

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACION
CENTRO DERMATOLÓGICO "DR. LADISLAO DE LA PASCUA"**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
DERMATOLOGÍA**

**NIVELES PLASMÁTICOS DE TESTOSTERONA LIBRE EN
PACIENTES POSMENOPAUSICAS CON HIPERPLASIAS
SEBACEAS**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
PROSPECTIVO Y DESCRIPTIVO**



**PRESENTADO POR: DR. JUAN DANIEL AGUIRRE GONZÁLEZ
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA**

**DIRECTOR:
ASESORES DE TESIS**

**DR. FERMIN JURADO SANTA CRUZ
DRA. MYRNA RODRIGUEZ ACAR
DR. DANIEL ALCALA PEREZ
MC. MA. LUISA PERALTA PEDRERO**

2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Resumen:

NIVELES SERICOS DE TESTOSTERONA LIBRE EN PACIENTES POSTMENOPAUSICAS CON HIPERPLASIA SEBACEA. Estudio de 9 casos

Dr. J. Daniel Aguirre a, Dra. Mirna Alcocer b, Dr. Daniel Alcalá b, Dra. María Luisa Peralta c

a Residente 4to año dermatología CDP, b Medico adscrito CDP, c Maestra en ciencias

Centro Dermatológico Ladislao de la Pascua,

Fundamento y objetivo: La hiperplasia sebácea (HS) son proliferaciones epiteliales benignas de la glándulas sebáceas caracterizada por pápulas únicas o múltiples; del color de la piel, que afecta la frente, mejillas y nariz, particularmente mas común en hombres mayores de 40 años; la etiología es desconocida pero se atribuye a factores hereditarios, radiación solar, medicamentos inmunosupresores y cambios hormonales. El diagnostico es clínico y se confirma con el estudio histopatológico.

El objetivo del presente trabajo es analizar en pacientes postmenopáusicas con HS los niveles de testosterona libre plasmática (Andrógeno mas activo) por el método matemático de vermeluen .

Pacientes y métodos: Nos fueron enviados un total de 27 pacientes que cumplieron el principal requisito clínico de selección: presentar 2 o más hiperplasias sebáceas; de éstas 15 no participaron en el estudio por las siguientes razones: 7 declinaron a participar (foráneos, economía, distancia del laboratorio, no hubo interés), 6 no cumplieron los criterios de inclusión (menopausia no establecida, ooforectomia bilateral, edad menor a 45 años) y 2 no presentaban características clínicas ni dermatoscópicas de hiperplasias sebáceas. Utilizamos frecuencias simples y medidas de tendencia central para el cálculo de las variables clínicas y de laboratorio. Validamos los resultados mediante la prueba de Mann-Whitney para dos muestras independientes con valores de referencia. Para correlacionar las hiperplasias sebáceas con los niveles de testosterona libre utilizamos la prueba Spearman y para correlacionar entre niveles de testosterona libre, hiperplasias sebáceas por zona facial e hirsutismo se utilizó la chi cuadrada, con un nivel de significancia menor o igual a 0.05 de probabilidad.

Resultados: Se describen 9 pacientes con hiperplasias sebáceas que cumplieron los criterios de inclusión y se dividió en 2 grupos por edades: Grupo I: 45-54 años (3 pacientes) y Grupo II: 65- 75 (3 pacientes). El total de ellas (N=9) presentaron niveles de testosterona libre arriba del limite normal, se encontró tambien una correlación entre el numero de hiperplasias a nivel frontal, el nivel de testosterona libre y la presencia de hirsutismo facial.

Conclusiones: Aunque en general se presento un nivel arriba del normal establecido testosterona libre en el grupo de estudio, el numero de hiperplasias no tuvo relación con el nivel de testosterona libre, sin embargo la topografía frontal y un numero mayor de 12 hiperplasias se asocio a hirsutismo y niveles de testosterona 50% arriba del limite normal alto. Son necesarios mas estudios para aclarar los factores que tienen efectos sobre las glándulas sebáceas y el desarrollo de hiperplasias sebáceas

Antecedentes

I.-Introducción	3
II-Definición	5
III-Epidemiología	5
IV-Etiología	5
V-Clasificación	9
VI-Diagnóstico	9
VII-Tratamiento	10
VIII-Metabolismo de los andrógenos	11
V- Andrógenos en sebocitos	15
VI-Metabolismo de andrógenos en la menopausia	16
VII-Niveles de testosterona libre	17
VIII-Métodos de determinación de testosterona libre	18
 Protocolo de estudio	
I-Planteamiento del problema	23
II-Justificación	24
III-Hipótesis	24
IV-Objetivo general	25
V-Objetivos específicos	25
VI-Material y métodos	25
VII-Criterios de selección	26
VIII-Tamaño de la muestra	27
IX-VARIABLES	28
X-Recursos humanos y materiales	30
Resultados	34
Discusión y conclusiones	44
Iconografía	46
Anexos	48
Bibliografía	

MARCO TEORICO

I-ANTECEDENTES

Las glándulas sebáceas son estructuras epiteliales derivadas del ectodermo que surgen de la yema pilosa proveniente de la capa germinativa de la epidermis, alrededor de la novena semana de vida.¹

Durante su desarrollo su estructura se hace multilobular y la secreción sebácea se inicia entre la 13^{ava} y la 16^{ava} semanas de la vida fetal.¹

Son glándulas de secreción holocrina (formada por células y sus productos) que se renuevan continuamente.²

Las hormonas maternas provocan una hipertrofia de las glándulas sebáceas y un aumento en la síntesis y secreción del sebo a lo largo del segundo y tercer trimestres.³

Al nacer, el incremento seboreico se mantiene por 1 a 6 meses, y después disminuye hasta los 7 años, aumentando por el efecto de andrógenos suprarrenales, y más tarde por los gonádicos.¹

El control de la regulación de la proliferación y secreción sebácea es evidentemente hormonal y se manifiesta por variaciones cuantitativas en la secreción sebácea de acuerdo a la edad, sexo, embarazo y diversas enfermedades endocrinas.¹

La hiperplasia sebácea (HS) es el resultado del efecto de los andrógenos sobre los sebocitos de los lóbulos sebáceos, cuando los lóbulos aumentan de tamaño se forma la lesión Fig 1

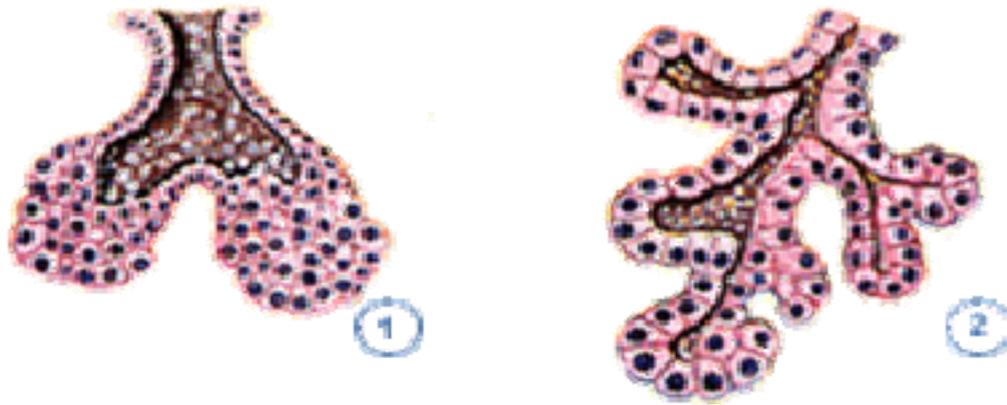


Figura 1. Glándula sebácea sin y con aumento de los lóbulos sebáceos.

Sin el influjo de andrógenos a través de los vasos sanguíneos, éstos no podrían aumentar en número, por esta razón la HS es mas frecuente en hombres que en mujeres.⁴

Mientras que el número de glándulas sebáceas sigue siendo igual durante la vida, los niveles del sebo tienden a disminuir después de la menopausia en el sexo femenino, mientras que en el hombre no se observan cambios importantes hasta la octava década.⁵

Aunque la actividad de la glándula sebácea disminuye en la piel envejecida, todavía existe capacidad en ambos sexos de responder a los andrógenos, originando niveles aumentados de sebo. ⁶

Utilizando técnicas de análisis mejoradas con metodología altamente sensible y específica se ha demostrado la producción de andrógenos y de estrógenos por el ovario de mujeres postmenopáusicas. Además, la contribución ovárica de andrógenos es suficiente para dar lugar a disminuciones significativas de concentraciones postoperatorias de testosterona después de la ooforectomía bilateral. Con lo anterior se demuestra que esta producción ovárica de andrógenos persiste 10 años después del inicio de la menopausia.⁷

II.-DEFINICION

La hiperplasia sebácea es una proliferación epitelial benigna de la glándula sebácea, mas común en la edad media y en personas mayores, caracterizada clínicamente por la presencia de neoformaciones únicas o múltiples, del color de la piel, en forma de cúpula, la mayoría con una depresión central de color blanco que representa el conducto excretor dilatado; de consistencia blanda que afecta la frente, las mejillas, y la nariz, la mayoría de 2-4 milímetros de diámetro aunque se han documentado casos de hasta 5 cm, asintomáticas, persistentes, que llegan a causar desfiguración y un problema estético. 8,9,11

III.-EPIDEMIOLOGIA

La prevalencia estimada en la población general es de 1 % y aparece hasta en el 16% de los receptores de trasplantes de órganos en tratamiento con inmunosupresores. Es frecuente en la edad adulta, afectando particularmente a hombres mayores de 40 años y recién nacidos en los que desaparece de forma espontánea a lo largo de los primeros meses de vida. 5,9, 14

IV.-ETIOLOGIA

Se desconoce la etiología exacta aunque se le ha relacionado a 4 factores principales:

1.-Hereditario

Se han descrito casos en grupos familiares en los que aparecen a la misma edad (jóvenes de 12 a 26 años, con promedio de 19) lo cual se ha considerado como una forma leve del síndrome de Muir-Torre, de herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta y en ausencia de afectación visceral maligna. 9,11,13

2.-Radiación solar

El fotoenvejecimiento se ha asociado con el desarrollo de tumores sebáceos malignos y benignos. Existen observaciones clínicas que sugieren que puede también afectar a individuos más jóvenes, posiblemente como resultado de la tendencia actual de exponerse al sol.¹⁵ Se ha demostrado que la radiación ultravioleta prolongada causa la hiperplasia marcada de glándulas sebáceas en ratones sin pelo, y en seres humanos la hiperplasia se desarrolla principalmente en piel fotoenvejecida, por lo que parece actuar como un cofactor., ya que la hiperplasia de la glándula sebácea también puede presentarse en la mucosa oral de personas mayores, donde la exposición a la luz del sol no es relevante. ^{5,11}

3-Medicamentos inmunosupresores

Se le ha relacionado con la ingesta de ciclosporina A; sola o en conjunto con corticoesteroides, a dosis de 5-10mg/kg/día, y tras 3 o 4 años de tratamiento. Esta relación dosis-efecto, y la asociación entre la duración del tratamiento y desarrollo del efecto, varía en los casos más recientemente publicados, y a partir de 2-2,5 mg/kg/día, y con un tiempo de inmunodepresión entre 9 y 19 años, según Boschnakow ⁴⁴ y 8,8 años según Pérez-España.⁴⁵ En otro estudio se incluyeron 162 pacientes trasplantados renales, y destaca la prevalencia más alta encontrada (25,9%) y su frecuencia en ambos sexos, aunque más significativo en varones.⁹

4-Cambios hormonales

La HS es el resultado del efecto de los andrógenos sobre los sebocitos de los lóbulos sebáceos.⁴ La actividad de las glándulas sebáceas demuestra diferencias relacionadas con la edad, establecido lo anterior por análisis cuantitativos y cualitativos del sebo.¹

En la vida embrionaria el estímulo maternal al eje pituitario-adrenal embrionario conlleva a un aumento del volumen de la glandula suprarrenal en el embrión y secreción aumentada de Dehidroepiandrosterona (DHEA) Fig 2 ocasionando una regulación aumentada de andrógeno con síntesis intracelular de 5a-dihydrotestosterona (5a-DHT), lo que ocasiona hipertrofia la glándula sebácea y producción de sebo en forma de vermix caseosa en la piel embrionaria Fig 3.5

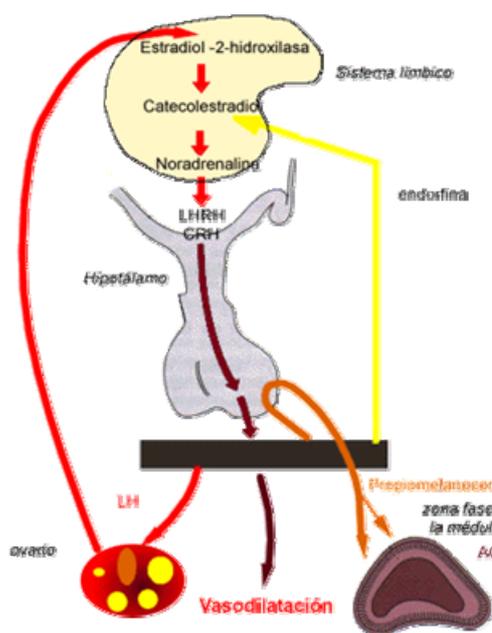


Fig 2. Eje pituitario adrenal



Fig 3- Vermix caseosa. (Tomado de internet)

En la pubertad la adrenarquia relacionada con la producción de DHEA aumenta la secreción de sebo y más tarde por los andrógenos gonadales, entre los 12 a 15 años, después se mantiene estable, sin cambio, hasta la menopausia o climaterio.^{1,5} En adultos mayores la actividad de la glándula sebácea es dependiente del sexo; actuando como un tejido de tipo sexual secundario con producción sebácea, en promedio más elevada en el hombre que en la mujer, sin ningún cambio en la producción del sebo hasta la octava década de la vida, comparable a la de personas jóvenes, siendo los andrógenos el estímulo principal y de éstos la testosterona libre circulante de origen testicular.

