

Anovulación crónica

24

A. Perales-Puchalt, A. Martínez-Varea y A. Pellicer

CONTENIDO

- Trastornos de la ovulación
- Síndrome de ovario poliquístico
- Hiperprolactinemia
- Otros cuadros hiperandrogénicos

TRASTORNOS DE LA OVULACIÓN

La anovulación crónica es, probablemente, la principal causa de infertilidad humana, ya que constituye el 30 % de ésta. La normoovulación requiere del correcto funcionamiento del eje hipotálamo-hipofisario-ovárico, de modo que una alteración en cualquiera de estos niveles puede originar anovulación.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica los trastornos de ovulación en tres grupos (Fig. 24-1). Las pacientes del grupo I, con insufi-

ciencia hipotálamo-hipofisaria o hipogonadismo hipogonadotrópico, presentan oligomenorreas o amenorreas y concentraciones séricas normales o bajas de gonadotropinas. Estas alteraciones pueden deberse a la ausencia aislada de gonadotropinas o bien estar asociadas al síndrome de Kallmann, en el que la ausencia congénita de secreción de hormona liberadora de gonadotropinas se acompaña de anosmia. El síndrome de Sheehan, panhipopituitarismo por infarto de la hipófisis anterior, es causa de anovulación posparto. El estrés, la ansiedad, el exceso de ejercicio o los trastornos

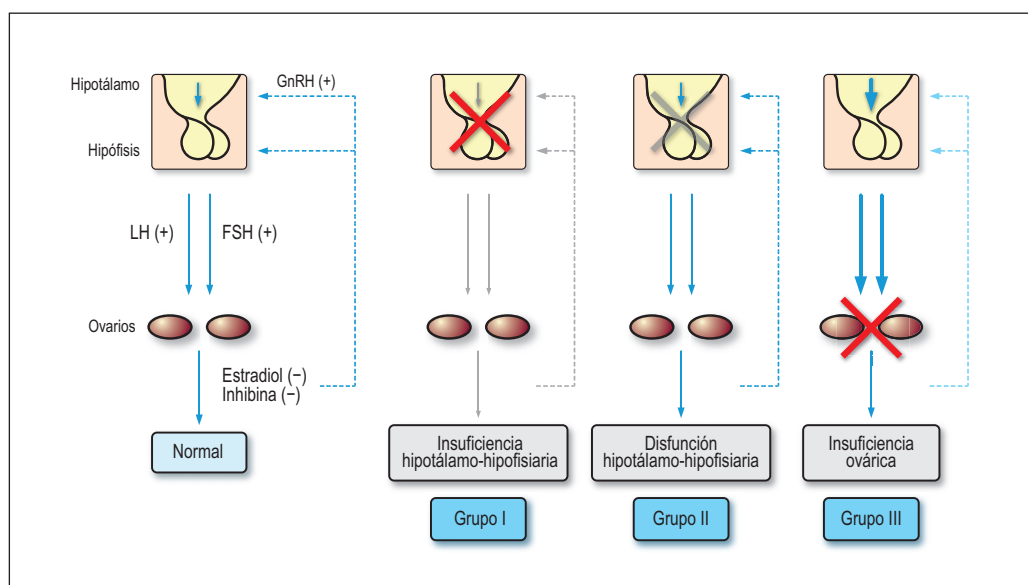


Figura 24-1. Trastornos de la ovulación según la Organización Mundial de la Salud. FSH: hormona foliculoestimulante; GnRH: hormona liberadora de gonadotropinas; LH: hormona luteinizante.

del hábito alimentario, debidos a una excesiva actividad de la hormona liberadora de corticotropina y el estímulo de β -endorfinas, causan asimismo hipogonadismo hipogonadotrópico.

La disfunción hipotálamo-hipofisaria constituye el grupo II de la OMS, que incluye el síndrome de ovario poliquístico (SOP). La hiperprolactinemia y cuadros clínicos hiperandrogénicos, como la hiperplasia suprarrenal congénita, pueden originar anovulación crónica. El hipotiroidismo también puede producir anovulación por el estímulo de la hormona liberadora de tirotropina (TRH) sobre la prolactina. Oligomenorreas o amenorreas y sangrado por privación, junto con niveles normales de estrógenos, prolactina y gonadotropinas, son hallazgos frecuentes en estas mujeres.

Por último, la insuficiencia ovárica es la responsable de los trastornos de ovulación del grupo III de la OMS. El hipogonadismo hiper-gonadotrópico es característico de mujeres menopáusicas, en las que el ovario no responde a la estimulación gonadotrópica por carecer de tejido folicular. El fallo ovárico precoz, la resistencia ovárica o las disgenesias gonadales como el síndrome de Turner son igualmente responsables de esta endocrinopatía.

