



Endocrinología

Diabetes tipo 2 en la infancia y adolescencia *pág. 127*

Alteraciones del metabolismo fosfocálcico *pág. 136*

Puntos clave

- El síndrome del ovario poliquístico (SOP) es la causa más frecuente de hirsutismo y trastornos menstruales en la adolescencia.
- En la fisiopatología del SOP son determinantes tanto los factores genéticos como los ambientales.
- Entre los factores de riesgo para desarrollar el SOP se encuentra la obesidad y el bajo peso al nacer seguido de una recuperación rápida y exagerada de peso, especialmente si se asocia al desarrollo de pubarquia precoz y de pubertad adelantada rápidamente evolutiva.
- Las pacientes con hiperandrogenismo ovárico tienen mayor riesgo de desarrollar precozmente diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular.
- El tratamiento combinado con flutamida y metformina a dosis bajas mejora el perfil endocrinometabólico y los factores de riesgo cardiovascular, por lo que puede evitar o retardar las complicaciones a largo plazo. El tratamiento con anticonceptivos orales en monoterapia incrementa la resistencia a la insulina.
- El tratamiento preventivo con metformina parece ser efectivo si se inicia antes de la pubertad, por lo que el período peripuberal podría constituir una ventana adecuada de intervención en estas pacientes.

Hirsutismo y trastornos menstruales en la adolescencia

LOURDES IBÁÑEZ^{a,c}, MARÍA VICTORIA MARCOS^{b,c} Y RUBÉN DÍAZ^a

^aSección de Endocrinología. Hospital Sant Joan de Déu. Universidad de Barcelona. Esplugues de Llobregat. Barcelona. España.

^bUnidad de Endocrinología. Hospital de Terrassa. Terrassa. Barcelona. España.

^cCIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.

libanez@hsjdbcn.org; mvmarcos@csdt.es; rdiaz@hsjdbcn.org

La síntesis de andrógenos en la mujer se produce en las glándulas suprarrenales, en el ovario y en los tejidos diana para la acción androgénica (piel, músculo y tejido adiposo). El exceso de producción androgénica (o hiperandrogenismo) en la adolescencia puede determinar alteraciones en estos tejidos diana, condicionando la aparición de hirsutismo, acné, trastornos menstruales o virilización, cuya intensidad y momento de aparición dependerán del origen del exceso de producción de andrógenos.

El hirsutismo es el exceso de crecimiento de vello corporal en la mujer en zonas androgénicas: supralabial, mentón, mejillas, pabellones auriculares, tórax (supraesternal y areolas mamarias), abdomen (línea alba), espalda, glúteos, y cara interna y anterior de los muslos. En general, el hirsutismo se debe a un exceso de producción de andrógenos o a un aumento del metabolismo cutáneo de los andrógenos. La sensibilidad a los andrógenos de los folículos pilosos y de las glándulas sebáceas cutáneas varía según su localización¹, lo que explica la diferente expresividad clínica frente a un mismo grado de hiperandrogenismo.

La hipertrichosis es el aumento de pelo corporal en zonas donde ya hay normalmente en la mujer: antebrazos, piernas y, menos frecuentemente, en muslos y tronco. Habitualmente, no se debe a un exceso de andrógenos sino que depende de factores raciales y familiares, o es secundaria al uso continuado de fármacos como glucocorticoides, fenitoína, minoxidil o ciclosporina.

Las irregularidades menstruales son frecuentes en los primeros 2 años después de la menarquia. Durante este período, aproxi-

madamente la mitad de los ciclos son anovulatorios; este período de anovulación fisiológica puede ser anormalmente prolongado en algunas adolescentes y resultar en el desarrollo de hiperandrogenismo ovárico o síndrome del ovario poliquístico (SOP), que es la causa más frecuente de hirsutismo y trastornos menstruales en la adolescencia². Las irregularidades menstruales no asociadas a hirsutismo pueden ser también la manifestación inicial de trastornos alimentarios, o asociarse a la práctica de ejercicio físico intenso, como el atletismo de competición.

