

REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

# TOKO-GINECOLOGÍA

## PRÁCTICA

Noviembre - Diciembre 2014

Año LXXIII  
737

### EDITORIAL

¿Debería ser la laparoscopia el gold estándar en cirugía ginecológica?

*Moreno Palacios E.*

### REVISIÓN

Androgénos y cáncer de mama

*González A., Haya J., Sánchez-Hipólito L., Pérez C., Alumbrosos T., Haya L.*

Anticoncepción hormonal y deseo sexual femenino

*Zornoza García V., Luengo Tabernero A., Haya Palazuelos F.J., Sánchez Hidalgo L., Sánchez-Hipólito L., Haya Martínez L.*

Evidencias clínicas actuales de las isoflavonas de soja

*Haya J., Sánchez-Hipólito L., Sánchez-Hidalgo L., Martín C., Haya L.*

### CASO CLÍNICO

Hiperplasia pseudoangiomatosa del estroma mamario

*Duyos I., Fernández-Prada S., Gómez I., De Santiago J., Hardisson D., Sánchez-Méndez J.I.*

Rentabilidad del seguimiento postquirúrgico a largo plazo en el cáncer de mama

*Ovejero V., Villalba J., Miñambres J.L., Ingelmo A., Bajo-Arenas J.M.*







# TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA

Revista de Formación  
Continuada. Fundada en 1936  
por el Sr. F. García Sicilia y el  
Dr. F. Luque Beltrán.  
Es propiedad de los  
profesores Bajo Arenas  
y Cruz y Hermida.

**DIRIGIDA A:**  
Especialistas en Ginecología y Obstetricia.

**INDEXADA EN:**  
IME, EMBASE/Excerpta Medica, Bibliomed,  
Embase Alert, Biosis, Sedbase

**CORRESPONDENCIA  
CIENTÍFICA Y CRÍTICA  
DE LIBROS:**  
Hospital Universitario Santa Cristina  
Cátedra de Obstetricia y Ginecología  
1ª planta. Edificio A.  
C/ Maestro Vives, 2  
28009 Madrid

**Correo electrónico:**  
[tokoginecologia@gmail.com](mailto:tokoginecologia@gmail.com)

**Perioricidad:**  
6 números al año

**Disponible en Internet:**  
[www.tokoginecologia.org](http://www.tokoginecologia.org)

**EDICIÓN  
PUBLICIDAD**  
91 353 39 92

**SUSCRIPCIONES**  
91 353 39 92

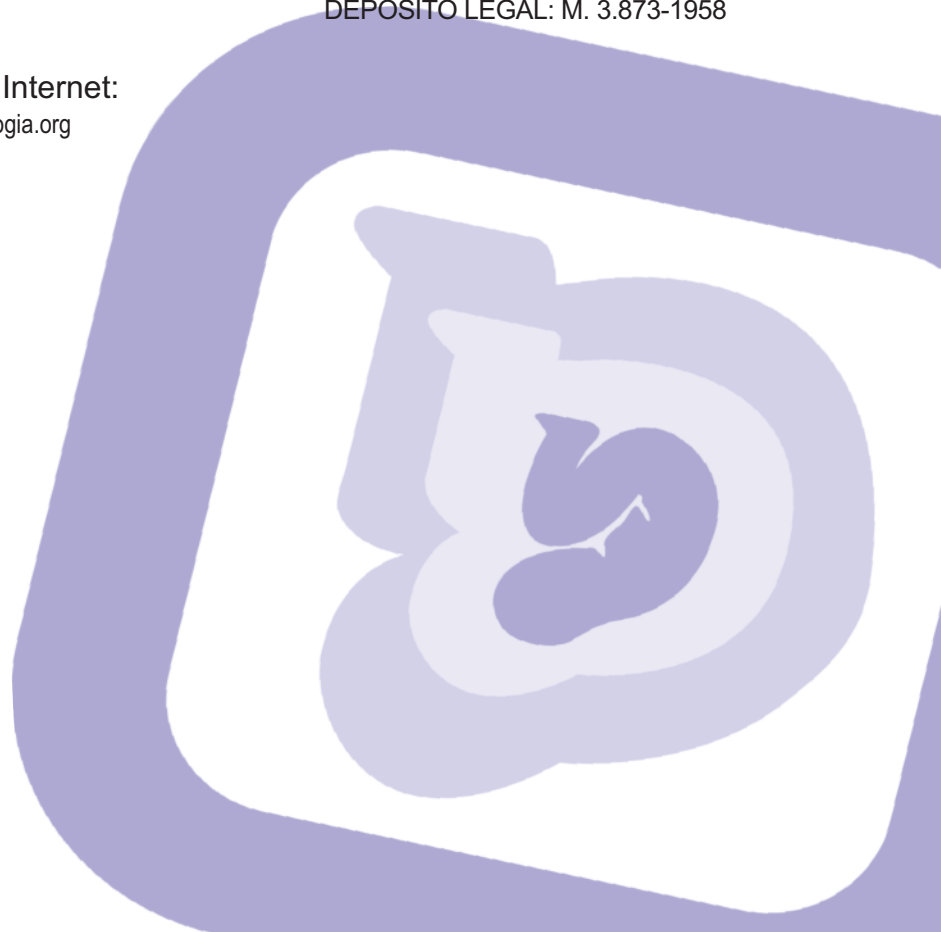
#### TARIFAS DE SUSCRIPCIÓN ANUAL

Profesionales	52,75€
Instituciones	81,49€
MIR y estudiantes	41,55€
IVA incluido. Precios válidos para España	
Extranjero (sin IVA)	91,39€

**PUBLICACIÓN AUTORIZADA**  
como soporte válido:  
Ref. SVR núm 117-R-CM

**ISSN: 0040-8867**

**DEPÓSITO LEGAL: M. 3.873-1958**





# TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA

## DIRECTOR HONORÍFICO

J. Cruz y Hermida

## DIRECTOR CIENTÍFICO

J. M. Bajo Arenas

## EDITOR ASOCIADO

I. Zapardiel Gutiérrez

## SECRETARIO DE REDACCIÓN

F. J. Haya Palazuelos

## COMITE CIENTÍFICO

Acién Álvarez, P.  
Álvarez de los Heros, J.I.  
Balagueró Lladó, L.  
Balasch Cortina, J.  
Barri Ragué, P. N.  
Barrio Fernández, P. del  
Becerro de Bengoa, C.  
Bonilla Musoles, F.  
Bruna Catalan, I.  
Castelo-Branco, C.  
Carrasco Rico, S.  
Carreras Moratonas, E.  
Cabero Roura, A.  
Comino Delgado, R.  
Cortés Bordoy, J.  
Criado Enciso, F.  
Cristóbal García, I.  
Cuadros López, J.L.  
Díaz Recasens, J.  
Ezcurdia Gurpegui, M.  
Espuña Pons, M.  
Ferrer Barriendos, J.  
Florido Navío, J.  
Fuente Pérez, P. de la  
Fuente Ciruela, P. de la  
Fuente Valero, J. de la  
García Hernández, J. A.  
González González, A.

Hernández Aguado, J.J.  
Huertas Fernández, M.A.  
Iglesias Guiu, J.  
Laila Vicens, J. M.  
Lanchares Pérez, J. L.  
Lazon Lacruz, R.  
López García, G.  
López de la Osa, E.  
Manzanera Bueno, G.  
Martínez Pérez, O.  
Martínez-Astorquiza, T.  
Miguel Sesmero, J. R. de  
Montoya Videsa, L.  
Novo Domínguez, A.  
Palcios Gil-Antuñano, S.  
Pérez - López, F. R.  
Pérez-Medina, T.  
Sabatel López, R.  
Sánchez Borrego, R.  
San Frutos Llorente, L.  
Tejerizo López, L. C.  
Troyanno Luque, J.  
Usandizaga Calpasoro, M.  
Usandizaga Elio, R.  
Vidart Aragón, J. A.  
Xercavins Montosa, J.  
Zamarriego Crespo, J.

## COMITÉ CIENTÍFICO DE HONOR

Abad Martínez, L.  
Berzosa González, J.  
Cabero Roura, L.  
Dexeus Trías de Bes, J.M.

Dexeus Trías de Bes, S.  
Escudero Fernández, M.  
Fabre González, E.  
Fernández Villoria, E.

Garzón Sánchez, J.M.  
González Gómez, F.  
Parrilla Paricio, J. J.  
Usandizaga Beguiristain, J. A.



# SUMARIO

AÑO LXXIII ♦ NOVIEMBRE - DICIEMBRE 2014 ♦ NÚMERO 737

## EDITORIAL

**¿Debería ser la laparoscopia el gold estándar en cirugía ginecológica?**

*Moreno Palacios E.*

## REVISIÓN

**Androgénos y cáncer de mama**

*González A., Haya J., Sánchez-Hipólito L., Pérez C., Alumbrosos T., Haya L. .... 119*

**Anticoncepción hormonal y deseo sexual femenino**

*Zornoza García V., Luengo Tabernero A., Haya Palazuelos F.J., Sánchez Hidalgo L.,  
Sánchez-Hipólito L., Haya Martínez L. .... 125*

**Evidencias clínicas actuales de las isoflavonas de soja**

*Haya J., Sánchez-Hipólito L., Sánchez-Hidalgo L., Martín C., Haya L. .... 129*

## CASO CLÍNICO

**Hiperplasia pseudoangiomatosa del estroma mamario**

*Duyos I., Fernández-Prada S., Gómez I., De Santiago J.,  
Hardisson D., Sánchez-Méndez J.I. .... 133*

**Rentabilidad del seguimiento postquirúrgico a largo  
plazo en el cáncer de mama**

*Ovejero V., Villalba J., Miñambres J.L., Ingelmo A., Bajo-Arenas J.M. .... 137*



# CONTENTS

LXXIII YEARS ♦ NOVEMBER - DECEMBER 2014 ♦ NUMBER 737

## EDITORIAL

**Should be laparoscopy the gold standard in gynecologic surgery?**

*Moreno Palacios E.*

## REVIEW ARTICLES

**Androgens and Breast Cancer**

*González A., Haya J., Sánchez-Hipólito L., Pérez C., Alumbrosos T., Haya L. .... 119*

**Hormonal contraception and female sex drive**

*Zornoza García V., Luengo Tabertero A., Haya Palazuelos F.J., Sánchez Hidalgo L.,  
Sánchez-Hipólito L., Haya Martínez L. .... 125*

**Current clinical evidence about soy isoflavones**

*Haya J., Sánchez-Hipólito L., Sánchez-Hidalgo L., Martín C., Haya L. .... 129*

## CASE REPORTS

**Pseudoangiomatous stromal hyperplasia tumor of the breast**

*Duyos I., Fernández-Prada S., Gómez I., De Santiago J.,  
Hardisson D., Sánchez-Méndez J.I. .... 133*

**Long-term surgical follow-up profitability in breast cancer**

*Ovejero V., Villalba J., Miñambres J.L., Ingelmo A., Bajo-Arenas J.M. .... 137*



# NORMAS PARA LA PUBLICACIÓN DE TRABAJOS

Los manuscritos enviados a TOKO-GINECOLOGIA PRÁCTICA deben hacer referencia a aspectos novedosos de la especialidad de Obstetricia y Ginecología y especialidades adyacentes que puedan suscitar el interés científico de los lectores. Pueden incluirse aspectos de la anatomía, fisiología, patología clínica (diagnóstica o terapéutica), epidemiología, estadística, análisis de costes, cirugía siempre dentro de la indole gineco-obstétrica.

Como **normas generales**, todos los manuscritos deberán presentarse en formato electrónico, confeccionados con el editor de textos Word (.doc), con espaciado 1,5 líneas, tamaño de letra 12 puntos tipo Arial o Times New Roman, y todos los márgenes de 3 cms. en los 4 bordes de la página. Todas las páginas del manuscrito deberán ir numeradas en su ángulo superior derecho. Todos los trabajos se estructurarán de la siguiente forma:

- 1ª Página: Título, Title (en inglés), Autores (primer apellido y nombre) separados por comas y con un máximo de 5 en cualquier tipo de artículo (a partir de 5 no se incluirán en la publicación), Filiación (centro de trabajo de los autores), Correspondencia (dirección completa y persona de correspondencia incluyendo un email válido que será el que se use para la comunicación con el comité editorial de la revista). Por último se debe indicar el TIPO de artículo (ver tipos más abajo).
- 2ª Página: Resumen (máximo 200 palabras, será claro y conciso. No se emplearán citas bibliográficas ni abreviaturas.), Palabras clave (mínimo 3 y separadas por puntos), Abstract (en inglés) y Key words (en inglés).
- 3ª Página: Comienzo del cuerpo del artículo

Los trabajos deben contener material original, aunque se contemple la posibilidad de reproducción de aquellos que, aún habiendo sido publicados en libros, revistas, congresos, etc., por su calidad y específico interés merezcan ser recogidos en la Revista, siempre y cuando los autores obtengan el permiso escrito de quién posea el *Copyright*.

Los trabajos serán enviados por correo electrónico a [tokoginecologia@gmail.com](mailto:tokoginecologia@gmail.com), que acusará el recibo del artículo para su valoración editorial. Tras la recepción, se comunicará la aceptación o rechazo del mismo al autor de correspondencia por email, así como los potenciales cambios o correcciones a realizar si fuese menester. En caso de aceptación en un tiempo adecuado se le enviará al mismo autor las galeras del artículo para su corrección y subsanación de errores, que deberá realizar en 48 horas, antes de la impresión del mismo.

## Tipos de artículos

- **ORIGINALES:** El resumen y abstract se dividirá en los siguientes apartados: Objetivos, Material y Métodos, Resultados y Conclusiones. El texto se dividirá en las siguientes: Introducción (Exposición de los objetivos de la investigación y la literatura al respecto, es una puesta al día del tema investigado), Material y Métodos (describir el tipo de estudio, pacientes, metodología empleada, el material y el análisis estadístico de los datos), Resultados (describir objetivamente los resultados obtenidos), Discusión (se debe comentar los resultados y relacionarlo con el estado del arte, explicar los por qué y llegar a conclusiones que respondan a los objetivos planteados inicialmente. No dar conclusiones no respaldadas por los resultados. Proponer recomendaciones o alternativas. Máximo 2500 palabras).
- **REVISIONES:** El resumen no es necesario que tenga estructura determinada, si bien puede estructurarse como un original. Del mismo modo el cuerpo del artículo en caso de ser una revisión sistemática irá estructurado como un original y en caso de ser una revisión de un tema concreto narrativa se estructurará como convenga al autor siempre con Introducción al inicio y Conclusiones o Discusión al Final. La intención es realizar una puesta al día de un tema determinado, con cierto carácter didáctico. Máximo 4000 palabras.



# NORMAS PARA LA PUBLICACIÓN DE TRABAJOS

- **CASOS CLÍNICOS:** El resumen no tendrá estructura determinada. El artículo se estructurará del siguiente modo: Introducción, Caso Clínico (descripción concisa del caso), Discusión. Además debe contener entre 1-4 figuras que ilustren el caso. Máximo 1500 palabras.
- **TRIBUNA HUMANÍSTICA:** Se admitirán trabajos y ensayos, dentro de un contexto histórico, filosófico, social antropológico, artístico, etc., relacionado singularmente con las disciplinas obstétrico-ginecológicas, con la intención de enriquecer culturalmente las páginas de la revista. Máximo 3000 palabras.

## Agradecimientos

Se colocarán tras la Discusión, al acabar el cuerpo del texto. Aquí se deben incluir a las personas que han colaborado en algún aspecto del trabajo pero no en la redacción del manuscrito.

## Bibliografía

Seguirán las **Normas de Vancouver** para las citas. Las referencias en el texto se colocarán con números arábigos entre paréntesis y por orden de aparición. Sirvan los ejemplos siguientes:

### a) Revista, artículo ordinario:

De María AN, Vismara LA, Millar RR, Neumann A, Mason DT. Unusual echographic manifestations of right and left Heratmyxomas. Am J Med 1975;59:713-8.

