Categoría: Publicaciones destacadas
Publicado: Viernes, 11 Agosto 2023 12:17
Escrito por: Sofia
Visitas: 4949

La causa más común de hiperandrogenismo en mujeres posmenopáusicas es el síndrome de ovario poliquístico, y se acompaña con síntomas leves a moderados de exceso de andrógenos.

Approach to Investigation of Hyperandrogenism in a Postmenopausal Woman

Enfoque de la investigación del hiperandrogenismo en la mujer posmenopáusica

Lindén Hirschberg A. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism (2023) 108:1243–1253

Disculpe su navegador web no soporta audios.
Descargar ¿Cómo evaluar una mujer post menopáusica que se presenta con signos de hiperandrogenismo?

Puntos de interés

El hiperandrogenismo en la postmenopausia tiene diversos orígenes, incluyendo causas tumorales. Siempre debe ser investigado, ya que puede llevar a graves complicaciones. En este artículo se abordan de forma clara las causas de hiperandrogenismo y se brindan pautas para su diagnóstico y tratamiento.

Resumen

El hiperandrogenismo de la postmenopausia es una afección causada por un exceso relativo o absoluto de andrógenos procedentes de los ovarios y/o de las glándulas suprarrenales. El hirsutismo, es decir, el aumento del vello terminal en las zonas del cuerpo dependientes de andrógenos, se considera la medida más eficaz del hiperandrogenismo en la mujer. Otros síntomas pueden ser el acné y la alopecia androgénica o el desarrollo de virilización, incluyendo clitoromegalia. El hiperandrogenismo posmenopáusico también puede asociarse a trastornos metabólicos como la obesidad abdominal, la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2. Los síntomas hiperandrogénicos leves pueden deberse a un exceso relativo de andrógenos asociado a la transición menopáusica o al síndrome de ovario poliquístico, que es probablemente la causa más común de hiperandrogenismo en la postmenopausia. Los síntomas virilizantes, por otra parte, pueden estar causados por una

Phoca PDF

hipertecosis ovárica o por un tumor ovárico o suprarrenal productor de andrógenos que podría ser maligno. La determinación de la testosterona sérica, preferiblemente por espectrometría de masas en tándem, es el primer paso en la evaluación endocrina, proporcionando información importante sobre el grado de exceso de andrógenos. La testosterona >5 nmol/L se asocia a virilización y requiere una rápida investigación para descartar en primer lugar un tumor productor de andrógenos. Para localizar la fuente del exceso de andrógenos, se utilizan técnicas de imagen como la ecografía transvaginal o la resonancia magnética (RM) para los ovarios y la tomografía computarizada y la RM para las suprarrenales. La ooforectomía bilateral o la extirpación quirúrgica de un tumor suprarrenal es el principal tratamiento curativo y, en última instancia, conducirá a un diagnóstico histopatológico. Los síntomas leves a moderados de exceso de andrógenos se tratan con terapia anti androgénica o terapia endocrina específica dependiendo del diagnóstico. Esta revisión resume las causas más relevantes de hiperandrogenismo en mujeres postmenopáusicas y sugiere principios para la investigación clínica y el tratamiento.

Comentario

Durante la transición a la menopausia se observan cambios bioquímicos como consecuencia de la disminución de folículos ováricos antrales y de la reserva ovárica. Estos cambios ocasionan a su vez manifestaciones clínicas como sofocos, sudoración y trastornos de sueño. El cambio primordial es la disminución de los niveles de estradiol y de hormona antimulleriana (HAM), lo que ocasiona a su vez un aumento en los valores de la hormona foliculoestimulante (FSH). Los andrógenos circulantes también sufren modificaciones. Los niveles de testosterona descienden luego de la menopausia como consecuencia del envejecimiento de los ovarios y las glándulas adrenales. Se observa una reducción del 50% de los niveles de testosterona en las mujeres de 40-45 años en comparación con las mujeres de 18-24 años. A diferencia de las mujeres premenopáusicas en las que la testosterona procede un 50% de la producción ovárica directa y un 50% de la conversión periférica de precursores, en la postmenopausia, la mayor parte de los andrógenos activos se sintetiza en los tejidos periféricos a partir de la DHEA.