Biosíntesis, transporte y regulación de los andrógenos

Biosíntesis androgénica

La vía de síntesis de los andrógenos es común para el ovario y la suprarrenal en respuesta a sus respectivas hormonas tróficas hipofisarias, la hormona luteinizante (LH) y la hormona adrenocorticotropa (ACTH).

La biosíntesis androgénica se inicia mediante una enzima limitante que rompe la cadena lateral del colesterol dando lugar a la pregnenolona (fig. 1). La pregnenolona sigue 2 vías de conversión, una es la vía de los esteroides Δ^3 , en la cual, por acción del citocromo P450c17, que posee actividad 17 α -hidroxilasa y 17-20 liasa, pasa a 17-hidroxipregnenolona (17OHPreg) y dehidroepiandrosterona (DHEA), respectivamente, y la otra es la vía de los esteroides Δ^4 , donde la progesterona

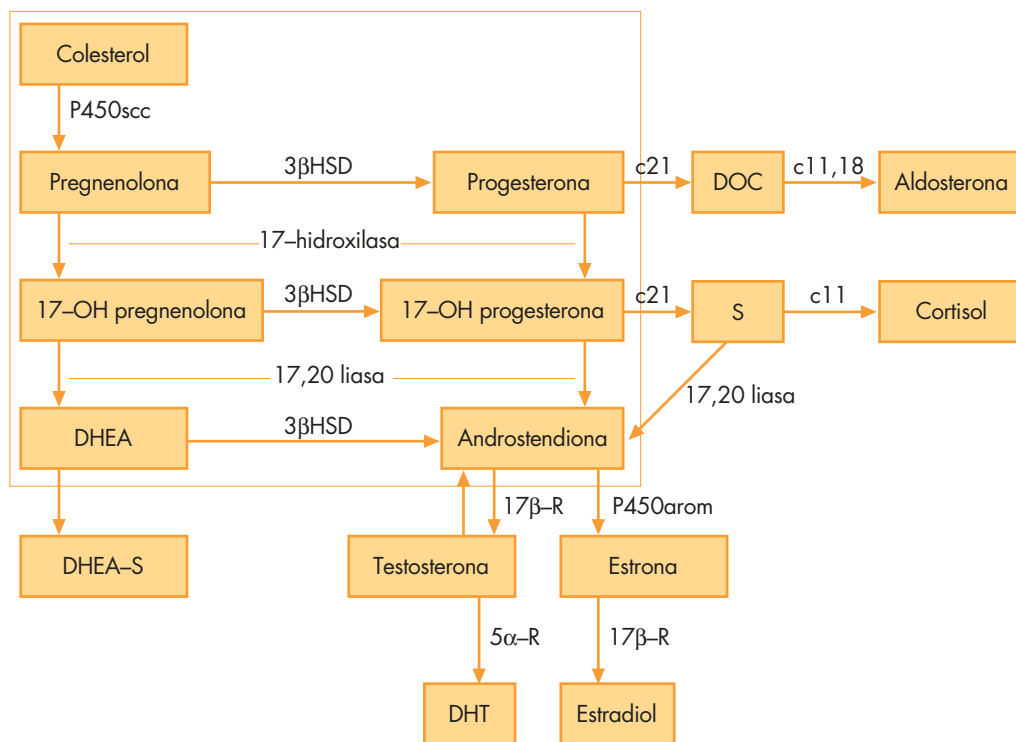


Figura 1. Biosíntesis de los andrógenos. DHEA: dehidroepiandrosterona; DHEA-S: sulfato de dehidroepiandrosterona; 3β-HSD: 3-β hidroxiesteroide-deshidrogenasa; 17β-R: 17β-reductasa; 5α-R: 5α-reductasa; P450arom: P450-aromatasa.

pasa por las mismas actividades enzimáticas a 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) y androstendiona. Las células de la teca ovárica bajo el estímulo de la LH segregan androstendiona y testosterona; la androstendiona es aromatizada por las células de la granulosa estimuladas por la hormona foliculostimulante (FSH) para dar lugar a los estrógenos. La síntesis de los andrógenos ováricos varía durante el ciclo menstrual, siendo mínima en la primera fase del ciclo, denominada fase folicular (del primero al octavo día del ciclo menstrual).