Las abreviaturas de la revistas seguirán las características del Index Medicus.

### b) Libros:

Feigenbaum H. Echocardiography. 2ª Ed. Filadelfia: Lea and Febiger, 1976:447-59

## Tablas y Figuras

Se añadirán a continuación de la Bibliografía empezando una página nueva. En cada página se colocará una Tabla o Figura con su respectivo pie de Tabla o Figura, numerados según el orden de aparición en el texto (que es obligatorio) e indentificando las abreviaturas empleadas en las Tablas o las Figuras.

En caso de que la calidad o tamaño de las figuras haga que el manuscrito ocupe demasiado espacio para ser enviado por email, podrán enviarse las Figuras en archivos independientes, permaneciendo los pies de figuras en el manuscrito principal.

Deben tener una calidad suficiente para poder verse con claridad una vez impresas. Los formatos admitidos para las fotos son JPG (preferible) o GIF. Si es conveniente se puede añadir a la figura una flecha para indicar un aspecto relevante de la imagen.

Quienes deseen que las ilustraciones de sus trabajos se impriman a color (en condiciones normales se imprimirán en escala de grises), una vez aceptado el artículo, deberán ponerse en contacto con la Editorial para presupuestar el cargo que ello conlleva.

Todos los artículos aceptados quedan como propiedad permanente de TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA y no podrán ser reproducidos total o parcialmente, sin permiso de la Editorial de la Revista. El autor cede, una vez aceptado su trabajo, los derechos de reproducción, distribución, traducción y comunicación pública de su trabajo, en todas aquellas modalidades audiovisuales e infomáticas, cualquiera que se au soporte, hoy existen y que puedan crearse en el futuro.





# EDITORIAL

## ¿DEBERÍA SER LA LAPAROSCOPIA EL GOLD ESTÁNDAR EN CIRUGÍA GINECOLÓGICA?

La laparoscopia es una técnica quirúrgica mínimamente invasiva. Presenta múltiples ventajas con respecto a la cirugía clásica o abierta, tanto para el paciente como para el cirujano. Ha demostrado menor dolor postoperatorio, menor estancia hospitalaria, menor tasa de complicaciones y menor formación de adherencias posteriores, así como amplificación del campo quirúrgico, disminución del sangrado y mayor visibilidad de áreas pélvicas de difícil acceso a través de la laparotomía, todo ello sin olvidarnos del mejor resultado estético.

Clásicamente se consideraba contraindicada la laparoscopia en pacientes obesas, en cirugías urgentes, en masas abdominales de gran tamaño o en cirugía oncológica. En el momento actual, con el desarrollo de nuevas tecnologías y estrategias, no existen contraindicaciones absolutas para la vía laparoscópica en cirugía ginecológica, a excepción de la cirugía citorreductora por cáncer de ovario avanzado.

Pero a pesar de la perfección de los instrumentos y laparoscopios actuales, se sigue avanzando. Nuevas ópticas como la 3D o los filtros de luz que permiten detectar sustancias fluorescentes. Instrumentos clásicos de la cirugía abierta que se adaptan y producen para poder utilizarlos a través de trocares, como las EndoGIA. O incluso distintos abordajes aun de menor invasión como la laparoscopia a través de puerto único.

Por lo tanto solo queda una duda. En la era de la medicina mínimamente invasiva en la que nos encontramos actualmente y conociendo las ventajas de la laparoscopia ¿No debería ser ésta la técnica quirúrgica estándar en ginecología?

En mi opinión, si debería serlo. En cambio en el momento actual todo apunta a que no lo es. Los motivos por los que la laparoscopia no es la práctica habitual en cirugía ginecológica probablemente sean múltiples, pudiendo destacar seguramente el problema económico, pero sobretodo el formativo. Sin duda, a pesar de seguir mejorando en este aspecto, nos queda mucho camino por recorrer.

*Dra. Elisa Moreno Palacios*  
Servicio de Obstetricia y Ginecología.  
Hospital Universitario La Paz



**Revisión****Andrógenos y cáncer de mama***Androgens and Breast Cancer***González A<sup>(1)</sup>, Haya J<sup>(1)</sup>, Sánchez-Hipólito L<sup>(1)</sup>, Pérez C<sup>(1)</sup>, Alumbrosos T<sup>(1)</sup>, Haya L<sup>(2)</sup>.**<sup>1</sup> Hospital General Universitario de Ciudad Real. Departamento de Ginecología y Obstetricia. Facultad de Medicina de la Universidad de Castilla-La Mancha.<sup>2</sup> Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid**RESUMEN**

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en la mujer de países desarrollados y su relación con las hormonas sexuales ha sido ampliamente estudiada.

La evidencia epidemiológica sostiene que el cáncer de mama está incrementado en aquellas mujeres con una exposición mayor a las hormonas a lo largo de su vida.

Estudios prospectivos concluyen que el riesgo de cáncer de mama se eleva cuando aumentan las concentraciones de todos los estrógenos y andrógenos endógenos (estradiol, estrona, sulfato de estrona, androstenediona, deshidroepiandrosterona, sulfato de deshidroepiandrosterona y testosterona).

El riesgo de cáncer de mama de las mujeres postmenopáusicas con los valores endógenos más altos duplica el determinado en aquellas con los valores más bajos.

Sin embargo, se desconoce si el factor importante es la cantidad total de estrógenos y andrógenos, la cantidad de estrógeno sin oposición de la progesterona, la cantidad de estradiol libre (no ligado), la duración de la exposición o alguna otra combinación.(1-5)

**PALABRAS CLAVE:**

Andrógenos. Testosterona. Cáncer de mama

**SUMMARY**

Breast cancer is the most common malignancy in women in developed countries and their relation to sex hormones has been widely studied.

The epidemiological evidence argues that breast cancer is increased in those women with greater exposure to hormones throughout their lives.

Prospective studies have concluded that the risk of breast cancer rises when increasing concentrations of endogenous androgens and estrogens (estradiol, estrone, estrone sulfate, androstenedione, deshydroepiandrosterone, deshydroepiandrosterone sulfate and testosterone).

The risk of breast cancer in postmenopausal women with endogenous values given twice the highest in those with the lowest values.

However, it is unknown whether the important factor is the total amount of estrogen and androgens, the amount of estrogen unopposed by progesterone, the amount of free estradiol (not related), length of exposure to estrogen or other combination.

**HORMONAS SEXUALES Y SU ACCIÓN SOBRE LA MAMA.**

La producción ovárica de hormonas sexuales varía ampliamente durante la vida de la mujer.

Los andrógenos son los precursores comunes de los estrógenos. Los principales andrógenos del ovario son: deshidroepiandrosterona (DHA) y androstenediona que son secretados principalmente por el tejido del estroma derivado de las células de la teca.

En las mujeres premenopáusicas, aproximadamente el 25% de la testosterona circulante es secretada directamente por las glándulas adrenales, un 25 % por el ovario y el 50 % restante por la conversión periférica de androstendiona a testosterona.

La testosterona se desmetila y se aromatiza a estradiol, el principal estrógeno secretado por el ovario maduro. El estradiol se genera en un grado importante a partir de la A que se transforma en estrona y la propia estrona se secreta en cantidades diarias considerables.

El estriol es el metabolito periférico de la estrona y el estradiol, y no un producto secretor del ovario (figura 1).

**CORRESPONDENCIA:****Dr. Javier Haya**Hospital General Universitario de Ciudad Real,  
E-mail: haya.javier@gmail.com

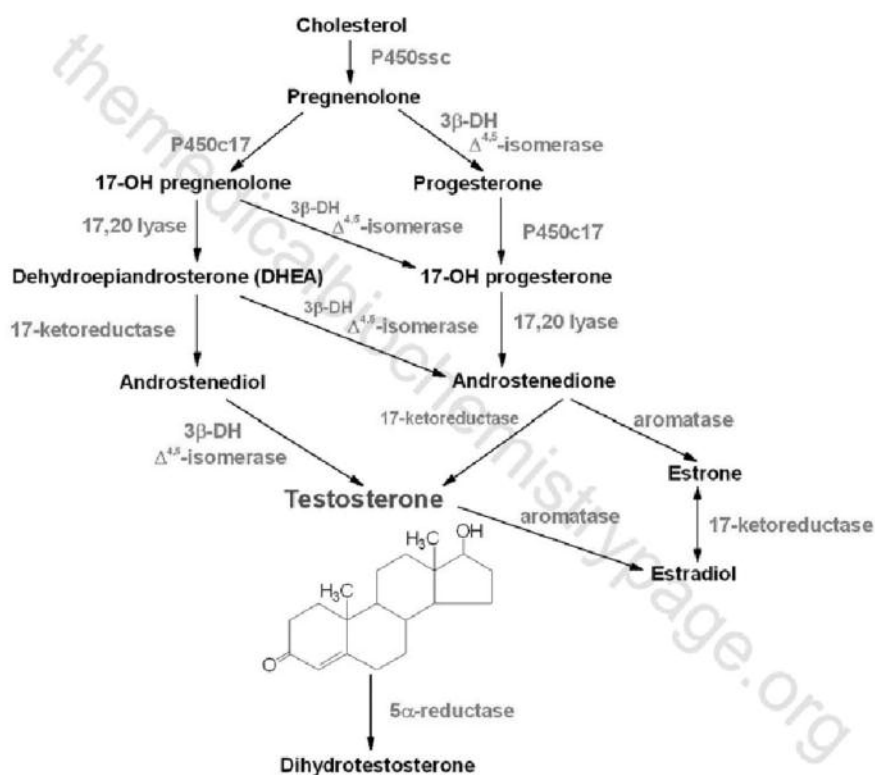


Figura 1. Síntesis de las hormonas sexuales (www.themedicalbiochemistrypage.org)

Respecto a la progesterona, la tasa de producción es una combinación de la secreción a partir de las suprarrenales y los ovarios, principalmente durante la fase lútea.

Después de la menopausia la producción ovárica de progesterona y estrógenos decrece de forma drástica, sin embargo no ocurre así con los andrógenos que se producen en las células intersticiales del estroma ovárico y pueden continuar, en respuesta a las gonadotropinas, produciendo testosterona después de la menopausia.

La cantidad total de testosterona producida después de la menopausia disminuye porque se reduce la cantidad de la fuente primaria, la conversión periférica de la androstendiona. La concentración circulante postmenopáusica inicial de androstendiona disminuye aproximadamente un 50 % con respecto al valor en la juventud (produciéndose la mayor parte en las glándulas adrenales). No obstante, el descenso menopáusico de las concentraciones circulantes de testosterona no es considerable a causa de la disminución de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), que produce un incremento de los andrógenos libres. Sin embargo, la cantidad total de testosterona producida al día está algo disminuida como consecuencia de la reducción de la fuente primaria, la conversión periférica de androstendiona. A causa de esta disminución, algunos autores han manifestado que el tratamiento con andrógenos está indicado en el periodo posmenopáusico en aquellas mujeres con disfunción sexual.<sup>(6)</sup>

En la mujer, sólo un 1-2% de la testosterona se encuentra en fracción libre en la circulación, y el resto es transportado por la SHBG y por la albúmina. La testosterona y dihidrotestosterona por su alta afinidad a los receptores de andrógenos se les considera los más importantes en la mujer.

#### Efectos de los estrógenos y progesterona en tejido mamario.

Durante el ciclo menstrual la mama aumenta de volumen durante la fase luteal y en el periodo menstrual tiene lugar un aumento de densidad, nodularidad y sensibilidad. Se produce una ingurgitación del estroma, lóbulos y ductos, así como una dilatación de la luz de los ductos y acinis. Posteriormente el epitelio se vacuoliza y el estroma se infiltra con un líquido libre de proteínas, linfa y células plasmáticas. Este efecto de edematización es mediado en parte por el progresivo incremento de los estrógenos.

Dado que la actividad mitótica de la mama alcanza su máximo durante la fase lútea del ciclo menstrual con dominio de la progesterona, puede aducirse que la progesterona es la clave que influye en el riesgo de cáncer de mama. Sin embargo, los estudios no respaldan un papel importante en la actividad progestágena. Sin duda, las pruebas indican que cuando la exposición es prolongada, la progesterona limita el crecimiento del epitelio mamario, al igual que hace en el endometrio (lo sugiere la observación de que la tasa de cáncer de mama es un 65 % mayor en las mujeres que han padecido cáncer de endometrio). Los estudios in vitro de células normales del epitelio mamario revelan que los progestágenos inhiben la proliferación. Las muestras de tejido mamario humano extraídas después del tratamiento con estradiol y progesterona indican que la progesterona inhibe la proliferación in vivo inducida por el estradiol. Las mujeres que terminan padeciendo cáncer de mama no tienen concentraciones sanguíneas diferentes de progesterona en los estudios realizados hasta ahora.

En un estudio reciente prospectivo en mujeres premenopáusicas se vio que las mujeres con niveles más altos de estradiol en la fase folicular tuvieron más riesgo de desarrollar cáncer de mama y esta asociación fue mayor para tumores invasivos y para aquellos con

receptores positivos para estrógenos y gestágenos.(3) No se encontró asociación entre cáncer de mama y los niveles de estradiol de la fase lútea, ni con la estrona, ni con la progesterona. La diferencia en los niveles de estradiol libre durante el ciclo menstrual puede explicarse por la actividad de la aromatasa que también fluctúa durante dicho ciclo, siendo la actividad más baja en la fase folicular temprana. En los ovarios la expresión de la aromatasa depende de la FSH, mientras que en el tejido mamario y en el tejido adiposo está regulada por otros factores como la IL-6, IL-11 y TNF -alfa. El hecho de encontrar niveles de estradiol diferentes en la fase folicular y fase lútea reflejarían las diferentes fuentes de producción de los estrógenos circulantes. Además, la actividad estrogénica podría ser diferente en función del ambiente progestágeno en que se encuentra. La expresión del receptor estrogénico decrece a causa de la progesterona en la fase lútea, y es máxima en la fase folicular. Por tanto, las concentraciones en el tejido mamario de estradiol podrían ser más altas justamente cuando los niveles circulantes son más bajos, y tener un impacto mayor sobre la mama el estrógeno folicular que el luteal.

Respecto a los *andrógenos* la mayoría de los estudios *in vitro* y en modelos animales parecen mostrar un efecto apoptótico y antiproliferativo en las células de la glándula mamaria, es decir un efecto protector frente al cáncer de mama. Los resultados de los distintos estudios son variables y así hay trabajos que en función del tipo y dosis de andrógeno, de las líneas celulares utilizadas y del estado estrogénico del medio celular, muestran un efecto estimulador. Sin embargo, los datos predominantes avalan por su efecto antiproliferativo.

El papel inhibitorio de los andrógenos sobre el desarrollo mamario parece confirmarse por el hecho de que el bloqueo del receptor androgénico (RA) con el antiandrógeno flutamida produce ginecomastia, y la delección del RA o las mutaciones inactivantes producen macromastia (e incremento de la incidencia de cáncer de mama). También hay que tener en cuenta que existe un incremento en el cáncer de mama en aquellos hombres con disminución en los niveles de andrógenos (por ejemplo en el Síndrome de Klinefelter) y que hay estudios que asocian, en hombres diagnosticados de cáncer de mama, una menor eliminación urinaria de androsterona y niveles de testosterona sérica más bajos con un peor pronóstico de la enfermedad. Así mismo en los especímenes de mastectomías realizadas en transexuales de mujer a hombre tratadas con testosterona durante un periodo largo no se objetivaron cambios histológicos en comparación al tejido mamario de mujeres sometidas a cirugía de reducción.(7)

#### ANDRÓGENOS Y CÁNCER DE MAMA.

La mayoría de los estudios epidemiológicos iniciales relacionaron a las mujeres con niveles elevados en sangre de andrógenos y estrógenos con riesgo alto para cáncer de mama.