Durante la transición a la menopausia puede observarse un predominio relativo de andrógenos sobre los estrógenos. Es por esto que, además de los síntomas de la menopausia, no es infrecuente que las mujeres sanas experimenten síntomas andrógeno-dependientes, como el aumento del crecimiento del vello facial y el adelgazamiento del cabello debido al exceso relativo de andrógenos. La causa más común de exceso absoluto de andrógenos en mujeres posmenopáusicas es el síndrome de ovario poliquístico (SOP), que causa síntomas leves a moderados de

Phoca PDF

hiperandrogenismo, mientras que los síntomas virilizantes, que incluyen clitoromegalia, voz más grave y atrofia mamaria, además de hirsutismo grave y posiblemente alopecia androgénica, son poco frecuentes y deben investigarse cuidadosamente.

A continuación, se describen las causas de hiperandrogenismo en la post menopausia.

Síndrome de ovario poliquístico (SOP)

A diferencia de lo que ocurre en la edad reproductiva, no hay criterios definidos para el diagnóstico de este síndrome en la post menopausia. La Endocrine Society ha sugerido en sus guías de práctica clínica que el diagnóstico se base en el antecedente de oligo/amenorrea e hiperandrogenismo en los años reproductivos. El SOP se considera una forma relativamente leve de hiperandrogenismo, ya que los niveles circulantes de testosterona suelen estar dentro del rango superior femenino normal, mientras que la SHBG es baja, lo que se traduce en un aumento de los niveles de testosterona libre y biodisponible. Los niveles de testosterona en mujeres posmenopáusicas con SOP rara vez superan los 2 nmol/L.

El SOP es también un trastorno metabólico con obesidad e insulinorresistencia, lo cual agrava todos los síntomas del síndrome, incluido el hirsutismo. La hipersecreción de insulina estimula la producción ovárica de andrógenos en sinergia con la LH. Además, la insulina inhibe la síntesis hepática de SHBG, lo que conduce a un aumento del índice de andrógenos libres. Las mujeres con obesidad abdominal suelen tener un fenotipo de SOP más pronunciado y siguen siendo hiperandrogénicas después de la menopausia, o incluso pueden empeorar. A largo plazo, el SOP se asocia a un mayor riesgo de diabetes de tipo 2 y síndrome metabólico, mientras que el riesgo cardiovascular parecería no aumentar después de la menopausia. Si bien el hirsutismo puede ser severo en casos de SOP, no suelen verse signos de virilización, por tanto, en caso de que estos se presenten, siempre deben descartarse otras etiologías.

Hipertecosis ovárica

Es probablemente la segunda causa más frecuente de hiperandrogenismo en mujeres posmenopáusicas, con una prevalencia de 9,3% en aquellas que se someten a investigación por síntomas de exceso de andrógenos. A diferencia del SOP, la hipertecosis ovárica evoluciona hacia síntomas virilizantes, como hirsutismo grave, alopecia androgénica, engrosamiento de la voz, atrofia mamaria y clitoromegalia. Además, los ovarios se presentan con un volumen de hasta 10 cm3 en comparación con un volumen de entre 1 y 5 cm3 de un ovario posmenopáusico normal en

Phoca PDF

mujeres con o sin SOP. La hipertecosis ovárica está estrechamente asociada a síntomas metabólicos e insulinorresistencia, y debido a la aromatización periférica de andrógenos en estrógenos, las mujeres presentan un riesgo incrementado de patología endometrial, incluidos pólipos, hiperplasia y cáncer, así como también cáncer de mama.

La etiología de la hipertecosis ovárica es desconocida, aunque se sugiere una predisposición genética y una asociación con el SOP. El cuadro está causado por nidos de células de la teca luteinizadas en el estroma ovárico que producen grandes cantidades de testosterona en ausencia de otros andrógenos elevados. A diferencia del SOP, la testosterona sérica suele estar aumentada por encima de 5 nmol/L. El principal diagnóstico diferencial son los tumores productores de andrógenos, en los cuales el cuadro clínico suele desarrollarse de forma mucho más rápida y otros andrógenos distintos además de la testosterona pueden verse elevados. Además, las alteraciones metabólicas suelen ser características de las mujeres con hipertecosis ovárica, y en las imágenes, se observa agrandamiento ovárico bilateral.