En la mujer el estímulo principal de la glándula es la delta-4-androstenediona de origen ovárico y la dehidroepiandrosterona de origen suprarrenal Fig 4.

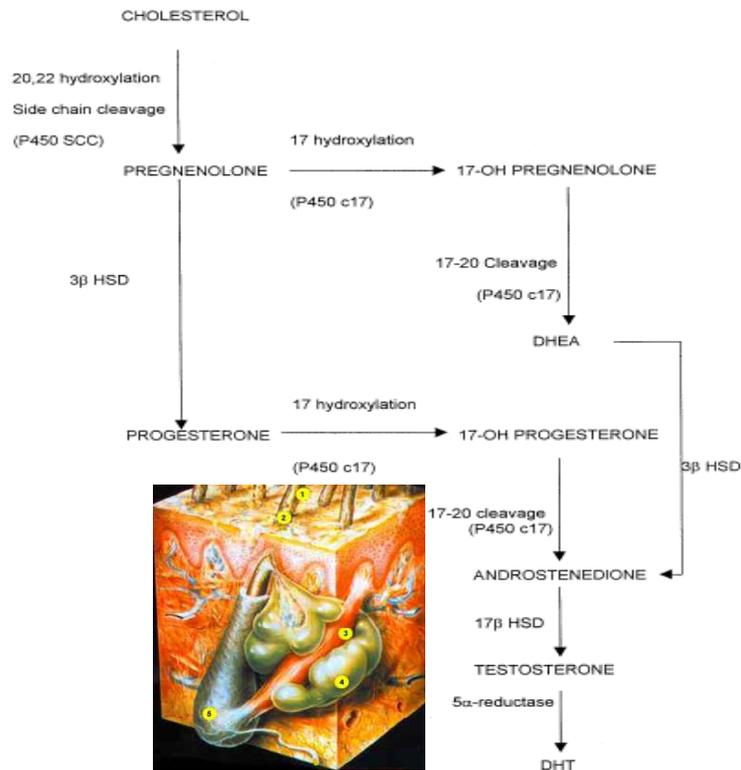


Figura 4. Andrógenos estimulantes de la glándula sebácea en mujer.

En la menopausia los niveles de sebo comienzan a disminuir gradualmente, en la sexta década descienden un 40% y continúan cayendo hasta la séptima década. Graham Smith y Brunot' demostraron que la testosterona exógena da lugar a un aumento temporal significativo en la excreción del sebo en varones y hembras envejecidos. Es bien conocido que los andrógenos suministran la impulsión primaria a la actividad de la glándula sebácea. Estas hormonas causan la ampliación de glándulas sebáceas, la actividad mitótica creciente en sebocitos e índices crecientes de secreción del sebo, sugiriendo que es posible que un aumento en los niveles de andrógeno en la circulación sea responsable de la formación de una hiperplasia sebácea. 10

V.-CLASIFICACION

Se han reportado 5 formas de presentación de la hiperplasia sebácea:

- 1-Hiperplasia sebácea prematura congénita ¹²
- 2-Hiperplasia sebácea prematura familiar ^{13,46}
- 3-Hiperplasia sebácea senil ¹⁴
- 4-Hiperplasia sebácea asociada a inmunosupresión ^{5,9}
- 5-Hiperplasia sebácea asociada a síndromes ⁹

VI.- DIAGNOSTICO

Los indicios para el diagnóstico clínico comprenden: topografía habitual, el centro umbilicado, la disposición radial ordenada de telangectasias y la presencia de múltiples lesiones Fig 5.11

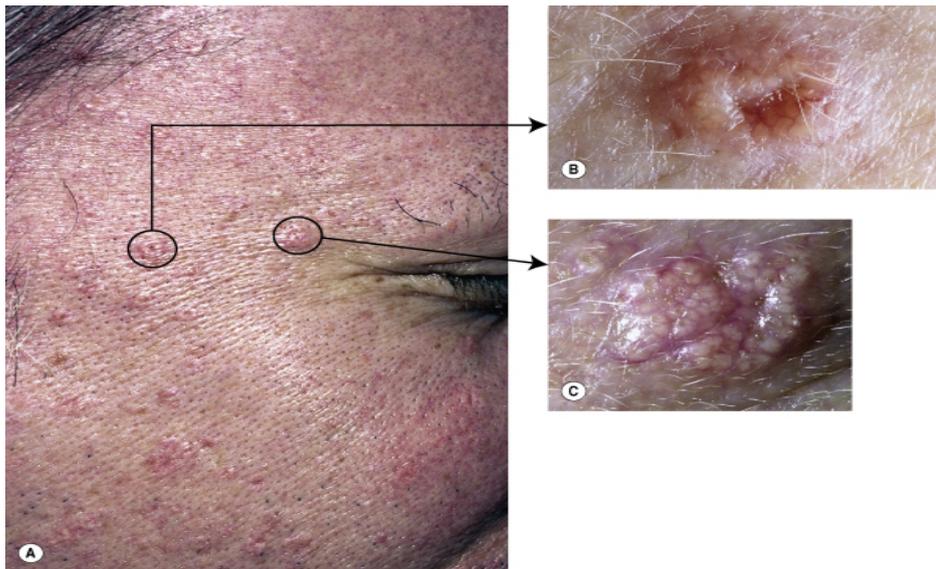


Figura 5. A- Múltiples hiperplasias sebáceas, B y C- Acercamiento de lesiones

Por dermatoscopia se han descrito la presencia de glóbulos blanco-amarillos, vasos sanguíneos no arborizantes finos en la periferia de las lesiones con disposición en corona y quistes miliares “like” Fig 6. 17

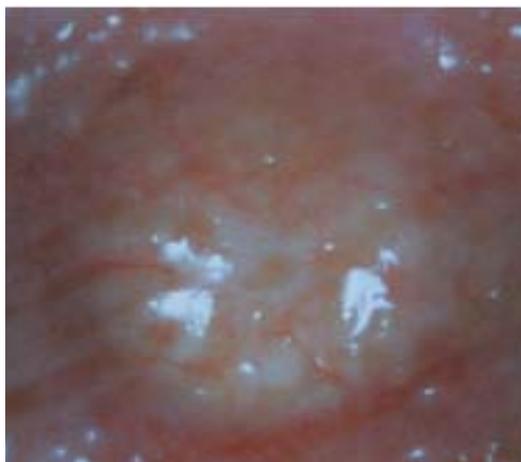


Figura 6 Datos dermatoscópicos

La biopsia cutánea confirma la presencia de múltiples lóbulos de una sola glándula dispuestos alrededor de un conducto central Fig 7. 11

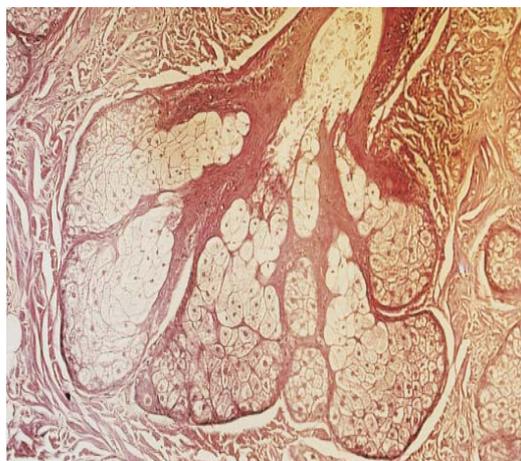


Figura 7. Lóbulos sebáceos maduros

VII-TRATAMIENTO

Existen muchas modalidades de tratamiento que incluyen: escisión con afeitado, electrodisecación, curetaje más electrodisecación, destrucción con ácido bicloro o tricloroacético, tratamiento con isotretinoína,⁴⁶ crioterapia, ablación con láser de dióxido de carbono o de erbio-YAG, y fototermólisis con láser de colorante pulsado. Desafortunadamente el tratamiento deja cicatrices deprimidas y con frecuencia se observan recurrencias.¹⁶

I.-METABOLISMO DE LOS ANDROGENOS

Síntesis

El precursor de la vía de síntesis de los andrógenos es el colesterol, cerca del 80% proviene de la circulación, captado como proteína de baja densidad LDL y por síntesis “de novo” a partir de la Acetil CoenzimA o por hidrólisis de los ésteres de colesterol por acción de la colesterol esterasa en el restante 20 %. La hormona adrenocorticotrópica regula este proceso en la glándula suprarrenal y la hormona luteinizante en el ovario. 20

La vía de síntesis es común para el ovario y la glándula suprarrenal. Se inicia con la enzima esteroideogénica limitante perteneciente a la familia de las citocromo P450scc oxigenasa (CYP11A1), que rompe la cadena lateral del colesterol dando lugar a síntesis de la pregnenolona, la cual sigue 2 vías de conversión: una es la vía de los esteroides $\Delta 5$, en la cual, por acción del citocromo P450c17, que posee actividad 17 α -hidroxilasa y 17-20 liasa, se convierte en 17-hidroxipregnenolona (17OHPreg) y dehidroepiandrosterona (DHEA), respectivamente; y la otra es la vía de los esteroides $\Delta 4$, donde la progesterona pasa por las mismas actividades enzimáticas a 17-hidroxiprogesteroona (17-OHP) y 4 androstendiona. Los pasos de los esteroides $\Delta 5$ a $\Delta 4$ se conectan y son asumidos por la enzima 3 β -hidroxisteroide deshidrogenasa (3 β -HSD) Fig 8. 19

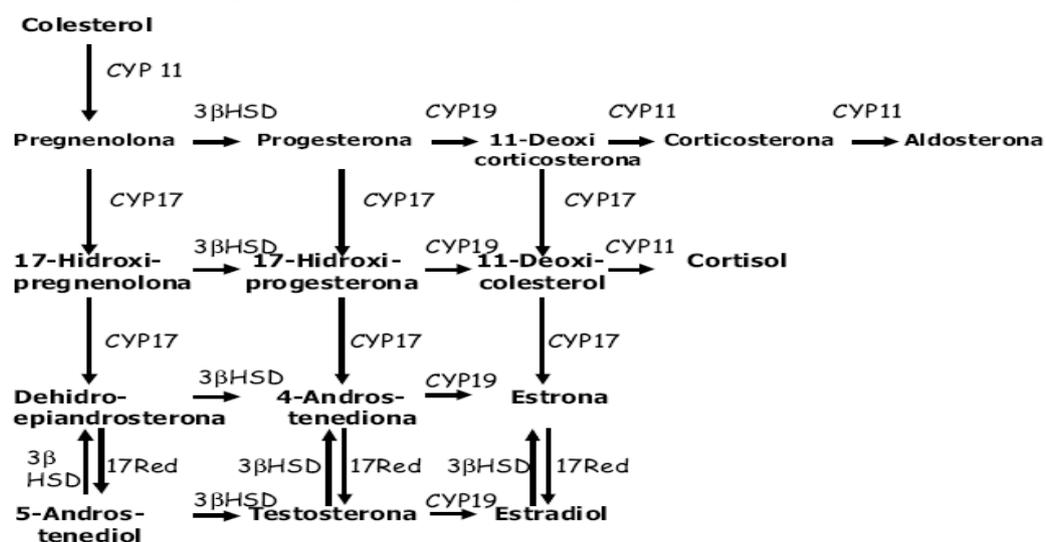


Figura 8- Vía metabólica y enzimas que participan en la esteroidogénesis

Las células de la teca ovárica bajo el estímulo de la hormona luteinizante (LH) segregan androstendiona y testosterona; la androstendiona es aromatizada por las células de la granulosa estimuladas por la hormona foliculoestimulante (FSH) para dar lugar a las estronas; y a partir de la testosterona se sintetiza estradiol. Fig 9 La síntesis de los andrógenos ováricos varía durante el ciclo menstrual; es mínima en la primera fase del ciclo, denominada fase folicular (del primer al octavo día del ciclo menstrual).¹⁸

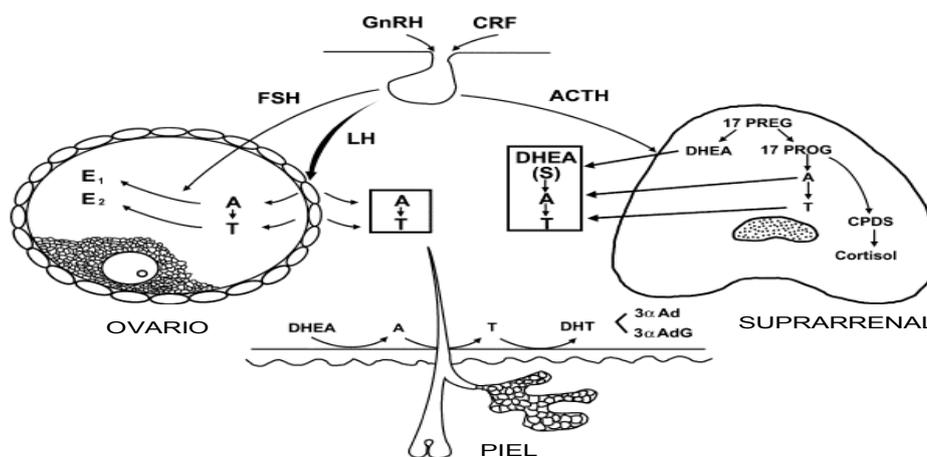


Figura 9. Efectos de las hormonas FSH y LH a nivel ovárico.