La suprarrenal fetal es una fuente importante de sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS). La secreción de DHEAS y de los demás andrógenos suprarrenales disminuye durante la infancia para experimentar, alrededor de los 6-8 años, un incremento gradual. Este proceso, denominado adrenarquia fisiológica, no tiene en general expresión clínica; el aumento de las concentraciones séricas de DHEAS es el marcador bioquímico de la adrenarquia⁵. El ovario secreta mínimas cantidades de DHEAS.

Transporte de los andrógenos

Los esteroides sexuales son transportados en el plasma por una globulina específica, la *sex hormone binding globulin* (SHBG), similar a las proteínas transportadoras para la tiroxina o los

corticoides. La SHBG transporta principalmente testosterona y estradiol. Una fracción menos importante de las hormonas sexuales es transportada inespecíficamente por la albúmina, y aproximadamente un 1% de la testosterona circula en plasma en forma libre. Dicha fracción libre es la que se considera biológicamente activa, ya que es la que difunde en las células diana para unirse al receptor androgénico⁴.

Durante la pubertad, la SHBG disminuye ligeramente en las niñas y muy marcadamente en los niños. Los andrógenos, la insulina, la hormona de crecimiento y los glucocorticoides disminuyen la síntesis de SHBG, mientras que los estrógenos y las hormonas tiroideas la aumentan. El aumento de la fracción libre de testosterona por disminución de la SHBG con concentraciones normales de testosterona total puede ser la causa de algunas formas de hirsutismo, fundamentalmente en adolescentes con obesidad.

Regulación de la actividad androgénica

La actividad hormonal de los andrógenos está regulada en los tejidos diana, especialmente en la piel, por 2 proteínas: el receptor androgénico y la enzima 5α-reductasa (5α-R). A nivel periférico, la actividad 5α-R transforma la testosterona en dihidrotestosterona (DHT), el más activo de los andrógenos,

Lectura rápida



Introducción

El hirsutismo es el exceso de crecimiento de vello corporal en la mujer en zonas androgénicas. La hipertricosis es el aumento de pelo corporal en zonas donde hay normalmente en la mujer. Las irregularidades menstruales son frecuentes en los primeros 2 años posmenarquia; durante este período la mitad de los ciclos son anovulatorios. La causa más frecuente de hirsutismo y trastornos menstruales pasados 2 años desde la menarquia en adolescentes es el hiperandrogenismo ovárico o síndrome del ovario poliquístico (SOP).

Definición del síndrome del ovario poliquístico

El SOP es una entidad con una gran heterogeneidad clínica y biológica, lo que ha originado que haya gran controversia en cuanto a sus criterios diagnósticos. Actualmente, hay 3 definiciones en uso. La primera de ellas (National Institutes of Health [NIH], 1990) requiere para el diagnóstico la presencia de hiperandrogenismo y de anovulación crónica, habiendo excluido otras entidades. En otra reunión de consenso más reciente (Rotterdam 2003) se consideraron necesarios para el diagnóstico 2 de los 3 criterios siguientes: a) hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico; b) oligoovulación o anovulación crónica, y c) ovarios poliquísticos en la ecografía.