Sin embargo, los efectos de los andrógenos sobre el crecimiento de las células del cáncer de mama son aún desconocidos. En contraste a la fuerte asociación encontrada a partir de la observación epidemiológica entre niveles elevados de testosterona en sangre y riesgo aumentado para cáncer de mama, los estudios *in vivo* demuestran un efecto antiproliferativo y los estudios *in vitro* reflejan tanto un efecto proliferativo como antiproliferativo.(8-11)

Estudios tanto prospectivos como retrospectivos muestran resultados contradictorios sobre el riesgo de los andrógenos en el cáncer de mama, si bien la mayoría publican una asociación estadísticamente significativa entre niveles aumentados de testosterona y riesgo para cáncer de mama, sobre todo en mujeres postmenopáusicas. En nueve

estudios prospectivos relacionando cáncer de mama con niveles de andrógenos encontraron un aumento estadísticamente significativo de riesgo de padecer el mismo en aquellas mujeres postmenopáusicas cuyos niveles de testosterona eran más elevados.(2, 3)

Sin embargo las publicaciones tienen algunas limitaciones como son los sesgos de medición: las determinaciones analíticas de los niveles de hormona no son muy sensibles en los rangos más bajos, sólo se detectan los niveles de hormona libre y no la unida a la SHBG; y la secreción hormonal está sometida a variaciones circadianas, dependientes de la dieta, el estrés, etc, por lo que las mediciones puntuales son inadecuadas para valorar la exposición tisular real.

Se desconoce y se discute más adelante cómo intervienen los receptores androgénicos y qué papel tiene la función endocrina de la propia mama. En este sentido por tanto, se desconoce la influencia de la enfermedad (si el desarrollo del cáncer de mama conllevase implícitamente a un aumento de los niveles de testosterona en sangre, entonces aquellos estudios publicados poco tiempo después de haberse llevado a cabo las medidas, podrían haber sobreestimado artificialmente el riesgo de padecer cáncer de mama, ya que la presencia del tumor podría haber aumentado los niveles de testosterona).(8)

Algunos estudios que publican aumento de cáncer de mama y niveles altos de andrógenos cuentan con otros errores como no haber ajustado los factores de confusión, por ejemplo, el IMC, edad de la menopausia ó los niveles de estradiol.

Un punto importante del problema radica en que la función endocrina de la mama es aún dudosa. Se sabe que existe una síntesis hormonal local con efectos para- o autocrinos capaces de modificar el crecimiento de las células neoplásicas (regulación local del sistema de aromatasas) y que ciertos tumores desarrollados en la glándula mamaria son capaces de producir hormonas en concentraciones incluso detectables en plasma o en cultivos tumorales.

Es decir, el tejido mamario es capaz de sintetizar localmente tanto estrógenos como andrógenos. Tanto en el tejido mamario normal como en el canceroso, así como en las líneas celulares existen todas las enzimas necesarias para la síntesis de éstos a partir de los precursores: 17S-hidroxiesteroide deshidrogenasas, esteroide sulfatasas, 3S-hidroxiesteroide deshidrogenasas, 5"-sulfatasas y aromatasas.

Por otro lado, se ha publicado que el hiperandrogenismo en las pacientes con SOP o con hiperplasia de glándulas adrenales congénita que tienen niveles endógenos altos de testosterona no se asocia con un incremento del cáncer de mama y puede, de hecho, ser protector.(12)

En la mujer postmenopáusica, sin embargo, la mayoría de estudios, indican que son las mujeres con cáncer de mama las que tienen mayores niveles de andrógenos. Esta controversia podría explicarse por el hecho de que la expresión de genes sensibles a andrógenos puede ser modificada por los estrógenos; se sabe desde hace años que los andrógenos y estrógenos pueden contrarrestar las respuestas biológicas de los otros.(9,10)

Estas respuestas en los tejidos diana están determinadas por interacciones génicas con los complejos hormona-receptor, los andrógenos con su receptor y los estrógenos con su receptor. La respuesta biológica última refleja el equilibrio de acciones de las diferentes hormonas con sus receptores respectivos, modificado por diversos reguladores de la transcripción. Por ejemplo el andrógeno adrenal androstenediol se comporta como un agonista débil del receptor estrogénico beta; en la mujer premenopáusica (con elevados niveles de estrógenos) podría tener efectos anti-estrogénicos y en la postmenopáusica el efecto agonista podría ser el predominante. Es posible también que en la mujer premenopáusica, el

entorno rico en estrógenos promueve la conversión androgénica y la expresión del RA en el tejido mamario, mientras que en la postmenopáusica, el microambiente deficitario de estrógenos desfavorece la situación anterior, predominando el efecto netamente estrogénico además de encontrarse incrementada la actividad de la enzima aromatasa en el tejido adiposo.(16-18)

No ha sido posible hasta el momento determinar los ratios estrógenos:andrógenos predictivos de estimulación o inhibición del crecimiento mamario.

Para evaluar el efecto fisiológico de la testosterona como suplemento de los estrógenos en la terapia de reemplazo se realizó un estudio en monos ovariectomizados que demostró que los andrógenos disminuían la proliferación del epitelio mamario inducida por estrógenos.(19)

También se vio que el agregado de pequeñas dosis fisiológicas de testosterona a las terapias estándar con estrógenos disminuían dicha proliferación sugiriendo que el aumento del riesgo de cáncer de mama podría ser reducido al suplementar testosterona. La testosterona reduce los receptores estrogénicos epiteliales alfa de la mama e incrementa la expresión de los beta revirtiendo la proporción.

Se concluye a partir de éste y otros estudios que un tratamiento con una fórmula balanceada incluyendo todas las hormonas ováricas puede prevenir o reducir el riesgo de los estrógenos en el cáncer de mama en niñas y mujeres con fallo ovárico.(7,20)

Hasta la fecha los efectos del uso de testosterona única en mujeres postmenopáusicas, es decir, que no usan terapia hormonal sustitutiva (THS) no han sido investigados suficientemente. Si bien hoy aún es un tema que causa polémica, las últimas revisiones parecen concluir que la terapia de reemplazo con testosterona no supone un riesgo de incremento en el cáncer de mama(6,7,12,21). Se ha sugerido que la inclusión de testosterona en regímenes con estrógeno/ progesterona, puede aminorar el efecto estimulador de las hormonas sobre la mama y que el empleo de la testosterona sola no se recomienda en la mujer menopáusica por el potencial riesgo de intensificar la aromatización en este lugar.

En esta línea, se ha visto que el uso prolongado de los anticonceptivos hormonales aumenta el riesgo de cáncer de mama, postulándose que además de deberse a un aumento de la exposición estrogénica, podría deberse a una disminución de la cantidad de andrógeno libre al aumentar la síntesis de SHBG y suprimir la LH con lo que se inhibiría la producción ovárica de andrógenos; existen estudios en animales y en mujeres que demuestran esto, es decir, que la reposición estrogénica exógena modifica la relación estrógeno-andrógeno.

Otro punto conflictivo es el papel que juegan los receptores androgénicos en el cáncer de mama. Se han encontrado tanto en epitelio mamario sano como en las células del cáncer de mama receptores de andrógenos y estrógenos.(12)

La presencia de la proteína del receptor androgénico en los especímenes del cáncer de mama ha sido bien conocido desde los estudios iniciales (en un rango que varía desde 30 - 85 % de los cánceres de mama). Un porcentaje significativo de tumores que son RA positivos son negativos para receptores estrogénicos y progestágenos. Esto revela la expresión independiente del RA en el cáncer de mama.

El estado del RA ha sido relacionado con la edad, estado menopáusico y el grado histopatológico y se acepta como marcador de buen pronóstico. En aquellos tumores con receptores androgénicos positivos en tumores de mama avanzados, el uso de los derivados androgénicos fluoximisterona y metilttestosterona en asociación con tamoxifeno, han demostrado mayores tasas de remisión y/o reducción

del tumor que en aquellos casos con el uso unitario del tamoxifeno. Lo que sugiere que la testosterona es un agente antiproliferativo con respecto al cáncer de mama. El mecanismo de la acción antineoplásico no es bien conocido pero existe un porcentaje de efectos positivos en aproximadamente el 30% de los casos. La mayor parte de los carcinomas sensibles a la andrógenoterapia poseen células con receptores específicos para los andrógenos,

El gen que codifica para el receptor androgénico tiene una repetición de la secuencia CAG (que codifica para el aminoácido glutamina) que es altamente polimórfica, así como la secuencia de poliglicina contiene una repetición GGC polimórfica. Varios estudios sugieren que la secuencia larga para CAG y las repetitivas para GGC se asocia a una menor actividad del RA y esto podrían incrementar el riesgo de cáncer de mama (se publicó en varios estudios de hombres con cáncer de mama y en portadoras de la mutación BRCA 1), sin embargo, estos resultados no han podido demostrarse posteriormente o bien los resultados no han sido estadísticamente significativos.(13-15)

Aunque el efecto dominante de los andrógenos sobre los tumores estrogenodependientes es antiproliferativo y que el estado RA positivo es considerado generalmente como un marcador de buen pronóstico para la progresión del cáncer de mama, también es cierto que el nivel de expresión del gen del RA y la proteína del RA se ha correlacionado positivamente con la invasión ganglionar. Esto se ha relacionado con RA con secuencias cortas de CAG que incrementarían tanto la sensibilidad a los andrógenos como el efecto estimulador del receptor androgénico.

Un estudio canadiense reciente ha publicado cómo el metabolito del DDT podría incrementar el cáncer de mama. El DDT, un insecticida usado ampliamente en los Estados Unidos desde la Segunda Guerra Mundial hasta los 70, ha sido asociado al cáncer de mama en varios estudios. Su venta fue prohibida en los EE.UU. a causa de las sus efectos en el medioambiente y la salud humana, pero todavía se usa en algunos países. En este estudio se halló que el metabolito del insecticida bloqueaba los receptores de andrógenos encontrados en determinadas células del cáncer de mama humano, bloqueándose los efectos mediados por el andrógeno. El crecimiento de las células de cáncer de mama conocidas como CAMA-1 de hecho se aceleraba, aún cuando el andrógeno estaba presente para tratar de mitigar la presencia de estrógeno sobre la proliferación de las células cancerígenas. Los autores sugieren en base a los resultados que además de los compuestos estrogénicos, los compuestos químicos que bloquean los RA podrían favorecer la progresión del cáncer.(22)

## CONCLUSIÓN

Un número importante de estudios epidemiológicos han establecido de forma clara la relación entre niveles séricos aumentados de andrógenos y el riesgo de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas. En mujeres premenopáusicas ha ocurrido lo mismo en los últimos años, sin embargo, la evidencia o significación estadística de los estudios es menor.

Estos estudios presentan limitaciones, como ya se ha comentado previamente. Por un lado los estudios se basan en medidas séricas aisladas, que probablemente no reflejen de manera fidedigna los niveles reales de exposición hormonal tanto a nivel tisular como a nivel celular. Por otro lado, los niveles hormonales sufren variaciones circadianas a lo largo del día y a lo largo del ciclo menstrual, por lo que los resultados extraídos en base a sólo una determinación sanguínea y en estudios de mujeres premenopáusicas sin estandarizar un día del ciclo para la medición, pueden suponerse ampliamente variables.

Esto puede explicar los resultados tan contradictorios de los estudios, tanto clínicos, en animales, así como in vitro, donde se demuestra tanto un efecto antiproliferativo en algunos de ellos, como en otros se concluye una fuerte relación con el cáncer de mama.

Sí parece claro que los niveles séricos de testosterona aumentan el riesgo de cáncer de mama en la mujer postmenopáusicas. La controversia a este hecho es el mecanismo: ¿existe un efecto directo de la testosterona sobre las células mamarias? ¿Qué grado de aromatización se produce? ¿Qué factores con acción endocrina, paracrina e intracrina intervienen? Es decir, es necesario averiguar más sobre qué factores o condicionantes pueden influir en la acción androgénica para poder explicar por qué en algunos casos actúa como proliferativo celular y en otros como antiproliferativo.

La aromatasa es una enzima presente, básicamente, en los ovarios, tejido adiposo periférico, músculo, hígado y en las células del cáncer de mama, así como en el componente estromal de los tumores. Los agentes inhibidores de la aromatasa están emergiendo como tratamientos de primera línea en mujeres con cáncer de mama con receptores estrogénicos positivo, lo que constituye un principio inequívoco para la hipótesis en base a estudios epidemiológicos que establece una clara relación entre niveles elevados circulantes de andrógenos y riesgo de cáncer de mama, a través de su conversión en estrógenos, y al ejercer el complejo enzimático de la aromatasa un importante papel en la regulación de la biosíntesis de los estrógenos.

Actualmente está servida la polémica sobre el uso de terapia androgénica para la disfunción sexual y el riesgo de incrementar el cáncer de mama. Se desconoce si los suplementos androgénicos tienen el mismo impacto sobre el riesgo de cáncer de mama que la testosterona endógena. Si bien en últimas revisiones la mayoría de autores opinan que el uso de testosterona no incrementa el riesgo de cáncer de mama.

Se necesitan más estudios controlados y prospectivos que evalúen la seguridad a largo plazo del uso de andrógenos y riesgo de cáncer de mama.

Finalmente habrá que tener en cuenta la fuerte relación existente entre los niveles endógenos de estrógenos y los niveles de andrógenos como precursores de éstos, y que hasta la fecha lo único suficientemente constatado es que los estrógenos aumentan el riesgo de cáncer de mama.

**BIBLIOGRAFÍA**

- 1.- Chlebowski RT, Kuller LH, Prentice RL, Stefanick ML, Manson JE, Gass M, Aragaki AK, Ockene JK, Lane DS, Sarto GE, Rajkovic A, Schenken R, Hendrix SL, Ravdin PM, Rohan TE, Yasmeen S, Anderson G; Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. WHI Investigators. *N Engl J Med*. 2009 Feb 5;360(6):573-87.
- 2.- McTiernan A, Wu L, Barnabei VM, Chen C, Hendrix S, Modugno F, Rohan T, Stanczyk FZ, Wang CY; Relation of demographic factors, menstrual history, reproduction and medication use to sex hormone levels in postmenopausal women. WHI Investigators. *Breast Cancer Res Treat*. 2008 Mar;108(2):217-31. Epub 2007 May 22.
- 3.- Eliassen AH, Missmer SA, Tworoger SS, Spiegelman D, Barbieri RL, Dowsett M, Hankinson SE. Endogenous steroid hormone concentrations and risk of breast cancer among premenopausal women. *J Natl Cancer Inst*. 2006 Oct 4;98(19):1406-15.
- 4.- Muti P. The role of endogenous hormones in the etiology and prevention of breast cancer: the epidemiological evidence. *Ann N Y Acad Sci*. 2004 Dec; 1028:273-82. Review.
- 5.- Santen RJ, Boyd NF, Chlebowski RT, Cummings S, Cuzick J, Dowsett M, Easton D, Forbes JF, Key T, Hankinson SE, Howell A, Ingle J; Critical assessment of new risk factors for breast cancer: considerations for development of an improved risk prediction model. Breast Cancer Prevention Collaborative Group. *Endocr Relat Cancer*. 2007 Jun;14(2):169-87. Review.
- 6.- Somboonporn W, Davis S, Seif MW, Bell R.. Testosterone for peri- and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Oct 19;(4):CD004509. Review.
- 7.- Panzer C, Guay A. Testosterone replacement therapy in naturally and surgically menopausal women. *J Sex Med*. 2009 Jan;6(1):8-18; quiz 19-20.
- 8.- Micheli A, Meneghini E, Secreto G, Berrino F, Venturelli E, Cavalleri A, Camerini T, Di Mauro MG, Cavadini E, De Palo G, Veronesi U, Formelli F. Plasma testosterone and prognosis of postmenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 2007 Jul 1;25(19):2685-90. Epub 2007 Jun 4.
- 9.- Dimitrakakis C, Zhou J, Bondy CA. Androgens and mammary growth and neoplasia. *Fertil Steril*. 2002 Apr;77 Suppl 4:S26-33. Review.
- 10.- Schover LR. Androgen therapy for loss of desire in women: is the benefit worth the breast cancer risk? *Fertil Steril*. 2008 Jul;90(1):129-40. Epub 2007 Nov 26.
- 11.- Franco B. Androgens and breast cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16 Suppl 2:493. Review.
- 12.- Shufelt CL, Braunstein GD. Testosterone and the breast. *Menopause Int*. 2008 Sep;14(3):117-22. Review.
- 13.- Nicolás Díaz-Chico B, Germán Rodríguez F, González A, Ramírez R, Bilbao C, Cabrera de León A, Aguirre Jaime A, Chirino R, Navarro D, Díaz-Chico JC. Androgens and androgen receptors in breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007 Jun-Jul;105(1-5):1-15. Epub 2007 May 17.
- 14.- Lillie EO, Bernstein L, Ursin G. The role of androgens and polymorphisms in the androgen receptor in the epidemiology of breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2003;5(3):164-73. Epub 2003 Apr 2.
- 15.- Macedo LF, Guo Z, Tilghman SL, Sabnis GJ, Qiu Y, Brodie A. Role of androgens on MCF-7 breast cancer cell growth and on the inhibitory effect of letrozole. *Cancer Res*. 2006 Aug 1;66(15):7775-82
- 16.- Brettes JP, Mathelin C. Dual effects of androgens on mammary gland. *Bull Cancer*. 2008 Jun 10;95 (5): 495-502
- 17.- Von Schoultz B. Androgens and the breast. *Maturitas*. 2007 May 20; 57 (1): 47-9. Epub 2007 Mar 26
- 18.- Labrie F. Dehydroepiandrosterone, androgens and the mammary gland. *Gynecol Endocrinol*. 2006 Mar; 22 (3): 118-30.
- 19.- Somboonporn W, Davis SR, National Health and Medical Research Council. Testosterone effects on the breast: implications for testosterone therapy for women. *Endocr Rev*. 2004 Jun; 25 (3): 374-88
- 20.- Burger HG. Should testosterone be added to estrogen-progestin therapy for breast protection? *Menopause* 2007;14:159-62.
- 21.- Guay AT, Traish AM. Testosterone therapy and breast cancer?. *Fertil Steril* 2008; 90:468; author reply 468.-9.
- 22.- Tarone RE. DDT and Breast Cancer Trends. *Environ Health Perspect*. 2008 Sep;116(9):A374