La glándula adrenal es la mayor fuente de andrógenos en la mujer. El andrógeno más importante secretado por la suprarrenal es la dehidroepiandrosterona (DHEA) 90% contra 10 % del ovario; y su sulfato (DHEA-S) en el 100%. Fig 10. Se encuentran concentraciones mínimas en la infancia, entre los 8 y 9 años se aumenta la producción (Adrenarca), alcanza un pico alrededor de los 20 años y se mantiene en la edad reproductiva a partir de la cual empieza a declinar paulatinamente conforme pasan los años.

La androstenediona es aportada tanto por la glándula suprarrenal como por el ovario en concentraciones equivalentes (50 % respectivamente). Fig 10 Destacando que durante la vida reproductiva es el principal andrógeno liberado por el ovario, variando sus concentraciones a lo largo del ciclo menstrual con marcado incremento en el pico ovulatorio, siendo la concentración en la fase folicular la mitad de la encontrada en la fase lútea.²⁰

La testosterona es secretada en pequeñas porciones por el ovario y la glándula suprarrenal (15-25%), su mayor aporte es por conversión en los tejidos periféricos (tejido adiposo, hígado, piel, músculo, endometrio y cerebro).

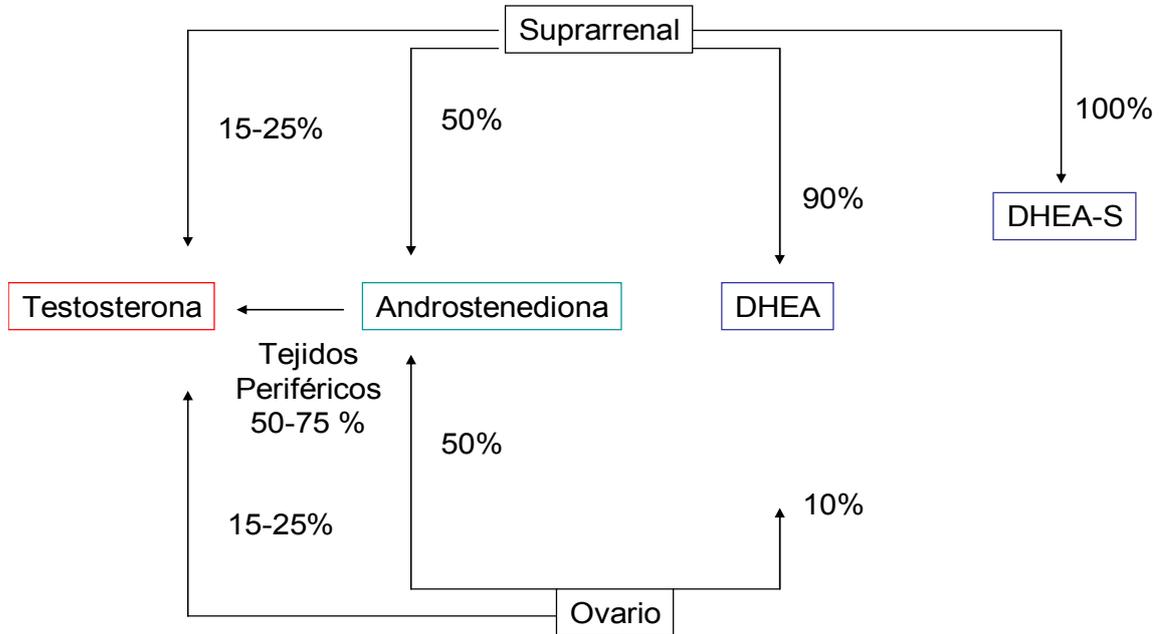


Figura 10. Origen y porcentajes de los precursores de la testosterona.

Transporte

La testosterona circula en sangre en 2 formas: Testosterona libre biológicamente activa, ya que es la que difunde por las células diana para unirse al receptor androgénico, y la unida a proteínas plasmáticas., fundamentalmente albúmina y una globulina específica denominada: globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) Fig.11 o globulina ligadora de andrógenos (GLAE), globulina ligadora de esteroides sexuales (SSBG) globulina ligadora de testosterona (TeBG) que se sintetiza en el hígado, con una unión de alta afinidad y transportando principalmente testosterona y estradiol. La determinación de SHBG es útil fundamentalmente en la caracterización del hiperandrogenismo en la mujer donde la concentración plasmática es bastante mayor que en los varones. 19, 48

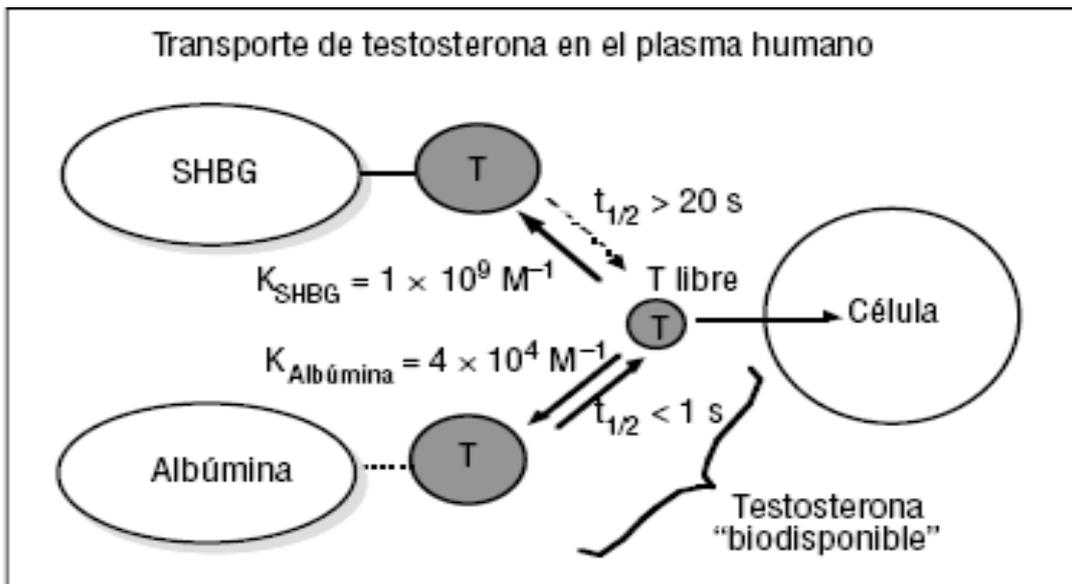


Figura 11. Proteínas plasmáticas trasportadoras de testosterona

La testosterona que se une a la albúmina lo hace de forma más inestable y con menor afinidad, la cual al disociarse queda en forma de testosterona libre en gran proporción; la testosterona unida a albúmina y la libre forman la testosterona biodisponible; la fracción biológicamente activa circula solo en 1% en forma libre., el 20 a 30% unido a la albúmina y cerca del 80% unido a la SHBG. Fig 12, 18,48

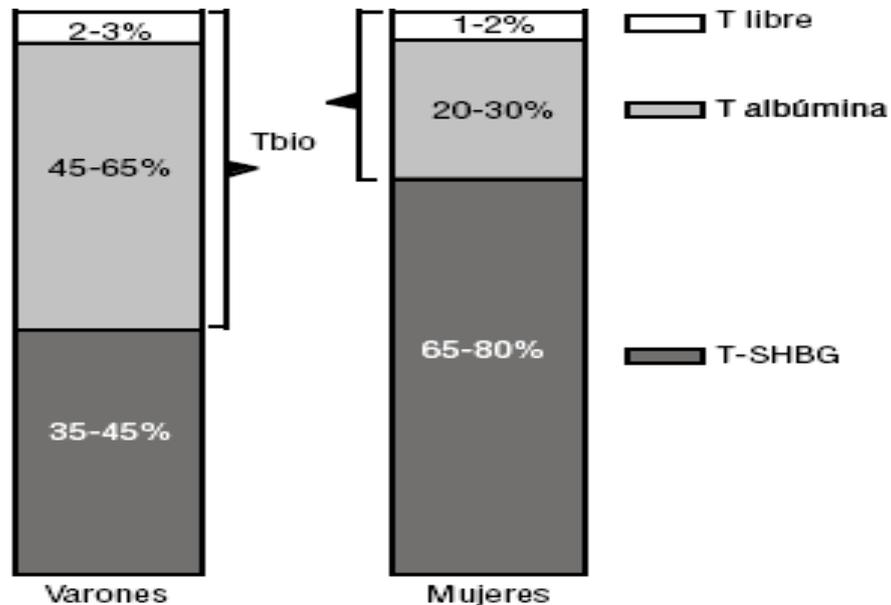


Figura 12. Comparación de la distribución porcentual de testosterona plasmática

La dehidrotestosterona (DHT) andrógeno mas potente, penetra el núcleo y a través del ARN mensajero inicia la síntesis proteíca, este proceso está regulado genéticamente a través de la codificación de receptores tanto intranucleares como de membrana en el cromosoma X.^{22,24}

VI- METABOLISMO DE ANDROGENOS EN LA MENOPAUSIA

La menopausia se define como el episodio terminal de la menstruación que se produce de manera natural, en la cual el diagnóstico es retrospectivo, al establecerse después de 6 meses de amenorrea (ausencia de menstruación).²⁵

Durante la transición menopáusica no se observan modificaciones en los niveles de la testosterona total plasmática, en cambio con la significativa caída de la SHBG desde la inmediata premenopausia a la postmenopausia la testosterona libre muestra una importante elevación estimada en el 80% y se admite que durante la postmenopausia la testosterona se origina 40% a partir de la conversión periférica de androstenediona, una mínima porción adrenal 10% y el 50 % restante en el hilio y/o estroma ovárico. La importante participación ovárica en la síntesis de andrógenos en la postmenopausia se basa en diferentes observaciones.²⁶

Utilizando técnicas de muestreo mejoradas con metodología sensible y específica por RIA se ha demostrado la producción de andrógenos y estrógenos por el ovario postmenopáusico y la contribución ovárica de andrógenos es suficiente para dar lugar a disminuciones significativas en las concentraciones postoperatorias de testosterona después de una ooforectomía bilateral.⁷ En mujeres postmenopáusicas se ha comprobado una muy importante disminución del nivel de testosterona luego de ovariectomía bilateral de aprox de 50 %.^{27,28} Existen datos "in vitro" que han evaluado la presencia de enzimas esteroideogénicas en el ovario posmenopáusico apoyando o negando la posibilidad de la producción continua de andrógenos.^{29,30}

Otros estudios explican que no es por el cambio de niveles de SHBG el aumento de testosterona libre, sino que representa un aumento en la producción ovárica de andrógenos por vía del estímulo de las células ováricas de la teca, por los elevados niveles de LH después de la menopausia.³⁵

En este grupo de pacientes existen otros factores que disminuyen las concentraciones de testosterona:

- *Ooforectomía bilateral.* La extirpación quirúrgica de los ovarios disminuye las concentraciones de testosterona incluso 50%.
- *Edad.* El envejecimiento está relacionado con concentraciones bajas de testosterona y sus precursores DHEA y androstenediona. Esto se debe probablemente al envejecimiento natural de los ovarios y las suprarrenales.
- *Insuficiencia hipotalámica/pituitaria/suprarrenal.* Las bajas concentraciones de testosterona están relacionadas con el hipopituitarismo por cualquier causa, incluido el síndrome de Sheehan, y con la enfermedad suprarrenal, incluida la enfermedad de Addison.
- *Glucocorticoides sistémicos o terapia oral con estrógenos.* Las concentraciones disminuidas de testosterona se vinculan con la supresión de las concentraciones de hormona adrenocorticotropa, con el uso de glucocorticoides y las concentraciones de hormona luteinizante con la terapia oral con estrógenos. Las mujeres que toman estrógenos orales tienen concentraciones significativamente menores de testosterona libre debido a altas cifras de SHBG.
- *Hipertiroidismo.* Tanto el hipotiroidismo como los medicamentos en gran cantidad para el tratamiento de alteraciones de la glándula tiroides incrementan las concentraciones de SHBG, lo que disminuye las cifras de testosterona libre.

