Obesidad*. La obesidad es predominantemente visceral, presente en por lo menos el 30 % de los casos, alcanzando el 75 % en algunos estudios<sup>(6)</sup>. Además del impacto metabólico, incide negativamente sobre el eje hipotálamo-hipofiso-ovarico, presentando las mujeres obesas con SOP mayor frecuencia de alteraciones menstruales, hiperandrogen-

nismo, trastornos en la fertilidad, menor respuesta a la inducción de ovulación y mayores complicaciones durante el embarazo, incluyendo la diabetes gestacional<sup>(10)</sup>.

Por todo lo expuesto y considerando que se trata de un trastorno esencialmente hiperandrogénico, proponemos continuar utilizando los siguientes Criterios Diagnósticos para definir SOP:

1- Presencia hiperandrogenismo y/o hiperandrogenemia

2- Alteraciones en el ritmo menstrual /oligoanovulación

3- Exclusión de otras patologías conocidas causales de exceso androgénico y alteraciones menstruales (hiperplasia adrenal congénita, tumores productores de andrógenos, síndrome de Cushing, hipotiroidismo, hiperprolactinemia)

La mera presencia de ovarios poliquísticos por ecografía transvaginal no avala el diagnóstico de SOP.

### ¿Cuáles son los datos necesarios en la historia clínica de una paciente con diagnóstico presuntivo de SOP?

- Edad de la pubarca
- Edad de la menarca
- Ritmo menstrual
- Peso (bajo peso al nacer- obesidad pospuberal)
- Antecedentes personales y familiares de diabetes, hipertensión, y dislipemia
- Signos de hiperandrogenismo (hirsutismo y acné): edad de comienzo, evolución.
- Hirsutismo: score de Ferriman y Gallway.
- Índice de Masa Corporal
- Perímetro de cintura
- Tensión arterial
- Acantosis Nigricans
- Y, desde ya, examen ginecológico y examen físico general.

### ¿Cuál es la evaluación diagnóstica de la paciente con sospecha de SOP?

En fase folicular temprana o en amenorrea\*, solicitar:

- Testosterona total
- SHBG y testosterona libre calculada
- 17-OH Progesterona\*\*



- DHEAS
- LH y FSH
- $\Delta 4$  Androstenediona
- TSH
- Prolactina

\* En oligomenorrea o amenorrea, solicitar concomitantemente la determinación de progesterona plasmática para asegurar que los valores correspondan a fase folicular

\*\* Para descartar hiperplasia adrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa forma no clásica, solicitar 17-OHProgesterona basal y post-ACTH

Además, frente a la sospecha de síndrome de Cushing, solicitar Cortisol Libre Urinario.

Completar con el estudio metabólico:

- Glucemia-Insulinemia
- Colesterol total, HDL y LDL y Triglicéridos
- Transaminasas hepáticas
- Prueba de tolerancia oral a la glucosa (basal y 120min) en pacientes con sobrepeso, diabetes gestacional y/o historia familiar de diabetes tipo 2.

A nivel de imágenes, solicitar:

- Ecografía ginecológica (vía transvaginal)- a pesar de no considerarla como criterio diagnóstico, se debe solicitar en el estudio de las pacientes que consultan por hiperandrogenismo y/o alteraciones menstruales
- Ecografía hepática-en dislipemia, para detectar esteatosis hepática.

### Enfoque Terapéutico:

Si bien el tratamiento debe dirigirse al motivo de consulta, se considera que cuando existiera obesidad o sobrepeso, la primera línea de tratamiento debe basarse en la dieta y el ejercicio, así como en cambios en el estilo de vida. Reducciones pequeñas en el peso corporal (2-7%) se asocian con la disminución del nivel de andrógenos, mejoría en la función ovulatoria, disminución de la insulinoresistencia y de la progresión de intolerancia a la glucosa a diabetes tipo 2<sup>(6)</sup>.

Respecto de las alteraciones en el ciclo menstrual, éstas pueden responder a la primera medida ya expuesta si hubiera obesidad. Si no se obtuviera respuesta, se pueden agregar agentes insulinosensibilizadores como la metformina, la cual posee, además, un efecto directo sobre la esteroidogénesis ovárica<sup>(1)</sup>. Puede contemplarse la utilización de anticonceptivos orales o el empleo de progestágenos en forma cíclica para prevenir la hiperplasia endometrial<sup>(6)</sup>.

bilizadores como la metformina, la cual posee, además, un efecto directo sobre la esteroidogénesis ovárica<sup>(1)</sup>. Puede contemplarse la utilización de anticonceptivos orales o el empleo de progestágenos en forma cíclica para prevenir la hiperplasia endometrial<sup>(6)</sup>.

En cuanto a las manifestaciones hiperandrogénicas, el tratamiento apunta a reducir los niveles de andrógenos, atenuar los efectos androgénicos y bloquear su acción en el tejido blanco, acompañado desde ya por medidas cosméticas. Los anticonceptivos orales han sido tradicionalmente utilizados en el SOP por su efecto supresor sobre LH y, por ende, sobre la secreción androgénica por la teca ovárica y además porque producen un aumento en la SHBG, disminuyendo la fracción libre de andrógenos. Pero se debe tener en cuenta, asimismo, que los anovulatorios orales además de estos efectos beneficiosos, poseen potenciales efectos adversos sobre la insulinoresistencia. Se pueden utilizar, también, los antiandrogénicos como la espironolactona, sola o en combinación con anovulatorios orales; el acetato de ciproterona o la drospirenona en forma de anticonceptivos orales, los cuales poseen ambos efectos (inhibitorios sobre el eje y bloqueantes de la acción androgénica). Se utilizan, también, otros agentes antiandrogénicos como la flutamida y el finasteride, con variado éxito terapéutico.