Tumores ováricos productores de andrógenos

Tienen una prevalencia del 2.7% en mujeres post menopaúsicas con manifestaciones clínicas. Se trata de tumores mayormente benignos, se incluye a los tumores de las células de Sertoli, Sertoli-Leydig, células de Leydig, tecomas y tumores de las células de la granulosa. Se manifiestan con signos y síntomas de exceso de andrógenos y/o estrógenos rápidamente progresivos. Los signos de exceso de estrógenos consisten en metrorragias de la postmenopausia, hiperplasia endometrial o cáncer. Se trata de neoplasias habitualmente pequeñas, que pueden ser detectadas mediante ecografía Doppler o resonancia magnética. El hallazgo de asimetría ovárica debería hacer sospechar esta etiología. Desde el punto de vista bioquímico, no sólo se observa elevación de la testosterona, sino también de otras hormonas, como androstenediona, HAM, 17-OHProgesterona, inhibina B y estradiol.

Tumores adrenales productores de andrógenos

Son menos frecuentes que los tumores ováricos. Se incluyen tanto a los adenomas como a los carcinomas, en los cuales los síntomas son rápidamente progresivos y severos, llevando a la virilización. La incidencia de los carcinomas es de 1 a 2 casos/millón de habitantes al año. Se observa una distribución bimodal por edades, con picos antes de los 5 años y en la cuarta y quinta década de la vida. De forma característica, en el laboratorio se observa elevación de DHEA y DHEAS, así como también de testosterona. Puede coexistir síndrome Cushing por secreción aumentada de cortisol. El estudio por imágenes

Phoca PDF

recomendado para su evaluación es la tomografía computada.

Hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) no clásica

Las formas no clásicas de la HSC suelen diagnosticarse más tardíamente que las clásicas, y las manifestaciones clínicas pueden confundirse con las del SOP, ya que el exceso de andrógenos es leve y no se observa virilización. Debido al subdiagnóstico, y a que los signos de hiperandrogenismo pueden empeorar con la edad, esta etiología debe investigarse en también en mujeres en la post menopausia. La elevación sérica de 17-OHP, debida a la acumulación anterior al bloqueo enzimático, es indicativa de HSC. Frente a este hallazgo, el estudio debe profundizarse mediante una prueba de estimulación con ACTH. Las concentraciones séricas de testosterona y precursores de andrógenos suprarrenales también pueden verse elevadas. El diagnóstico se confirma genéticamente.

Síndrome de Cushing

Es infrecuente de ver, con una incidencia estimada en 1.8 a 3.2 casos por millón de habitantes. Puede ser ACTH dependiente, ocasionado por un adenoma hipofisario (lo que se conoce como enfermedad de Cushing), o ACTH independiente, en casos de adenomas o carcinomas adrenales. La enfermedad de Cushing ocurre mayormente en mujeres de 25 a 45 años de edad. Además del cuadro clínico característico del exceso de cortisol, un 50% de las pacientes pueden presentarse con signos de hiperandrogenismo, que habitualmente son leves a moderados, y rara vez llevan a virilización. El diagnóstico se realiza mediante la determinación del cortisol libre urinario de 24 horas, el test de supresión con dexametasona, y el cortisol salival nocturno. En una segunda etapa se realiza el dosaje de ACTH y las imágenes correspondientes para la localización de la lesión sospechada.

Iatrogénicas

Las causas iatrogénicas también deben ser consideradas, ya sea por uso como abuso de drogas androgénicas. Tanto la testosterona como la DHEA se usan en casos de deseo sexual hipoactivo u otros síntomas relacionados con la menopausia, y pueden ocasionar hiperandrogenismo si no son cuidadosamente administradas. A su vez, el fármaco anticomicial ácido valproico, ha demostrado incrementar el riesgo de padecer un fenotipo similar al SOP en estudios poblacionales. El mecanismo atribuido es la estimulación directa de la producción ovárica de andrógenos. Por su parte, el danazol, un esteroide antes usado para el tratamiento de la endometriosis y actualmente para el manejo del angioedema, ha sido reportado como causa de hirsutismo. Y finalmente, debe considerarse el abuso de esteroides anabólicos que

Phoca PDF

puede observarse en mujeres.