- *Enfermedad crónica.* Las mujeres con anorexia nerviosa, depresión clínica, cáncer avanzado y traumatismos por quemaduras tienen bajas concentraciones de testosterona, aunque se desconoce el mecanismo precipitante.³⁶

VII.-NIVELES HORMONALES DE TESTOSTERONA LIBRE

Los cambios en los niveles de andrógenos en la mujer adulta no se han establecido claramente; se intenta conocer cuál es el nivel de andrógenos en suero en diferentes edades. Hasta la fecha los estudios que hablan de esto han sido limitados, con inclusión de un número pequeño de mujeres, escala de edades limitadas, y/o por un estado reproductivo, insensibilidad de la mayoría de los análisis de la testosterona total y libre y estudios en el extremo de la edad reproductiva. ^{31,32,33,34}

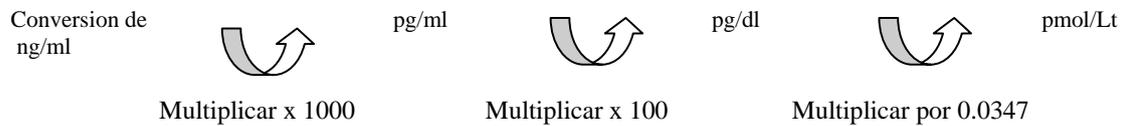
El reciente interés en la terapia de andrógenos para mujeres ha hecho necesario el buscar métodos para establecer los niveles específicos de andrógenos por grupos de edad. Un reciente estudio ha establecido los niveles de testosterona libre sérica (Tabla 1) basado en un grupo grande de mujeres adultas estudiadas a partir de sus años reproductivos tempranos y hasta la menopausia para describir los niveles de testosterona libre por década, por medio del cálculo de testosterona libre.³⁵

Tabla 1. Valores de andrógenos por década en el grupo de referencia.

Tomada de J Clin Endocrinol Metab, August 2007, 92(8):3040–3043

Edad de pacientes	18-24	25-34	35-44	45-54	54-64	65-75
Testosterona libre pmol/Lt						
Media	23.61	17.25	13.67	11.82	10.81	9.76
Mediana	20.52	15.27	12.36	9.87	8.31	8.75
Desviación estándar	10.44	9.7	7.43	7.68	8.01	6.92
Mínimo	5.77	3.02	1.55	1.81	2.03	1.36
Percentil 10	12.91	8.17	5.80	5.25	3.69	3.43
Percentil 90	38.64	31.7	23.52	21.28	20.88	17.26
Máximo	46.32	58.24	47.92	43.60	49.28	52.87

Conversión de ng/ml a pmol/litro



VIII.-METODOS DE DETERMINACION DE TESTOSTERONA LIBRE

La testosterona libre es la medición directa de la concentración de testosterona que no está unida a SHBG o a la albúmina en la circulación, y es la que se relaciona más con el estado androgénico. Algunos médicos usan la testosterona biodisponible como medida de la testosterona libre debido a que la porción unida a la albúmina es desplazada fácilmente y se convierte en testosterona libre.³⁶

Los métodos por los que se puede determinar la testosterona libre son: Diálisis de equilibrio, Cálculo matemático (Sodergard y Vermeulen) ^{37,38} Índice androgénico libre³⁶, Cromatografía e inmunoanálisis (RIA y EIA).³⁹.

El método de referencia para medir la testosterona libre es la diálisis de equilibrio, pero son métodos complejos, caros y que están influenciados por gran número de variables, de las cuáles la más importante es el ensayo de testosterona. ^{40,41}

De los métodos alternativos, los más fidedignos respecto a los de referencia han resultado ser los métodos matemáticos. Estas ecuaciones requieren la medición de la testosterona total, la globulina ligadora de andrógenos, y la albúmina y calcular valores de constante de afinidad y disociación. ^{42,37,38}

De estos métodos, el más recomendado para la medición de testosterona libre y utilizado por la "International Society for the Study of the Aging Male" (ISSAM) para el diagnóstico de hipogonadismo de comienzo tardío o andropenia es el de Vermeulen, que consiste en la aplicación de la ecuación siguiente.^{43,37}:

$$= \text{Concentración de FT} + \text{Alb fijo-T} + [\text{SHBG}] \text{ fijo-T}$$

$$= \text{Testosterona} \quad [S] + [S_{A}] + [SP]$$

Albúmina

$$\frac{[S_{A}]}{[S]} = \text{Constante } K = K_A \times C_{\text{onc. Alb}}^4 \times 3.6 \times 10^4 \frac{43 \text{g}}{\text{l}} = 22,4$$

$$[S] = 69000$$

$$K = \frac{69000}{[S]} = \frac{\text{(peso molecular alb.)}}{3.6 \times 10^4}$$

para un promedio de albúmina conc. de 4,3 g / dL

$$[S_{A}] = 22,43 [S]$$

$$[S] + [S_{A}] = (1 + 22,43) [S] = 23,43 [S] \quad |$$

SHBG

$$[P] = \text{libre de SHBG}$$

$$[SP] = \text{esteroides vinculado SHBG}$$

$$K = 10^9 \text{ M}$$

$$[S] + [P] = [S] = \frac{[SP]}{[P] [K]}$$

$$[P] + [SP] = [SHBG] \text{ o } [p] = [SHBG] - [SP] \quad |||$$

Esta ecuación está disponible en la página Web www.issam.ch en la que existe una calculadora con la cual introduciendo los valores de los testosterona total, albumina, y globulina ligadora de andrógenos, se calcula la testosterona libre en

ng/ml y en porcentaje equivalente de la total circulante y la testosterona biodisponible en ng/dl y porcentaje la cual se ha correlacionado con la testosterona activa o libre Fig 14 41

La testosterona libre y biodisponible calculadora

Estos parámetros calculados a reflejar con mayor exactitud el nivel de testosterona bioactivos que hace la medición exclusiva de la testosterona sérica total. Testosterona y la dihidrotestosterona (DHT) que circulan en el plasma independiente (libre de aproximadamente 2 a 3%), a las proteínas plasmáticas específicas (la hormona sexual obligatoria globulina SHBG) y débilmente a las proteínas no específicos, tales como la albúmina. La fracción unida a SHBG es biológicamente inactiva debido a la alta afinidad de SHBG por testosterona. Free medidas de la fracción de la testosterona libre, la testosterona biodisponible incluye libre más débil a la albúmina.

Albúmina	<input type="text" value="4.3"/>	<input type="text" value="g / dL"/>	<input type="button" value="Calculate"/>	La explicación y ejemplos
SHBG	<input type="text" value="75"/>	<input type="text" value="nmol / L"/>		
Testosterona	<input type="text" value="0.2"/>	<input type="text" value="ng / ml"/>		

De testosterona libre	<input type="text" value="0.00204 ng/mL = 1.02 %"/>
La testosterona biodisponible	<input type="text" value="0.0479 ng/mL = 23.9 %"/>

Responsabilidad: Los resultados de esta calculadora no se debe confiar exclusivamente en la fabricación (o abstenerse de hacer) cualquier decisión en cualquier caso / caso sin la consulta previa de los expertos o profesionales. No se asume responsabilidad alguna por su exactitud o idoneidad para un determinado propósito.

¡ADVERTENCIA! La DHT transdérmico de testosterona libre y biodisponible calculado son fiables en la mayoría de situaciones clínicas, pero no debe ser invocado en situaciones con gran potencial de interferencia por los esteroides unión a la SHBG, por ejemplo en las mujeres durante el embarazo, en los hombres durante el tratamiento de inducir altos niveles de DHT (por ejemplo, la testosterona oral) o mestervolon

Figura 14. Calculadora electrónica de la International Society for the Study of the Aging Male.

En base a lo anterior se decidió hacer un estudio a pacientes con hiperplasias sebáceas, en el grupo donde menos se observa (sexo femenino) en el periodo donde el factor hormonal no juega un papel importante (Posmenopausico) y con un método de referencia mas recomendable.

**PROTOCOLO
DE
INVESTIGACION**

I.-PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA

La hiperplasia sebácea (HS) es una enfermedad de la edad adulta, rara en menores de 30 años, predominantemente en hombres mayores de 40 años que se hace mas común conforme la edad avanza. En mujeres es menos frecuente y se ha observado que aumenta después de los 40 años; entre los factores, relacionados a su etiología se han sugerido cambios hormonales atribuido a un aumento en los andrógenos; por la aparición de hiperplasias sebáceas en recién nacidos con exposición a niveles aumentados de andrógenos, la mayor frecuencia en el sexo masculino en los cuales no existen cambios en los niveles de producción de sebo hasta después de los 80 años, a la menor frecuencia en mujeres en las cuales hay menos producción de andrógenos y disminución de producción de sebo en la menopausia.

Aunque se ha vinculado esta entidad a un nivel anormal de andrógenos, solo a un grupo de casos aislados se les ha estudiado los niveles de andrógenos, con métodos no especificados, con la limitante de no contar con un parámetro establecido de los niveles que se deben considerar anormales en estos pacientes. Recientemente se han publicado estudios acerca de los parámetros normales de andrógenos en pacientes posmenopáusicas, en éstos se ha sugerido una producción ovárica de andrógenos después de la menopausia. Esto puede explicar la aparición de éstas lesiones en este grupo de edad y, contando actualmente con métodos de mayor precisión para la determinación de testosterona libre, nos planteamos la siguiente pregunta:

¿Cuáles son los niveles de testosterona libre en pacientes postmenopáusicas con hiperplasia sebácea utilizando el método matemático?

II.- JUSTIFICACION

La hiperplasia sebácea es una enfermedad fácil de diagnosticar, atribuida a un incremento de andrógenos, pero sin estudios que lo confirmen; se presenta más en hombres y en algunas mujeres mayores de 40 años, no tiene repercusión en la salud, solo a nivel estético, pero su presencia puede contribuir a la toma de decisiones si se demuestra su relación con un nivel aumentado de andrógenos en estas pacientes, como lo son:

- La terapia de remplazo hormonal, (estas pacientes se podrán beneficiar al asociar un progestágeno no andrónico de 3era. generación).
- El tratamiento antihipertensivo en este grupo de pacientes se beneficiara usando un diurético antiandrónico (tipo espirolactona).
- Podrá ser un campo para probar tratamientos tópicos con antagonistas de andrógenos. (Estrógenos)
- Se podrá considerar un marcador cutáneo visible, confiable y de fácil diagnóstico de una cantidad normal o inclusive aumentada de andrógenos en la postmenopausia evitando así el uso de terapias de remplazo hormonal con andrógenos exógenos en pacientes son sospecha diagnostica del síndrome de baja testosterona. (Sx Low T).

III.-HIPOTESIS

Las pacientes postmenopáusicas que desarrollan hiperplasia sebácea, tienen valores mayores de testosterona libre en comparación con los parámetros establecidos para la edad.

IV.-OBJETIVO GENERAL

-Determinar los niveles plasmáticos de testosterona libre en mujeres postmenopáusicas con hiperplasias sebáceas.

V.- OBJETIVOS SECUNDARIOS

- -Comparar el nivel de testosterona libre sérico en pacientes postmenopáusicas con hiperplasia sebácea con los niveles normales establecidos por edad.
- -Correlacionar el nivel de testosterona libre con el número de hiperplasias sebáceas.
- -Correlacionar el nivel de testosterona libre con la topografía de las hiperplasias sebáceas
- -Correlacionar la topografía y número de hiperplasias sebáceas con presencia o no de hirsutismo facial.

VI.-MATERIAL Y METODOS

A)-Diseño del estudio

Prospectivo, Trasversal y Descriptivo

B)-Lugar y tiempo

Consulta externa del centro dermatológico pascua y determinación hormonal en el laboratorio del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán desde marzo a diciembre 2009

C)- Población de estudio

Pacientes femeninas mayores de 45 años que se encuentren en el periodo posterior al cese definitivo de las menstruaciones y sin presencia de menstruación por 6 meses o más (Postmenopausia); con diagnóstico clínico avalado por 2 dermatólogos de dos o más hiperplasias sebáceas, que acudan al Centro dermatológico pasqua de primera vez o subsecuentes por ésta o cualquier otro tipo de dermatosis.

Se tomaran como niveles normales de testosterona libre normales para la edad y por décadas, de 45 a 54 años y de 65 a 75 años determinados por el método matemático, referidos en la población de estudio de mujeres sin ooforectomia de la publicación: Niveles de andrógenos en mujeres adultas, cambios con la edad, menopausia y ooforectomia.