## Revisión

# Anticoncepción hormonal y deseo sexual femenino

## *Hormonal contraception and female sex drive*

Zornoza García V.<sup>(1)</sup>, Luengo Tabernero A.<sup>(1)</sup>, Haya Palazuelos F.J.<sup>(1)</sup>, Sánchez Hidalgo L.<sup>(1)</sup>,  
Sánchez Hipólito L.<sup>(1)</sup>, Haya Martínez L.<sup>(2)</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital General de Ciudad Real. Ciudad Real. España

<sup>2</sup> Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid

### RESUMEN

**Objetivo:** Tradicionalmente los anticonceptivos hormonales se han asociado a una disminución de la libido. El objetivo de la presente revisión es determinar si el deseo sexual femenino se ve alterado como efecto secundario de la anticoncepción hormonal.

**Material y método:** Revisión de la literatura: manuales clínicos, tratados y búsqueda en Medline de artículos de los últimos 15 años. Las palabras clave fueron: "contraceptivos", "libido", "sex behaviour", "low desire".

**Resultados:** Los datos obtenidos son contradictorios. Los anticonceptivos hormonales se asocian tanto a la disminución como al aumento de la libido.

**Conclusiones:** En el deseo sexual femenino se combinan aspectos biológicos, psicológicos y socio-culturales. Para determinar el verdadero efecto que los anticonceptivos producen, son necesarios estudios más extensos y con un diseño preciso.

### PALABRAS CLAVE.

Anticonceptivo. Deseo sexual femenino. Factores psicosociales. Disfunción sexual.

### ABSTRACT.

**Objective:** Traditionally hormonal contraceptives have been associated with a decrease in libido. The aim of this review is to determine whether the female sex drive is altered as a side effect of hormonal contraception.

**Material and method:** Literature Review : Clinical manual , treaties and Medline search of articles in the past 15 years. The key words were " contraceptives ", " libido ", "sex behavior" , "low desire" .

**Results:** The data obtained are contradictory. Hormonal contraceptives are associated with both decreased as increased libido.

**Conclusions:** The female sex drive biological, psychological and socio- cultural aspects are combined. To determine the true effect Contraceptives are more extensive and accurate design studies necessary.

### KEY WORDS.

Contraceptive. Libido. Psychosocial Factors. Sexual Dysfunctions.

### INTRODUCCIÓN.

La anticoncepción hormonal (ACH) es el método anticonceptivo más utilizado en Europa. En España ocupa el segundo lugar, después del preservativo. Tres millones de españolas lo utilizan. Con el perfeccionamiento de los compuestos y el ajuste a la mínima dosis eficaz, sus efectos secundarios han ido disminuyendo. En la actualidad existe suficiente información para acreditar esta medicación como de alta eficacia, seguridad y comodidad. Uno de los temas que ha sido ampliamente discutido, pero no completamente aclarado, es el relacionado con la sexualidad. Se ha dicho que los ACH disminuyen la libido, pero hay publicaciones que apuntan hacia lo contrario. Nos proponemos realizar una revisión de la literatura y obtener una visión global.

### Anticoncepción Hormonal

Desde que se comercializó en 1959 en EEUU el primer ACH (Enovid®), se ha avanzado extraordinariamente en el desarrollo de nuevos fármacos (1). La mayoría de los ACH están constituidos por dos compuestos, estrógeno y progestágeno. El estrógeno común a todos los ACH combinados es el etinilestradiol (EE), en una dosis variable entre 15 y 50µg. Es metabolizado vía hepática, gracias al citocromo p450, por

### CORRESPONDENCIA:

**Dra. Vanesa Zornoza García**

Servicio de Obstetricia y Ginecología.

Hospital General de Ciudad Real

C/Tomelloso, s/n. 13005 Ciudad Real

Teléfono: 647 866 125

Email: vzornoza@hotmail.com

lo que compite con otros medicamentos. Su metabolismo varía significativamente incluso en un mismo individuo según el momento. Sus efectos son estabilizar el endometrio (control del ciclo), inhibir la producción de la hormona estimulante del folículo y así la foliculogénesis y potenciar el efecto del gestágeno, que varía de un preparado a otro.

El principal efecto del gestágeno es la supresión de la ovulación al inhibir la síntesis de gonadotrofinas a nivel hipofisario e hipotalámico. Inhibe la producción de hormona luteinizante y su pico ovulatorio. Altera el moco y la función tubárica y en el endometrio disminuye la receptividad e impide la fecundación. Hay varias clasificaciones para los progestágenos: según el momento de la introducción en el mercado (1ª, 2ª y 3ª generación), según la derivación estructural (estrano, gonano y pregnano) y como se prefiere clasificarlos en la actualidad: derivados de la 19-nortestosterona y derivados de la 17-hidroxiprogesterona. Difieren en su capacidad para interactuar con los receptores de glucocorticoides, de andrógenos y de mineralcorticoides. En función de ello pueden tener distinta actividad: glucocorticoidea, androgénica, antiandrogénica o antimineralcorticoidea (1).

### Deseo Sexual Femenino

La sexualidad femenina es un fenómeno muy complejo en el que confluyen aspectos biológicos, psicológicos y culturales y, en conjunto, determinan el comportamiento sexual. La respuesta sexual fue dividida por Kaplan en cinco fases: deseo, excitación, meseta, orgasmo y resolución (2). Las fases de deseo y de excitación son ambas susceptibles de alteración con el uso de ACH.

**Fase de Deseo:** Es el proceso mental necesario para que la mujer se interese por la actividad sexual. Depende de una autoestima adecuada, la capacidad para aceptarse a uno mismo como sujeto sexual, las experiencias sexuales previas agradables y la accesibilidad a una pareja.

**Fase de excitación:** Es la sensación subjetiva de placer que se alcanza mediante la estimulación, ya sea psicológica (fantasía), fisiológica (caricias y besos) o una combinación de ambas. El cuerpo responde fisiológicamente con la vasodilatación (que favorece el aporte de sangre a los órganos pélvicos), la elevación del útero (lo que alarga la vagina) y la lubricación vaginal. Ésta última se debe principalmente a un fenómeno de trasudación de plasma sanguíneo del plexo vascular perivaginal cuando éste está dilatado. Las glándulas exocrinas del tracto genital también contribuyen, dado que aumentan su secreción. Las parauretrales de Skene, en aquellas mujeres con ellas hipertrofiadas, pueden llevar a que su secreción sea perceptible durante el orgasmo ("eyaculación femenina").

Las hormonas sexuales actúan en los genitales aumentando la sensibilidad y en las estructuras del sistema límbico e hipotalámico, en las que se desarrollan la percepción y las reacciones de placer (3). La testosterona ejerce un efecto vasomotor y un efecto central sobre el humor, la sensación de energía y el bienestar. Es importante para la irrigación vaginal y la lubricación. Los estrógenos mantienen el trofismo vaginal (2).

### MATERIAL Y MÉTODOS.

Para intentar dilucidar si los ACH causan disminución del deseo sexual, hemos realizado una revisión exhaustiva de la literatura disponible hasta Octubre de 2009. Hemos consultado libros de texto sobre Sexualidad y sobre Anticoncepción. Hemos realizado una selección mediante Medline de artículos publicados en los últimos 15 años. Las palabras clave fueron: "contraceptivos", "libido", "sex behaviour" y "low desire".

### RESULTADOS.

La prevalencia de disfunción sexual femenina en EEUU alcanza el 43% (4). La etiología es múltiple. Se han propuesto varios mecanismos por los que los ACH pueden producir disminución en el deseo sexual, pero la información encontrada es contradictoria. Parece que el número de usuarias que experimenta disminución de la libido es similar al número de las que experimenta mejoras en su sexualidad. El tipo y la dosis de estrógeno y gestágeno no parecen ser significativos en este hecho.

### En defensa de la disminución en el deseo sexual.

1. Los ACH inducen deficiencia de piridoxina (vitamina B6), que es fundamental para la conversión del aminoácido triptófano en el neurotransmisor serotonina. Una de las funciones de ésta última es la de controlar el estado anímico y mantener el buen humor. Por lo que su déficit de producción puede ocasionar síntomas depresivos, ansiedad y disminución del deseo sexual (5).

2. Los niveles altos de estrógenos circulantes en sangre, incrementan la producción de muchas proteínas hepáticas, entre ellas la de la proteína transportadora de esteroides sexuales, principal péptido ligador de testosterona. Así, aún manteniendo un mismo nivel de testosterona total, se disminuye el nivel de testosterona libre, lo que repercute en la función sexual: disminución global del deseo, pérdida de las fantasías, sensibilidad disminuida a los estímulos sexuales, disminución de excitación y de la capacidad para el orgasmo, reducción de la sensación de bienestar y pérdida de tono muscular (6,7,8). Aunque hay publicaciones que no han encontrado significación estadística (9).

3. La variabilidad en los niveles hormonales de un ciclo menstrual normal parece influir en la motivación sexual. Hay datos que reflejan un aumento del deseo sexual en mujeres previo a la menstruación, durante la misma o con la ovulación. La supresión de las fluctuaciones en los niveles de esteroides sexuales inducida por la ACH podría afectar negativamente (3).

4. La disminución de los estrógenos a partir de la perimenopausia produce cambios histológicos en el aparato genital: fragmentación de la elastina, hialinización del colágeno, disminución del flujo vascular y proliferación del tejido conectivo, disminución del grosor del epitelio y pérdida de los pliegues vaginales, disminución de la presencia de lactobacilos y modificaciones en el pH. Con ello se desarrolla una tendencia a infecciones y a lesiones ante pequeños traumatismos. Consecuentemente a esta atrofia vaginal disminuye la lubricación y la excitación, se producirá dispareunia y como mecanismo adaptativo de defensa, la pérdida de deseo sexual. Este fenómeno de atrofia se puede observar de manera menos marcada con la exposición, durante largos periodos, a preparados de muy baja dosis de estrógenos (10). En un estudio con un ACH de 15µg EE / 60µg gestodeno, se encontró una disminución del deseo sexual y la actividad sexual a partir del noveno mes de uso e incluso, ya desde el tercer mes, una alteración en la fase de respuesta fisiológica de excitación (11).

5. Con respecto a los efectos colaterales de los ACH, las mujeres que padecen vaginitis crónica, aumento de la sensibilidad en las mamas, hirsutismo, acné, cefaleas u otros cambios físicos como efectos secundarios de la píldora, pueden experimentar un descenso de la libido, pues la falta de bienestar físico supone una falta de bienestar sexual (12).

6. Algunas mujeres emplean los ACH por deseo de sus parejas, aunque mantienen la creencia de que la única finalidad de las relaciones sexuales debería ser la procreación y cargan un sentimiento de rechazo. Por otro lado, la convivencia durante mucho tiempo puede desembocar en

la rutina y con ello la disminución de la libido. Tanto la culpabilidad por el uso de anticonceptivos como el aburrimiento con la pareja, son causa de disminución de deseo sexual y erróneamente se ha atribuido en su totalidad a los ACH. En un análisis prospectivo de 2003 con 1073 mujeres, se comprueba que el bajo deseo sexual se debía a la mala relación de pareja y problemas personales pero no a la anticoncepción (13).

#### **En contra de la disminución en el deseo sexual.**

1. Los efectos beneficiosos de los ACH como el alivio de la dismenorrea, el control del ciclo o la disminución de las manifestaciones de androgenización, contribuyen a mejorar la imagen personal y secundariamente la sexualidad. Se comprueba en un estudio realizado con tres preparados que contenían progestágenos de acción antiandrogénica (acetato de clormadinona, acetato de ciproterona y dinogestrel) (14) y en otro con usuarias de un anticonceptivo bifásico con desogestrel (15).

2. En varios estudios con ACH de baja dosis de estrógeno más drospirenona o gestodeno, no encontraron efectos desfavorables, sino que se mantuvo o aumentó el bienestar físico y emocional de la mayoría de usuarias (16-20).

3. Un estudio con adolescentes comprobó que las usuarias constantes tenían mejoras en los cambios de humor frente a las no usuarias o las que realizaban descansos en el consumo (21).

4. Existen datos sobre los ACH no orales: de 80 mujeres usuarias de implante de progesterona, sólo el 2,5% presentó pérdida de libido o depresión (22). En una revisión de 200 usuarias con DIU de Levonorgestrel, se encontró un aumento del deseo sexual y la excitación, calidad de vida y sensación de energía frente al control (9% de disfunción sexual en el grupo de tratamiento frente a 34% en el grupo control) (23). En un estudio con el anillo vaginal, se comprueba un aumento en la función sexual frente a las no usuarias de anticoncepción, pero sin diferencia con la ACH oral (24).

#### **DISCUSIÓN.**

A pesar de que los anticonceptivos podrían causar disminución de la libido por los mecanismos comentados, el mayor componente parece deberse al aspecto psicológico. Las alteraciones a las que los ACH dan lugar pueden tener un papel importante en aquellas mujeres que ya presentan una predisposición. Al unirse la respuesta fisiológica al tratamiento y el factor psicológico, se desencadena una respuesta sexual negativa. En ausencia de dicha predisposición, es posible encontrar usuarias de los mismos ACH que tengan efecto contrario: aumento de la libido.

Se han publicado tres revisiones de estudios sobre ACH y disminución del deseo sexual (Davis et al en 2004, Schaffir et al en 2006 y Stuckey et al en 2008) (25-27). Todas llegan a la conclusión de que los resultados son muy variados y que para que se produzca la libido debe darse una buena combinación de efectos biológicos, psicológicos y socio-culturales.

