

Análisis crítico por expertos de trabajos seleccionados

Efectos de la Simvastatina y los Agentes Contraceptivos orales sobre el Síndrome de Ovario Poliquístico: Ensayo Prospectivo, Randomizado, Cruzado

(Effects of Simvastatin and Oral Contraceptive Agent on Polycystic Ovary Syndrome: Prospective, Randomized, Crossover Trial)

Banaszewska B, Pawelczyk L, Spaczynski RZ, Dziura J, Duleba AJ

Department of Gynecology/Obstetrics (B.B., L.P., R.Z.S.), Poznan University of Medical Sciences, 60-535 Poznan, Poland; and Departments of Epidemiology and Public Health (J.D.), and Obstetrics and Gynecology (A.J.D.), Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut 06520

J Clin Endocrinol Metab 2007;92:456-61

Contexto: El síndrome de ovario poliquístico (SOP) está asociado con hiperandrogenismo y riesgo cardiovascular, incluyendo dislipidemia e inflamación sistémica. In Vitro, las estatinas disminuyen la proliferación y la esteroidogénesis de las células teco-intersticiales del ovario.

Objetivo: El objetivo del estudio fue comparar los efectos de dos tratamientos del SOP: simvastatina más píldora contraceptiva oral (CO) vs. CO sola.

Diseño: En un ensayo prospectivo, de grupos cruzados, 48 mujeres con SOP fueron randomizadas a alguno de los grupos terapéuticos: simvastatina más CO por 12 semanas seguidos por CO sola por otras 12 semanas adicionales, o a CO sola por 12 semanas y, subsecuentemente, simvastatina más CO por 12 semanas adicionales. Se realizaron evaluaciones basales, luego de 12 semanas (cruzado), y luego de 24 semanas. Los datos fueron analizados usando un modelo de efectos al azar.

Ubicación: El estudio fue realizado en un centro médico académico.

Objetivo primario: La testosterona total sérica fue el objetivo primario medido.

Resultados: La testosterona total disminuyó un 38% luego de estatina+CO, mientras que CO sola llevó a una disminución del 26%; el efecto atribuible a la estatina fue significativo ($P<0.004$). La testosterona libre disminuyó un 58% luego de la estatina+CO, significativamente más que la declinación del 25% luego de CO sola ($P<0.006$). El hirsutismo disminuyó un 8.1% luego de la estatina+OC, un efecto mayor que la disminución 4.7% luego de la CO sola ($P<0.02$). La estatina disminuyó la

LH, pero no la FSH ni prolactina. La estatina+CO disminuyeron el colesterol total y el LDL-colesterol un 7.5% y 20% respectivamente. La CO sola produjo un aumento del 5% del colesterol total, sin efecto sobre el LDL-colesterol. La estatina previno el aumento de los triglicéridos inducidos por la CO. La proteína C reactiva disminuyó un 45% luego de la estatina+CO, efecto significativamente diferente ($P<0.006$) del 6% de aumento luego de CO sola. La molécula de adhesión de células vasculares soluble disminuyó 18% luego de estatina+CO, disminución mayor que el 10% luego de la CO sola ($P<0.01$).

Conclusiones: La simvastatina mejora los aspectos endócrino/clínicos del SOP, y tiene efectos beneficiosos sobre el perfil lipídico y sobre los marcadores de inflamación sistémica.

Regina Wigdorovitz-Wikinski

Los autores abordan un tema de mucho interés como es el tratamiento de PCOS, síndrome con prevalencia de 6 a 7 %, que está asociado a problemas de infertilidad, hirsutismo, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, hipertensión arterial, inflamación sistémica, injuria endotelial y aumento en el riesgo cardiovascular. Como antecedente in vitro, probaron la disminución de la esteroidogénesis en células ováricas intersticiales de la teca interna por efecto de simvastatina.

En cuanto al diseño, es de notar que la combinación de la simvastatina con OCP es necesaria porque la estatina tiene efectos teratogénicos y, por lo tanto, las pacientes no pueden correr el riesgo de embarazo durante el estudio que, por otra parte, es abierto.