Las medidas tendientes a la normalización del peso corporal y a la mejoría de la insulinoresistencia, ejercen a su vez un efecto beneficioso sobre la ovulación y, en consecuencia, sobre la fertilidad. Si así no ocurriera o en el caso de mujeres delgadas, se puede recurrir a inductores de la ovulación como el citrato de clomifeno, solo o asociado a agentes insulinosensibilizadores como la metformina; de hecho, la metformina se ha constituido en los últimos años en una parte integral del tratamiento<sup>(13)</sup>. También se han propuesto inhibidores de la aromatasas (que probablemente pudieran reemplazar al clomifeno en un futuro). Para quienes no hubieran logrado ovulación, se puede recurrir al tratamiento con gonadotropinas, o al "drilling" ovárico. Si todo lo anterior fallara, la opción posterior es la fertilización "in vitro"<sup>(13)</sup>; desde ya, todo este enfoque debe ser manejado en el contexto de un centro de reproducción.

**Bibliografía:**

- 1) **Essah P, Wickham E, Westler J.** The metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *Clinical Obstet Gynecol* 50:205-225; 2007
- 2) **Stein I, Leventhal M.** Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 29:181-191; 1935
- 3) **Azziz R, Carmina E, Dewailly D y col.** Position Statement. Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: An Androgen Excess Society Guideline. *J Clin Endocrinol Metabol*, 91:4237-4245; 2006
- 4) **Ehrmann D, Barnes R, Rosenfield R.** Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev* 16:322-353; 1995
- 5) **Dunaif A.** Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 18:774-800; 1997
- 6) **Ehrmann D.** Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 352:1223-1236; 2005
- 7) **Zawadzki J, Dunaif A.** Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. En Dunaif A, Givens J, Haseltine F, Merriam G eds. *Polycystic ovary syndrome*. Boston: Blackwell Scientific Publications; 377-384; 1992
- 8) The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 Consensus on Diagnostic Criteria and long-term health related risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 19:41-47; 2004
- 9) **Rosner W, Anchus RJ, Azziz R y col.** Position Statement: Utility, limitations and pitfalls in measuring testosterone: An Endocrine Society Position Statement. *J Clin Endocrinol Metabol* 92:405-413; 2007
- 10) **Eleni K, Tolis G, Franks S.** Revised diagnostic criteria and long-term health consequences. *Hormones (Athens)* 4:133-47; 2005
- 11) **Chang R, Coffler M.** Polycystic Ovary Syndrome: Early Detection in Adolescence. *Clin Obstet Gynecol*, Vol 50, Nº 1, 178-187, 2007
- 12) **Rosenfield R.** Clinical review: identifying children at risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 92:787-796; 2007
- 13) **Urman B, Yakin K.** Ovulatory disorders and infertility. *J Reprod Med* 51:267-84, 2006

**EFFECTO DEL TRATAMIENTO CON ESTEROIDES  
SEXUALES SOBRE LOS FACTORES DE RIESGO  
CARDIOVASCULAR EN LA MUJER**

**Terapia hormonal de reemplazo  
en la posmenopausia**

Los estrógenos intervienen activamente en el *metabolismo lipídico* <sup>(1,2)</sup>, impactando en general, favorablemente sobre la pared arterial. Sus acciones pueden resumirse en los siguientes puntos:

- Estimulan la síntesis hepática de triglicéridos, aumentando la secreción de VLDL
- Estimulan la síntesis de receptores-LDL favoreciendo el catabolismo de IDL y LDL
- Inhiben la síntesis y actividad de lipasa hepática
- Estimulan la síntesis de apoAI, aumentando la concentración de HDL
- Inhiben la síntesis de lipoproteína-lipasa del tejido adiposo abdominal disminuyendo el depósito de triglicéridos en este tejido
- Inhiben la síntesis de apo(a) con lo cual disminuye la síntesis de Lp(a)
- Presentarían actividad antioxidante, disminuyendo la oxidación de las LDL en la pared arterial

Estudios observacionales y clínicos demostraron los efectos beneficiosos de la terapia hormonal de reemplazo, sobre el metabolismo lipídico-lipoproteico o sobre la pared vascular, adjudicado fundamentalmente a la acción estrogénica. Sin embargo, los grandes ensayos clínicos como el HERS y WHI <sup>(3)</sup> no evidenciaron reducción de los eventos cardiovasculares, como consecuencia del uso de la terapia hormonal de reemplazo. Actualmente, esta terapia se propone para mujeres con síntomas severos de menopausia y no con fines preventivos de enfermedad cardiovascular <sup>(4)</sup>.

Para la indicación de terapia hormonal de reemplazo se debe tener en cuenta como antecedente la presencia de hipertrigliceridemia, por el aumento de triglicéridos que producen los estrógenos administrados por vía oral. Una ventaja de la vía parenteral es que no eleva los triglicéridos plasmáticos y algunos investigadores sugieren que podría disminuirlos.

También, se ha observado que los estrógenos exógenos producen un aumento leve de la presión arterial y de riesgo de tromboembolismo venoso, así

como un aumento de PCR- hs, indicador de inflamación aguda <sup>(3)</sup>.

Los progestágenos se asocian a la terapia estrogénica para evitar la hiperplasia endometrial estrógeno-inducida. Sus efectos sobre el perfil lipídico y la pared arterial son menos conocidos. De todos los progestágenos utilizados hasta el momento, la progesterona natural sería la que produce menores efectos adversos sobre el metabolismo lipídico. Por su parte, los progestágenos sintéticos, con mayor actividad androgénica, pueden disminuir la concentración plasmática de HDL por aumentar la síntesis de la lipasa hepática, y reducir la síntesis de triglicéridos por un mecanismo que aún no está totalmente dilucidado <sup>(5)</sup>.