Es difícil separar los distintos aspectos que intervienen en el deseo para poder determinar el efecto real que los ACH tienen sobre las mujeres. Proponemos como diseño más adecuado, el estudio prospectivo cruzado a doble ciego, por ser los aspectos psicológicos e íntimos de la mujer tan particulares y no replicables. Cada mujer con su entorno debe constituir su propio control.

**BIBLIOGRAFÍA.**

1. Sánchez Borrego R, Martínez Pérez O. Guía práctica en anticoncepción oral basada en la evidencia. Ed Emisa 2003; Madrid, España.
2. Castelo-Branco C. Sexualidad Humana. Una aproximación integral. Ed Panamericana 2005; Madrid, España.
3. Rupp HA, Wallen K. Sex Differences in Response to Visual Sexual Stimuli: A Review. *Arch Sex Behav* 2008; 37 (2): 206-218.
4. Ganz PA, Greendale GA. Female Sexual Desire-Beyond Testosterone. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99 (9): 659-61.
5. Villegas-Salas E, Ponce de León R, Juárez-Perez MA, Grubb GS. Effect of vitamin B6 on the side effects of a low-dose combined oral contraceptive. *Contraception* 1997; 55 (4): 245-8.
6. Turna B, Apaydin E, Semerci B, Altay B, Cikili N, Nazli O. Women with low libido: correlation of decreased androgen levels with female sexual function index. *Int J Impot Res* 2005; 17 (2):148-53.
7. DeCherney AH. Hormone receptors and sexuality in the human female. *J Womens Health Gend Based Med* 2000; 9 (1): 9-13.
8. Panzer C, Wise S, Fantini G, Kang D, Munarriz R, Guay A et al. Impact of oral contraceptives on sex hormone-binding globulin and androgen levels: a retrospective study in women with sexual dysfunction. *J Sex Med* 2006; 3(1): 104-13.
9. Davis SR, Davison SL, Donath S, Bell RJ. Circulating Androgen Levels and Self-reported Sexual Function in Women. *JAMA* 2005; 294: 91-96.
10. Lewis V. Female sexual dysfunction. *BMJ* 2005; 330 (7496): 345-6.
11. Caruso S, Agnello C, Intelisano G, Farina M, Di Mari L, Cianci A. Sexual behavior of women taking low-dose oral contraceptive containing 15 microg ethinylestradiol/60 microg gestodene. *Contraception* 2004; 69(3): 237-40.
12. Davison SL, Bell RJ, LaChina M, Holden SL, Davis SR. Sexual function in well women: stratification by sexual satisfaction, hormone use, and menopause status. *J Sex Med* 2008; 5(5): 1214-22.
13. Martin-Loeches M, Ortí RM, Monfort M, Ortega E, Rius J. A comparative analysis of the modification of sexual desire of users of oral hormonal contraceptives and intrauterine contraceptive devices. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2003; 8(3):129-34.
14. Raudrant D, Rabe T. Progestogens with antiandrogenic properties. *Drugs* 2003; 63 (5): 463-92.
15. Wonglikhitpanya N, Taneepanichskul S. Effects of biphasic oral contraceptives containing desogestrel (Oilezz) on cycle control facial acne and seborrhea in healthy Thai women. *J Med Assoc Thai* 2006; 89 (6): 755-60.
16. Oranratanaphan S, Taneepanichskul S. A double blind randomized control trial, comparing effect of drospirenone and gestodene to sexual desire and libido. *J Med Assoc Thai* 2006; 89 (4): 17-22.
17. Bitzer J, Paoletti AM. Added benefits and user satisfaction with a low-dose oral contraceptive containing drospirenone: results of three multicentre trials. *Clin Drug Investig* 2009; 29 (2): 73-8.
18. Cianci A, De Leo V. Individualization of low-dose oral contraceptives. Pharmacological principles and practical indications for oral contraceptives. *Minerva Ginecol* 2007; 59 (4): 415-25.
19. Keam SJ, Wagstaff AJ. Ethinylestradiol/drospirenone: a review of its use as an oral contraceptive. *Treat Endocrinol* 2003; 2(1): 49-70.
20. Nappi RE, Albani F, Tonani S, Santamaria V, Pisani C, Terreno E et al. Psychosexual well-being in women using oral contraceptives containing drospirenone. *Funct Neurol* 2009; 24 (2): 71-5.
21. Ott MA, Shew ML, Ofner S, Tu W, Fortenberry JD. The influence of hormonal contraception on mood and sexual interest among adolescents. *Arch Sex Behav* 2008; 37 (4): 605-13.
22. Gezginc K, Balci O, Karatayli R, Colakoglu MC. Contraceptive efficacy and side effects of Implanon. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2007; 12 (4): 362-5.
23. Skrzypulec V, Drosdzol A. Evaluation of quality of life and sexual functioning of women using levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive system-Mirena. *Coll Antropol* 2008; 32 (4): 1059-68.
24. Roumen FJ. Review of the combined contraceptive vaginal ring, NuvaRing. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4 (2): 441-51.
25. Davis AR, Castaño PM. Oral contraceptives and libido in women. *Annu Rev Sex Res* 2004; 15: 297-320.
26. Schaffir J. Hormonal contraception and sexual desire: a critical review. *J Sex Marital Ther* 2006; 32 (4): 305-14.
27. Stuckey BG. Female sexual function and dysfunction in the reproductive years: the influence of endogenous and exogenous sex hormones. *J Sex Med* 2008; 5 (10): 2282-90.

## Revisión

# Evidencias clínicas actuales de las isoflavonas de soja

## *Current clinical evidence about soy isoflavones*

Haya J.<sup>(1)</sup>, Sánchez-Hipólito L.<sup>(1)</sup>, Sánchez-Hidalgo L.<sup>(1)</sup>, Martín C.<sup>(1)</sup>, Haya L.<sup>(2)</sup>.

<sup>1</sup> Hospital General Universitario de Ciudad Real. Departamento de Ginecología y Obstetricia. Facultad de Medicina de la Universidad de Castilla-La Mancha.

<sup>2</sup> Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid

### RESUMEN

Las isoflavonas de soja actúan a través del receptor estrogénico  $\beta$  y de los receptores PPAR. En la actualidad tenemos evidencias de alto nivel (metaanálisis) en lo que respecta a su eficacia en el alivio de los sofocos, prevención de la osteoporosis posmenopáusica, disminución de la tensión arterial, disminución del colesterol LDL, y en la prevención de la obesidad; y de menor calidad (estudio de cohortes) en lo referente a las fracturas osteoporóticas. También tenemos alto nivel de evidencia (metaanálisis) en lo que respecta a la seguridad de las isoflavonas en el útero y la mama. En la actualidad no existe ninguna contraindicación ni efecto secundario en referencia con las isoflavonas de soja, ni tan siquiera en las pacientes que han tenido un carcinoma de mama. La recomendación de uso es de unos 80 mg al día, lo que equivale a nivel práctico a unos 400 ml de bebida de soja.

### PALABRAS CLAVE:

Soja. Bebida de soja. Isoflavonas de soja. Genisteína. Daidzeína. Sofocos. Osteoporosis posmenopáusica. Fracturas osteoporóticas. Hipertensión arterial. Hipercolesterolemia. Obesidad. Síndrome metabólico.

### SUMMARY

Soy isoflavones act through the estrogen receptor  $\beta$  and PPAR receptors. We now have evidence of high level (meta-analysis) with respect to their efficacy in alleviating hot flashes, preventing postmenopausal osteoporosis, decreased blood pressure, decrease in LDL cholesterol, and prevention of obesity; and lower quality (cohort study) in relation to osteoporotic fractures. We also have high level of evidence (meta-analysis) with regard to the safety of isoflavones on the uterus and breast. Currently there are no contraindications or side effects with reference to soy isoflavones, not even in patients who have had breast cancer. The recommendation of use is about 80 mg per day, which is equivalent to a practical level at about 400 ml of soymilk.

### CORRESPONDENCIA:

Dr. Javier Haya

Hospital General Universitario de Ciudad Real,  
E-mail: haya.javier@gmail.com

### KEY WORDS

Soybeans. Soy beverage. Soy isoflavones. Genistein. Daidzein. Hot flashes. Postmenopausal osteoporosis. Osteoporotic fractures. Hypertension. Hypercholesterolemia. Obesity. Metabolic syndrome.

### INTRODUCCIÓN

La soja es un magnífico alimento, utilizado desde hace miles de años por un porcentaje importante de la población mundial. Sin embargo, dejando aparte sus propiedades nutricionales, la soja también se puede considerar en cierto modo como un medicamento. Ello es debido a su relativamente alto contenido en isoflavonas, que son uno de los tipos de fitoestrógenos presentes en la Naturaleza.

En esta ocasión, dejando al margen las innegables cualidades alimenticias de la soja, nos vamos a centrar en las propiedades médicas que han demostrado tener las isoflavonas de la soja, en concreto la genisteína y la daidzeína.

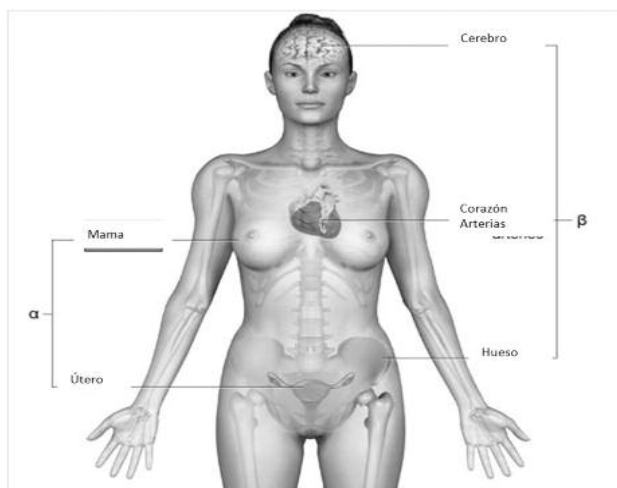
### MECANISMOS DE ACCIÓN

El mecanismo de acción más conocido y que fue el primero en describirse es el estímulo débil de los receptores estrogénicos tipo  $\beta(1)$ . De hecho, es este efecto el que permite clasificar a las isoflavonas dentro del grupo de los fitoestrógenos, es decir de los estrógenos de origen vegetal.

Los fitoestrógenos son un amplio grupo de sustancias, de naturaleza vegetal, presentes en la práctica totalidad de los alimentos de este origen, si bien en muy pequeña cantidad, y cuyo nexo común es su capacidad para unirse débilmente a los receptores estrogénicos de tipo  $\beta$ . La familia más importante es la constituida por las isoflavonas, y en concreto las de la soja: la genisteína y la daidzeína.

Las isoflavonas de la soja se vienen empleando ya desde hace varios años con la indicación del tratamiento del síndrome climatérico. Este tratamiento está basado en la observación de que las mujeres orientales, que consumen diariamente importantes cantidades de soja, y por tanto de sus isoflavonas, prácticamente no padecen los síntomas desagradables que pueden aparecer en relación con la menopausia. Es clásico mencionar el hecho de que el japonés no existe la palabra "sofoco". A partir de este punto de inicio se han realizado multitud de estudios con el fin de comprender el modo en el que las isoflavonas de la soja son capaces de aliviar el síndrome climatérico.

Como ya hemos comentado al inicio, el primer mecanismo de acción descrito fue su capacidad de estimular selectivamente a los receptores estrogénicos de tipo  $\beta$ , sin que manifestaran actividad alguna sobre los receptores de tipo  $\alpha$ . Este hecho cobra una gran importancia con la observación de que la distribución de los receptores  $\alpha$  y  $\beta$  es irregular en los diferentes órganos de la mujer(2). En ésta, existen algunos órganos como el cerebro, el sistema cardiovascular o el tejido óseo que tienen una rica población de este tipo de receptores. Por el contrario, hay dos órganos clave para la mujer, la mama y el útero, que únicamente cuentan con receptores de tipo  $\alpha$ .



Desde el punto de vista clínico está peculiar distribución de los tipos de receptores, junto con el hecho de que las isoflavonas sólo estimulan los receptores  $\beta$ , ha permitido que éstas tengan unas acciones muy interesantes en la mujer menopáusica.

Previamente a describir cuáles son dichas acciones, conviene comentar que las isoflavonas son estrógenos mucho más débiles que los que sintetiza la mujer en su edad fértil. De hecho, se estima que las isoflavonas tienen una potencia 100 veces menor que la que tiene el estradiol, que es el estrógeno característico en la mujer en edad reproductiva. Esta menor potencia, o dicho de otro modo, menor afinidad por los receptores estrogénicos, hace que en una situación en la cual coexisten los dos tipos de estrógenos, el estradiol y las isoflavonas, va a ser el primero el que consiga unirse y estimular a los receptores, dada su mayor afinidad por éstos. Esto explicaría el hecho de que durante la época fértil de la mujer las isoflavonas no manifesten ningún efecto estrogénico, ya que quedarían "sepultadas" por el estradiol endógeno, con mucha mayor afinidad que éstas por los receptores estrogénicos.

Sin embargo, en la menopausia, cuando ya se ha producido el agotamiento de los folículos ováricos y las cifras de estradiol descienden de manera dramática, las isoflavonas sí que pueden manifestar su efecto estrogénico, dado que ya no tienen que competir con la mayor afinidad por el receptor de los estrógenos endógenos de la mujer.

Pero esta acción estrogénica únicamente la vamos a poder apreciar en aquellos órganos en los que existen receptores tipo  $\beta$ , los únicos capaces de ser estimulados por las isoflavonas. Afortunadamente, éstos se encuentran en órganos clave en lo que respecta a los problemas de la menopausia. Así, la existencia de receptores estrogénicos tipo  $\beta$  en el cerebro, y más concretamente en el hipotálamo, permite a las

isoflavonas producir en este lugar un efecto estrogénico, que estabiliza el centro termorregulador, aliviando así los sofocos. De igual modo, la activación de los receptores estrogénicos  $\beta$  en el tejido óseo va a prevenir la pérdida de masa ósea, al igual que en el aparato cardiovascular, en donde van a ejercer una acción preventiva, apreciándose una disminución de la tensión arterial.

Estas mismas acciones también las realizan los estrógenos "animales" como el estradiol, el estríol o la estrona. De hecho, estos estrógenos son muy eficaces en lo que concierne al tratamiento del síndrome climatérico. Sin embargo, estas moléculas tienen un punto negro: también estimulan los receptores estrogénicos tipo  $\alpha$  de la mama y del útero, produciendo efectos no deseados en estos dos órganos; en concreto, mastodinia, proliferación del endometrio, e incluso aumento del riesgo de padecer cáncer de mama.

Por el contrario, las isoflavonas están libres de estos efectos, puesto que no son capaces de interactuar con los receptores de tipo  $\alpha$  del útero y de la mama, por lo que no se manifiesta ningún consecuencia estrogénica en estos órganos. Esto se aprecia clínicamente en la mama en la ausencia de mastodinia, en la inexistencia de incremento de la densidad mamaria característica de los tratamientos estrogénicos, y en la no existencia de aumento del riesgo de padecer cáncer de mama. En el útero lo que se aprecia es la no proliferación del endometrio y la ausencia de sangrados, la estabilidad de los miomas, que no crecen, y en la no exacerbación de la endometriosis.

Pese a ser el mecanismo más conocido y estudiado, probablemente la acción sobre los receptores estrogénicos no es la más importante. Está claro que tiene que haber otros mecanismos diferentes, ya que las isoflavonas también producen efectos positivos en los varones, como el descenso del colesterol LDL, y éstos no se pueden achacar al estímulo de los receptores estrogénicos tipo  $\beta$ , ya que éstos no los tienen.

En este sentido está cobrando mucha importancia su acción sobre otros receptores nucleares, conocidos en inglés como "*peroxisome proliferator-activated receptors*", que se han traducido al español como "receptores activados por el proliferador del peroxisoma", aunque lo más frecuente es que se denominen abreviadamente por su acrónimo en inglés: "receptores PPARs" (léase receptores "pepars"), y que parece que están relacionados con la función ovárica(3). Estos receptores nucleares tienen múltiples ligandos fisiológicos, tales como los ácidos grasos o las prostaglandinas, y también algunos farmacológicos, como ciertos antidiabéticos orales utilizados en el tratamiento de la diabetes tipo II. Su papel dentro de la fisiología está en la regulación del metabolismo lipídico y glucídico(4).