En un trabajo publicado en el 2006, los mismos autores realizaron un estudio transversal con objetivos similares, que ahora completan porque en el anterior la comparación de grupos tratados con simvastatina + OCP vs OCP solo, se realizaba entre los grupos mencionados, en tanto el presente el diseño es cruzado, con ventajas estadísticas. Se tomó en cuenta que se obtenía una potencia de 80% con un nivel de significación de 5%, con grupos de 20 pacientes, por lo cual se agregaron 4 más a cada grupo para prevenir los casos de abandono de algunas pacientes.

La selección de las pacientes se realizó con criterios de inclusión según el Taller de Consenso sobre PCOS, sostenido por Rotterdam European Society for Human Reproduction and Embriology/ American Society for Reproductive Medicine. El diagnóstico se realizó cuando se cumplieron por lo menos dos de los tres criterios: 1) oligo o anovulación, 2) signos químicos y/o clínicos de hiperandrogenismo y/o 3) ovarios poliquísticos, con exclusión de otras etiologías como hiperplasia adrenal congénita, síndrome de Cushing o tumores secretantes de andrógenos. Los criterios de exclusión fueron los clásicos, enfermedad tiroidea, hiperprolactinemia y Diabetes Mellitus. Las 48 pacientes se distribuyeron al azar en dos grupos; las características de las 48 pacientes surgen del texto y la única tabla del trabajo, en cuya línea de base se observan numerosos parámetros expresados como medias geométricas, una edad promedio de 24 años, BMI de 22.3 kg/m², testosterona total de 0.77 ng/ml, puntaje de hirsutismo de alrededor de 8 según Ferriman/Galwey, normoglucemia y normoinsulinemia en ayunas y valores de PCRhs indicadores de inflamación moderada, así como VCAM-1 soluble en niveles compatibles con injuria endotelial. Se agregaron curvas de tolerancia a la glucosa y otras medidas de hormonas. Se evaluó el perfil lipídico, que no indicó dislipemia y biomarcadores de inflamación como PCRhs, y de activación endotelial como VCAM-1, para predecir aterogénesis subclínica en estas mujeres jóvenes.

Las 24 pacientes recibieron dosis diarias orales de 20 mg de simvastatina y OCP (20µg de etinilestradiol y 150µg de desogestrel) durante 12 semanas y, a continuación, OCP solo durante 12 semanas más. El otro grupo de 24 pacientes recibió iguales dosis de ambos medicamentos: OCP durante 12 semanas y a continuación Simvastatina + OCP por 12 semanas más. Las muestras de sangre se tomaron en la línea de base, en el cruce de ambos tratamientos y al final del estudio. Los resultados de ambos tratamientos se expresan en la tabla 1 como medias geométricas y rangos de cada parámetro en la línea de base, en el punto final de cada grupo a las 12 semanas antes del cruce y al final de las 24 semanas. Los resultados estadísticos se obtienen por comparación

con la línea de base y aparecen como valores de P en la tabla y como % de ascenso o disminución en el texto, señalando sólo los estadísticamente significativos. Es de notar que el resumen muestra los % de cambio y su significación estadística, simplificando la lectura y la interpretación de los resultados, de manera poco habitual en este tipo de publicaciones y, de todos modos, 2 de los autores pertenecen al Departamento de Epidemiología y Salud de Yale University, School of Medicine.

El redondeo de las disminuciones y ascensos de los diferentes parámetros figura en el resumen de los autores que precede a este comentario y, por esa razón, no repetiré los datos. Es evidente que la meta primaria que es la testosterona total, disminuyó por el tratamiento con simvastatina + OCP, y que fue mayor que con OCP solo. Este beneficio se reflejó también en el descenso de la testosterona libre y el hirsutismo, lo cual afianza el uso de este nuevo tratamiento con estatina para disminuir el hiperandrogenismo en PCOS. El mecanismo posible es el efecto de la estatina sobre el camino metabólico del mevalonato, con la consiguiente reducción en la síntesis y accesibilidad de colesterol como precursor de andrógenos, así como la menor actividad esteroideogénica de las células de la teca intersticial ovárica. No está claro el mecanismo de disminución de LH que se observa en este trabajo, aunque los autores citan el efecto de estatinas sobre la actividad de adenilciclase en pituitaria de rata.