En relación al *sistema de hemostasia y fibrinolisis*, la terapia hormonal combinada de reemplazo produce modificaciones protrombóticas y antitrombóticas con un balance hacia un estado de hipercoagulabilidad. Los mecanismos no están aún bien dilucidados. Hay aumento de factores de coagulación (IX, FX, FXII y XIII), y de generación de trombina, descenso de antitrombina y proteína S. El factor VII de coagulación aumenta en la terapia con estrógenos solos pero no en la combinada, sugiriendo que los progestágenos atenuarían los mecanismos protrombóticos. Por otro lado, los mecanismos fibrinolíticos están incrementados y el fibrinógeno podría estar disminuido. Los cambios son mayores cuando la terapia se administra por vía oral que por vía transdérmica, ya que los tratamientos orales tienen un primer pasaje por el metabolismo hepático, donde se sintetizan diferentes componentes del sistema hemostático <sup>(5)</sup>.

### Anticonceptivos hormonales

El retraso de la edad reproductiva en las mujeres amplió el número de posibles usuarias de anticonceptivos hormonales. Las nuevas formulaciones de los anticonceptivos orales combinados, presentando baja dosis de estrógenos (<35 µg etinil estradiol) y de progestágenos, tienden a reducir el riesgo de tromboembolismo venoso y de enfermedad arterial.

Los efectos metabólicos con impacto cardiovascular son variables, dependiendo de la composición del anticonceptivo oral. Si bien la concentración de estrógeno que contienen es muy baja, la acción androgénica del componente progestágeno sería de-

terminante para inducir un perfil proaterotrombótico.

Los nuevos progestágenos de tercera generación como desogestrel o gestodeno han demostrado mayor riesgo de tromboembolismo venoso que los de segunda generación como levonorgestrel. Sin embargo, desogestrel tendría menor efecto androgénico en comparación a levonorgestrel sobre las lipoproteínas y SHBG.

El índice de masa corporal aumentado y la hipertensión constituyen factores de riesgo asociados en forma independiente a la acción de los anticonceptivos orales. Por lo tanto debe evaluarse especialmente la indicación de anticonceptivos orales y no recurrir a gestágenos de tercera generación en mujeres fumadoras, hipertensas, obesas o diabéticas, por el mayor riesgo de trombosis <sup>(6)</sup>.

De todas maneras, debe tenerse en cuenta que el riesgo cardiovascular es muy bajo, con una mortalidad de 2 a 3 casos en un millón, y la diferencia entre uno u otro preparado es de 1 caso por millón. El estudio de Salud de las Enfermeras, en EE.UU. reportó que no existe aumento en el riesgo de enfermedad cardiovascular en mujeres no fumadoras usuarias de dosis bajas de contraceptivos orales, y una reciente revisión concluye que el riesgo con las nuevas preparaciones de anticonceptivos orales es bajo. El riesgo aumenta en mujeres mayores de 35 años y fumadoras.

La administración, aún por tiempo corto, de esteroides sexuales exógenos induce aumento de síntesis hepática de proteínas incluyendo factores de coagulación, por ese motivo, se debe tener en cuenta especialmente en mujeres con predisposición a la trombosis o disturbios hemostáticos. En la mayoría de las mujeres el uso de anticonceptivos orales eleva mínimamente la presión arterial, pero no es considerado clínicamente importante. En los casos con antecedentes de presión arterial aumentada, se deberá tener en cuenta el efecto hipertensivo como factor de riesgo de infarto de miocardio o ataque cerebral, especialmente cuando se asocia a migraña <sup>(7)</sup>.

El aumento de enfermedad coronaria y/o infarto de miocardio se observó con el uso de preparados con 50 µg de estrógenos, y no con las actuales dosis bajas. Asimismo, el riesgo de enfermedad cerebrovascular con dosis bajas de anticonceptivos orales, no demostró aumentos considerables tanto para la forma hemorrágica (RR: 1,14), como para la trombó-

tica (RR:1,18). Tampoco se encontraron diferencias con respecto a la vía de administración, transdérmica u oral.

### Andrógenos

Si bien el preciso rol de la T endógena en la mujer, sobre la aterosclerosis no está aclarado, la hiperandrogenemia se asocia con obesidad visceral, insulinoresistencia, disminución de HDL, incremento de TG y eventualmente de LDL y aumento de PAI-1.

La T exógena induce efectos beneficiosos como la disminución de Lp(a), fibrinógeno, insulina, leptina, y grasa visceral, mientras que a la vez promueve efectos deletéreos, disminuyendo HDL y el activador del plasminógeno-1 y facilitando la captación de lipoproteínas modificadas por los macrófagos. Por otro lado, estimula el eflujo de colesterol celular hacia las HDL, indicando un buen funcionamiento del transporte reverso del colesterol, por lo cual el descenso de HDL no necesariamente debe considerarse proaterogénico. Con respecto a la acción de la T sobre la reactividad vascular, mientras que dosis suprafisiológicas estimulan la vasorelajación, con dosis fisiológicas los resultados son controvertidos. Más allá de estas acciones, hasta el momento no se conoce claramente el efecto de T exógena sobre la morbi-mortalidad cardiovascular.

### Bibliografía

1. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA* 273:199-08; 1995
2. Berg G, Siseles N, González A y col. Higher values of hepatic lipase activity in postmenopause: relationship with atherogenic intermediate density and low density lipoproteins. *Menopause* ;8(1):51-7; 2001
3. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
4. Reed S, Newton K, LaCroix A. Indications for hormone therapy: the post-women's health Initiative era. 2004 *Endocrinol Metab Clin N Am*, 33:691-715.
5. Zegura B, Guzic-Salobir B, Sebestjen M y col. The effect of various menopausal hormone therapies on markers of inflammation, coagulation, fibrinolysis, lipids, and lipoproteins in healthy postmenopausal women. *Menopause*. 2006;13(4): 643-50
6. Martinez F, AVECILLA A. Combined hormonal contraception and venous thromboembolism. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2007 Jun;12(2): 97-106.
7. ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology, ACOG practice bulletin. No. 73: Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions, *Obstet Gynecol* 107:1453-1472; 2006

---

### TERAPIA CON ESTEROIDES SEXUALES EN HOMBRES: IMPACTO METABÓLICO, CARDIOVASCULAR, ÓSEO Y COGNITIVO.

La terapia androgénica en el varón hipogonádico joven mejora su actividad sexual y calidad de vida. Además, incrementa la pilificación en áreas andrógeno-sensibles, aumenta la masa libre de grasa, la fuerza muscular y disminuye la masa grasa. En el añoso puede mejorar la libido y la disfunción eréctil y en forma dosis dependiente incrementa el nivel de hemoglobina. En cambio, no existen a la fecha estudios randomizados, placebo-controlados sobre los efectos de la androgenoterapia en hipogonádicos jóvenes, sobre la depresión, función cognitiva, fracturas, calidad de vida o efectos cardiovasculares.