VII.- CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

- -Pacientes femeninas entre los 45 y 75 años de edad
- -Pacientes con 2 o mas lesiones de hiperplasia sebácea
- -Pacientes con menopausia fisiológica
- -Pacientes sin terapia de remplazo hormonal
- -Firma de consentimiento informado

Criterios de exclusión

- -Pacientes con lesiones presentes antes de los 40 años
- -Pacientes con ooforectomia bilateral
- -Pacientes en tratamiento con medicamentos inmunosupresores
- -Pacientes que no acepten entrar al estudio

VIII.-TAMAÑO DE LA MUESTRA

1-Se calculó con la fórmula para estimar una proporción:

$$N = \frac{Z_{\alpha/2}^2 p (q)}{d^2} = \frac{1.962^2 \cdot 0.01 \cdot 0.99}{0.03^2} = 42 \text{ pacientes}$$

Donde:

Z_{α/2}: 1.962 (Seguridad del 95%).

p: Prevalencia 1% (Clin exp 2001) = 0.01 Proporción esperada

q: 1 – p (1 - 0.01) = 0.99 Complemento

d: Precisión = 3%

Nota: La prevalencia incluye a ambos sexos y todas las edades

2-Fórmula en población finita

$$N_a = n/[1+(n/N)]$$

$$N_a = 42/[1+(42/12)]$$

$$N_a = 9 \text{ pacientes}$$

N_a= sujetos necesarios

n= cantidad pacientes infinita

N= cantidad de pacientes

IX.- VARIABLES DEL ESTUDIO

Variables de interés

Testosterona libre.

-Definición conceptual: Hormona esteroidea andrónica que no está unida a SHBG o a la albúmina en la circulación sanguínea y que es la que se relaciona más con el estado androgénico.

-Definición operacional: Nivel de testosterona libre

-Escala de medición: Cuantitativa

-Unidad de medida: pmol/Lt por conversión

Hirsutismo facial.

Definición conceptual: Crecimiento excesivo de pelo terminal en la mujer en áreas de la piel de la cara sensible a andrógenos.

Definición operacional: Presencia de pelo terminal en región supralabial y/o mentón.

Escala de medición: Nominal

Unidad de medida: Presente o ausente

Edad.

-Definición conceptual: Tiempo que ha vivido una persona desde el nacimiento.

-Definición operacional: Edad en años en el momento del estudio

-Escala de medición: Cuantitativa continúa

-Unidad de medida: Años

Antecedentes familiares

-Definición conceptual: Antecedentes en la familia de hiperplasia sebácea

-Definición operacional: Se cuestionará al paciente y se registrará en el anexo 2

-Escala de medición: Nominal

-Unidad de medida: Positivo o negativo

Edad de aparición

-Definición conceptual: Edad en que nota la presencia de hiperplasias sebáceas

-Definición operacional: Se cuestionará el paciente y se registrará en el anexo 2

-Escala de medición: Razón

-Unidad de medida: Años

Horas de exposición al sol

-Definición conceptual: Tiempo que transcurre desde que el paciente se pone en contacto con los rayos ultravioleta durante el día

-Definición operacional: Se cuestionará al paciente y se registrará en el anexo 2

-Escala de medición: Razón

-Unidad de medida: Horas

X.-RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES

Humanos

-Investigador principal: Un residente de dermatología

-Investigador titular: Un dermatólogo

-Investigadores asociados: Un maestro en ciencias

Un dermatólogo

Personal de laboratorio

Materiales

-1 Cámara fotográfica

-Torundas con benzal, Vacutainer, Tubos de ensayo

-Equipo de laboratorio para determinación de hormonas (Testosterona total) globulina fijadora de hormonas sexuales y albúmina.

-Una computadora, con Internet e impresora.

-Sitio de Internet (www.issam.ch) para el cálculo de la testosterona libre con el método matemático de Vermeulen

-Computadora con programa SPSS para análisis estadístico

Físicos

-Área de consulta del Centro dermatológico Pascua

-Laboratorio para el procesamiento de muestras

XI.- CONSIDERACIONES ETICAS

Se considera el estudio de riesgo mínimo porque solo se efectuará venopunción para toma de sangre sin ninguna otra intervención. En algunos casos la puede producir dolor transitorio que remite en algunos minutos, equimosis que tarda de 3 a 7 días en reabsorberse o hematomas, que se pueden manejar con fomentos, reposo de la extremidad y explicación al paciente, infección que se maneja con antibióticos y fomentos y sangrado que se maneja con compresión en la zona de punción.

Se informará a las pacientes sobre el procedimiento y confidencialidad del estudio en forma verbal y escrita a través de una carta de consentimiento informado.

XII.- PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO

Se utilizaron frecuencias simples y medidas de tendencia central para el cálculo de las variables clínicas y de laboratorio. Validamos los resultados mediante la prueba de Mann-Whitney para dos muestras independientes con valores de referencia. Para correlacionar las hiperplasias sebáceas con los niveles de testosterona libre utilizamos la prueba Spearman y para correlacionar entre niveles de testosterona libre, hiperplasias sebáceas por zona facial e hirsutismo se utilizó la chi cuadrada, con un nivel de significancia menor o igual a 0.05 de probabilidad.

XIII-DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

Se determino la frecuencia de de hiperplasias sebáceas en el Centro Dermatológico pascua del 2004 al 2008 de pacientes femeninas, con edades en rangos de 45 a 55 y de 65 a 75 y se ajusto para una población finita encontrando un total de 12 pacientes.

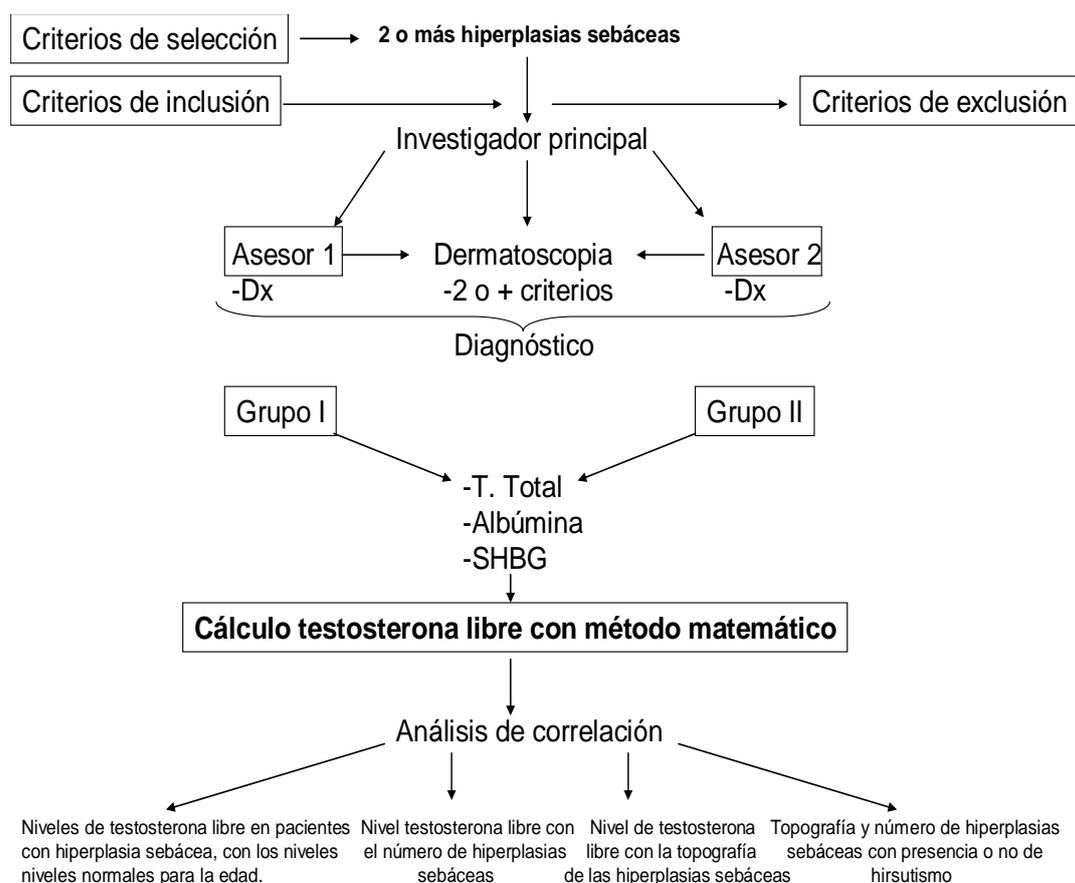
Años	PV	Frecuencia	Incidencia x 100
2004	44373	9	0.020
2005	42043	8	0.019
2006	43069	11	0.025
2007	42585	19	0.044
2008	40881	17	0.041
Promedio	212951	12.8	

A las pacientes que cumplieron con los criterios de selección y que aceptaron participar en el estudio, previo consentimiento, informado y firmado (Anexo 1), se les aplicó un cuestionario (Anexo 2) relacionado con su patología de estudio y los factores predisponentes. Se describió en cada paciente el número y topografía de las hiperplasias sebáceas, con corroboración diagnóstica clínica por dos dermatólogos y foto iconográfica para evidencia del diagnóstico, que en caso de duda se complementó con dermatoscopia.

Se tomó muestra sanguínea previo ayuno de 12 horas para determinación de testosterona total, Globulina transportadora de andrógenos y albúmina sérica en el laboratorio de análisis clínicos del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Subirán, y una vez con los resultados se realizó el cálculo del nivel de testosterona libre por medio del método matemático. Se dividió a la población de estudio en dos grupos de acuerdo a la edad y en cada grupo:

Se correlacionó el nivel de testosterona sérica libre en pacientes con hiperplasia sebácea con: 1- Los niveles de testosterona libre normales establecidos para la edad, 2- El número de hiperplasias sebáceas, 3- La topografía de las hiperplasias sebáceas y 4- La presencia o no de hirsutismo facial.

Flujograma de estudio de pacientes

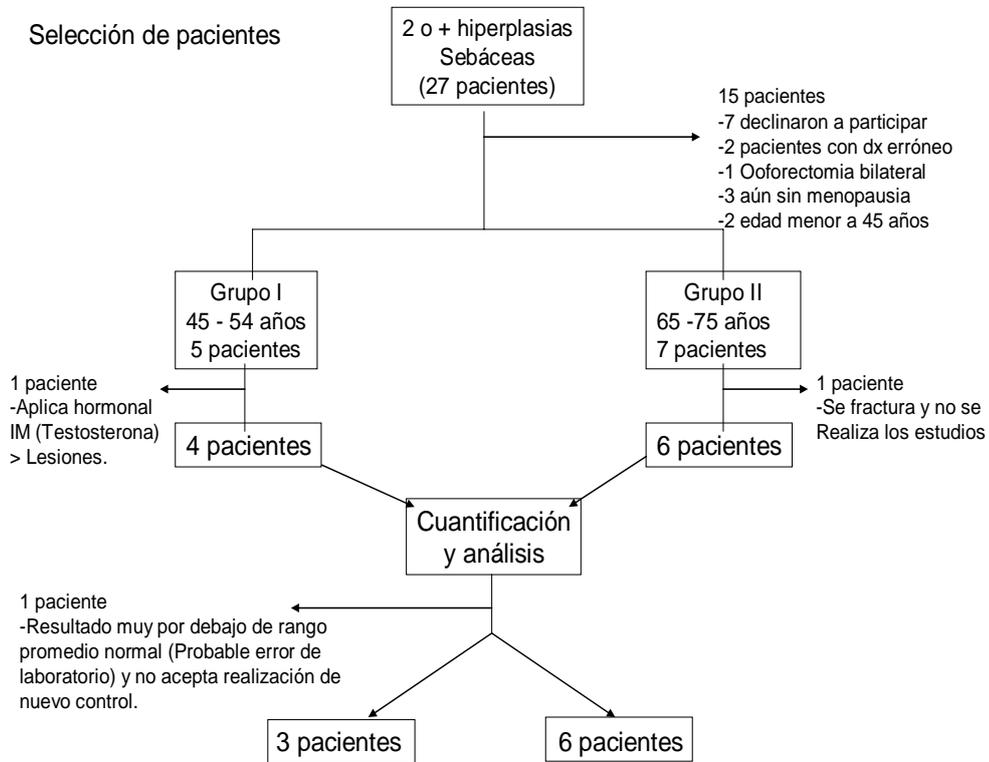


XIV-RESULTADOS

Nos fueron enviados un total de 27 pacientes que cumplieron el principal requisito clínico de selección: presentar 2 o más hiperplasias sebáceas; de éstas 15 no participaron en el estudio por las siguientes razones: 7 declinaron a participar (foráneos, economía, distancia del laboratorio, no hubo interés), 6 no cumplieron los criterios de inclusión (menopausia no establecida, ooforectomía bilateral, edad menor a 45 años) y 2 no presentaban características clínicas ni dermatoscópicas de hiperplasias sebáceas.

Doce pacientes cumplieron los criterios de inclusión. Se les dividió en 2 grupos de acuerdo a la edad: Grupo I: 45-54 años (5 pacientes) y Grupo II: 65-75 (7 pacientes). Se les solicitaron los estudios hormonales para cálculo y análisis, sin embargo una paciente del grupo I regresa a consulta con un aumento súbito de lesiones, y al interrogatorio refiere aplicación de hormonal IM (Testosterona) por lo cual sale del estudio; otra paciente del grupo II sufre fractura de cadera con imposibilidad para deambular y no se realiza los estudios. De los 10 pacientes restantes una paciente del grupo I tuvo que ser eliminada del estudio por presentar resultados discordantes con los niveles normales mínimos establecidos por probable error de laboratorio y no acepta la realización de un nuevo examen para corroborarlo por ser de otro estado del país.

Flujograma de selección de pacientes



1- Todas las pacientes presentaron hiperplasias sebáceas en dos o más zonas de la cara con diferente distribución en topografía y número, en algunas coexiste con hirsutismo facial. Lo anterior se resume en la tabla 1.