No se observaron cambios en el peso corporal y en la relación Cintura/Cadera: OCP produjo un modesto aumento de glucemia e insulina en ayunas, en tanto la simvastatina no modificó esos parámetros, por lo cual el efecto de la estatina sobre el descenso de LH y testosterona no se pueden atribuir a cambios en BMI y en la sensibilidad a la insulina.

Otra meta posible era la acción de la estatina sobre el perfil lipídico-lipoproteico, la inflamación sistémica y la injuria endotelial. Otros estudios mostraron la acción beneficiosa de estatinas sobre morbi-mortalidad cardiovascular, el primero de los cuales fue el conocido 4S. En el presente trabajo debe tenerse en cuenta que el perfil lipídico de base no estaba alterado, por lo cual sólo se pudo observar el empeoramiento de las fracciones de colesterol en LDL, así como el aumento de triglicéridos y la disminución de colesterol-HDL en las etapas de administración de OCP sin simvastatina. Más interesante, porque no se había probado en pacientes jóvenes con PCOS, es el beneficio obtenido con simvastatina con descenso de los niveles plasmáticos de PCRhs como mejor predictor que el Colesterol-LDL de inflamación sistémica y riesgo cardiovascular, y la disminución de VCAM-1 como marcador de activación endotelial. En este comentario no pueden obviarse los efectos pleiotrópicos de las estatinas que se conocen genéricamente

como “más allá del colesterol”. Los resultados del trabajo revelan que los biomarcadores precoces de aterogénesis subclínica son sensibles a la estatina en pacientes cuyo riesgo cardiovascular está aumentado. El uso de OCP está aceptado como regulador de las alteraciones típicas de PCOS en mujeres que no intentan un embara-

zo, con disminución del hiperandrogenismo, regulación del ciclo menstrual y protección de la hiperplasia del endometrio. La administración de simvastatina puede mejorar notablemente las alteraciones endocrinas y, mas aún, disminuir los riesgos cardiovasculares.

Susana Gutt

El Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) es el desorden endocrino más común de la mujer en edad reproductiva; su prevalencia es del 5 al 7%, el cual se expresa a lo largo de la vida de diferentes maneras, siendo en la edad fértil expresado por hiperandrogenismo, anovulación, ovarios poliquísticos y obesidad, y en la vejez por el Síndrome Metabólico asociado a Diabetes tipo 2 (DM2), Hipertensión arterial (HTA), Insulinorresistencia (IR) e Hiperlipidemia (HLP) asociado a disfunción endotelial, cuyo marcador es el aumento de la PCR de alta sensibilidad (PCRhs), y signos de inflamación sistémica expresados por la presencia de proteínas marcadoras de inflamación como las VCAM.

Las “estatinas” son un grupo de drogas cuyo mecanismo de acción se centra en la inhibición de la hidroximetilglutaril CoA, enzima clave en la síntesis de colesterol endógeno, cuyo uso mejora el perfil lipídico, sumado a propiedades antiinflamatorias de la pared arterial y mejoría de la función endotelial; se ha comprobado in vitro que disminuyen la producción de andrógenos provenientes del ovario por disminución de la proliferación de las células de la teca.

El diseño de éste estudio clínico prospectivo incluye a 48 mujeres con diagnóstico de SOP, a las cuales se las dividió en 2 grupos, utilizando en un grupo simvastatina asociada a anticonceptivos orales: 20 µg etinilestradiol + 150 µg desogestrel (ACO), vs. otro grupo sólo con ACO durante 12 semanas de tratamiento; posteriormente se cruzó ambos grupos invirtiendo la indicación terapéutica, evidenciándose un significativo descenso de la testosterona y de la hormona leutinizante (LH), con mejoría del perfil lipídico en el grupo que recibió ACO + Simvastatina vs. el grupo que sólo recibió ACO; la edad media de ambos grupos fue semejante.