La anovulación es la causa del 30 % de los casos de infertilidad femenina, y, dentro de ella, el SOP es responsable de hasta el 80 % de ellos, de modo que en este capítulo se sintetizan los principales aspectos de este síndrome. Además, se estudian otras causas de hiperandrogenismo.

SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

Definición y epidemiología

El SOP es la endocrinopatía más frecuente en la mujer. Está relacionado con un exceso de andrógenos, afecta al 6-10 % de la población en edad fértil, por lo que constituye la primera causa de infertilidad anovulatoria. El síndrome asocia además un mayor riesgo de metrorragia disfuncional, carcinoma endometrial, obesidad, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, hipertensión y enfermedad cardiovascular.

Fue descrito originalmente por Stein y Leventhal en 1935 como ovarios aumentados de tamaño, obesidad, hirsutismo y anovulación

crónica. Tras ello, se han propuesto diferentes definiciones que comparten los criterios de oligoanovulación crónica e hiperandrogenismo. La de mayor uso es la de los criterios de Róterdam, en los que la mujer ha de presentar dos de las tres siguientes características: hiperandrogenismo, oligoanovulación o morfología poliquística ovárica. Debe tenerse en cuenta que la morfología ovárica por sí misma no define el síndrome, ya que existe un 22 % de pacientes sin SOP con ovarios de morfología poliquística.

Manifestaciones clínicas


Alteraciones menstruales

Hasta el 75-85 % de las pacientes con SOP presentan alteraciones menstruales, siendo la oligomenorrea y hemorragia uterina disfuncional la presentación clínica clásica de la oligoanovulación. Aunque con frecuencia comienzan con la menarquia, algunas pacientes refieren un corto período de ciclos regulares seguido de oligomenorrea. La prevalencia de las alteraciones menstruales disminuye cuando la paciente se aproxima a la menopausia. En ocasiones, la anovulación es subclínica, si no presenta alteraciones menstruales, por lo que se debe estudiar mediante la determinación de progesterona sérica.

Infertilidad

Se trata de otra manifestación de la disfunción ovulatoria que afecta al 60-70 % de las pacientes con SOP.

Hiperandrogenismo

Desde el punto de vista clínico, se manifiesta como hirsutismo, acné y alopecia (Fig. 24-2 A y B). El hirsutismo es la presencia de pelo terminal en la mujer con patrón masculino ( Figs. web 24-1, 24-2C, y 24-3 a 24-10); la prevalencia de hirsutismo en el SOP varía según la raza, y afecta aproximadamente al 65-75 % de las pacientes. En cuanto al acné, se evidencia en el 15-25 % de las mujeres con SOP; por su prevalencia en población general, no es cierto que el SOP aumente la prevalencia de esta entidad. Finalmente, y en cuanto a la alopecia androgénica, debido a las múltiples causas de la alo-

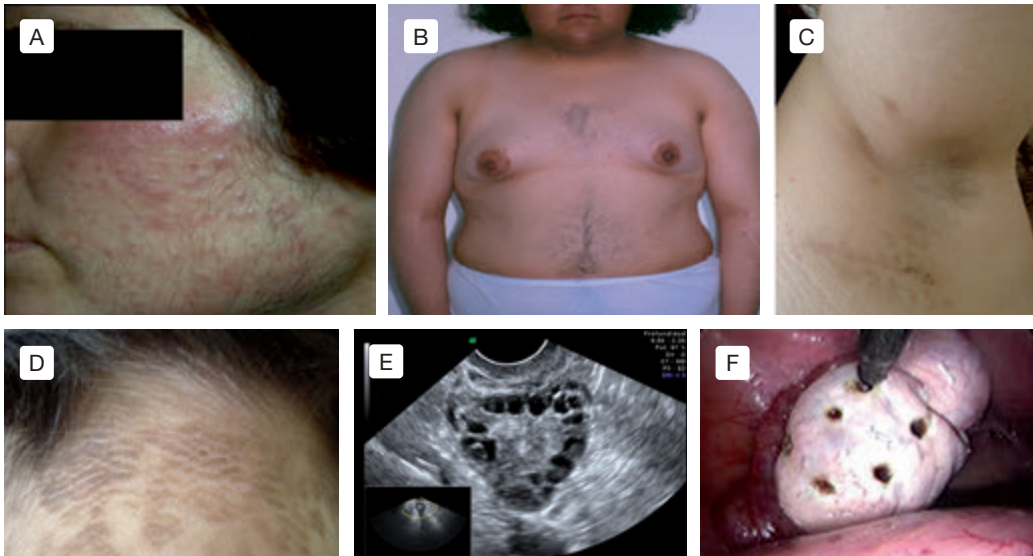


Figura 24-2. Manifestaciones clínicas y ecográficas, y posible tratamiento, del síndrome de ovario poliquístico. A y B) Hirsutismo. C y D) Acantosis *nigricans* en la cara posterior del cuello. E) Ovario de aspecto poliquístico observado mediante ecografía transvaginal. F) Drilling ovárico laparoscópico. Imagen 24-2A, cedida por diazrisco.wordpress.com; imagen 24-2B, cedida por www.endocrinologia.org.mx/; imágenes 24-2C y D, cedidas por la Dra. Pilar Pérez García; imagen 24-2E, cedida por el Dr. Fernando Bonilla Musoles; e imagen 24-2F, cedida por www.ecbloguer.com/hablemosdefertilidad/.

pecía se desconoce la prevalencia de esta manifestación en el SOP (🔗 Fig. web 24-2B).