En la figura 1 se presenta un algoritmo de diagnóstico y manejo de las diversas causas de hiperandrogenismo en la post menopausia. Siempre deben tenerse en cuenta la edad de presentación de las manifestaciones clínicas y el tiempo de desarrollo de las mismas. Los cuadros rápidamente progresivos y que lleven a virilización, deben alertar sobre una probable causa tumoral. El umbral del nivel de testosterona (medida con cromatografía líquida y espectrometría de masas) para considerar un origen tumoral fue definido en â¥ 5.1 nmol/L. Estos valores están asociados claramente con síntomas virilizantes, entre los que se cuentan la clitoromegalia (medida del clítoris > 1.5x2.5 cm), el engrosamiento de la voz, la atrofia mamaria y el hirsutismo severo. Por lo tanto, se sugiere utilizar este valor de testosterona como el primer paso de la investigación para descartar un tumor productor de hormonas o una causa no tumoral de hiperandrogenismo grave, como la hipertecosis ovárica en una mujer posmenopáusica.

El test de estimulación con agonistas de GnRH tiene utilidad en diferenciar entre tumores ováricos y adrenales, sin embargo, no es útil para discriminar tumores ováricos de hipertecosis, ya que ambas condiciones son dependientes de la secreción de gonadotrofinas y responden al test con la inhibición de la testosterona. También podría considerarse el cateterismo venoso ovárico y adrenal para localizar la fuente productora de andrógenos, aunque los resultados son pobres y no deja de ser un procedimiento invasivo no exento de riesgos.

El tratamiento del hiperandrogenismo dependerá de la causa que lo origine. Las pacientes con síntomas rápidamente progresivos y severos, requerirán un manejo urgente, especialmente si se sospecha una etiología tumoral. No todas las manifestaciones clínicas de hiperandrogenismo resuelven luego de la curación bioquímica. Por ejemplo, la clitoromegalia y la alopecia pueden persistir. Cuando una paciente no es candidata adecuada para la cirugía de una causa ovárica benigna de hiperandrogenismo grave, el tratamiento con análogos de la GnRH es una alternativa. Las mujeres posmenopáusicas con testosterona <5 nmol/L y antecedentes de SOP pueden ser tratadas con terapia anti androgénica. La sobreproducción ovárica de andrógenos puede inhibirse mediante análogos de GnRH; los efectos androgénicos pueden bloquearse con bloqueantes de los receptores androgénicos (espironolactona, acetato de ciproterona, flutamida) o con un inhibidor de la 5Î± reductasa (finasterida) que bloquea la conversión de testosterona en dihidrotestosterona. Las mujeres posmenopáusicas con HSC NC suelen tratarse con antiandrógenos, de forma similar al SOP, y rara vez se necesita cortisona.

En resumen, el hiperandrogenismo en la postmenopausia debe ser

Phoca PDF

cuidadosamente investigado ya que sus consecuencias pueden ser potencialmente graves. Las pacientes que se presenten con síntomas graves y rápidamente progresivos deben ser evaluadas con celeridad para descartar una fuente tumoral productora de andrógenos. Un nivel de testosterona sérica >5 nmol/L siempre debe encender una luz de alerta. El tratamiento será individualizado y siempre orientado a la causa que lo haya originado.