#### Efectos de la androgenoterapia justificada:

##### - Efectos Metabólicos:

El hipoandrogenismo podría ser un marcador o indicador temprano útil para predecir los disturbios en el metabolismo de la glucosa e insulina <sup>(1)</sup>. En el hombre, los niveles de testosterona (T) frecuentemente tienen una correlación positiva con las concentraciones de HDL, así como existe una relación inversa con los valores plasmáticos de triglicéridos, colesterol total, LDL y apoproteína B. A su vez, la T

tiene una relación negativa con el índice de masa corporal, siendo la asociación más estrecha con la circunferencia de la cintura, la cantidad de grasa visceral, los niveles de leptina, insulina y ácidos grasos libres. De hecho, la obesidad en el varón se asocia con mayor nivel de insulina y menor nivel de T sérica (hipogonadismo relativo) en relación a los controles delgados <sup>(2)</sup>. De hecho, en los varones diabéticos, la obesidad se halla ligada a la hipotestosteronemia <sup>(3)</sup>.

Según el estudio poblacional de Tromsø <sup>(4)</sup>, los varones con obesidad abdominal más pronunciada presentan los menores niveles de T libre. Estas observaciones pueden explicar la mejoría de la insulino-sensibilidad y la reducción de la grasa visceral con la terapia hormonal en los pacientes de mediana edad.

Los varones diabéticos presentan valores menores de T que aquellos sin la enfermedad, e incluso se describe una relación inversa entre T y hemoglobina glicosilada.

Algunos autores proponen que los bajos niveles de T en el varón constituyen un componente del síndrome metabólico, caracterizado por obesidad abdominal, intolerancia a la glucosa o diabetes tipo 2, hipertensión arterial, aumento de triglicéridos, disminución de HDL, presencia de subfracciones de LDL pequeñas y densas con mayor potencial aterogénico, un estado proinflamatorio, procoagulatorio y antifibrinolítico, en el cual la insulinoresistencia es un componente crítico.

Recientemente, dada la frecuente asociación observada entre el hipogonadismo y el síndrome metabólico, se ha propuesto que cuando ambas situaciones están presentes se las debe considerar como una sola entidad específica. La hipoandrogenemia, frecuentemente no diagnosticada, podría ser un factor etiológico en el desarrollo del síndrome metabólico en el varón. La prevalencia de ambas patologías aumenta con la edad y es común asistir a varones en edad media o avanzada que presentan obesidad, disminución de andrógenos y síndrome metabólico. Estas condiciones elevan el riesgo cardiovascular y coronario, así como de la diabetes tipo 2. Este panel considera que en presencia de síntomas de deficiencia de andrógenos y en ausencia de contraindicaciones, los pacientes deben ser tratados con terapia de reemplazo hormonal <sup>(5)</sup>.

La T ejercería un rol protector sobre el desarrollo del síndrome metabólico y sus consecuencias, la diabetes mellitus y la enfermedad cardiovascular en el varón añoso.

Por el contrario, valores normales de T y de SHBG en varones se observan independientemente asociados con mayor sensibilidad a la insulina y reducción del riesgo de síndrome metabólico.

En varones con diabetes mellitus e hipogonadismo, el volumen testicular y la concentración de LH se han hallado significativamente reducidos, sugiriendo el origen central del hipogonadismo, aunque también se ha observado que la insulinoresistencia se asocia con disminución de la secreción de T por parte de la célula de Leydig <sup>(6)</sup>.

La T a niveles fisiológicos presenta efectos inhibitorios sobre la acumulación lipídica en el tejido adiposo visceral y el depósito de la grasa abdominal. Esto sugiere que niveles fisiológicos de T mantienen normal la insulino-sensibilidad en el varón, efecto que se pierde a concentraciones sub o supra-fisiológicas.

Los niveles subfisiológicos de la hormona acarrearán un síndrome metabólico con insulinoresistencia y cambios de la composición corporal con aumento del porcentaje de masa grasa y disminución de masa magra, disminución de HDL, aumento de LDL y triglicéridos. Un síndrome semejante se puede comprobar con niveles supra-fisiológicos de la hormona. Fuera de la "ventana fisiológica" dicho esteroide puede provocar insulinoresistencia.

Diversos estudios han demostrado que el empleo de T genera un impacto favorable sobre la masa corporal, especialmente reduciendo la obesidad visceral <sup>(7)</sup> mejorando la secreción de insulina y su sensibilidad, así como sobre el perfil metabólico y la presión arterial, todos ellos parámetros que se encuentran alterados en el síndrome metabólico <sup>(8)</sup>. El empleo de T en estos casos no sólo interesa por su efecto benéfico sobre el hipogonadismo, sino por su capacidad de reducir o detener el avance del síndrome metabólico y de complicaciones urológicas asociadas a la diabetes como la vejiga neurogénica y la disfunción eréctil <sup>(9)</sup>.

*Como recomendación global, este panel considera necesario investigar la presencia de hipogonadismo en todos los varones con síndrome metabólico y diabetes mellitus y a la inversa, detectar el síndrome*

*metabólico en todos aquellos que presentan hipogonadismo.*

#### **- Efectos Cardiovasculares:**

Se ha reportado la deficiencia androgénica en varones con insuficiencia cardíaca crónica y su correlación positiva con el rendimiento del corazón y la capacidad de ejercicio, que mejoran con la terapia de reemplazo hormonal (TRH). Ésta, también, reduce los niveles circulantes de citoquinas inflamatorias como TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ , que se hallan elevadas y se relacionarían al deterioro clínico y a la disfunción endotelial en hipogonádicos coronarios. La determinación de la proteína C reactiva ultrasensible es el marcador clínico usual empleado para evaluar el grado del estado inflamatorio.