Lectura rápida



La última definición (Androgen Excess Society, 2006) considera de nuevo esencial la inclusión del hiperandrogenismo como criterio diagnóstico. En nuestra opinión, la definición del NIH de 1990 —que no tiene en cuenta la imagen ecográfica de ovarios poliquísticos— es la más adecuada para definir la entidad en adolescentes. El SOP se acompaña con frecuencia —aun en ausencia de obesidad— de hiperinsulinismo, resistencia a la insulina, dislipemia, alteraciones de marcadores de inflamación, y de distribución centrípeta de la grasa corporal. Los pacientes con SOP tienen mayor riesgo de desarrollar precozmente diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular. Los adolescentes con obesidad y aquellas con bajo peso al nacer seguido de una recuperación rápida y exagerada de peso, especialmente si se asocia al desarrollo de pubarquia precoz y de pubertad adelantada rápidamente evolutiva, tienen mayor riesgo de desarrollar SOP. Una hipótesis reciente apunta a un origen prenatal del SOP, en el que la predisposición genética para secretar un exceso de insulina y/o andrógenos podría manifestarse antes o durante la pubertad, y resultar en grados variables de hiperinsulinismo, hiperandrogenismo y en un exceso de producción de LH. Estas alteraciones podrían ser más o menos precoces y evolucionar hacia un SOP clínico dependiendo de factores ambientales.



ya que es el que tiene mayor afinidad por el receptor. Mientras que la actividad 5α -R presente en los genitales externos no parece ser dependiente del andrógeno, no ocurre lo mismo con la enzima localizada en la piel pubiana, cuya actividad está mediada por el receptor androgénico. En algunas pacientes con hirsutismo idiopático, la actividad cutánea de la 5α -R está aumentada con valores de andrógenos en suero normales¹. La actividad 5α -R no se limita exclusivamente a la testosterona sino que la DHT producida puede también ser secundaria a la acción de la enzima en la androstendiona. Parece haber una cierta correlación entre la actividad 5α -R y la concentración de un metabolito de la testosterona y la DHT, el 3α -androstenediol. Un lugar específico de unión de los andrógenos es el folículo piloso, donde una excesiva estimulación androgénica dará lugar a un excesivo crecimiento del pelo y a la presencia de hirsutismo. En el hirsutismo idiopático puede haber un aumento de la sensibilidad de la piel para convertir la androstendiona y la testosterona en DHT.

Fisiopatología del hirsutismo

Uno o más de los siguientes mecanismos pueden desempeñar un papel en el desarrollo de hirsutismo: *a)* aumento de la secreción androgénica, glandular o extraglandular; *b)* aumento de la producción extraglandular de andrógenos activos por aumento de la conversión periférica de los precursores esteroideos; *c)* aumento de la disponibilidad de los andrógenos con actividad biológica, y *d)* aumento de la sensibilidad de los tejidos diana a los andrógenos o aumento de la actividad enzimática en las estructuras cutáneas dependientes de los andrógenos.

El hiperandrogenismo ovárico —aumento de la síntesis androgénica de origen ovárico— o SOP es la causa más frecuente de hirsutismo en la adolescente, y suele asociarse a trastornos menstruales que típicamente se inician entre 2 y 3 años después de la menarquia^{3,4}.

Síndrome del ovario poliquístico

Definición

La asociación de ovarios poliquísticos, amenorrea, hirsutismo y obesidad fue descrita por Stein y Leventhal en 1935⁶. Posteriormente, se observó que estas pacientes presentaban además anovulación crónica, hiperandrogenismo, aumento de las concentraciones plasmáticas de LH e inversión del cociente LH/FSH, y se constató la presencia ecográfica de ovarios poliquísticos.

El SOP es una entidad con una gran heterogeneidad clínica y biológica, lo que ha originado que haya gran controversia en cuanto a sus criterios diagnósticos. Actualmente, hay 3 definiciones en uso. La primera de ellas (National Institutes of Health [NIH])⁷ requiere para el diagnóstico la presencia de hiperandrogenismo y de anovulación crónica, habiendo excluido otras entidades. En otra reunión de consenso más reciente (Rotterdam 20038) se consideraron necesarios para el diagnóstico 2 de los 3 criterios siguientes: *a)* hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico; *b)* oligoovulación o anovulación crónica, y *c)* ovarios poliquísticos en la ecografía. La última definición (Androgen Excess Society, 20069) considera de nuevo esencial la inclusión del hiperandrogenismo como criterio diagnóstico. En nuestra opinión, la definición del NIH de 1990 —que no tiene en cuenta la imagen ecográfica de ovarios poliquísticos— es la más adecuada para definir la entidad en adolescentes.