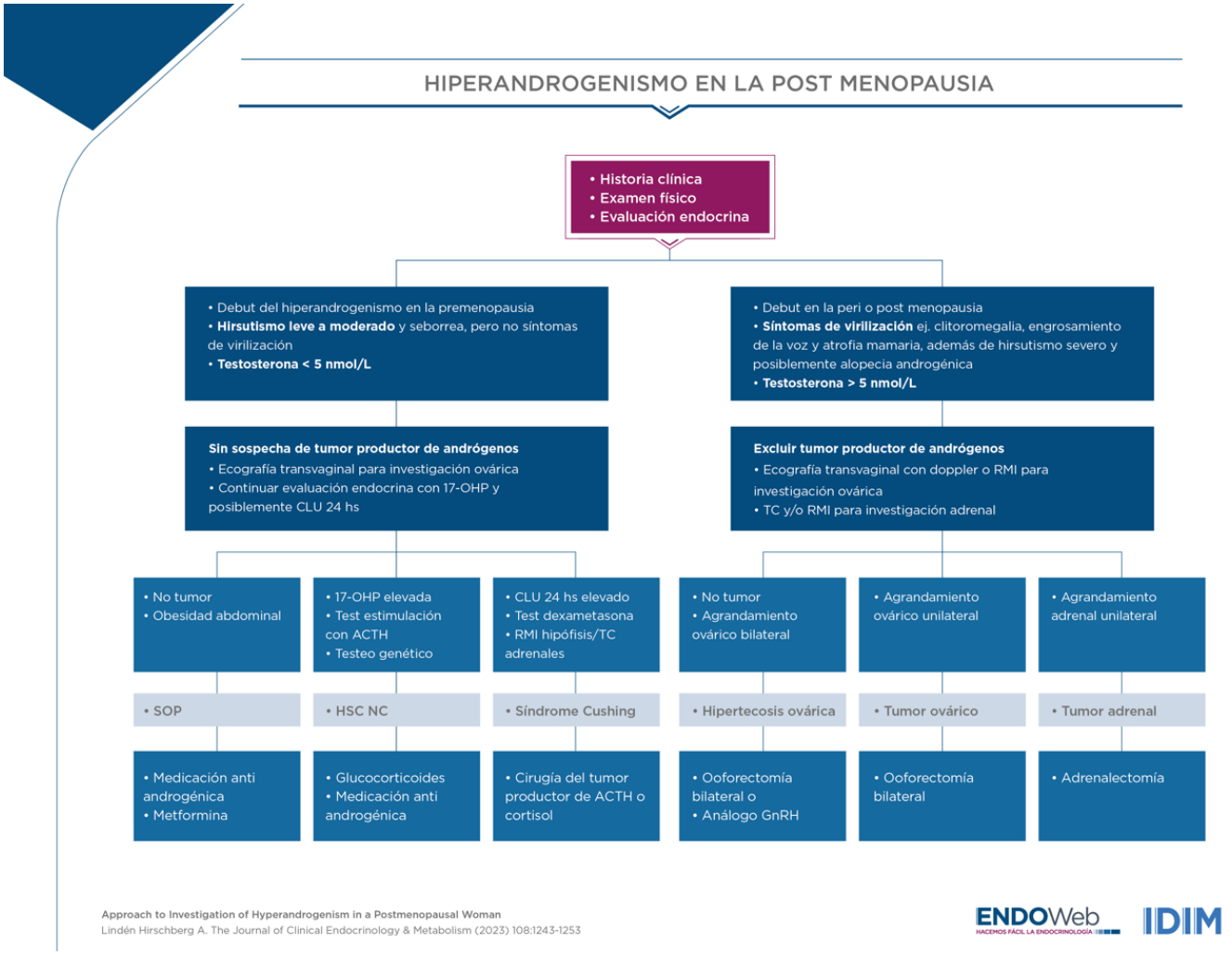


Figura 1. Algoritmo la investigación y tratamiento de las diferentes causas de hiperandrogenismo en mujeres posmenopáusicas. El punto de corte de 5 nmol/L para la testosterona sérica se basa en la medición LC-MS/MS. ACTH, adrenocorticotrofina; TC, tomografía computarizada; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; 17-OHP, 17-hidroxiprogesterona; RMI, resonancia magnética; HSC NC, hiperplasia suprarrenal congénita no clásica; SOP, síndrome de ovario poliquístico.

Copyright 2023. Endoweb.net

Phoca PDF

Categoría: Publicaciones destacadas
Publicado: Viernes, 11 Agosto 2023 12:17
Escrito por: Sofia
Visitas: 4949

Phoca PDF