Por otra parte, se acepta que el entrenamiento físico puede incrementar la capacidad de ejercicio en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable, para lo cual se requiere del efecto anabólico de la testosterona sobre el músculo.

En base a los escasos estudios publicados a la fecha, la sustitución con T en portadores de enfermedad coronaria sintomática parecería ser beneficiosa. La T puede mejorar los síntomas de la angina de pecho y la depresión del segmento ST postejercicio. O sea que, a la hormona le cabe, también, una propiedad vasoactiva directa con un efecto beneficioso agudo sobre la isquemia de miocardio inducida por el ejercicio en varones con probada enfermedad cardíaca coronaria. Así se explicaría el efecto cardioprotector del suplemento de T en varones hipogonádicos. Aunque la revisión de la literatura no demuestra una relación directa entre la T endógena y la enfermedad de la arteria coronaria, evidencias recientes apoyan un rol positivo de los andrógenos. Por otro lado, los pacientes hipogonádicos demuestran una alteración de la reactividad vascular, inclusive la vasodilatación endotelio-dependiente, por menor disponibilidad del óxido nítrico <sup>(10)</sup>. La T induce una vasodilatación directa por un mecanismo no genómico que involucra la función de canales iónicos de membrana <sup>(11)</sup>.

Estudios *in vitro* demuestran una acción antiaterogénica de la T. La T total se halla inversamente asociada a la presión arterial sistólica, y los varones hipertensos presentan los valores más bajos de T Total y libre. Epidemiológicamente, se constata una

relación inversa entre la T plasmática endógena en el año y la presencia de aterosclerosis aórtica y carotídea, como de enfermedad o eventos coronarios. Además, las investigaciones clínicas demuestran que la androgenoterapia aguda o crónica mejora la isquemia miocárdica y la performance cardíaca en varones eugonádicos con enfermedad coronaria o insuficiencia cardíaca crónica.

#### **- Efectos Hemostáticos:**

En el hombre, los niveles de T correlacionan positivamente con el principal estimulador de la fibrinólisis, el activador del plasminógeno tisular y frecuentemente, tiene una relación inversa con el fibrinógeno y la actividad del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) <sup>(12)</sup>. La mayoría de los estudios han revelado que en condiciones de hipogonadismo, en mayor o menor medida, se produce un estado antifibrinolítico que predispone a la trombosis. Adquiere importancia a este nivel la agregación plaquetaria debido a que determina trombogenicidad y por lo tanto, constituye otro índice de riesgo.

El abuso de esteroides anabólicos en fisiculturistas genera un estado protrombótico, lo cual parece reflejar que existe un umbral a partir del cual la actividad fibrinolítica es superada por los efectos protrombóticos plaquetarios.

El tromboxano A2 (Tx A2) es el principal metabolito del ácido araquidónico que deriva de las plaquetas. Es un potente vasoconstrictor y agente proagregante plaquetario implicado en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular. Se observó que la T administrada a sujetos sanos induce un aumento de la densidad de receptores de Tx A2 en las plaquetas, mediado por mecanismos genómicos. Estos resultados podrían explicar el frecuente hallazgo de eventos cerebrovasculares prematuros y la trombosis coronaria en sujetos jóvenes que abusan de esteroides anabólicos.

En conclusión, el tratamiento con T se asocia a un aumento de la actividad fibrinolítica mediada por la disminución del PAI 1. Sin embargo, dicho efecto profibrinolítico se opone a los efectos proagregantes sobre las plaquetas que se observan con altas dosis de testosterona por aumento de la agregación plaquetaria secundaria al incremento de los receptores de Tx A2.

### - Efectos Óseos:

La T favorece el pico de masa ósea, estimula la formación e inhibe la resorción ósea a través de múltiples mecanismos que involucran al receptor androgénico y estrogénico. Por ello, se recomienda en el hipogonádico evaluar y controlar el esqueleto con una densitometría y un laboratorio mineral, ya que la androgenoterapia previene y mejora la posible osteopenia u osteoporosis que implican mayor riesgo de fractura y, por ende, morbimortalidad.

### - Efectos Cognitivos:

El bajo nivel de T se asoció con un bajo *score* en los tests de habilidad cognitiva y el posible desarrollo de enfermedad de Alzheimer. Se ha comprobado que el suplemento de T en varones hipogonádicos mejora los síntomas depresivos (fatiga, irritabilidad, disforia, pérdida de la libido) y en cambio, a dosis suprafisiológicas induce síntomas maníacos.

El rol fisiopatológico de la hormona en la depresión se infiere de su efecto organizacional y activacional sobre la morfología cerebral y citoarquitectura neuronal. La terapia androgénica mejora los aspectos positivos y reduce los negativos del humor. Los pacientes tratados refieren sensación de bienestar y mayor energía. También se le atribuye efectos sobre la capacidad visoespacial, el lenguaje y la memoria verbal <sup>(43)</sup>.