Tabla 1.- Características clínicas y de laboratorio

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7	Caso 8	Caso 9
Edad	73	73	66	66	67	65	45	46	48
Número. total de H. Sebáceas	17	12	23	12	28	16	30	9	23
Topografía frontal	13	11	7	11	8	6	15	6	4
Topografía mejillas	2	1	7	1	15	10	11	3	15
Topografía nariz	0	0	4	0	2	0	2	0	4
Topografía mentón	2	0	5	0	3	0	2	0	0
Hirsutismo	SI	SI	NO	SI	NO	NO	SI	NO	NO
Nivel de testosterona libre Pmol/L	20.88	17.66	12.52	17.35	13.63	13.04	18.21	13.74	11.76

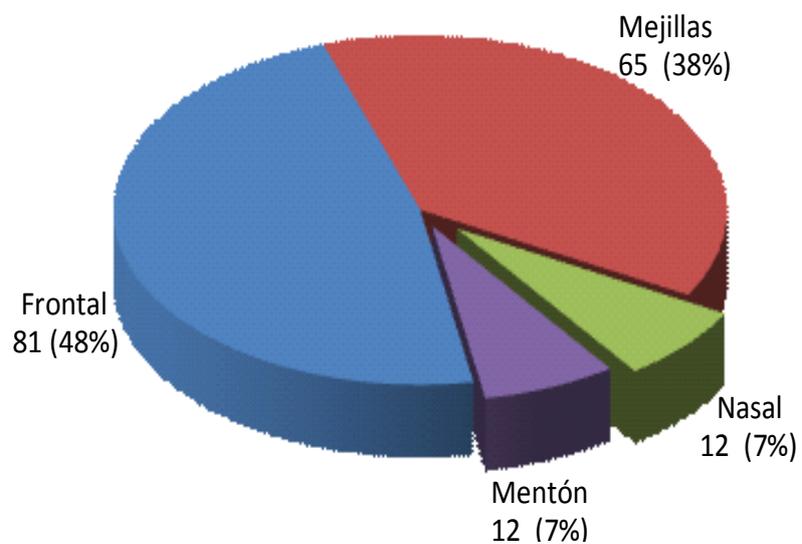
2.-Se observó predominio de hiperplasias sebáceas en la región frontal y en segundo lugar en mejillas y no hubo diferencias entre la región nasal y el mentón.

Tabla 2, grafica 1.

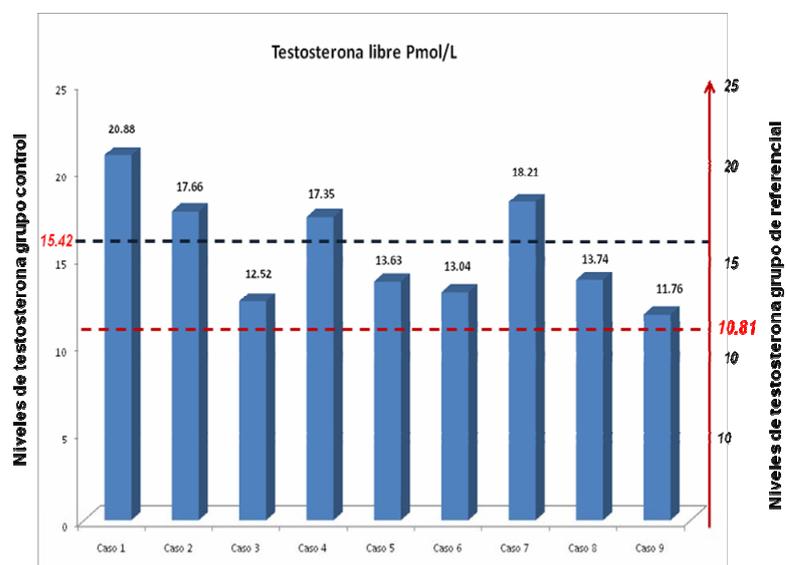
Tabla 2.- Topografía y número de hiperplasias

Topografía	Frontal	Mejillas	Nasal	Mentón	Total
No. hiperplasias	81	65	12	12	170
%	48%	38%	7%	7%	100%

Grafica 1.-Topografía y número de hiperplasias por zonas de la cara

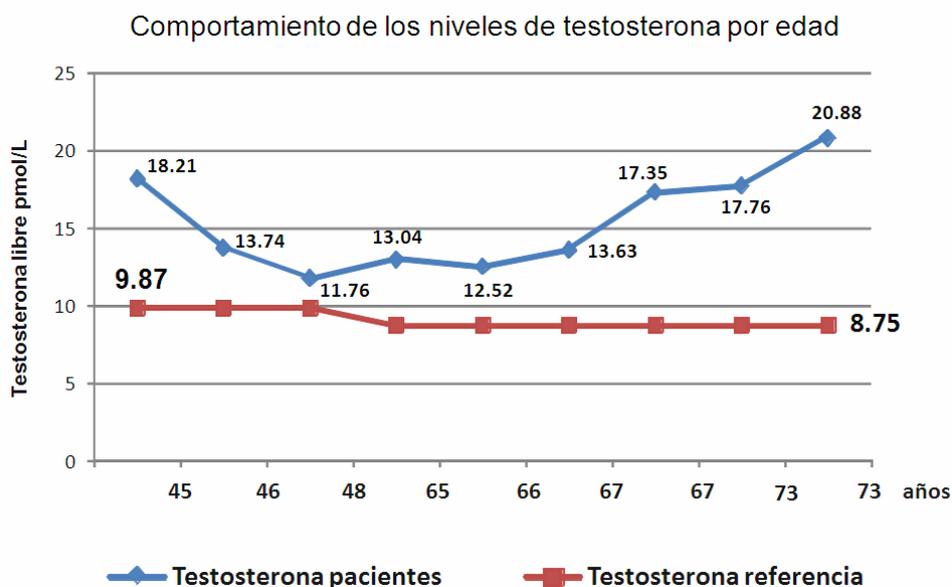


3.-Los valores de los niveles de testosterona libre calculados por el método matemático en las nueve pacientes se encontraron en promedio en 4.64 pmol/L arriba del valor promedio normal de referencia. Grafica 2



Grafica 2.- Niveles de testosterona libre promedio de grupo control y de referencia

4.-El comportamiento de los niveles de testosterona por edad demostró que la curva de la población en estudio presenta una pendiente hacia arriba inversa a la población control. Grafica 3



Grafica 3.- Curva de comparación del comportamiento hormonal en ambos grupos

4.- Comparación de los niveles de testosterona libre en relación con la edad en pacientes con hiperplasias sebáceas con los niveles normales de referencia.

Para conocer si las diferencias observadas en ambos grupos de estudio son significativas realizamos la Prueba de U de Mann – Whitney con el valor de referencia de la mediana, encontrando para el grupo I una P= 0.037 y en grupo II determinamos una P=0.006 siendo estadísticamente significativas. Tabla 3.

Tabla 3

Niveles de testosterona	Grupos de edad	
	45 a 54 N=3	65 a 76 n=6
Mínima	11.76	12.52
Máxima	18.21	20.88
Mediana	13.74	15.49
Mediana de referencia	9.87	8.75
Significancia al valor de referencia	*P=0.037	*P=0.006

*Prueba de U de Mann – Whitney para muestras independientes

5.-Comparación de los valores de testosterona biodisponible en porcentaje obtenidos con los niveles normales para mujeres.

Se observó que utilizando el método de testosterona biodisponible (método alternativo para valorar el estado androgénicos), con un valor de referencia máxima normal para mujeres establecido en 30% \pm 2; dos casos se encontraban abajo del límite alto normal, una del grupo I y una del grupo II. Utilizando la prueba de U de Mann – Whitney para determinar si las diferencias observadas son estadísticamente significativas se obtuvo para el grupo I un valor de 3 que corresponde en grupo 1 a una P=0.5 y en el grupo II un valor de 7 con P= 0.04. Tabla 4.

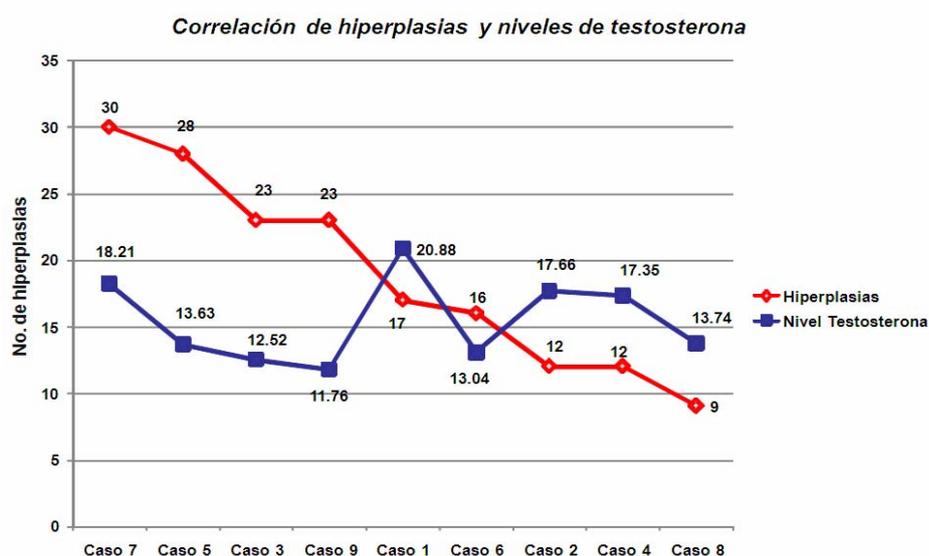
Tabla 4

Testosterona biodisponible	Grupos de edad	
	45 a 54 n=3	65 a 76 n=6
Mínima	22.80%	22.00%
Máxima	43.30%	53.40%
Mediana	39.70%	38.75%
Mediana de referencia	30	30
Significancia al valor de referencia	*P=0.5	*P=0.04

*Prueba de U de Mann – Whitney para muestras independientes

Correlación entre el número de hiperplasias y el nivel de testosterona

No se observó una correlación entre el número de hiperplasias y el nivel de testosterona libre. En algunos pacientes que tienen un aumento significativo en el número de hiperplasias el nivel de testosterona no resulto alto; por lo que no pudo realizarse una correlación; esto se puede observar en la gráfica con curvas con diferente tendencia, y al aplicar la prueba de correlación de Spearman no se obtuvo resultados estadísticamente significativos. Grafica 4



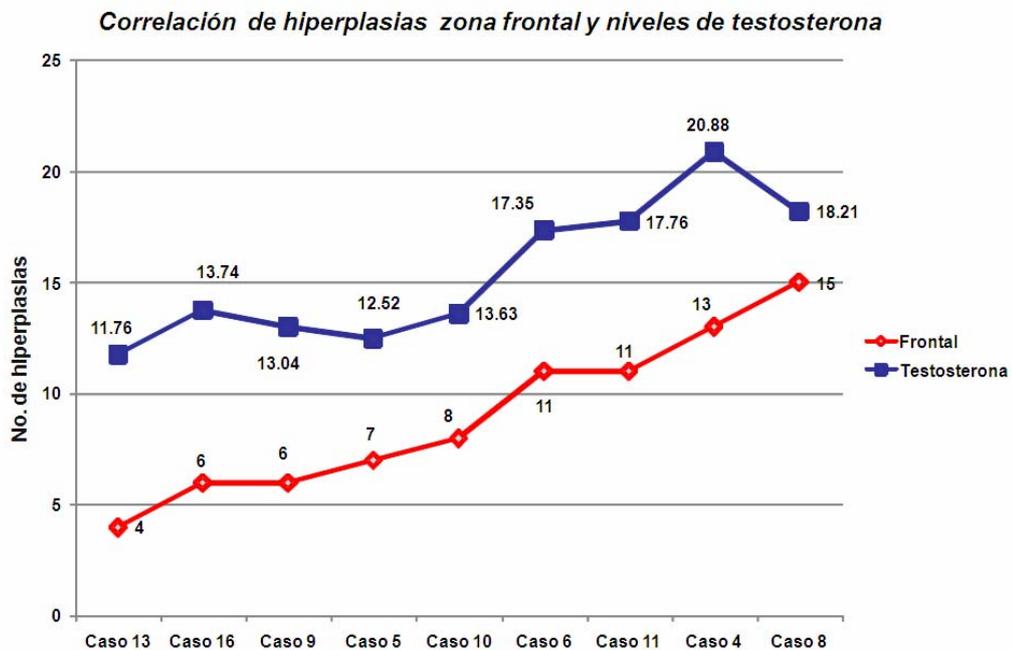
Coefficiente de correlación de Spearman de -0.118 ($p=0.76$)

Grafica 4-Curvas de relación hiperplasias sebáceas totales con testosterona libre

Correlación entre niveles de testosterona y las zonas con mayor cantidad de hiperplasias

-Correlación del nivel de testosterona libre con la zona frontal

En la mayoría de los casos se pudo observar a nivel de esta zona que ha mayor número de hiperplasias el nivel de testosterona libre tiende a ser más alto. Al aplicar la prueba de correlación de Spearman se pudo determinar que sí tiene significancia estadística. Grafica 5