Obesidad

Se estima que el 15-25 % de las pacientes con SOP presentan sobrepeso, y el 61-76 %, obesidad.

Los andrógenos se convierten en estrona (E_1) en la grasa periférica, lo que puede favorecer la hiperplasia endometrial. La adiposidad, sobre todo central, contribuye a la resistencia insulínica (🔗 Figs. web 24-2A y 24-11).

Acantosis nigricans

Es una manifestación clínica de la resistencia a la insulina. Se suele localizar en los pliegues del cuello, las axilas y las ingles (Fig. 24-2 C y D; 🔗 Figs. web 24-2D, y 24-12 a 24-15).

Etiopatogenia

Aunque se desconoce la etiología, sí se han constatado diversos puntos de su patogenia.

El defecto primario parece ser un exceso de síntesis androgénica ovárica. Dicha secreción se mantiene en células en cultivo, lo que hace pensar que es un fallo primario e independiente de las alteraciones hormonales de estas pacientes. La gravedad de esta producción puede provocar SOP por sí misma, aunque a veces es un factor predisponente que sólo lleva al SOP si se asocia con un aumento de grasa visceral y resistencia insulínica.

Estas pacientes presentan habitualmente un aumento en la frecuencia de los pulsos hipotalámicos de la hormona liberadora de gonadotropinas. Su estímulo hace que aumente la hormona luteinizante (LH), que favorece la producción de hiperplasia tecal y un incremento de la secreción androgénica ovárica. A su vez, la secreción anómala de hormona liberadora de gonadotropinas hace que se mantengan concentraciones normales o bajas de hormona foliculoestimulante (FSH) (🔗 Fig. web 24-16). Esto constituye un estímulo continuo que desencadena una diferenciación precoz de las células de la granulosa, fomentando un crecimiento limitado a una alta cohorte folicular.

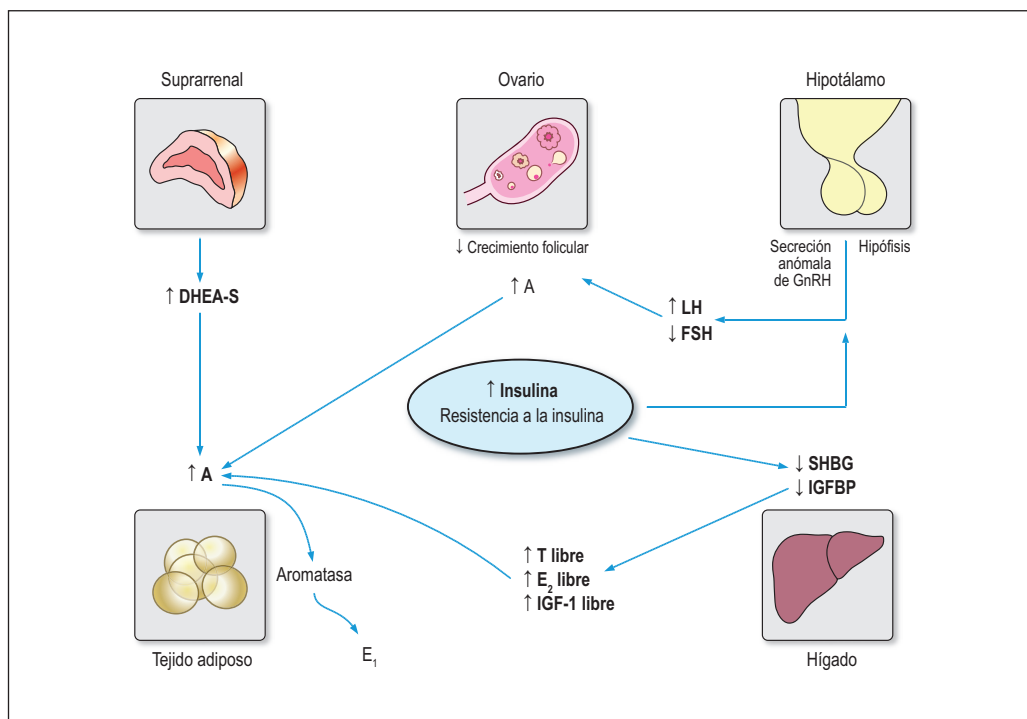


Figura 24-3. Patogenia del síndrome de ovario poliquístico (adaptado de Goodarzi, 2011). A: andrógenos; DHEA-S: deshidroepiandrosterona-sulfato; E_1 : estrón; E_2 : estradiol; FSH: hormona foliculoestimulante; GnRH: hormona liberadora de gonadotropina; IGF-1: factor de crecimiento insulinoide de tipo 1; IGFBP: proteína fijadora del factor de crecimiento insulinoide. LH: hormona luteinizante; SHBG: globulina fijadora de hormonas sexuales; T: testosterona.