### Bibliografía:

1. **Laaksonen D, Niskanen L, Punnonen K y col.** Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care* 27:1036-1041, 2004
2. **Mohr B, Bhasin S, Link C y col.** The effect of changes in adiposity on testosterone levels in older men: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *Eur J Endocrinol* 155: 443-452, 2006
3. **Kapoor D, Alkdred H, Clark S y col.** Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes: correlations with bioavailable testosterone and visceral adiposity. *Diabetes Care* 30: 911-917, 2007
4. **Svartberg J, Schirmer H, Medbø A y col.** Reduced pulmonary function is associated with lower levels of endogenous total and free testosterone. The Tromsø study. *Eur J Epidemiol*; 22: 107-112, 2007
5. **Gould D, Kirby R, Amoroso P.** Hypoandrogen-metabolic syndrome: a potentially common and underdiagnosed condition in men. *Int J Clin Pract*; 61: 341-344, 2007
6. **Pitteloud N, Hardin M, Dwyer A y col.** Increasing insulin resistance is associated with a decrease in Leydig cell testosterone secretion in men. *J Clin Endocrinol Metab* 90:2636-2641, 2005
7. **Schroeder E, Zheng L, Ong M y col.** Effects of androgen therapy on adipose tissue and metabolism in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 4863-4872, 2004
8. **Kapoor D, Goodwin E, Channer K y col.** Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 154: 899-906, 2006
9. **Makhsida N, Shah J, Yan G y col.** Hypogonadism and metabolic syndrome: implications for testosterone therapy. *J Urol* 174: 827-834, 2005
10. **Bernini G, Versari D, Moretti A y col.** Vascular reactivity in congenital hypogonadal men before and after testosterone replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 91:1691-1697, 2006
11. **Jones R, Pugh P, Jones T y col.** The vasodilatory action of testosterone: a potassium-channel opening or a calcium antagonistic action? *Br J Pharmacol* 138: 733-744, 2003
12. **Muller M, van der Schouw Y, Thijssen J y col.** Endogenous sex hormones and cardiovascular disease in men. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 5076-5086; 2003
13. **Bhasin S, Cunningham G, Hayes F y col.** Androgen Deficiency Syndromes in Men Guideline Task Force. *J Clin Endocrinol Metab* 91:1995-2010, 2006

---

### Protección ovárica en quimio y/o radioterapia

Como consecuencia de la mayor eficacia de los nuevos tratamientos quimioterápicos se ha incrementado la expectativa de vida de los pacientes ne-

oplásicos por lo que el objetivo actual es mantener una calidad de vida adecuada. El tratamiento de las neoplasias más comunes en la mujer joven, involucran la remoción de los órganos reproductivos o la utilización de drogas citotóxicas que pueden afectar temporaria o definitivamente la función reproductiva.

La esterilidad femenina secundaria a la destrucción folicular es una consecuencia desafortunada y a veces inevitable de los tratamientos antineoplásicos. Las mujeres están particularmente en riesgo frente a los tóxicos gonadales, a diferencia de los hombres, porque ellas nacen con una dotación definitiva e irremplazable de células germinales. Durante la pubertad, el proceso natural de selección reduce esta preciosa población original a menos de las tres cuarta parte, por lo que la cantidad de folículos disponibles en la edad adulta para la fertilización natural o asistida es ya significativamente menor. En las mujeres, la pérdida natural de células germinales lleva a una cuasi ausencia de éstas alrededor de la quinta década de la vida dando inicio a la menopausia. Por este motivo, la exposición de la mujer a agentes potencialmente tóxicos como las drogas antineoplásicas, los químicos industriales o aún el cigarrillo, pueden acelerar este proceso fisiológico de depleción folicular adelantando la edad de menopausia. Hay una correlación directa entre la edad de la paciente sometida a un tratamiento antineoplásico y la insuficiencia gonadal primaria, presumiblemente por la referida disminución de la reserva folicular. Por este motivo, la recuperación de los ciclos menstruales luego de un tratamiento antineoplásico no implica la indemnidad de la reserva folicular. Más aún, en las mujeres que recibieron tratamientos quimioterápicos en la infancia a pesar de presentar la menarca a la edad habitual, se observa una mayor incidencia de menopausia precoz, irregularidades menstruales y esterilidad que en la población general. Basados en estos datos es aconsejable que las mujeres en remisión de la neoplasia que recuperen los ciclos menstruales y buscan fertilidad, se embarquen entre los 6 y 12 meses posteriores al tratamiento para evitar la posible toxicidad de los oocitos en crecimiento pero antes de los 2 años, por el mayor riesgo de menopausia precoz.

Los agentes quimioterápicos pueden ser agrupados de acuerdo a su toxicidad potencial sobre el ovario en:

**1) Alta potencia:** ciclofosfamida, clorambucilo, melfalan, busulfan, mostaza nitrogenada y procarbina.

**2) Moderada potencia:** cisplatino y adriamicina

**3) Ligero potencial:** bleomicina, actinomicina D, vincristina, metrotexate y 5 fluoracilo.

Frecuentemente, se asocia más de un quimioterápico para incrementar su potencial citotóxico, ésto también aumenta su efecto sobre la gónada. Si bien, siempre se consideró que existía un daño dosis dependiente, estudios experimentales sugieren que la destrucción folicular es independiente de la dosis de las drogas alquilantes utilizadas. Las pacientes sometidas a trasplante de médula ósea que reciben altas dosis de quimioterápicos y radiación corporal total, tienen un riesgo estimado del 99% de falla ovárica precoz. La radioterapia que incluye las gónadas también se asocia a una elevada frecuencia de menopausia precoz si no se toman medidas de protección ovárica.

A pesar de que se desconocen los mecanismos exactos a través de los cuales los quimioterápicos producen el daño ovárico, se sabe que el efecto depende de la droga, de la dosis-intensidad, de la vía de administración (oral vs. intravenoso), de la enfermedad de base, de la edad de la paciente y de la fertilidad previa.

El tratamiento de la paciente neoplásica no es sólo tratar el cáncer sino ofrecerle una adecuada calidad de vida posterior. La paciente debe estar informada sobre los riesgos que sobre su fertilidad futura tiene el tratamiento propuesto y las posibilidades que existen para su preservación. El tratamiento de estas patologías pues, involucra a un equipo multidisciplinario en el que debe estar incluido el endocrinólogo <sup>(1)</sup>.

Este consenso tiene por objeto sistematizar y difundir para el endocrinólogo clínico, los tratamientos disponibles en nuestro país para preservar la función ovárica de las mujeres en edad reproductiva menores de 40 años, que van a ser sometidas a un tratamiento antineoplásico.