Estudios recientes implican a la activación de estos receptores por parte de las isoflavonas en ciertos efectos clínicos observados(5): disminución del colesterol LDL, aumento de la lipólisis (para generar calor) en la grasa parda, con una tendencia a la disminución de peso, así como la prevención del síndrome metabólico o su mejoría si éste ya está presente(6).

#### EVIDENCIAS EN RELACIÓN CON LAS ISOFLAVONAS DE LA SOJA

Establecidos ya los mecanismos de acción más importantes de las isoflavonas, conviene revisar cuál es el nivel de evidencia con el que contamos con respecto a sus acciones clínicas.

A modo de recordatorio, comentaremos que, según la escala de valor de la Medicina Basada en la Evidencia, los estudios de mayor valor son los metaanálisis, que resultan del estudio conjunto de diversos ensayos clínicos. Éstos corresponderían a un nivel de evidencia Ia. Un escalón por debajo estarían los ensayos clínicos bien diseñados (nivel

de evidencia Ib), y más abajo aún los estudios prospectivos no randomizados (IIa) o los poblacionales (IIb). Así pues, lo ideal para conocer la efectividad de un determinado fármaco es contar con metaanálisis, o en su defecto con ensayos clínicos bien diseñados. Junto con los niveles de evidencia, se suelen colocar los niveles de recomendación, siendo en este caso A el mayor, que está asociado a un nivel de evidencia Ia o Ib. A partir de aquí, los grados de recomendación van descendiendo progresivamente: B, C, etc.

A continuación pasaremos revista a los niveles de evidencia de los principales efectos clínicos descritos en las isoflavonas:

#### Evidencias en el alivio de los sofocos

*Nivel de evidencia Ia. Nivel de recomendación A.*

En la actualidad cuatro han sido los metaanálisis publicados con respecto a la eficacia de las isoflavonas de soja en el alivio de esta desagradable sintomatología climatérica. En todos ellos se constata que las isoflavonas constituyen un tratamiento válido para el tratamiento del síndrome climatérico. Las referencias de estos metaanálisis son las siguientes:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16670414>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Howes+isoflanones+metanalysis>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20464785>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22433977>

#### Evidencias en la prevención de la osteoporosis posmenopáusicas

*Nivel de evidencia Ia. Nivel de recomendación A.*

En la actualidad tenemos cinco metaanálisis que estudian la pérdida de masa ósea a través de marcadores bioquímicos del metabolismo óseo o mediante la medida de la densidad mineral ósea con densitometría. Gracias a ellos conocemos que las isoflavonas de la soja son eficaces en el mantenimiento de la masa ósea en la mujer menopáusica, previniendo el desarrollo de osteoporosis. Las referencias son las siguientes:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22305793>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20199985>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18063230>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17392695>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20673147>

#### Evidencias en la prevención de fracturas patológicas

*Nivel de evidencia IIa. Nivel de recomendación B.*

En el momento presente no contamos con ningún ensayo clínico que haya estudiado el efecto sobre la prevención de las fracturas de las isoflavonas de la soja. Únicamente contamos con un estudio prospectivo, de cohortes, en el que sí se aprecia una protección frente a las fracturas osteoporóticas, que además es dosis dependiente. La referencia es:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16157834>

#### Evidencias en el aparato cardiovascular

*Nivel de evidencia Ia. Nivel de recomendación A.*

Existe un metaanálisis que comprueba la disminución de la tensión arterial mediante el uso de isoflavonas:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21310599>

#### Evidencias en la seguridad en mama y útero

Con respecto al cáncer de mama y las isoflavonas de soja, se sabe que las poblaciones que la consumen en grandes cantidades tienen menos de la mitad de riesgo de padecer ésta que la población occidental. Siguiendo criterios de Medicina Basada en la Evidencia no podemos afirmar que las isoflavonas de soja disminuyan la incidencia del carcinoma mamario, ya que hasta el momento no disponemos de ningún ensayo clínico, sino únicamente estudios epidemiológicos, de caso-control y de cohortes. Pero dejando a un lado esta hipotética protección, sí que debemos establecer hasta qué punto son seguras, especialmente en pacientes en las cuales se ha diagnosticado y tratado un carcinoma de mama.

En relación con la seguridad de las isoflavonas en la mama contamos con un metaanálisis sobre el mantenimiento de la densidad mamaria radiológica. Es bien conocido que los tratamientos estrogénicos habituales, generalmente con estradiol, además de producir mastodinia, incrementan el contenido glandular de la mama, lo que se traduce desde el punto de vista radiológico en una mayor densidad. Ésta, por otro lado, se ha relacionado con un riesgo incrementado de cáncer de mama. Las isoflavonas de soja, como comentamos, no tienen ninguno de estos efectos, manteniéndose la densidad mamaria típica de la mujer menopáusica. La referencia es la siguiente:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2953939/pdf/dmq011.pdf>

Muy interesante también es valorar si las mujeres que han tenido una neoplasia maligna mamaria tienen mayor riesgo de recurrencia en el caso de utilizar isoflavonas de soja. En este sentido, podemos señalar que disponemos de un metaanálisis en el que se comprueba que no hay mayor tasa de recurrencias entre usuarias de isoflavonas que entre las no usuarias de éstas. La referencia es la siguiente:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21113655>

Continuando con el tema de la seguridad, se ha publicado un metaanálisis en el que se comprueba la seguridad de las isoflavonas en el aparato genital, especialmente en lo que respecta a la producción de hiperplasias o crecimiento de los miomas. La referencia es:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12638461>

#### Evidencias en la disminución del colesterol LDL

*Nivel de evidencia Ia. Nivel de recomendación A.*

Uno de los primeros efectos que se apreció entre los usuarios de soja era la disminución del colesterol LDL cuando éste estaba elevado. En la actualidad contamos con tres metaanálisis en los que se evidencia la eficacia en la normalización de las cifras del colesterol LDL cuando está elevado. Este efecto normalizador de esta lipoproteína es tanto mayor cuanto más elevada está inicialmente. Las referencias son las siguientes:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15333734>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17413118>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15699227>

### Evidencias en la prevención de la obesidad y del síndrome metabólico

Nivel de evidencia Ia. Nivel de recomendación A.

Las isoflavonas mejoran la tolerancia a la insulina y previenen el síndrome metabólico y la obesidad, con un nivel de evidencia Ia y un grado de recomendación A.

Con respecto a estos hallazgos clínicos, que hoy por hoy resultan los más novedosos, y quizás los más interesantes con respecto a las isoflavonas de soja, contamos con dos metaanálisis:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20581723>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22858192>

### Otras evidencias

Contamos con tres ensayos clínicos que apuntan la posibilidad de que las isoflavonas de soja sean capaces de mejorar las capacidades cognitivas, especialmente en lo que respecta a la memoria reciente. En este caso tenemos un nivel de evidencia Ib, con un grado de recomendación A. las referencias son las siguientes:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17435957>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20945036>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22665144>

### PRECAUCIONES CON LAS ISOFLAVONAS

Hasta el momento ninguna agencia sanitaria o sociedad científica o institución gubernamental ha establecido ninguna contraindicación para el uso de las isoflavonas en cualquier paciente, tanto varones como mujeres, incluso en aquellas con antecedentes de cáncer de mama.

Tampoco se ha establecido ninguna contraindicación, lo cual resulta especialmente interesante con respecto a los pacientes que están tratamiento del hipotiroidismo con levotiroxina exógena, y sobre los que se ha extendido un manto de confusión, extendiéndose el bulo de que isoflavonas de soja (o la soja misma) y las hormonas tiroideas son incompatibles. Como comentamos, esto resulta ser una falsedad, y los hipotiroideos pueden consumir soja o sus isoflavonas sin ningún problema, recordando que en el prospecto de la levotiroxina se indica que se debe tomar en ayunas.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Muthyala RS, Ju YH, Sheng S, Williams LD, Doerge DR, Katzenellenbogen BS, Helferich WG, Katzenellenbogen JA. Equol, a natural estrogenic metabolite from soy isoflavones: convenient preparation and resolution of R- and S-equols and their differing binding and biological activity through estrogen receptors alpha and beta. *Bioorg Med Chem*. 2004 Mar 15;12(6):1559-67.
2. Böttner M, Thelen P, Jarry H. Estrogen receptor beta: tissue distribution and the still largely enigmatic physiological function. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014 Jan;139:245-51. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.03.003.
3. Komar CM. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) and ovarian function--implications for regulating steroidogenesis, differentiation, and tissue remodeling. *Reprod Biol Endocrinol*. 2005 Aug 30;3:41
4. Tugwood JD, Aldridge TC, Lambe KG, Macdonald N, Woodyatt NJ. Peroxisome proliferator-activated receptors: structures and function. *Ann N Y Acad Sci*. 1996 Dec 27;804:252-65
5. Xiang Q1, Lin G, Fu X, Wang S, Wang T. The role of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma and estrogen receptors in genistein-induced regulation of vascular tone in female rat aortas. *Pharmacology*. 2010;86(2):117-24. doi: 10.1159/000315065.
6. Guardiola-Diaz HM, Rehnmark S, Usuda N, Albrektsen T, Feltkamp D, Gustafsson JA, Alexson SE. Rat peroxisome proliferator-activated receptors and brown adipose tissue function during cold acclimatization. *J Biol Chem*. 1999 Aug 13;274(33):23368-77

### RECOMENDACIONES DE USO

Se ha establecido que la dosis óptima de isoflavonas es de 80 mg al día.

Si se toman en forma de extracto, en cápsulas, las isoflavonas deben ser siempre tomadas con la comida principal del día.

Si las isoflavonas se toman como parte de la soja, se pueden tomar a cualquier hora del día.

En cualquier caso, se tomen en forma de extracto o se tomen con soja, debemos esperar siempre un tiempo de latencia hasta notar mejoría que oscila entre las 6:10 semanas.

También es interesante remarcar que se va a producir una pérdida de eficacia clínica cuando se usen antibióticos de amplio espectro, ya que éstos disminuyen la población bacteriana intestinal, que resulta clave para la absorción de las isoflavonas.

Tomar 80 mg de soja al día es sencillo si utilizamos alguna de las marcas comerciales que existen en la farmacia. Pero tampoco es complicado si decidimos ingerirlas a través de la alimentación, es decir, consumiendo directamente soja. En este caso, vamos a referirnos a la cantidad de bebida de soja necesaria para alcanzar la dosis de 80 mg, que es aproximadamente la de dos vasos de 200 ml al día.

Nos referimos a la bebida de soja porque, hoy por hoy, resulta la forma más sencilla y práctica de consumir soja en nuestro medio. No nos podemos plantear en estos momentos que la población general consume tofu u otras formas de soja, ya que sus cualidades gustativas y gastronómicas no son del agrado de la mayoría de la población. Las bebidas de soja tienen un sabor agradable (aunque depende bastante de la marca; es necesario probar cuál es la que nos resulta más agradable), son económicas, y están disponibles en cualquier tienda de comestibles de España. Es por ello que la bebida de soja se está convirtiendo en el método estándar de consumo de soja, motivo por el cual lo ponemos como referencia a la hora de calcular cuál debe ser el consumo diario de ésta.



## Caso Clínico

# Hiperplasia pseudoangiomatosa del estroma mamario

## *Pseudoangiomatous stromal hyperplasia tumor of the breast*

Duyos I.<sup>(I)</sup>, Fernández-Prada S.<sup>(I)</sup>, Gómez I.<sup>(II)</sup>, De Santiago J.<sup>(I)</sup>, Hardisson D.<sup>(II)</sup>, Sánchez-Méndez J.I.<sup>(I)</sup>

<sup>I</sup> Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

<sup>II</sup> Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

### RESUMEN

La hiperplasia estromal pseudoangiomatosa (PASH) es una lesión benigna, de rara presentación, que aparece generalmente en edad premenopáusica. Parece ser el resultado de la proliferación aberrante de miofibroblastos en respuesta a estímulo hormonal. El diagnóstico diferencial principalmente se realiza con el tumor phyllodes. El tratamiento de elección es la extirpación quirúrgica. Se presenta un caso clínico tratado en nuestro hospital, de una mujer de 30 años con una tumoración en la mama izquierda de 10 cm, de tres meses de evolución.

### PALABRAS CLAVE

Hiperplasia estromal pseudoangiomatosa, Hiperplasia, Tumor phyllodes

### ABSTRACT

The pseudoangiomatous stromal hyperplasia tumor is a rare but benign lesion presenting mostly in premenopausal age. The pathogenesis is unclear but a proliferative response of myofibroblasts to hormonal stimuli has been postulated. The differential diagnosis is mainly made with phyllodes tumor. The recommended treatment is wide local excision. We describe the case of a 30-year-old woman presented in our Unit with a 10 cm tumor in the left breast.

### KEY WORDS

Pseudoangiomatous stromal hyperplasia, hyperplasia, Phyllodes tumor

### INTRODUCCIÓN

La hiperplasia estromal pseudoangiomatosa (PASH) es una lesión benigna, de rara presentación, que aparece generalmente en edad premenopáusica, aunque se han descrito casos en pacientes de 12 a 75 años (1).

No se conoce su origen con certeza, pero la hipótesis más aceptada hoy en día lo establece en la presencia de miofibroblastos con receptores de progesterona que responden de manera aberrante al estímulo hormonal.

Presenta un abanico clínico-patológico que oscila entre el hallazgo casual de una lesión microscópica y la presentación de una masa detectable por estudio de imagen o en la exploración clínica. Cuando la lesión es palpable, suele tratarse de una tumoración unilateral de rápido crecimiento, no dolorosa, bien delimitada, que en ocasiones llega a superar los 10 cm.

El diagnóstico diferencial principalmente se realiza con el tumor phyllodes. Es imprescindible el estudio histológico para descartar que se trate de otros procesos malignos como el angiosarcoma. El tratamiento de elección es la extirpación quirúrgica.

Se presenta un caso clínico tratado en nuestro hospital, de una mujer de 30 años con una tumoración en la mama izquierda de 10 cm, de tres meses de evolución.

### CASO CLÍNICO

Mujer de 30 años que acude a la Unidad de Patología mamaria tras detectarse una tumoración en la mama izquierda, que ha presentado un rápido crecimiento en los últimos meses. La paciente no tiene antecedentes familiares ni personales de interés, salvo toma de anticonceptivos hormonales orales durante los últimos 3 años.

A la exploración se observa gran asimetría mamaria, con una lesión de aproximadamente 10 cm en el cuadrante inferior externo de la mama izquierda, de consistencia dura, bien delimitada y no dolorosa a la palpación. No presenta adenopatías palpables.

Mediante ecografía se observa una lesión de 10 cm, de límites precisos, sin aumento de vascularización, que informan como posible fibroadenoma gigante o tumor phyllodes.

Se realiza biopsia con aguja gruesa, dando como resultado anatomopatológico hiperplasia pseudoangiomatosa del estroma mamario.

Se decide entonces extirpar la lesión (Figura1), confirmándose el resultado histológico. Actualmente la paciente se ha recuperado de la intervención, y continúa en seguimiento en nuestra consulta.

### CORRESPONDENCIA:

**Dra. Inmaculada Duyos Mateo**

Servicio de Ginecología y Obstetricia.

Hospital Universitario La Paz.