El SOP se acompaña con frecuencia, y aun en ausencia de obesidad, de aumento de las concentraciones de insulina (hiperinsulinismo) y de resistencia a la acción insulínica. Estas alteraciones suelen asociarse a un perfil lipídico aterogénico —con aumento de las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y triglicéridos, y disminución de las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL)—, a alteraciones de marcadores de inflamación —específicamente a un incremento del cociente neutrófilos/linfocitos, a valores elevados de interleucina (IL)-6 y de proteína C reactiva, y a concentraciones bajas de adiponectina (una hormona con acción antidiabetogénica)— y a un aumento de los depósitos de grasa en abdomen¹⁰⁻¹⁴. El hiperinsulinismo, la dislipidemia, las alteraciones de los marcadores de inflamación, y la distribución centrípeta de la grasa corporal son factores de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular. Por este motivo, se ha sugerido que el SOP es un estado roinflamatorio, prediabetes tipo 2 y pre-enfermedad cardiovascular y, por tanto, podría considerarse parte del denominado síndrome metabólico o síndrome X, que se caracteriza, entre otras alteraciones, por la asociación de obesidad, dislipidemia, hipertensión y resistencia a la insulina¹⁵. Las pacientes con SOP tienen mayor riesgo de desarrollar precozmente diabetes tipo 2 y enfermedad

cardiovascular; este riesgo está en relación directa con el grado de hiperinsulinismo y resistencia a la insulina, y aún es más elevado si hay obesidad.

Fisiopatología

La base genética del SOP permanece desconocida debido, en parte, a la falta de series homogéneas de pacientes. Hasta la actualidad, se han estudiado más de 100 genes, algunos de ellos se han corroborado en diversas series, mientras que otros se han rebatido. Entre ellos se encuentran diversos genes de la esteroidogénesis ovárica y suprarrenal, genes relacionados con la secreción y acción de la insulina, y el receptor de andrógenos¹⁶. Recientemente se han estudiado genes asociados a la inflamación y a los estados de hipercoagulabilidad. La mayoría de autores coincide en que la herencia genética es poligénica, y que la modulación por factores ambientales y de estilo de vida explican la gran heterogeneidad de su expresividad clínica. En este sentido, una hipótesis reciente apunta a un origen prenatal del SOP, en el que la predisposición genética para secretar un exceso de insulina y/o andrógenos podría ya manifestarse en etapas precoces de la vida y/o durante la pubertad, y resultar en grados variables de hiperinsulinismo, hiperandrogenismo y en un exceso de producción de LH (fig. 2). Estas alteraciones podrían manifestarse más o menos precozmente y evolucionar hacia un SOP clínico dependiendo de la influencia de factores ambientales.

Grupos de riesgo para el desarrollo del síndrome del ovario poliquístico

La identificación de pacientes con mayor riesgo para desarrollar SOP ofrece la posibilidad de instaurar medidas preventivas con el obje-

tivo de evitar o retrasar las complicaciones a medio y largo plazo asociadas a la entidad.

Entre las entidades de riesgo para el desarrollo de SOP hay que señalar: *a)* la obesidad de inicio precoz asociada a resistencia a la insulina; *b)* el bajo peso al nacer asociado a una recuperación posnatal rápida y exagerada de peso y al desarrollo de pubarquia precoz (aparición de vello pubiano antes de los 8 años), y/o pubertad adelantada e hiperinsulinismo¹⁷; *c)* la prolongación del período de anovulación fisiológica más allá de 2 años posmenarquia², y *d)* la hiperplasia suprarrenal congénita y otros trastornos virilizantes.