Por otra parte, estas mujeres suelen presentar resistencia a la insulina e hiperinsulinemia (Fig. 24-3). Ésta favorece la detención del crecimiento folicular, que origina anovulación crónica y alteraciones menstruales e induce, actuando directamente sobre el ovario, una síntesis de andrógenos incrementada. Sobre la hipófisis actúa favoreciendo la secreción de LH e inhibiendo la de FSH. A nivel hepático, disminuye la síntesis de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), por lo que aumenta la testosterona libre y los estrógenos libres (que ayudan a inhibir la secreción de FSH), y disminuye la síntesis de proteína fijadora del factor de crecimiento insulinoide, lo que hace aumentar el factor de crecimiento insulinoide 1, que incrementa el estímulo de la LH sobre la teca.

Se genera en estas pacientes un círculo vicioso. El exceso androgénico favorece la deposición ab-

dominal de la grasa, la cual facilita la aparición de resistencia a la insulina e hiperinsulinismo, que conlleva un incremento secundario de la secreción androgénica ovárica y suprarrenal.


Diagnóstico

A pesar de las diferentes definiciones, las mujeres con probable SOP presentarán hiperandrogenismo clínico o bioquímico asociado a una disfunción ovárica. Para confirmar la presencia del síndrome, deberán descartarse otros trastornos endocrinos relacionados.

Criterios diagnósticos

Hiperandrogenismo

El hiperandrogenismo puede ser clínico o bioquímico.

Clínico. El hiperandrogenismo puede manifestarse clínicamente como hirsutismo, seborrea y acné, y alopecia androgénica. Por el contrario, la virilización (por ejemplo, la masculinización de la musculatura corporal, el hirsutismo extremo, la clitoromegalia, etc.) es, con escasa frecuencia, un signo de SOP, indicando con mayor frecuencia tumores secretores de andrógenos o abuso de sustancias androgénicas. El hirsutismo es el mejor marcador de hiperandrogenismo. Se valora mediante la escala de Ferriman-Gallwey modificada ( Fig. web 24-1). Su punto de corte varía dependiendo del origen étnico de las pacientes. El acné y la alopecia no son buenos marcadores de hiperandrogenismo.


Bioquímico. La cuantificación de testosterona libre es el marcador más sensible en el diagnóstico de alteraciones hiperandrogénicas. Aproximadamente el 70 % de las pacientes con SOP presentan niveles elevados de testosterona libre. La determinación de la SHBG es también útil para la cuantificación de la testosterona libre a partir de testosterona total, y es además un marcador secundario de resistencia a la insulina. Aunque el SOP sea un síndrome con una importante secreción androgénica ovárica, los niveles séricos de sulfato de dehidroepiandrosterona (S-DHEA), de origen suprarrenal, están elevados en el 20-30 % de las pacientes. No obstante, el 20-40 % de las mujeres con SOP presentan niveles androgénicos dentro del rango normal.

Disfunción ovárica

Dos son las principales disfunciones ováricas: la oligoanovulación y los ovarios poliquísticos.

Oligoanovulación. Se evidencia en el 75 % de las pacientes como oligomenorrea franca. Sin embargo, el 22 % de las mujeres con SOP presentan eumenorrea. La determinación de la anovulación en pacientes con hiperandrogenismo y eumenorrea debe realizarse cuantificando la progesterona sérica entre los días 20-24 del ciclo.

Ovarios poliquísticos. Se definen ecográficamente como la presencia de 12 o más folículos de 2-9 mm, o un volumen ovárico incrementado (> 10 mL) en la fase folicular ovárica (Fig. 24-2E). Debe tenerse en cuenta que existe una alta pro-

porción de ovarios de morfología poliquística en la población normal. Debido a la alta definición de los nuevos equipos de ecografía, algunos autores consideran ovarios poliquísticos los constituidos por 19 o más folículos ( Fig. web 24-17).