El uso de estatinas fue evaluado concomitante con la indicación de ACO, dado que tienen efectos teratogénicos, por lo cual la anticoncepción es esencial.

El objetivo del trabajo fue proponer el uso de estatinas para disminuir el hiperandrogenismo y el riesgo cardiovascular en mujeres con SOP.

Objetivo primario fue evaluar la testosterona, y los objetivos secundarios evaluaron otros andrógenos, prolactina y hormona foliculoestimulante, el perfil

lipídico con dosaje de colesterol total, HDL, triglicéridos y LDL colesterol. Se evaluó el índice cintura cadera (ICC) y se calculó el índice de masa corporal (IMC); el metabolismo hidrocarbonado fue evaluado a través de la glucemia e insulinemia basal.

La disfunción endotelial fue evaluada a través de la PCRhs y la inflamación sistémica con las VCAM-1.

El uso de simvastatina favoreció la reducción del hirsutismo, de testosterona libre y total, mejorando asimismo los marcadores de inflamación sistémica y de disfunción endotelial.

La disminución de la testosterona fue del 38% en el grupo que recibió ACO + simvastatina vs. reducción de sólo el 26% en las pacientes cuando recibían solamente ACO, con una $p < 0,004$ (altamente significativa). La reducción del hirsutismo fue del 8,1% en el primer grupo vs el 4,7% en las pacientes con ACO solamente.

Quedan demostrados los efectos beneficiosos de la simvastatina sobre el perfil hormonal y metabólico del SOP, la cual mejora el hiperandrogenismo y la hiperandrogenemia, disminuyendo los niveles de testosterona libre y total con disminución del hirsutismo.

Así se plantea si las estatinas podrían ser un nuevo y efectivo tratamiento para el hiperandrogenismo en pacientes con SOP?

El mecanismo de acción propuesto para este efecto beneficioso estaría relacionado con la inhibición de la vía del mevalonato que disminuye la producción de colesterol, sustrato para la producción de andrógenos, y la inhibición de la producción de andrógenos provenientes de la teca ovárica.

Las pacientes con SOP presentan una alteración del eje hipotálamo-hipofisario con aumento de los niveles de LH, lo cual lleva a una alteración en la relación FSH/LH. La simvastatina demostró una disminución significativa en la producción de LH con disminución de la relación LH/FSH; si bien el mecanismo es desconocido, se produce secundariamente a una disminución de la producción de andrógenos, y podría tener relación con la mejora del perfil lipídico, o por acción directa sobre el hipotálamo y/o la hipófisis.

Las pacientes que participaron en éste estudio no modificaron su IMC ni la distribución de la masa grasa corporal determinada por el índice cintura cadera.

Sabemos que el SOP favorece una alteración en el metabolismo hidrocarbonado con alteración de la glucosa en ayunas y de la insulinemia basal, las cuales no se vieron afectadas por la simvastatina.

Está demostrado el aumento del riesgo cardiovascular asociado a la alteración del perfil lipídico y a la HTA. En las mujeres con SOP los niveles plasmáticos de lípidos se hallan alterados, con elevación del colesterol y triglicéridos, y disminución de la HDL, y nuestras

pacientes presentaron aumento del espesor mediointimal que evidencia la presencia de disfunción endotelial con niveles de PCRhs elevados; ésta última es un buen predictor de evento cardiovascular. Asimismo, la VCAM, proteína producida por las células endoteliales, es marcadora de activación endotelial que correlaciona positivamente con aterosclerosis.

El presente estudio demuestra, con nueva evidencia, que el uso de estatinas favorece los parámetros clínicos y endocrinos en las pacientes con SOP, con una disminución de los factores de riesgo cardiovascular.