Las pacientes con pubarquia precoz y antecedentes de bajo peso al nacer presentan hiperinsulinismo, dislipemia y alteración de los marcadores de inflamación ya al diagnóstico de la entidad. Estas adolescentes presentan con frecuencia una pubertad adelantada rápidamente evolutiva con menarquia temprana, talla final por debajo de la talla diana e hiperandrogenismo ovárico subclínico en los primeros meses posmenarquia, que evoluciona a SOP clínico en un porcentaje significativo de casos en el plazo de 2 a 3 años¹⁷⁻¹⁹.

Presentación clínica del síndrome del ovario poliquístico

La combinación de hirsutismo moderado de progresión lenta e irregularidades menstruales al menos 2 años después de la menarquia, acné, acantosis nigricans (áreas de pigmentación cutánea en cuello y axilas, que son la expresión clínica de la presencia de resistencia a la insulina), obesidad y/o exceso de adiposidad central son la forma de presentación clínica más común del SOP.

En la anamnesis es importante constatar la presencia de signos/síntomas sugestivos de

Lectura rápida



Diagnóstico del síndrome del ovario poliquístico

El protocolo diagnóstico incluye la determinación del índice de andrógenos libre (IAL) (testosterona total (nmol/l x 100/sex hormone-binding globulin [SHBG] [nmol/l]) y de las concentraciones séricas de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) en la fase folicular del ciclo menstrual o después de, al menos, 2 meses de amenorrea. Un IAL normal (< 5) sugiere hirsutismo idiopático. Un IAL muy elevado (> 30) o valores muy altos de testosterona total (> 200 ng/dl) asociados al desarrollo de hirsutismo severo de rápida evolución sugieren un tumor productor de andrógenos. Un IAL moderadamente elevado es sugestivo de SOP; en estas adolescentes, es aconsejable medir las concentraciones basales de glucosa e insulina, y el perfil lipídico. Está indicado realizar un test de ACTH cuando las cifras basales de 17-OHP en fase folicular son > 200 ng/dl. Cifras de 17-OHP post-ACTH > 1.000 ng/dl obligan a descartar la presencia de una hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa mediante estudio genético. La prevalencia de este defecto enzimático no es superior al 3%.



Tabla 1. Tests utilizados en el diagnóstico diferencial del hiperandrogenismo

Nombre	Determinaciones	Parámetros	Valoración
ACTH (Synactén) 0,25 mg i.v. 1 dosis	Basal y 60 min	17-OHP, cortisol	17-OHP > 1.000 ng/dl ^a ; 17-OHP > 368 ng/dl ^b
Acetato de leuporelina (Procrin) 500 µg s.c. 1 dosis	Basal, 3 y 24 h	LH, FSH, 17-OHP, estradiol	Hiperrespuesta ^c ; 17-OHP > 160 ng/dl
Test de tolerancia oral a la glucosa (1,75 g/kg, máx. 75 g)	Basal, 30, 60, 120 min	Glucosa, insulina	Hiperinsulinismo: pico de insulina > 150 mU/L

ACTH: hormona adrenocorticotropa; i.v.: intravenoso; LH: hormona luteoestimulante; FSH: hormona foliculo-estimulante; 17-OHP, 17-hidroxiprogesterona; s.c.: subcutáneo.

^aSospecha de forma no clásica de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa. El diagnóstico definitivo requiere confirmación molecular.

^bValores superiores al promedio + 2 desviaciones estándar (DE) de los valores en controles; hiperrespuesta suprarrenal o hiperandrogenismo suprarrenal funcional.

^cValores superiores al promedio + 2 DS de los valores en controles; sugestivo de hiperandrogenismo ovárico funcional.

Lectura rápida



El test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) está indicado en las pacientes con riesgo de desarrollar intolerancia a la glucosa (p. ej., las pacientes obesas y aquellas con bajo peso al nacer seguido de una recuperación exagerada de peso). La presencia de ovarios poliquísticos ecográficos no es necesaria para el diagnóstico de SOP, por lo que no se recomienda realizar una ecografía de manera sistemática.