Diagnóstico diferencial

En la definición de ovario poliquístico es esencial excluir otras causas de clínica típica del síndrome:

- Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica: aumento de la 17-hidroxiprogesterona.
- Tumores secretores de andrógenos: hiperandrogenismo y virilización rápidamente progresivos. Niveles muy elevados de testosterona o S-DHEA.
- Hirsutismo idiopático: hiperandrogenismo sin hiperandrogenemia y normoovulación.
- Síndrome de Cushing: ante la sospecha clínica, realizar la determinación del cortisol libre urinario o una prueba de supresión de la dexametasona.
- Hiperprolactinemia o disfunción tiroidea: cursa con oligomenorrea. El diagnóstico se realiza mediante la determinación de la prolactina sérica o la hormona estimulante del tiroides.

Tratamiento

El tratamiento del SOP debe ajustarse a las necesidades de cada paciente. Los objetivos terapéuticos según la edad de consulta son la regulación de la menstruación, el control del hiperandrogenismo y el tratamiento de la infertilidad. La prevención de complicaciones cardiovasculares debe realizarse desde el diagnóstico.

Oligomenorrea

Una pérdida de peso del 5-10 % en pacientes con SOP puede restaurar la ovulación entre el 55-100 % de los casos en 6 meses. Sin embargo, por su dificultad, el tratamiento se basa principalmente en el empleo de anticonceptivos hormonales orales, que además mejoran las manifestaciones clínicas de hiperandrogenismo.

Hiperandrogenismo

Se trata, fundamentalmente, con anticonceptivos orales, esenciales en el tratamiento combinado de la oligomenorrea y del hiperandrogenismo. Los estrógenos reducen la LH y la actividad androgénica ovárica, al tiempo que aumentan la formación hepática de la SHBG. Los progestágenos deben ser derivados de la testosterona con efecto antiandrogénico, como el acetato de ciproterona (2 mg por comprimido) o la drospirenona.

En casos de hiperandrogenismo muy intenso, se puede asociar un antiandrógeno a los anticonceptivos orales (🔒 Fig. web 24-18). El que más frecuentemente se emplea es el acetato de ciproterona (50 mg/día los 10 primeros días del ciclo), aunque también se administran otros antiandrógenos como el diurético antagonista de la aldosterona espironolactona (100 mg/día), el inhibidor de la 5 α -reductasa tipo II finasterida (5 mg/día) y el antagonista del receptor androgénico flutamida (actualmente en desuso por su hepatotoxicidad). Su asociación a anticonceptivos es fundamental porque, si la paciente quedase embarazada, su empleo podría producir la virilización de los fetos femeninos.

Este tratamiento presenta una eficacia similar para el hirsutismo y el acné, para los cuales son precisos 6 y 3 meses, respectivamente, antes de poder observar cambios clínicos.

Por otra parte, los métodos físicos para eliminar el vello indeseado constituyen la base del tratamiento de estas pacientes. La epilación, es decir, la extirpación del pelo del bulbo, es un método temporal seguro y económico, pero incómodo, puesto que puede inducir la aparición de cicatrices, irritación, foliculitis e hiperpigmentación. Otros métodos temporales son la depilación, la eliminación del pelo de la piel (mediante cremas, afeitado, etc.) y la decoloración con agentes que contienen agua oxigenada o sulfatos. Entre los métodos permanentes de eliminación de vello cabe distinguir la electrólisis, basada en la introducción de agujas en el folículo y la aplicación de corrientes eléctricas, y la –más efectiva– fotodepilación láser, en la que los folículos pilosos permanecen intactos. El tratamiento tópico con eflornitina, un inhibidor irreversible de la enzima

necesaria para el crecimiento del pelo ornitina-decarboxilasa, disminuye el desarrollo de nuevo vello facial indeseado. Su asociación al tratamiento con láser mejora los resultados.

En casos de acné grave, puede ser beneficiosa la isotretinoína. Por el contrario, no existe un tratamiento efectivo para la alopecia androgénica.

Infertilidad

La anovulación, el subóptimo desarrollo ovocitario secundario al hiperandrogenismo y la hiperinsulinemia y la elevada tasa de abortos son responsables de la subfertilidad de las pacientes con SOP. No obstante, el 32 % de estas mujeres presentarán ovulaciones espontáneas.

Pérdida de peso

La primera línea de tratamiento para promover la ovulación y la concepción, así como para mejorar el desenlace obstétrico en pacientes obesas y con sobrepeso con SOP, es la pérdida de peso. Ésta debe realizarse antes del tratamiento de la infertilidad, puesto que una pérdida de peso del 5-10 % es suficiente para restablecer la ovulación e incrementar la sensibilidad a la insulina en gran parte de las mujeres obesas anovuladoras.

Citrato de clomifeno

El citrato de clomifeno es el tratamiento de primera elección para inducir la ovulación en mujeres anovuladoras con SOP. Se trata de un modulador selectivo de los receptores de estrógenos que antagoniza la retroalimentación negativa de los estrógenos en el eje hipotálamo-hipofisario. Restablece los niveles de la LH a valores normales e incrementa la secreción de FSH, lo cual estimula el crecimiento folicular y la ovulación. Las tasas de ovulación, gestación y recién nacidos vivos son del 49 %, 29,7 % y 22,5 %, respectivamente.