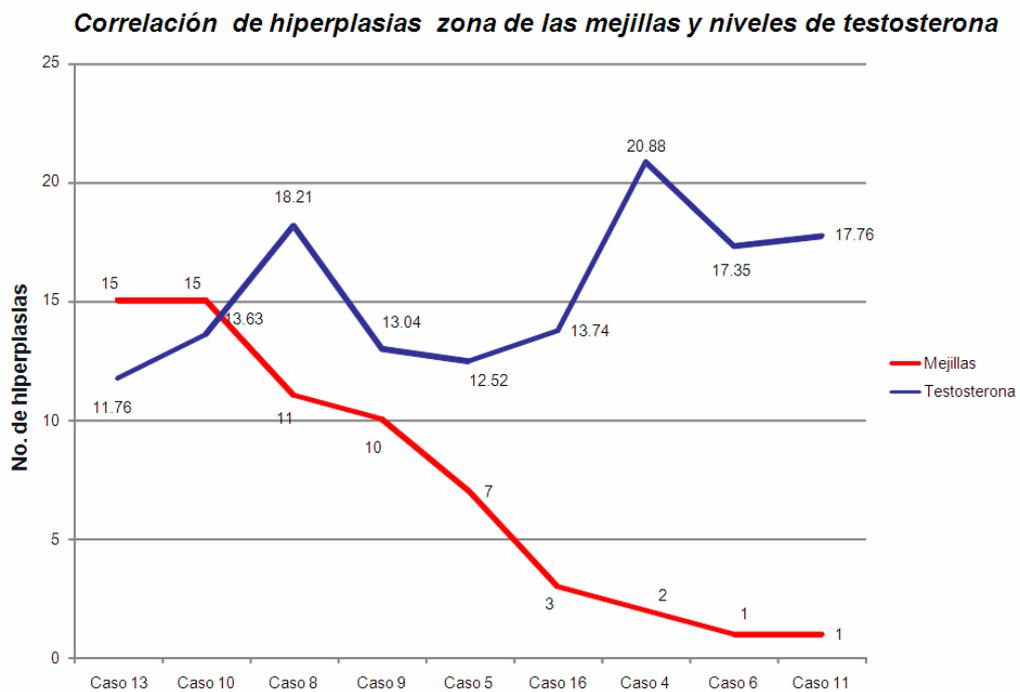


Prueba de coeficiente de correlación de Spearman de 0.88 ($p=0.002$)

Grafica 5. Curvas de relación topografía frontal con nivel de testosterona libre con la misma tendencia

-Correlación entre el nivel de testosterona libre con la zona de las mejillas.

No se pudo observar alguna correlación, ya que hubo casos con muy pocas hiperplasias y niveles de andrógenos elevados y otros en los cuales con un número mayor de hiperplasias la cifras oscilaron desde niveles tan bajos como 11.76 a niveles altos de hasta 18.21 pmol/l. Sin significancia estadística. Grafica 6

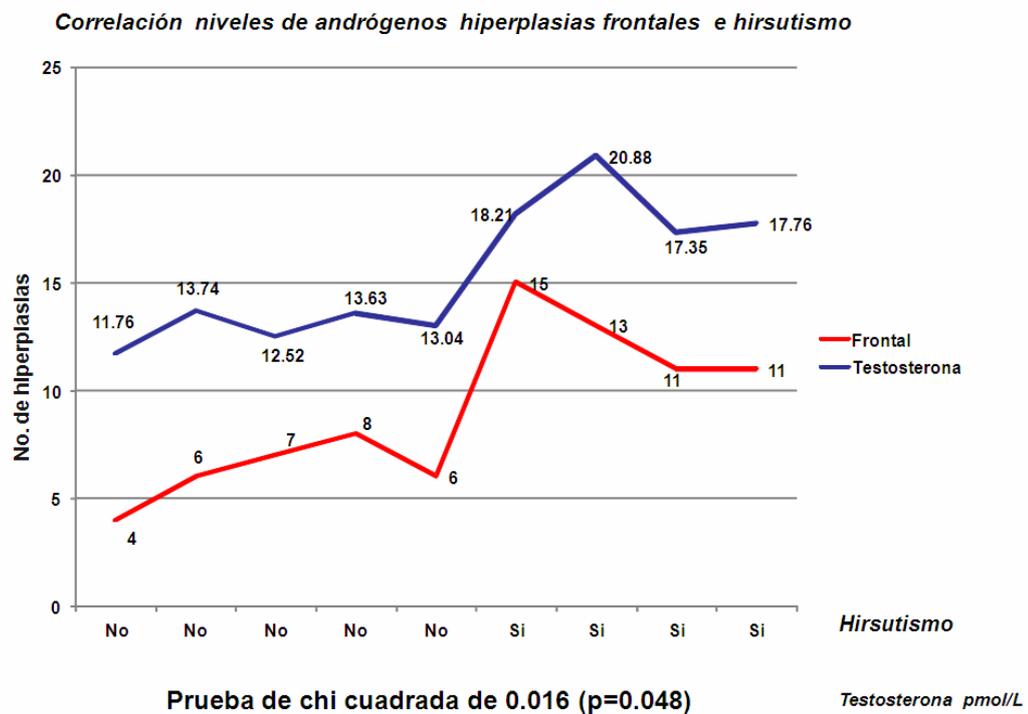


Coeficiente de correlación de Spearman de -0.538 ($p=0.135$)

Grafica 6. Curvas de no correlación entre hiperplasias en mejillas y nivel de testosterona libre .

Correlación entre niveles de andrógenos con hiperplasias a nivel frontal e hirsutismo

-Se pudo observar sobre todo en aquellas pacientes que presentaban hirsutismo facial que a mayor número de hiperplasias a nivel frontal el nivel de testosterona era más alto con significancia estadística. Grafica 6

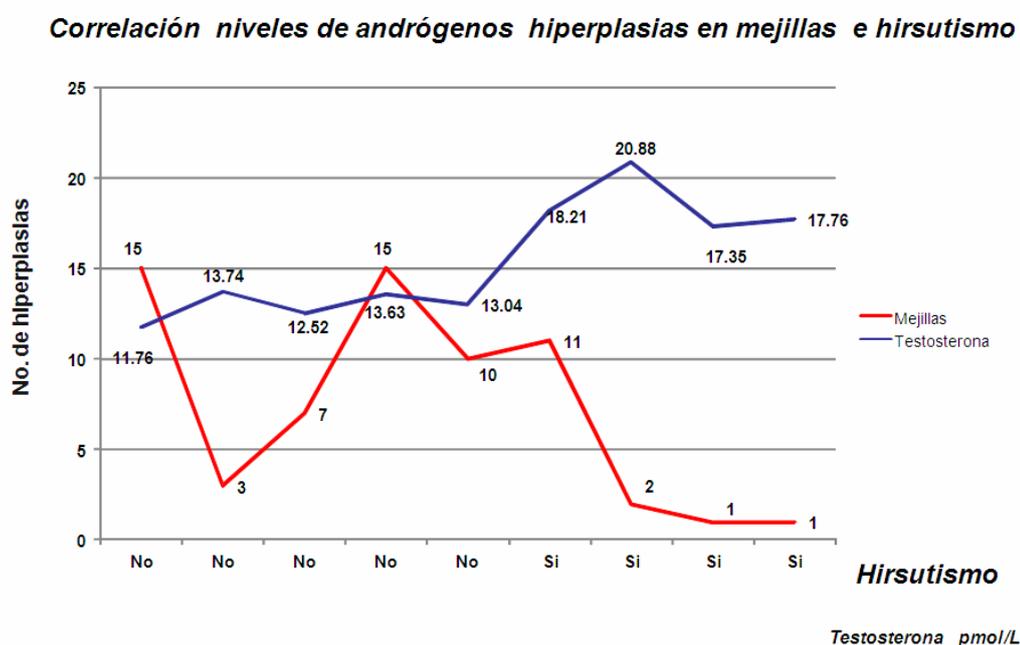


Prueba de chi cuadrada de 0.016 (p=0.048)

Grafica 6. Curvas con la misma tendencia en pacientes con nivel de testosterona serica más alto e hiperplasias frontales en pacientes que presentaban hirsutismo.

Correlación entre niveles de andrógenos con hiperplasias en mejillas e hirsutismo

-Se observó una tendencia variable en cuanto el número de hiperplasias a nivel de mejillas en pacientes con hirsutismo sin un patrón de correlación y sin ser estadísticamente significativo, Grafica 7.



Prueba de Chi cuadrada de 0.1 ($p=0.7$)

Grafica 7. Curvas discordantes de la relación nivel de testosterona libre hiperplasias sebáceas en mejillas e hirsutismo.

Discusión

En esta investigación corroboramos el predominio de las hiperplasias sebáceas a nivel frontal y en mejillas según lo establecido en la literatura. ^{8,9,11}

Aunque es un número pequeño de casos, nos confirma el papel primordial que tiene los andrógenos sobre la actividad de la glándula sebácea, ya que se encontró con el método matemático que todas las pacientes cursaban con un nivel de testosterona libre mayor a los parámetros normales establecidos para el género, edad y etapa reproductiva ³⁵, a diferencia de algunos estudios aislados que reportan niveles normales o altos pero con métodos de determinación hormonal no bien especificados. ^{46,47}.

En nuestro estudio la testosterona biodisponible no pudo ser tomada como un parámetro equivalente a la testosterona activa o libre como se sugiere en la literatura⁴¹. El motivo fué que las pacientes que cursaron con nivel bajo de biodisponible, tenían una globulina ligadora de andrógenos más elevada, y albúmina más baja.

Aunque no hubo correlación entre el número total de hiperplasias sebáceas y el nivel de testosterona libre, al hacer el análisis por topografía sí se observó correlación con el nivel de testosterona, con un nivel más elevado de testosterona libre cuando las HS se presentaban a nivel frontal, con un número promedio significativo cuando eran más de 12 HS, y sin significancia cuando eran menos de 6 HS que se pudo correlacionar con la presencia de hirsutismo supralabial que presentaba el grupo de pacientes con predominio frontal de HS, entidad que está demostrado que se puede presentar cuando existen niveles elevados de andrógenos.

En este estudio llama la atención que se observó lo contrario a lo descrito en la literatura en relación a los niveles de testosterona libre en postmenopáusicas de mayor edad ^{35,36}, ya que dichas pacientes en nuestro estudio presentaban niveles mayores de testosterona libre comparadas con pacientes mas jóvenes, sin embargo, este grupo fue el que presentó mayor número de hiperplasias en región frontal e hirsutismo.

Es probable que el denominado hirsutismo idiopático en donde los estudios de laboratorio de rutina no reportan valores anormales de andrógenos, sería menos frecuente determinado los andrógenos con este método.

Conclusiones

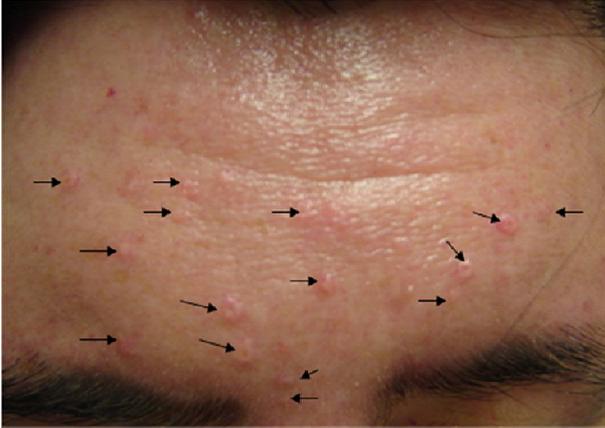
Los andrógenos juegan un papel importante en desarrollo de hiperplasias sebáceas en cuanto a topografía y número de las mismas. En este estudio se encontró que con una topografía de predominio frontal, y un promedio de 12 hiperplasias sebáceas se asocian con hirsutismo facial y con un nivel de testosterona libre calculado de 15 pmol/l, (que es 5 pmol arriba del límite superior normal).

Es necesario establecer en población mexicana sin patología asociada un nivel de referencia de testosterona libre calculado, por ser ésta la más indicada para valorar el estado andrógeno real y por la probabilidad de que la población mexicana presente un nivel mayor al establecido en estudios previos.

Serán necesarios más estudios para aclarar los factores que tienen efectos sobre las glándulas sebáceas y el desarrollo de hiperplasias sebáceas.