Tratamiento del síndrome del ovario poliquístico

En adolescentes con sobrepeso u obesidad, la dieta y el ejercicio físico son los pilares fundamentales del tratamiento, tanto para normalizar los ciclos menstruales como para evitar las complicaciones a largo plazo. Las medidas cosméticas están indicadas en el hirsutismo idiopático y pueden ser útiles en las fases iniciales del tratamiento en el SOP con hirsutismo moderado o severo, ya que la terapéutica farmacológica no es efectiva sobre el vello hasta transcurridos 6-12 meses. El tratamiento farmacológico tiene como objetivo mejorar los síntomas derivados del exceso de andrógenos y modificar los marcadores de riesgo cardiovascular que pueden favorecer las complicaciones a medio y largo plazo.



Origen prenatal del síndrome del ovario poliquístico

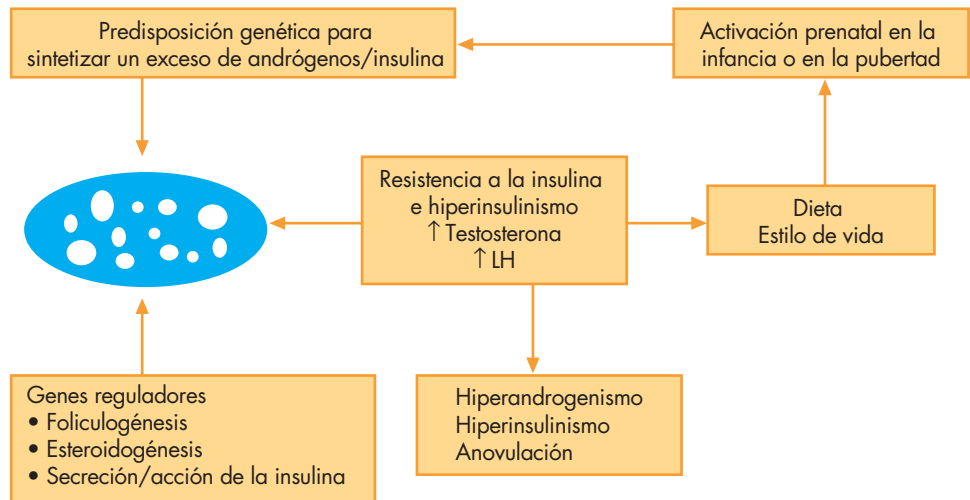


Figura 2. Fisiopatología del síndrome del ovario poliquístico: origen prenatal. Modificada de Franks³.

SOP en otros miembros de la familia, así como de factores de riesgo para el desarrollo de SOP en la paciente, como un bajo peso al nacer, desarrollo de sobrepeso en la infancia, pubarquia precoz, y pubertad o menarquia adelantadas. Asimismo, se debe preguntar por la edad de inicio y el grado de progresión del hirsutismo, así como por el uso de medicamentos (ácido valproico, antipsicóticos).

En el examen físico se necesita el peso y la talla, para calcular el índice de masa corporal, y se constatará la presencia y el grado de hirsutismo, de acuerdo con la escala de Ferriman y Gallwey²⁰. Una puntuación > 8 es diagnóstica de hirsutismo, pero en el SOP dicha puntuación suele estar alrededor de 12-15; una puntuación > 30 es sospechosa de tumor secretor de andrógenos (o de administración de derivados androgénicos), y suele acompañarse de otros signos de virilización, como clitoromegalia, alopecia y aumento de la masa muscular. Un cociente cintura cadera elevado (> 0,8) sugiere la presencia de un exceso de adiposidad central; la presencia de acantosis nigricans, como se ha comentado anteriormente, se asocia a resistencia a la insulina.