Letrozol

Se trata de un inhibidor de la aromatasa que ejerce un efecto antiestrogénico bloqueando la

transformación de androstenodiona en testosterona y ésta en estrógenos. Debido a la liberación de la retroalimentación negativa sobre el hipotálamo, origina la hipersecreción de FSH. En comparación con el citrato de clomifeno, puede disminuir la tasa de gestación múltiple por conseguir una respuesta monofolicular con mayor frecuencia. Las tasas de ovulación, gestación y recién nacidos vivos son aproximadamente del 60 %, 15-25 % y 8 %, respectivamente.

Metformina

La metformina es un agente sensibilizador de la insulina. Sus mecanismos de acción son la reducción de la insulina y los andrógenos circulantes, el aumento de la SHBG y, potencialmente, efectos directos sobre el hipotálamo y el ovario. Las tasas de ovulación, gestación y recién nacidos vivos son del 29 %, 12 % y 7,2 %, respectivamente.

Combinación de clomifeno y metformina


Aunque las tasas de ovulación y gestación son significativamente mayores tras el tratamiento combinado que con clomifeno en monoterapia, dicho tratamiento combinado no mejora la tasa de recién nacidos vivos en mujeres infértiles con SOP.

Tanto la metformina en monoterapia como el tratamiento combinado producen un descenso significativo del índice de masa corporal. Puesto que el 20 % de las pacientes con SOP presentan resistencia al clomifeno, ya que no ovulan ni siquiera con la dosis máxima, las mujeres obesas resistentes al clomifeno de edad avanzada serían susceptibles de recibir tratamiento combinado.

Las tasas de ovulación, gestación y recién nacidos vivos son del 60,4 %, 38,9 % y 26,8 %, respectivamente.

Gonadotropinas

Las gonadotropinas se consideran el tratamiento de segunda línea para la fertilidad en mujeres anovuladoras con SOP. Su principal inconveniente son los elevados costes y el riesgo de gestación múltiple y de síndrome de hiperes-

timulación ovárica ( Fig. web 24-19). A diferencia del clomifeno, requieren control ecográfico y de los niveles de estradiol.

La gestación múltiple es uno de los efectos adversos más importantes de las técnicas de reproducción asistida. Se asocia a una mayor tasa de complicaciones, tanto maternas como fetales, y entre ellas cabe destacar la preeclampsia, la diabetes gestacional, la prematuridad, el bajo peso al nacer, la mortalidad perinatal, el crecimiento intrauterino restringido, las anomalías congénitas y la minusvalía a largo plazo.

El síndrome de hiperestimulación ovárica es una complicación que se manifiesta aproximadamente 6 días después de la inyección desencadenante de gonadotropina coriónica humana. Cuando se manifiesta precozmente, refleja la respuesta ovárica a la estimulación. En ocasiones este síndrome es tardío, y se asocia al inicio del embarazo. La luteinización excesiva de los ovarios, en un ciclo por lo general con una alta respuesta a la estimulación hormonal, desencadena un aumento de la permeabilidad capilar. Ésta origina derrames serosos e hipovolemia secundaria, que puede causar incremento de la secreción de hormona antidiurética, activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona e, incluso, insuficiencia renal. Los trastornos hidroelectrolíticos secundarios son hiponatremia por dilución e hiperpotasemia. Además, tanto la hemoconcentración como el estado de hipercoagulación inducido por los estrógenos pueden favorecer la formación de trombosis arteriales y venosas. Por lo general, el síndrome cede espontáneamente tras 10 o 15 días.

Drilling ovárico laparoscópico

En mujeres con resistencia al clomifeno y SOP puede considerarse la diatermia o *drilling* ovárico laparoscópico, sobre todo cuando existen otras indicaciones para la realización de la laparoscopia (Fig. 24-2 F). La tasa de gestación y la de recién nacidos vivos son similares a las obtenidas con gonadotropinas, aunque la tasa de gestaciones múltiples es menor.


Como inconvenientes del *drilling*, además de los riesgos derivados de la cirugía, deben consi-

derarse las adherencias posquirúrgicas y la posibilidad de fallo ovárico precoz.

Fecundación *in vitro*

La fecundación *in vitro* debe reservarse como última opción para mujeres con SOP en las que el tratamiento con gonadotropinas no haya sido efectivo o existan otras indicaciones para la fecundación *in vitro*.

Como con las gonadotropinas, la fecundación *in vitro* asocia un riesgo incrementado de síndrome de hiperestimulación ovárica y gestación múltiple. Debido al mayor riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica, deben emplearse dosis bajas de FSH, y puede requerirse *coasting* y suspensión precoz.