Paseo de la Castellana 261, 28046 Madrid

Fax: +34 917277207 Tel: +34 917277008

E-mail: macduyos@yahoo.es



Figura 1. Extirpación quirúrgica. Tumorectomía

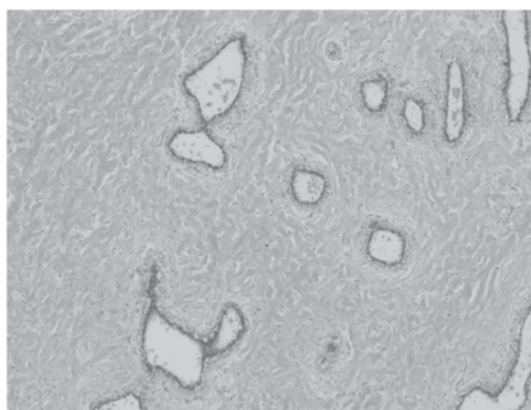


Figura 2. Imagen histológica. Células fusiformes que recubren espacios avasculares

## DISCUSIÓN

La hiperplasia pseudoangiomatosa del estroma mamario (PASH) fue descrita por primera vez en 1986 por Vuitch (2). Desde entonces se han descrito menos de 150 casos de PASH como lesión palpable en la literatura; las series publicadas más importantes son la descrita por Powell en 1995 (3) en la que se explican los aspectos histológicos e inmunohistoquímicos en una serie de 40 pacientes, y la de Ferreira que compara los aspectos histopatológicos con la clínica en una serie de 26 pacientes (4).

Se trata de una lesión poco común, benigna, unilateral que parece originarse por la proliferación de miofibroblastos en respuesta al estímulo hormonal, aunque su etiología exacta no es del todo conocida. Esta hipótesis deriva de su aparición, por lo general, en mujeres premenopáusicas o que han estado sometidas a terapia hormonal sustitutiva. Se han descrito casos en relación a toma de anticonceptivos hormonales orales, como el que presentamos. La incidencia varía desde el 0.5% como lesión palpable o radiológicamente visible al 6-23% como lesión microscópica incidental en biopsias mamarias, según diferentes estudios (5,6). Se han descrito casos en mujeres de 12 a 75 años, y también en varones en relación con ginecomastia (1).

Presenta un espectro clínico muy amplio, pero cuando aparece como una lesión palpable, suele describirse como una tumoración de consistencia firme, móvil, no dolorosa y de rápido crecimiento, como en el caso de nuestra paciente. Esto hace que pueda confundirse con un fibroadenoma o un tumor phyllodes, pero también puede simular una neoplasia maligna. El tamaño de la lesión varía desde lesiones microscópicas hasta superar los 10 cm, como en un caso descrito en la literatura inglesa de una paciente con una tumoración de 18 cm (7).

La imagen radiológica del PASH es inespecífica. En la mamografía se observa una lesión bien circunscrita y sin calcificaciones, y en el estudio ecográfico suele describirse como una imagen hipoecoica, ovalada, sin sombra acústica posterior, y rara vez con componente quístico, pero en cualquier caso no presenta un patrón característico y por esta razón es necesario realizar una biopsia para establecer el diagnóstico definitivo (8).

Histológicamente se trata de un sobrecrecimiento benigno del tejido conectivo fibroso de la mama que separa lóbulos y conductos. El estroma muestra una compleja red de espacios anastomosados que asemejan estructuras vasculares. Estos espacios o hendiduras están tapizados por células estromales fusiformes, sin atipias ni mitosis, y contienen mucopolisacáridos que se encuentran ocupando el espacio pseudo-vascular(9). (Figura 2)

En cuanto al estudio inmunohistoquímico, las células fusiformes que recubren los espacios en forma de hendidura son positivos para marcadores miofibroblásticos incluyendo CD34, vimentina y SMA. Son negativas para citoqueratina, S100, y para los marcadores endoteliales como el factor de von Willebrand y el antígeno CD 31. Las células del estroma presentan positividad nuclear para receptores de progesterona y débil y de forma focal para receptores de estrógeno. Los núcleos epiteliales presentan frecuentemente receptores de estrógeno y progesterona (1).

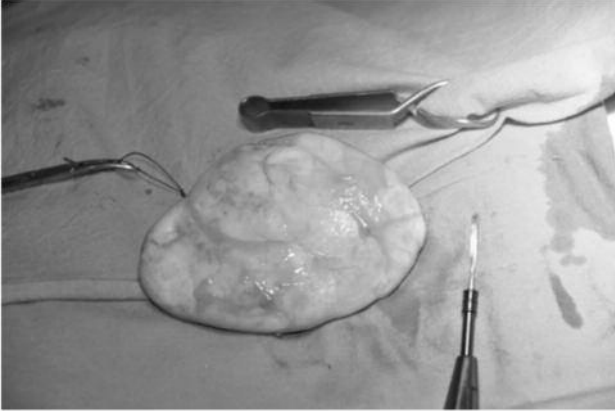
Entre los diagnósticos diferenciales, el más importante es el angiosarcoma de bajo grado; en éste los espacios anastomosados contienen hematíes en lugar de mucopolisacáridos y las células endoteliales presentan atipias. También debido a la celularidad de la lesión PASH, puede confundirse con un tumor phyllodes, aunque éste presenta una configuración glandular atípica. Por otro lado, si no se reconocen los espacios avasculares, puede parecer un fibroadenoma. También se debe hacer diagnóstico diferencial de la PASH con el miofibroblastoma y el hamartoma mamario, ambas lesiones benignas y de muy rara aparición. El hamartoma mamario se caracteriza principalmente por la presencia de tejido adiposo y agregados nodulares de parénquima mamario, y el miofibroblastoma se diferencia de la PASH por aparecer principalmente en varones adultos y expresar receptores de andrógenos en lugar de receptores de progesterona (1,10).

Al tratarse de una lesión benigna, el tratamiento de la PASH depende principalmente de la presentación clínica. No es necesario ningún tratamiento cuando se diagnostica esta lesión como un hallazgo histológico en biopsias realizadas en otro tipo de lesiones mamarias, y cuando la PASH se manifiesta como tumoración palpable, se decidirá su extirpación quirúrgica cuando se trate de una lesión de gran tamaño, genere molestia o sea necesario confirmar su diagnóstico histológico.

No se ha demostrado que la PASH presente riesgo de malignización a largo plazo (5) por lo que puede valorarse el tratamiento conservador, pero en la mayoría de los casos parece que lo indicado es la extirpación de la lesión. La tumorectomía es curativa cuando se realiza de forma adecuada pero no son necesario amplios márgenes, salvo que se trate de una PASH difusa y pueda llegar a requerir incluso la mastectomía.

La tasa de recurrencias varía del 0 al 22% cuando la lesión no se ha eliminado por completo durante la cirugía (3). Además en la mayoría de los casos la decisión de realizar una cirugía se basa en la necesidad de confirmación histopatológica del diagnóstico y también en la ansiedad

que ocasiona para la paciente presentar una tumoración de mama. En nuestro caso se decidió realizar tratamiento quirúrgico (Figuras 1 y 3), pudiéndose extirpar la lesión por completo y confirmándose el diagnóstico de Hiperplasia pseudoangiomatosa del estroma mamario y actualmente la paciente continúa acudiendo a revisiones en nuestra consulta, sin haber presentado recidiva.



**Figura 3.** Pieza extirpada. Tumor de 10 cm

### **CONCLUSIONES**

La hiperplasia pseudoangiomatosa del estroma mamario (PASH) es una lesión poco común, benigna, generalmente unilateral que parece originarse por la proliferación de miofibroblastos, con una etiología posiblemente hormonal. No presenta un patrón clínico ni radiológico característico por lo que puede confundirse con un tumor phyllodes o un fibroadenoma, entre otros. Debe realizarse el diagnóstico anatomopatológico, para confirmar que no se trate de una lesión maligna, como el angiosarcoma. Histológicamente presenta espacios avasculares tapizados por células fusiformes que presentan marcadores miofibroblásticos y receptores de progesterona. El tratamiento en general es quirúrgico, con un pronóstico excelente, sin riesgo de malignización y un bajo riesgo de recurrencia.

### **CONFLICTOS DE INTERÉS**

Los autores declaran que no existen conflictos de interés

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Virk RK, Khan A. Pseudoangiomatous stromal hiperplasia: an overview. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134(7):1070-4.
2. Vuitch MF, Rosen PP, Erlandson RA. Pseudoangiomatous hyperplasia of mammary stroma. *Hum Pathol* 1986;17(2):185-91.
3. Powell CM, Cranor ML, Rosen PP. Pseudoangiomatous stromal hyperplasia (PASH): a mammary stromal tumor with myofibroblastic differentiation. *Am J Surg Pathol.* 1995;19(3):270-277.
4. Ferreira M, Albarracin CT, Resektova E. Pseudoangiomatous stromal hyperplasia tumor: a clinical, radiologic and pathologic study of 26 cases. *Mod Pathol.* 2008;21(2):201-207.
5. Dengim AC, Frost M, Radinsky D, Anderson S, Vierkant RA, Boughey JC, Pankratz VS, Ghosh K, Hartmann LC, Visscher DA. Pseudoangiomatous Stromal Hyperplasia and Breast Cancer risk. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(12):3269-77.
6. Bowman E, Oprea G, Okoli J, Gundry K, Rizzo M, Gabram-Mendola S, Manne U, Smith G, Pambuccian S, Bumpers HL. Pseudoangiomatous stromal hyperplasia (PASH) of the breast: a series of 24 patients. *Breast J.* 2012;18(3):242-7.
7. Teh HS, Chiang SH, Leung JW, Tan SM, Mancer JF. Rapidly enlarging tumoral pseudoangiomatous stromal hyperplasia in a 15-year-old patient: distinguishing sonographic and magnetic resonance imaging findings and correlation with histologic findings. *J Ultrasound Med.* 2007;26(8):1101-6.
8. Jones KN, Glazebrook KN, Reynolds C. Pseudoangiomatous stromal hyperplasia: imaging findings with pathologic and clinical correlation. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;195(4):1036-42.
9. Deniz S, Vardar E, Oztürk R, Zihni I, Yağcı A, Taşlı F. Pseudoangiomatous stromal hyperplasia of the breast detecting in mammography: Case report and review of the literature. *Breast Dis.* 2013 Nov 19.
10. Morgan MB, Pitha JV. Myofibroblastoma of the breast revisited: an etiologic association with androgens? *Hum Pathol.* 1998;29(4):347-351.

## Caso Clínico

# Rentabilidad del seguimiento postquirúrgico a largo plazo en el cáncer de mama

*Long-term surgical follow-up profitability in breast cancer*

**Ovejero V.<sup>(I)</sup>, Villalba J.<sup>(II)</sup>, Miñambres J.L.<sup>(III)</sup>, Ingelmo A.<sup>(I)</sup>, Bajo-Arenas J.M.<sup>(III)</sup>**

<sup>I</sup> Servicio de Cirugía y Aparato Digestivo

<sup>II</sup> Servicio de Obstetricia y Ginecología

<sup>III</sup> Catedrático de Ginecología. Universidad Autónoma de Madrid

Hospital Sierrallana de Torrelavega. Cantabria.

### RESUMEN

El cáncer de mama representa una causa muy destacada de muerte oncológica femenina en Europa y su seguimiento clínico se inicia tradicionalmente justo después del tratamiento primario.

Los programas de screening poblacional están contribuyendo a un incremento de casos diagnosticados y los avances terapéuticos a un descenso en la tasa de mortalidad. Ambos hechos son responsables de un mayor número de supervivientes que podrían requerir revisiones a largo plazo enfocadas al diagnóstico precoz de la recurrencia.

Esta propuesta supone una gran inversión de recursos económicos y un exceso de carga asistencial.

El concepto de cáncer mamario como enfermedad sistémica y la propia experiencia clínica sólo justifican este esfuerzo en el diagnóstico precoz de recidivas locales, segundos tumores primarios o complicaciones relacionadas con el tratamiento.

Por otro lado, no existe suficiente evidencia científica para aprobar un seguimiento protocolizado con el objetivo de conseguir una mejor supervivencia y calidad de vida en recaídas, incluso en pacientes asintomáticas.

Un mejor conocimiento de la biología molecular del tumor, la elaboración de nuevos tratamientos preventivos de diseminación sistémica o la identificación de grupos de riesgo con evolución desfavorable podrían modificar en el futuro este planteamiento que ahora debatimos.

### PALABRAS CLAVE

Seguimiento postquirúrgico, cáncer, mama, pronóstico.

### CORRESPONDENCIA:

**Dr. Víctor Jacinto Ovejero Gómez**

Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo

Hospital Sierrallana de Torrelavega

Barrio de Ganzo, s/n (39300). Torrelavega. Cantabria

E-mail: vovejero@msn.com

Tif.: 942 84 74 00

### ABSTRACT

Breast cancer is a leading cause of malignant disease-related death in European women and follow-up examinations are commonly performed after primary treatment.

Screening programmes are providing an increasing incidence and new improved therapies have contributed to a decreased mortality rate. Both facts are responsible for a lot of survivors could require of a long-term care plan to achieve an early diagnosis of tumoral recurrence.

This proposal may be costly with a great economic and human investment.

The concept of breast cancer as systemic disease and clinical experience only justify a follow-up to detect early local recurrences, contralateral breast cancer or therapy-related complications.

On the other hand, there are not enough data to prove its cost effectiveness as a routine follow-up care in order to produce a survival and quality of life benefit in recurrence, even for asymptomatic patients.

A better knowledge of the molecular biology for this tumour, new preventive treatments to avoid a widespread disease and identification of recurrence risk groups could change this postoperative care plan.

Nowadays, a discussion of this approach keeps in course.

### KEY WORDS

Postoperative follow-up, cancer, breast, prognosis.

### INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la neoproliferación femenina más frecuente en países occidentales y representa la segunda causa de muerte por cáncer en la mujer. En Estados Unidos, se diagnostican unos 200.000 nuevos casos anuales, de los cuales sólo 60.000 serán carcinomas in situ (1).

La efectividad creciente de los tratamientos actuales propicia un incremento de supervivientes con riesgo potencial de recurrencia, y por tanto susceptibles de un seguimiento clínico que pudiera modificar el pronóstico de la enfermedad.

En la actualidad, el seguimiento oncológico de estas pacientes parece centrarse en la detección de complicaciones tardías del tratamiento administrado y el diagnóstico precoz de nuevos cánceres primarios o recidivas locorregionales.

La identificación de recidivas a distancia empeora el pronóstico aunque su diagnóstico precoz podría generar controversia como condicionante de cambios en la historia natural del cáncer.

Presentamos una paciente con recurrencia intrabdominal tardía por cáncer mamario localmente avanzado al diagnóstico en ausencia de enfermedad durante un seguimiento prolongado.

Resaltamos el escaso valor de un seguimiento exhaustivo postquirúrgico enfocado en la detección de recurrencias y enfatizamos aquellos factores de riesgo al diagnóstico que pudieran predecir un mal pronóstico. Pensamos que sólo una selección de pacientes por factores de riesgo o semiología específica podrían ser candidatos a un seguimiento más minucioso en busca de recidivas susceptibles de un tratamiento que modifique la calidad de vida o la supervivencia global del proceso.

### CASO CLÍNICO

Mujer de 70 años, con antecedentes de cáncer mamario en una hermana, hipertensión arterial, apendicectomía, colecistectomía y mastectomía simple derecha con linfadenectomía axilar completa seguida de radioquimioterapia adyuvante hacia catorce años, por carcinoma lobulillar infiltrante moderadamente diferenciado en dos tumoraciones sincrónicas, afectación masiva en once adenopatías aisladas (pT3pN1M0 – estadio IIIA) y negativización postratamiento de marcadores tumorales preoperatorios (Ca 15.3 de 215 U/mL y CEA de 7'8 ng/mL), que consultó por alteración del ritmo intestinal de tres años de evolución y molestias abdominales vagas que desaparecían con la deposición.

Dos meses antes de la consulta se apreció una elevación de marcadores tumorales a expensas de Ca 15.3 y Ca 125 con valores de 127 U/mL y 46 U/mL, respectivamente; pero sin hallazgos objetivos de recidiva en el rastreo radiológico. Se decidió tratamiento hormonal sospechando recaída.