## Tratamiento médico

### 1.1 Tratamiento preventivo con análogos de GnRH

La posibilidad de administrar un tratamiento adyuvante que limite el daño de un tratamiento oncológico efectivo es por demás interesante. Ensayos de



laboratorio mostraron que el tratamiento con análogos de GnRH en ratas macho, parecía protegerlas del daño testicular inducido por la ciclofosfamida. Podría ser entonces que el descenso de las gonadotropinas que disminuyen la función gonadal protegería al ovario del efecto deletéreo de la quimioterapia. Sin embargo, la administración de anticonceptivos que también inhiben las gonadotropinas, no mostró ser efectiva. Además de la inhibición hipofisaria, estarían involucrados otros mecanismos de acción. Esto incluiría un efecto directo sobre los receptores ováricos para GnRH que a su vez, inhibiría la proliferación de las células de la granulosa disminuyendo la apoptosis. El hipoestrogenismo secundario causado por la interrupción de la actividad ovárica, podría inducir cambios en la circulación ovárica que contribuirían al efecto protector del análogo de GnRH.

En la revisión de la literatura internacional no hay publicaciones de grandes series con estudios randomizados, sólo estudios de cohorte, casos clínicos o pequeñas poblaciones no randomizadas.

Se sugiere: administrar análogos agonistas de GnRH de depósito: triptorelina o acetato de leuprolide 3,75µg, 7 a 10 días antes de comenzar la quimioterapia para evitar que el pico de estimulación del agonista coincida con la administración de la quimioterapia. Es deseable administrarlo en la fase lútea o durante la menstruación para evitar la fase de reclutamiento folicular activo. Si no fuese posible por las condiciones clínicas de la paciente esperar este tiempo, sugerimos administrar conjuntamente 500 mg de medroxiprogesterona de depósito IM antes de iniciar la quimioterapia. Una manera efectiva y segura de acelerar el descenso gonadotrófico, sería administrando análogos antagonistas de GnRH durante los 7 a 10 días iniciales aunque no existen por ahora publicaciones que hayan mostrado resultados con este tratamiento.

Las inyecciones del análogo se reiteraran cada 28 días, tantas veces como cursos de quimioterapia se administren. No es necesario aplicar el análogo durante la radioterapia porque es infectivo <sup>(2)</sup>.

Para evitar los síntomas derivados de la deprivación estrogénica (sofocos, insomnio artalgias, cambios de humor, sequedad vaginal) es conveniente administrar a la paciente terapia hormonal de reemplazo con estrógenos transdérmicos (17 β E2 en gel

o parches de 50ug semanales) y si tiene útero progesterona micronizada 200mg/día vía oral, mes por medio. Se sugiere evitar la vía oral por la intolerancia digestiva que con frecuencia se asocia al tratamiento citotóxico.

A los 30 días de concluido el tratamiento, sugerimos realizar la determinación de LH, FSH, E2 y ecografía ovárica transvaginal para evaluar el volumen ovárico, el número y tamaño de los folículos. La evaluación debe reiterarse cada 3 meses hasta que la paciente menstrúe; caso contrario sugerimos efectuar anualmente las determinaciones. Si hubiere disponibilidad, sería útil guardar suero en todas las extracciones para medir inhibina y hormona antimülleriana como probables marcadores de la reserva folicular.

Las publicaciones presentadas hasta el momento han sido realizadas en pequeños grupos de pacientes y comparadas contra grupos históricos. Dos estudios randomizados doble ciego en EE.UU. (Southwest Oncology Group ) y en Europa (The German Hodgkin's Lymphoma Study Group) están por completarse. La información obtenida estará basada entonces en evidencias clínicas.

En *conclusión* si bien no hay publicaciones que demuestren en forma incuestionable su eficacia, es un tratamiento sin efectos indeseables y accesible en todos los centros asistenciales por lo que recomendamos su implementación.

Las técnicas que vamos a describir a continuación requieren de una infraestructura de la que carecen los hospitales públicos y que sólo están al alcance de aquellos con cobertura de obras sociales, prepagos o que puedan enfrentar los gastos en forma privada. Debe tenerse presente que no todos los sistemas de cobertura cubren la fertilización asistida y los plazos son para los pacientes oncológicos particularmente cortos.

## 1.2 Criopreservación de embriones

Antes de iniciar la quimioterapia se realiza la estimulación ovárica, la fertilización *in vitro* y la preservación de embriones. Sin duda, es la opción más segura y con mayor probabilidad de éxito, pero tiene inconvenientes en su aplicación. La condición oncológica de las pacientes no siempre permite realizar la estimulación que incrementa la concentración de estrógenos y que podría agravar la evolu-

ción en los tumores estrógeno dependientes. Retrasa la iniciación del tratamiento quimioterápico por lo menos 6 semanas, tiempo necesario para la estimulación ovárica, la obtención de los folículos y la posterior fertilización *in vitro*. No es aplicable en adolescentes o en mujeres solteras sin pareja estable o que no acepten utilizar semen de donante.

En *conclusión*: Si se puede utilizar, es el método más eficiente y sobre el que hay mayor experiencia.

### 1.3 Criopreservación de oocitos

La criopreservación de oocitos es una opción para mujeres sin pareja o que por razones éticas o religiosas se oponen a congelar embriones. La paciente es, como en el caso anterior, sometida a una estimulación ovárica previa y se obtienen los folículos por vía laparoscópica. Por lo tanto, las objeciones respecto de la estimulación estrogénica y el retraso en iniciar el tratamiento son las mismas que en el caso anterior. Los oocitos sin fertilizar son congelados, son mucho más sensibles al daño del congelamiento y posterior descongelamiento que los embriones. La tasa de nacimientos publicada es baja y sólo debe realizarse en centros con un adecuado entrenamiento.

En *conclusión*: es un método experimental de limitada eficiencia que requiere de una compleja infraestructura.