En el  **caso clínico web 24-1** se expone el tratamiento inicial de una paciente de 32 años de edad con SOP, que desea gestar desde hace un año y no lo consigue.

Consecuencias a largo plazo

Diabetes mellitus tipo 2

La resistencia a la insulina es independiente y aditiva a la de la obesidad. Aparece en el 50-70 % de las mujeres con SOP y en el 95 % de las que además presentan obesidad.

Hasta el 40 % de las mujeres con SOP clásico desarrollan intolerancia oral a la glucosa o diabetes mellitus tipo 2 durante la cuarta década de la vida. Así, el SOP implica un incremento de hasta cuatro veces de aparición de diabetes mellitus tipo 2.

Síndrome metabólico

Hasta el 40 % de las pacientes con SOP presentan síndrome metabólico, asociación que se hace más frecuente cuanto mayor es el índice de masa corporal. El riesgo cardiovascular está, por lo tanto, incrementado en estas mujeres.

Es de gran importancia en estas pacientes la prevención de la diabetes mellitus tipo 2 y del síndrome metabólico. Para ello, es fundamental el cambio en el estilo de vida. Puede añadirse metformina si existe resistencia a la insulina, y estatinas en caso de hipercolesterolemia.

Enfermedades psiquiátricas

Las mujeres con SOP tienen una prevalencia incrementada de depresión (26-40 %), ansiedad (11,6 %) y trastornos alimentarios de tipo atracones (23,3 %); ello se debe, en parte, a la menor calidad de vida secundaria a la obesidad y el hirsutismo.

Cáncer

El cáncer de endometrio es más frecuente en estas pacientes cuando alcanzan los 50-60 años, y ello es consecuencia del aumento de los niveles de estrona producidos en el tejido adiposo por el exceso de andrógenos y la falta de desca-mación del endometrio producido por la anovulación. A día de hoy, todavía existe controversia sobre el mayor riesgo de cáncer de ovario.

HIPERPROLACTINEMIA

Se define como el aumento considerable de prolactina sérica en ausencia de embarazo o lactancia. Es la segunda causa más frecuente de anovulación crónica tras el SOP, y representa aproximadamente el 15 % de los casos. Sus causas más frecuentes son la farmacológica (generalmente por neurolépticos), el prolactinoma, el hipotiroidismo y las lesiones hipotalámicas.

La manifestación clínica clásica de la hiperprolactinemia es la amenorrea-galactorrea, aunque habitualmente es asintomática. El diagnóstico se realiza por medio de una detallada anamnesis y la determinación de prolactina (> 25 ng/mL) y tirotropina; en caso de sospecha de prolactinoma, se debe realizar una resonancia magnética.

El tratamiento se basa en la administración de agonistas dopaminérgicos, reservándose la cirugía o la radioterapia para casos refractarios, en presencia de tumoraciones compresivas.

OTROS CUADROS HIPERANDROGÉNICOS

El SOP es la causa más frecuente de hiperandrogenismo en la mujer, pero no la única. A continuación se presentan el resto de las causas.

Déficit de 3β -hidroxiesteroide deshidrogenasa

Altera la síntesis de cortisol, mineralocorticoides y andrógenos. Puede producir virilización en mujeres. El diagnóstico bioquímico se basa en el aumento relativo de pregnenolona, 17-hidroxipregnenolona y dehidroepiandrosterona respecto a aldosterona, cortisol y androstenediona.

Hirsutismo idiopático

Estas pacientes presentan hirsutismo clínico aislado, sin hiperandrogenemia. Se desconoce su causa. El diagnóstico es de exclusión, al igual que el SOP, con el que se superpone. Si se diagnostica SOP con los criterios de 2003, el hirsutismo idiopático presenta hirsutismo, normoovulación y ausencia de ovarios de morfología poliquística. Con los criterios de 1990, el diagnóstico del hirsutismo idiopático no requiere ecografía ovárica.

El diagnóstico de esta entidad es clínico, mediante la escala de Ferriman-Gallwey modificada (👉 Fig. web 24-1). Las determinaciones

plasmáticas de andrógenos están dentro de la normalidad.

Los antiandrógenos son la base del tratamiento.

Tumores secretores de andrógenos

Originan hirsutismo de aparición súbita que progresa rápidamente, con oligomenorrea. Se acompañan además de signos de virilización francos, como hipertrofia del clítoris, alopecia androgénica, hipertrofia laríngea, aumento de la masa muscular, disminución del tamaño mamario y aumento de la libido. Presentan niveles muy elevados de testosterona.

Los más frecuentes son de origen ovárico, entre ellos el tumor de células de Leydig y el tumor de células de la granulosa. Son menos habituales los tumores de origen suprarrenal, entre los que se encuentran los adenomas y los carcinomas.