Iconografía

Caso 8 Grupo 1



Paciente femenina de 45 años

Número Hiperplasias: 30

Frontales 15

Mejillas 11

Nariz 2

Mentón 2

Nivel de testosterona libre: 18.21

Con hirsutismo



Caso 13 Grupo I



Paciente femenina de 48 años

Número Hiperplasias: 23

Frontales 4

Mejillas 15

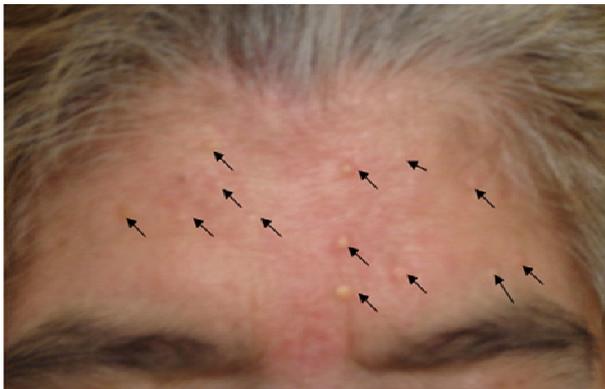
Nariz 4

Mentón 0

Nivel de testosterona libre: 11.76

Sin hirsutismo

Caso 4 Grupo II



Paciente femenina de 73 años

Número Hiperplasias: 17

Frontales 13

Mejillas 2

Nariz 0

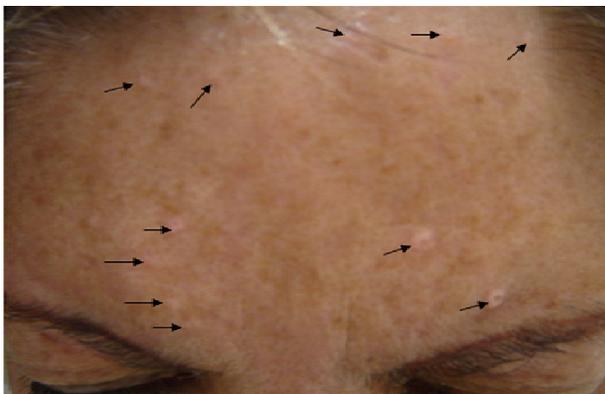
Mentón 2

Nivel de testosterona libre: 20.88

Con hirsutismo



Caso 6 Grupo II



Paciente femenina de 67 años

Número Hiperplasias: 12

Frontales 11

Mejillas 1

Nariz 0

Mentón 0

Nivel de testosterona libre: 17.35

Con hirsutismo



Anexo 2

Hoja de recolección de datos

México D.F. _____ de _____ del 2009

No de registro: _____

No de Expediente: _____

Nombre: _____ Edad: _____ Tel _____

Edad de aparición: _____

Antes de los 40 años _____ Después de los 40 años _____

Antecedente de familiar con lesiones similares _____

¿Cuántas horas, al día, se expone al sol: ? _____ En que horario: _____

¿Edad de última regla: ? _____

Tiempo sin menstruar: _____

¿Tomó alguno de estos medicamentos antes o durante la aparición de las lesiones:?

Terapia de remplazo hormonal _____ Prednisona _____

Ciclofosfamida _____ Hormona tiroidea _____ Ciclosporina _____

¿Toma actualmente alguno de estos medicamentos: ? _____

¿Le han extirpado 1 o los 2 ovarios? _____

Contestado por el examinador:

Número de hiperplasias sebáceas: _____

Topografía predominante: Frontal _____ Nasal _____ Mejillas _____ Mentón _____

Nivel de testosterona libre: _____

Hirsutismo facial SI _____ NO _____

Anexo 1

Carta de consentimiento informado

México, D.F. _____ de _____ de 2009

Por medio de la presente acepto participar en el Protocolo de estudio “NIVELES PLASMÁTICOS DE TESTOSTERONA LIBRE EN PACIENTES POSTMENOPÁUSICAS CON HIPERPLASIA SEBÁCEA”, que se llevará a cabo en el Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua” de los Servicios de Salud Pública del Distrito Federal. Me doy por enterado que este estudio se realiza para beneficio de los pacientes con Hiperplasia Sebácea y que requerirá la toma de muestra sanguínea venosa (lo cual sólo causará ligera molestia durante la punción), para la determinación de niveles de esta hormona, los cuales podré conocer una vez que se concluya el estudio.

Nombre y firma del paciente

Nombre y firma del investigador

Nombre y firma del asesor 1

Nombre y firma del asesor 2

Bibliografía

- 1-Franchimont C, Piérard E, Fisiología de la secreción sebácea. Enciclopedia Medico Quirúrgica 2005 E-98-020-A-10.
- 2-Saúl A. Lecciones de dermatología. 14 edición Capitulo 1. La piel.2001 Pág 29
- 3-Jean L Bolonia, Joseph L Jorizzo et al. Dermatología, Tomo I, Cap 3 Embriología 2003 Pag 44
- 4-A. Bernard Ackerman et al. Atlas clínico de las 101 enfermedades más comunes de la piel. Capitulo 45 Hiperplasia sebácea 2002 pag 294-296
- 5- C. C. Zouboulis and A. Boschnakow. Chronological ageing and photoageing of the human sebaceous gland. *Clinical and Experimental Dermatology*, 2001, 26, 600-607.
- 6- Pochi PE, Strauss JS, Downing DT. Age-related changes in sebaceous gland activity. *J Invest Dermatol* 1979; 73: 108-111.
- 7- Robin H. Fogle, Frank Z. Stanczyk, Ovarian Androgen Production in Postmenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab*, August 2007, 92(8):3040–3043.
- 8- Oztas P, Polat M, Oztas. Bonbon toffee sign: a new dermatoscopic feature for sebaceous hyperplasia. *European Academy of Dermatology and Venereology*. 2008,22, 1200–1202.
- 9-Serrano-Falcóna C, Serrano-Ortega S, Pápulas faciales en un trasplantado renal. *Actas Dermosifiliogr*. 2004;95:644-6.
- 10-Kumar P, Barton S.P and Marks R. Tissue measurements in senile sebaceous gland hyperplasia. *British Journal of Dermatology* (1988) 118, 397-402
- 11-Habif Thomas P. Hiperplasia sebacea. *Enfermedades de la piel. Diagnóstico y Tratamiento*. 2da Edición Elsevier mosby.Cap 16 2006 pag 420-421.
- 12-Premature sebaceous hyperplasia in a neonato. *Pediatric Dermatology* 2007 Vol. 24 No. 4 July/August 443-445.
- 13-Boonchai W, Leenutaphong V. Familial presenile sebaceous gland hyperplasia. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1997 Volume 36, Number 1 January 120-122.

- 14- Moon Jung Choi, Jin Wou Kim and Bo Kyung Koh. Solitary Premature Sebaceous Hyperplasia Associated with Acneiform Eruption. *Acta Derm Venereol* 2004; 84 483-484.
- 15-Kumar P.,Marks R. Sebaceous gland hyperplasia and senile comedones: a prevalence study in elderly hospitalized patients. *British Journal of Dermatology* (1987) 117, 231-236
- 16- Bader R, Scarborough D. Surgical Pearl: Intralesional electrodesiccation of sebaceous hyperplasia. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:127-8.
- 17- Bryden AM, Dawe RS, Fleming C. Dermatoscopic features of benign sebaceous proliferation. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29:676–677.
- 18- De la parra I, Cortelezzi M.E, Lombardi E. Diagnóstico y Terapéutica en endocrinología Ginecología y Reproductiva. Primera Edicion, Ediciones Journal. Unidad II Capitulo 8: Diagnóstico de estados hiperandrogénicos. 2006 Pag- 118-130. Editado en Argentina.
- 19-Ibañez Toda L. Potau Vilalta N. Ovario: estrógenos, gestágenos, andrógenos, globulina fijadora de hormonas sexuales, inhibinas y cariotipo. *Endocrinol Nutr.*2007;54 (3):174-181.
- 20- Grespan Francis S. Endocrinología básica y clínica. Ed Manual Moderno 4ta edición 2000 pag 900-903.
- 21-Bayer-Garner, Ilene B. M.D.; Givens, Vicky; Smoller, Bruce M.D. Immunohistochemical Staining for Androgen Receptors: A Sensitive Marker of Sebaceous Differentiation. *American Journal of Dermatopathology*. 1999 21(5):426.
- 22-Montoya de Barela L.E. La importancia de los andrógenos en el acné. *Med UNAB* 2002 Vol 5 Num 14 Ago.
- 23-Velasco Pastor M. Uso de los andrógenos en dermatología. *Piel* 2004; 19(4):223-228
- 24-Chen W, Thiboutot D, Zouboulis C. Cutaneous androgen metabolism: basic research and clinical perspectives. *J Invest Dermatol.*2002 119: 992-1007.
- 25-Lawrence M, Stephen J, Maxime A Diagnóstico clínico y tratamiento. Editorial manual moderno 36ava 2001 Edición Capitulo 17 pag 1141.

- 26-De la parra I, Cortelezzi M.E, Lombardi E. Diagnóstico y Terapéutica en endocrinología Ginecología y Reproductiva. Primera Edición, Ediciones Journal. Unidad V climaterio Capitulo I Modificaciones endocrinas en el climaterio.2006 Pag 647 - 652.
- 27-Judd HL, Lucas WE Am J Obstet Gynecol: 1974; 118; 793-798
- 28-Laughlin GA, Barrett-Connor E, Kritz-Silverstein D, von Muhlen D. Hysterectomy, oophorectomy, and endogenous sex hormone levels in older women: the Rancho Bernardo Study. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:645-51.
- 29- Havelock JC, Rainey WE, Bradshaw KD, Carr BR The post-menopausal ovary displays a unique pattern of steroidogenic enzyme expression. Hum Reprod 2006 21: 309–317.
- 30-Jabara S, Christenson LK, Wang CY, McAllister JM, Javitt NB, Dunaif A, Strauss JF Stromal cells of the human postmenopausal ovary display a distinctive biochemical and molecular phenotype. J Clin Endocrinol Metab 2003 88: 484–492
31. Zumoff B, Strain GW, Miller LK, Rosner W Twenty-four hour mean plasma testosterone concentration declines with age in normal premenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 1995 80:1429–1430
32. Labrie F, Belanger A, Cusan L, Gomez JL, Candas B Marked decline in serum concentrations of adrenal C19 sex steroid precursors and conjugated androgen metabolites during aging. J Clin Endocrinol Metab 1997 82:2396–2402
33. Randolph Jr JF, Sowers M, Gold EB, Mohr BA, Luborsky J, Santoro N, McConnell DS, Finkelstein JS, Korenman SG, Matthews KA, Sternfeld B, Lasley BL Reproductive hormones in the early menopausal transition: relationship to ethnicity, body size, and menopausal status. J Clin Endocrinol Metab 2003 88:1516–1522
34. Pfeilschifter J, Scheidt-Nave C, Leidig-Bruckner G, Woitge HW, Blum WF, Wuster C, Haack D, Ziegler R. Relationship between circulating insulinlike growth factor components and sex hormones in a population-based sample of 50- to 80-year-old men and women. J Clin Endocrinol Metab 1996 81:2534–2540

- 35-S. L. Davison, R. Bell, S. Donath, Androgen Levels in Adult Females: Changes with Age, Menopause, and Oophorectomy *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005 90(7):3847–3853.
- 36-Manuscrito elaborado por el Consejo Editorial de la NAMS. El papel de la terapia con testosterona en mujeres posmenopáusicas: declaración de posición de la North American Menopause Society *Revista del climaterio* 2007 Volumen 10, Núm. 60, septiembre-octubre.
- 37-Sodergard R, Backstrom T, Shanbhag V, Carstensen H. Calculation of free and bound fractions of testosterone and estradiol-17 to human plasma proteins at body temperature.1982 *J Steroid Biochem* 16:801–810
- 38-Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman J A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 84:3666–3672
- 39-Miller K, Sessimo G, Schiller A, Schoenfeld D, Burton S, Klibanski A Androgen deficiency in women with hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 86:561–567
- 40-Martínez Jabaloyas JM, Queipo Zaragoza A, Gil Salom M. Evaluación de una técnica de inmunoanálisis para la determinación de testosterona libre. *Actas Urol Esp* 2006; 30 (6): 598-601
- 41-William Rosner, Richard J. Auchus. et all, Utilidad, limitaciones y peligros al medir la testosterona: consenso de la Sociedad de Endocrinología. *Revista del climaterio* 2007;10(59):171-84
- 42-Karen K, Rosner W, Lee H, Hier J. Measurement of Free Testosterone in Normal Women and Women with Androgen Deficiency: Comparison of Methods. *J Clin Endocrinol Metab*, February 2004, 89(2):525–533
- 43-Morales A, Lunenfeld B. Standards, Guidelines and Recommendations of The International Society for The Study of the Aging Male (ISSAM). Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Official Recommendations of ISSAM. *The Aging Male*. 2002;5:74-86.
- 44-Boschnakow A, May T, Assaf C, Tebbe B, Zouboulis ChC. Ciclosporin A induced sebaceous gland hyperplasia. *Br J Dermatol* 2003;149:198.

- 45-Pérez-España L, Prats I, Sanz A, Mayor M. Alta prevalencia de hiperplasias sebáceas en trasplantados renales. *Nefrología* 2003;23:179-80.
- 46-Grimalt R, Ferrando J, and Mascaró J M. Premature familial sebaceous hyperplasia: Successful response to oral isotretinoin in three patients. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1997 December 996-998.
- 47-Conde-Taboada A, Mayo E, Gonzalez B. Sebaceous hyperplasia of the scrotum in an adolescent Boy *Pediatric Dermatology* 2007 Vol. 24 No. 3 May/June.
- 48- Mas M. Evaluación de la testosterona plasmática en el varón. Lo que se debe medir y lo que no. *Rev Int Androl* 2008; 6 (2):101- 114.