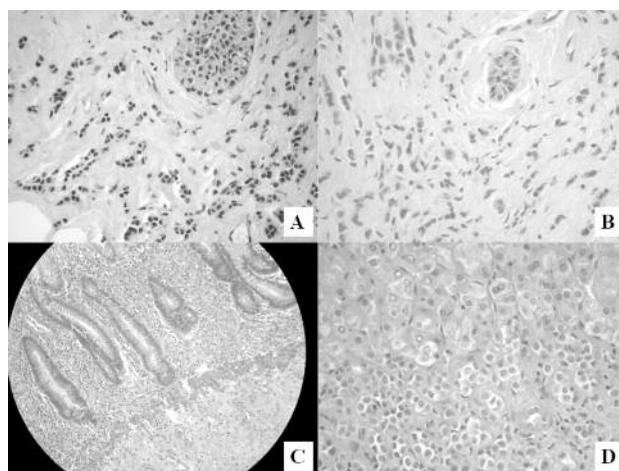
Sin mejoría clínica, refirió hiporexia, astenia progresiva y llamativa pérdida de peso, adicionales a la sintomatología digestiva.

En el examen físico se apreció un discreto dolor en hemiabdomen derecho sin otros hallazgos de relevancia patológica. Un enema opaco visualizó una lesión estenosante en el ángulo hepático del colon con características de malignidad sin poder confirmarse con biopsia endoscópica al no poder superar un sigmoides muy tortuoso. Los nuevos marcadores presentaron un Ca 15.3 de 226 U/mL y Ca 125 de 88 U/mL con un CEA normal. El estudio de extensión demostró nódulos hepáticos metastáticos por T.A.C.

La paciente fue intervenida encontrándose importantes adherencias postoperatorias en el hipocondrio derecho que encubrían una estenosis cólica de apariencia fibrosa y múltiples nódulos metastáticos en ambos lóbulos hepáticos. A nivel pélvico ambos ovarios presentaron un aspecto maligno y en el fundus uterino asentaba un implante tumoral.

Se practicó una hemicolectomía derecha, histerectomía total con doble anexectomía y biopsia de un nódulo hepático. El estudio histopatológico demostró un carcinoma lobulillar metastático (Fig. 1) en todas las muestras quirúrgicas. En la Tabla 1 se registran comparativamente los cambios genotípicos y fenotípicos entre el tumor primario y el metastático.

En el postoperatorio presentó infección de la herida quirúrgica y en el seguimiento posterior reaparecieron las molestias abdominales e importante síndrome constitucional indicativo de progresión tumoral, que se constató radiológicamente, a pesar de la administración de tratamiento quimioterápico. La paciente falleció a los 11 meses en el contexto de su deterioro general.



**Figura 1.** Caracterización histológica del carcinoma lobulillar de mama a nivel primario y en dos focos metastáticos: Crecimiento "in situ" de células tumorales con morfología en anillo de sello (A). Infiltración del estroma mamario por células dispuestas en fila india (B). Infiltración difusa de la mucosa y submucosa colónica por células tumorales (C). Regueros de células metastásicas infiltrando el tejido hepático (D).

		Tumor primario	Metástasis colónica
<b>CAMBIOS GENÉTICOS:</b>	Cerb B-2	Positivo (++)	Positivo (+/-)
	p-53	Negativo	Negativo
<b>CAMBIOS FENOTÍPICOS:</b>	Ki-67	Positivo (2%)	Positivo (2%)
	Receptores estrogénicos	Positivo (80%)	Negativo*
	Receptores de progesterona	Positivo (40%)	Negativo*

\* El viraje hacia la negatividad observada en algunos receptores de las metástasis abdominales puede ser atribuido al tratamiento citostático previo

**TABLA 1-** Modificaciones genéticas y fenotípicas entre el tumor primario, localizado en la mama, y su recurrencia tardía en cavidad abdominal

### DISCUSIÓN

El carcinoma lobulillar infiltrante es la segunda neoplasia mamaria más frecuente después de la variedad ductal. Representa entre el 5 y 15% de los cánceres invasivos de mama, con una mayor frecuencia de bilateralidad que otras variantes. Su alto índice de recidivas locales, debido a su carácter multifocal y multicéntrico, aconseja la mastectomía completa en jóvenes.

El éxito de las modalidades terapéuticas recientes ha generado una población creciente de supervivientes al cáncer, contribuyendo a una mayor carga asistencial en una sociedad con recursos limitados. El diagnóstico precoz de una recurrencia debería proporcionar una segunda oportunidad de curación, mejorando la supervivencia y calidad de vida.

Sin embargo, se discrepa de que este aspecto modifique la historia natural de la enfermedad una vez producida la recidiva; a diferencia de los programas de screening para la profilaxis primaria, capaces de reducir el diagnóstico de cáncer en estadio avanzado en porcentajes que superan el 50%, tanto más cuanto más frecuentes sean las valoraciones clínicas (2).

Se han documentado estudios que señalan un pico de recurrencia alrededor de los dos años del tratamiento para pacientes en estadio inicial pero no se enfatiza sobre el tipo de recurrencia, que suele ser a distancia en número predominante (3).

Existen una serie de características inherentes de la paciente y propias de la biología tumoral (3,4) que pueden influir en el riesgo de recidiva y pronóstico de la enfermedad (Tabla 2 y 3). Además, si la recaída se produce en los cinco primeros años postratamiento no parece existir diferencias con respecto a la supervivencia libre y global independientemente del tamaño tumoral, patrón histológico, grado de diferenciación y positividad del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER). En cambio, el pronóstico empeora cuando la recidiva acontece a partir del quinto año sobre un tumor con afectación ganglionar al diagnóstico (5). Estos condicionantes denotan la importancia de un estudio histológico detallado que aluda a la existencia de micrometástasis ganglionares así como a las características hormonales y génicas del tumor que podrían explicar un comportamiento agresivo posterior.

<b>PERSONALES:</b>	Edad Antecedentes familiares Menopausia Inmunocompetencia
<b>TUMORALES:</b>	Tamaño Margen libre de resección Afectación ganglionar
<b>BIOLÓGICOS:</b>	Tipo histológico Grado de diferenciación Índice mitótico Marcadores tumorales (Ca 15.3 y CEA) Infiltración linfovasular Receptores hormonales (estrógeno y progesterona) Índices de proliferación celular (MIB-1, PCNA, Ki-67, Repp-86) Índices de apoptosis y angiogénesis (p-53 y VEGF) Oncogenes (c-erb B2, HER-2-3-4 y bcl-2) Mutaciones genéticas (BRCA 1 y 2)

**TABLA 2.** Factores pronósticos del cáncer mama

El hallazgo de recurrencia durante el seguimiento tardío de nuestra paciente es un buen indicador que avala el carácter sistémico de la enfermedad desde su inicio y la intención paliativa de cualquier intervención quirúrgica en la mayoría de los casos (6). Alrededor del 35% de las enfermas sin semiología clínica presentan diseminación de células tumorales en el momento del diagnóstico (7). Existe relación entre el tamaño tumoral, el grado histológico y el número de ganglios axilares afectados, y la posibilidad de presentar metástasis ocultas; aspectos objetivables en nuestra enferma de acuerdo con su evolución en el tiempo. Además, la presencia de un alto número de células en fase S podría tener valor pronóstico al asociarse a una invasión ganglionar precoz.

	Significación clínica
Grado de diferenciación	Peor pronóstico cuanto más indiferenciado
Marcadores tumorales	Sospecha de metástasis y micrometástasis. Evalúa respuesta al tratamiento
Infiltración linfovasular	Mayor riesgo de recidiva local y a distancia
Receptores estrogénicos	Predice respuesta al tratamiento hormonal
Índice de proliferación celular	A mayor expresión, mayor tasa de recidiva y peor supervivencia
Índice de apoptosis y angiogénesis	Se expresión se asocia a peor pronóstico
Oncogenes	Sobreexpresión asociada a mejor pronóstico: bcl-2 Sobreexpresión asociada con peor pronóstico: c-erb B2
Mutaciones genéticas (BRCA 1 y 2)	Mayor riesgo de recidiva local

**TABLA 3.** Significado pronóstico de diferentes marcadores biológicos tumorales

El valor de los marcadores tumorales parece controvertido aunque su elevación pueda adelantarse a la semiología de la recurrencia, no siempre demostrable mediante estudios radiológicos, como en nuestro caso; y pocas veces beneficiaria de tratamiento curativo. Son buenos indicadores el Ca 15.3 y el CEA, sin aumentar su valor predictivo cuando se evalúan de forma conjunta (8). Recientemente se les ha adjudicado también un valor pronóstico con independencia de la afectación ganglionar al diagnóstico en base a estudios prospectivos que demuestran la existencia de recidiva durante el seguimiento cuando el CEA superaba los 7'5 microgramos/mL, lo cual podría sugerir que su elevación se asocia con una alta probabilidad de metástasis subclínica desde el inicio del proceso (9). Esta característica también podría representar otro condicionante de riesgo en nuestra enferma al constatarse una elevación significativa en el diagnóstico inicial.

De igual forma, otros autores están encontrando factores negativos para supervivencia libre y global de enfermedad como la existencia de receptores hormonales negativos, HER 2 negativo, metástasis de dos o menos milímetros en las adenopatías axilares o un alto índice de proliferación celular (10,11); o bien positivos para los mismos aspectos como la sobreexpresión de HER4 en presencia de HER3, relacionado con una mayor supervivencia libre de enfermedad (12).

Algunas publicaciones (13) consideran que el primer indicador de recidiva es la consulta por síntomas, pasando a segundo plano la exploración y los estudios radiológicos ya que más del 75% de los casos se detectan de forma independiente a un seguimiento protocolizado. Cuando el diagnóstico se realiza en el contexto de un programa de seguimiento, la anamnesis y el examen físico parecen ser los métodos más eficaces en la detección de recidivas.

La realización de estudios radiológicos complementarios en busca de afectación a distancia sólo debería indicarse cuando la paciente refiera síntomas específicos, a fin de detectar la localización de la metástasis, ya que no existen evidencias que avalen un impacto

favorable en la supervivencia global ante la detección precoz de metástasis a distancia (1) y tampoco existen diferencias significativas postratamiento entre pacientes sintomáticas y asintomáticas en términos de supervivencia libre de enfermedad o calidad de vida (13,14).

Los mejores candidatos a rescate quirúrgico son las pacientes con un único foco metastático, buen estado general y un intervalo libre de enfermedad largo desde el tratamiento del tumor primario.

Algunos autores recomiendan el uso de la P.E.T. (15) ante una elevación de marcadores tumorales como forma de reconocer precozmente recidivas subsidiarias de rescate quirúrgico, o para detectar segundos tumores.

En nuestra paciente parece evidente la existencia de células tumorales circulantes o micrometástasis que pudieron quedar silentes en santuarios titulares después del tratamiento inicial, progresando al desarrollo de los focos metastáticos documentados; sin olvidar la contribución de la fisiología peritoneal sobre la diseminación intrabdominal.

El estudio de esta población celular en sangre periférica y de genes implicados en la metastatización (16) podría facilitar una reevaluación de las pautas terapéuticas y la identificación de grupos de riesgo de recaída.

En conclusión, el seguimiento de pacientes tratadas con intención curativa debería destinarse a la detección de recaídas locales y segundos tumores primarios; especialmente en jóvenes con factores de riesgo.

En la actualidad, un seguimiento exhaustivo ajeno a estos objetivos carece de rentabilidad económica y de suficiente evidencia científica que demuestre variaciones de supervivencia por diagnóstico precoz de recurrencia a distancia cuando se realiza en mujeres asintomáticas (17) justificándose sólo los estudios dirigidos sobre una semiología definida, con el objeto de localizar recidivas susceptibles de rescate quirúrgico.

Quizás, el futuro terapéutico de éste y otros cánceres vaya encaminado a la determinación de marcadores pronósticos que definan subgrupos de riesgo susceptibles de un seguimiento específico que contribuya a modificar la historia natural de la enfermedad.

Una correcta tipificación genotípica del tumor al diagnóstico podría facilitar la selección de estos subgrupos y la elaboración de nuevas dianas terapéuticas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tolaney SM, Winer EP. Follow-up care of patients with breast cancer. *Breast* 2007; 16 (Suppl 2): S45-S50.
2. Wu JC, Hakama M, Anttila A, Yen AM, Malila N, Sarkeala T, et al. Estimation of natural history parameters of breast cancer based on non-randomized organized screening data: subsidiary analysis of effects of inter-screening interval, sensitivity and attendance rate on reduction of advanced cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 122: 553-66.
3. Mansell J, Monypenny IJ, Skene AI, Abram P, Carpenter R, Gattuso JM, et al. Patterns and predictors of early recurrence in postmenopausal women with estrogen receptor-positive early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 117: 91-8.
4. Soerjomataram I, Louwman MW, Robot JG, Roukema JA, Coebergh JW. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 107: 309-30.
5. Pugliese M, Stempel M, Patil S, Hsu M, Ho A, Traina T, et al. The clinical impact and outcomes of immunohistochemistry-only metastasis in breast cancer. *Am J Surg* 2010; 200: 368-73.
6. Amann E, Huang DJ, Weber WP, Eppenberger-Castori S, Schmid SM, Hess TH, et al. Disease-related surgery in patients with distant metastatic breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39: 1192-8.
7. Roggel F, Hocke S, Lindemann K, Sinz S, Welk A, Bosl M, et al. Minimal residual disease in breast cancer and gynecological malignancies: phenotype and clinical relevance. *Recent Results Cancer Res* 2003; 162: 89-100.
8. Utrillas-Martínez AC, Del Val-Gil JM, López-Bañeres MF, Rebollo-López J, Minguillón-Serrano A, et al. ¿Resultan útiles los marcadores tumorales CEA y Ca 15.3 en el seguimiento del cáncer de mama? Revisión de 196 casos. *Cir Esp* 2003; 74: 139-43.
9. Molina R, Auge JM, Farrus B, Zanón G, Pahisa J, Muñoz M, et al. Prospective evaluation of carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen 15.3 (CA 15.3) in patients with primary locoregional breast cancer. *Clin Chem* 2010; 56: 1148-57.
10. De Boer M, Van Dijk JA, Bult P, Boro GF, Tjan-Heijnen VC. Breast cancer prognostic and occult lymph node metastases, isolated tumor cells and micrometastases. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 410-25.
11. Montagna E, Bagnardi V, Rotmensz N, Rodríguez J, Veronesi P, Luini A, et al. Factors that predict early treatment failure for patients with locally advanced (T4) breast cancer. *Br J Cancer* 2008; 98: 1745-52.
12. Altintas S, Lambein K, Huizing MT, Brames G, Asjoe FT, Hellema H, et al. Prognostic significance of oncogenic markers in ductal carcinoma in situ of the breast: a clinicopathologic study. *Breast J* 2009; 15: 120-32.
13. Pivrot X, Asmar L, Hortobagyi GN, Theriault R, Pastorini F, Buzdar A. A retrospective study of first indicators of breast cancer recurrence. *Oncology* 2000; 58: 185-90.
14. Emens LA, Davidson NE. The follow-up of breast cancer. *Semin Oncol* 2003; 30: 338-48.
15. Suárez M, Pérez-Castejón MJ, Jiménez A, Romper M, Ruiz G, Montz R, et al. Early diagnosis of recurrent breast cancer with FDG-PET in patients with progressive elevation of serum tumor markers. *Q J Nucl Med* 2002; 46: 113-21.
16. Engel H, Kleespies C, Friedrich J, Breidenbach M, Kallenborn A, Schöndorf T, et al. Detection of circulating tumour cells in patients with breast or ovarian cancer by molecular cytogenetics. *Br J Cancer* 1999; 81: 1.165-73.
17. Coyle D, Grunfeld E, Coyle K, Pond G, Julian JA, Levine MN. Cos effectiveness of a survivorship care plan for breast cancer survivors. *J Oncol Pract* 2014; 10: 86-92.