### 1.4 Criopreservación de ovarios

Es una metodología en investigación. Se realiza una laparoscopia previa al inicio de la quimioterapia, se extrae un ovario y se congela la corteza. Se lo ha reimplantado *in situ*, ectópicamente (brazo, pared abdominal) y también se han realizado xenotransplantes en ratón con estimulación posterior. Este procedimiento es más cómodo porque se tiene un acceso directo al tejido ovárico estimulado, pero se corre el riesgo de transmitir zoonosis o inyectar patógenos animales.

Entre las ventajas de este procedimiento están los centenares de folículos criopreservados sin necesidad de estimulación previa y por lo tanto de retrasar el tratamiento oncológico. Sin embargo, los procedimientos de congelamiento y descongelamiento ocasionan una significativa pérdida folicular. Se desconoce hasta el momento cuán eficientemente y por cuánto tiempo va a funcionar un ovario congelado.

Se han publicado 2 nacimientos (uno con ICSI), una de las pacientes presentó una falla ovárica posterior.

Entre las desventajas de este procedimiento se cuenta, la necesidad de una adecuada infraestructura para preservar el material probablemente por años. Además, se debe tener la certeza absoluta de que no existe infiltración tumoral del ovario para no reintroducir la enfermedad en una paciente en remisión.

En *conclusión*: es un método experimental pero promisorio, que requiere de una compleja infraestructura y personal experimentado.

## Radioprotección ovárica

### 2.1 Transposición quirúrgica de los ovarios

El ADN de los folículos ováricos es extremadamente vulnerable al efecto de la radiación ionizante, provocando reducción de la reserva folicular y atrofia ovárica. Uno a 2 meses después de la radiación hay incremento progresivo de FSH y LH secundarios a la caída del estradiol. La severidad y la duración del daño ovárico están relacionadas directamente con la edad de la paciente y la dosis de radiación recibida. Se considera que el valor de corte para la dosis de radiación sería de 300cGy. Por debajo de esta dosis, entre el 11-13% de las pacientes experimenta fallo ovárico versus el 60-63% por encima de ese valor de corte<sup>(3)</sup>. La asociación con quimioterapia incrementa el riesgo de fallo ovárico precoz. La transposición de los ovarios tiene por objeto excluirlos del campo radiante, disminuyendo entre un 5 a un 10% la dosis de radiación recibida por las gónadas. En el curso de una laparotomía para estadificación, biopsia ganglionar o durante la histerectomía por carcinoma de cuello, los ovarios se movilizan lateralmente preservando la vascularización por encima de la cresta ilíaca a la gotera paracólica. En caso contrario, el procedimiento se realiza por laparoscopia.

La transposición debe realizarse inmediatamente antes de la radioterapia porque los ovarios pueden migrar a su posición original. En pacientes con transposición, el fallo ovárico puede presentarse por compromiso vascular posquirúrgico o porque no fueron excluidos adecuadamente del campo irradiado. La eficiencia del procedimiento a juzgar por la preservación de los ciclos menstruales, es de aproximadamente el 50 %.

La transposición de ovarios no está indicada en pacientes de más de 40 años que biológicamente tienen menor potencial fértil y cuando la cirugía sólo precipitaría la menopausia precoz. Otra complicación, además de la insuficiencia ovárica, es el desarrollo de quistes por lo que se aconseja un seguimiento periódico con imágenes. La transposición no aumenta el riesgo de metástasis. Se han comunicado embarazos en pacientes con transposición ovárica.

En *conclusión*, la transposición ovárica laparoscópica o por laparotomía, es un procedimiento accesible, relativamente simple, mínimamente invasivo y efectivo que debe ofrecerse a toda mujer antes de la radiación pelviana <sup>(4)</sup>.

#### **Protección ovárica en quimio y/o radioterapia: consideraciones finales**

- El cáncer y los tratamientos varían en su potencial de causar infertilidad. Factores individuales como edad, patología de base, tipo de tratamiento, dosis y fertilidad previa deben ser evaluadas en el momento de aconsejar sobre el riesgo en la fertilidad.

- En los pacientes interesados en su fertilidad deben considerarse rápidamente las opciones para maximizar el éxito del procedimiento. La discusión con especialistas en reproducción y la revisión de la información disponible deben ser ofrecidas para facilitar la toma de la decisión y planear el tratamiento.

- El congelamiento de embriones es el método con mayor probabilidad de éxito.

- La transposición de ovarios previo a la radiación puede preservar la fertilidad en pacientes sometidas a radioterapia.

- El resto de los procedimientos (criopreserva-

ción de ovarios y de oocitos, análogos del GnRH) están en etapa de investigación.

- Si bien la información es limitada, parecería no haber incremento del riesgo de recidiva de la enfermedad neoplásica con la mayoría de los métodos de preservación de la fertilidad ni con el embarazo, aún en tumores estrógeno-dependientes.

- Fuera de los síndromes hereditarios y de la exposición in útero a la quimioterapia, no existen evidencias de un riesgo aumentado de cáncer o de anomalías congénitas en la descendencia de las pacientes con historia de cáncer, tratamiento antineoplásico o por tratamientos para incrementar la fertilidad.

- La infertilidad secundaria al tratamiento antineoplásico puede asociarse a un distress psicosocial y el consejo temprano puede beneficiar al paciente.

#### **Bibliografía:**

- 1) **Lee S, Schover L, Partridge A.** American Society of Clinical Oncology Recommendations on Fertility Preservation in Cancer Patients. *J Clin Oncol* 24:2917-2931; 2006
- 2) **Ataya K, Pydyn E, Ramahi-Ataya A.** Is radiation-induced ovarian failure in rhesus monkeys preventable by luteinizing hormone-releasing hormone agonists?. Preliminary observations. *J Clin Endocrinol Metab* 80:790-5; 1995
- 3) **Falcone T, Attaran M, Bedaiwy M.** Ovarian function preservation in the cancer patient. *Fertil Steril* 81:243-57; 2004
- 4) **Marhhom E, Cohen I.** Fertility preservation options for women with malignancies. *Obstet Gynecol Surv* 62:58-72, 2007