Su tratamiento depende del origen y la anatomía patológica, aunque es fundamentalmente quirúrgico.

En el 👉 caso clínico web 24-2 se expone el caso de una paciente de 20 años de edad que consulta por presentar exceso de vello en la cara.

🕒 PUNTOS CLAVE

- El síndrome de ovario poliquístico es la endocrinopatía más frecuente de la mujer en edad fértil, y constituye la primera causa de infertilidad anovulatoria.
- El exceso androgénico y la resistencia insulínica son la base de su etiopatogenia.
- El diagnóstico se basa en la presencia de hiperandrogenismo clínico o bioquímico asociado a una disfunción ovárica, y tras haberse descartado otros trastornos endocrinos asociados.
- El tratamiento será individualizado, según las necesidades de cada paciente:
 - La oligomenorrea y el hiperandrogenismo se tratan fundamentalmente con anticonceptivos orales. Se asociará un antiandrógeno si el hirsutismo es muy intenso. Los tratamientos tópicos como láser y eflornitina son efectivos para el hirsutismo.
 - La primera línea de tratamiento es la pérdida de peso; el citrato de clomifeno es el tratamiento de primera elección para inducir la ovulación, al que se le puede asociar metformina en casos resistentes. En segunda línea se encuentran las gonadotropinas, y se deben valorar, asimismo, el *drilling* ovárico laparoscópico y la fecundación *in vitro*.
 - Desde el diagnóstico de SOP, es preciso instaurar una adecuada prevención de la diabetes mellitus tipo 2 y el síndrome metabólico.
- La hiperprolactinemia es la segunda causa de anovulación crónica. Su manifestación clínica típica es la amenorrea-galactorrea y se trata con agonistas dopaminérgicos.
- Otras causas de hiperandrogenismo que se deben tener en cuenta son: hiperplasia suprarrenal congénita, hirsutismo idiopático y tumores secretores de andrógenos.

BIBLIOGRAFÍA

- Aubuchon M, Legro RS. Polycystic ovary syndrome: current infertility management. *Clin Obstet Gynecol* 2011; 54: 675-84.
- Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009; 91: 456-88.
- Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz R. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 219-31.
- Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 2003; 349: 776-88.

Material complementario en el sitio web

✓ Autoevaluación

✓ Biblioteca del alumno

✓ Casos clínicos

✓ Figuras

- 24-1. Escala de Ferriman-Gallwey modificada.
- 24-2. Manifestaciones clínicas del síndrome de ovario poliquístico. A) Obesidad. B) Alopecia. C) Acné e hirsutismo. D) Acantosis *nigricans*.
- 24-3. Hirsutismo en la mejilla (I).
- 24-4. Hirsutismo en la mejilla (II).
- 24-5. Hirsutismo en la mejilla, el abdomen inferior y parte inferior de la espalda.
- 24-6. Hirsutismo en el tórax.
- 24-7. Hirsutismo en los muslos.
- 24-8. Manifestaciones clínicas del síndrome de ovario poliquístico: obesidad, hirsutismo, acné y acantosis *nigricans*.
- 24-9. Acantosis *nigricans* en el cuello (I).
- 24-10. Acantosis *nigricans* en el cuello (II).
- 24-11. Acantosis *nigricans* en el cuello (III).
- 24-12. Acantosis *nigricans* en la axila.
- 24-13. Etiología y patogénesis del síndrome de ovario poliquístico.
- 24-14. Imagen ecográfica de ovario poliquístico.
- 24-15. Mecanismo de acción de los antiandrógenos más frecuentes. Obsérvese que el objetivo final consiste en disminuir los niveles de dihidrotestosterona disponible para actuar sobre la unidad pilosebácea. Nótese también que todas las acciones son inhibidoras excepto la 5, consistente en elevar la disponibilidad de globulina fijadora de hormonas sexuales, que a su vez disminuye la cantidad de andrógeno libre. Anticonceptivos orales (1, 2 y 5) y acetato de ciproterona (1, 2, 6 y 7). A: andrógenos; Col: colesterol; DHEA: deshidroepiandrosterona; S-DHEA: sulfato de deshidroepiandrosterona; DHT: dihidrotestosterona; DHT-RC: complejo receptor dihidrotestosterona; E₃: estriol; E₂: estradiol; FSH: hormona foliculoestimulante; LDL: lipoproteína de baja densidad; LH: hormona luteinizante; P: progesterona; Preg: pregnenolona; SHBG: globulina fijadora de hormonas sexuales; T: testosterona.
- 24-16. Ecografía transvaginal que evidencia hiperestimulación ovárica.
- 24-17. Hirsutismo en el labio superior y la mejilla.
- 24-18. Hirsutismo en el tórax.
- 24-19. Hirsutismo en el abdomen inferior y los muslos.