Protocolo diagnóstico del síndrome del ovario poliquístico y diagnóstico diferencial

La analítica inicial debe incluir la determinación del índice de andrógenos libre (IAL) (testosterona total [nmol/l] × 100/SHBG [nmol/l]) y de las concentraciones séricas de 17-OHP en la fase folicular del ciclo menstrual (días quinto-octavo del ciclo) o después de al menos 2 meses de amenorrea. Un IAL normal (< 5) sugiere la existencia de hirsutismo idiopático. Un IAL muy elevado (> 30) o valores muy altos de testosterona total (> 200 ng/dl) asociados al

desarrollo de hirsutismo severo de rápida evolución sugieren la existencia de un tumor productor de andrógenos; en estos casos, se recomienda determinar otros andrógenos ováricos (androstendiona) o suprarrenales (DHEAS). Un IAL moderadamente elevado es sugestivo de SOP; en estas adolescentes, es aconsejable medir las concentraciones basales de glucosa e insulina, y el perfil lipídico.

Está indicado realizar un test de ACTH cuando las concentraciones basales de 17-OHP en fase folicular son > 200 ng/dl. Si los valores de 17-OHP post-ACTH son > 1.000 ng/dl se debe descartar la presencia de una hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa mediante estudio genético (tabla 1). Los valores de 17-OHP post-ACTH entre 1.000 y 1.500 ng/dl suelen corresponder a heterocigotos, mientras que los homocigotos suelen presentar concentraciones de 17-OHP post-ACTH > 1.500 ng/dl. La prevalencia de este defecto enzimático no es superior al 3%.

En algunas pacientes, la respuesta de 17-OHP se considera "exagerada" (superior al promedio + 2 desviaciones estándar de los valores normales). En estos casos, se habla de hiperrespuesta o de hiperandrogenismo suprarrenal funcional; esta respuesta es frecuente en adolescentes con SOP.

El test de estimulación con agonistas de GnRH (acetato de leuprorelina, 500 µg subcutáneos) es de interés para constatar la existencia de SOP. La determinación de la 17-OHP ovárica basal y a las 24 h de administrar el agonista permite determinar la respuesta gonadal (tabla 1); en los casos de SOP las gonadotropinas hipofisarias (LH y FSH) se encuentran significativamente elevadas a las 3 h de administrar el agonista.

El test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) está indicado en las pacientes con mayor riesgo de desarrollar intolerancia a la glucosa (p. ej., las pacientes obesas y aquellas con antecedente de bajo peso al nacer seguido de una recuperación exagerada de peso).

La presencia de ovarios poliquísticos ecográficos no es necesaria para el diagnóstico de SOP⁷, por lo que no se recomienda realizar una ecografía de manera sistemática. La interpretación de la morfología ovárica es compleja; por un lado, los criterios diagnósticos ecográficos de poliquistosis ovárica se han modificado en los últimos años²¹, por otro, se ha demostrado que la morfología ovárica es parcialmente dependiente del crecimiento prenatal²², y que hasta un 10% de las adolescentes asintomáticas presenta ovarios poliquísticos ecográficos²³.

La valoración de la composición corporal mediante absorciometría de doble energía se reserva, en general, para estudios de investigación, y puede ser útil en la valoración de los resultados del tratamiento. En adolescentes con SOP, la masa grasa, sobre todo el componente visceral de la grasa abdominal, se encuentra aumentada —aún en ausencia de obesidad— mientras que la proporción de masa magra se encuentra disminuida^{24,25}.

Los estudios de imagen como la tomografía computarizada o la resonancia magnética pueden ser necesarios en caso de sospecha tumoral.

Tratamiento del síndrome del ovario poliquístico

En adolescentes con sobrepeso u obesidad, la dieta y el ejercicio físico constituyen los pilares fundamentales del tratamiento, tanto para normalizar la ciclicidad menstrual como para

evitar las complicaciones a largo plazo, como la diabetes tipo 2.

Las medidas cosméticas para eliminar el vello como la depilación eléctrica o el láser están indicadas en el hirsutismo idiopático, y pueden ser de utilidad en las fases iniciales del tratamiento en el SOP con hirsutismo moderado o severo, ya que la terapéutica farmacológica no es efectiva sobre el vello corporal hasta transcurridos 6-12 meses.

El tratamiento farmacológico tiene como objetivo no sólo mejorar los síntomas derivados del exceso de andrógenos sino también modificar los marcadores de riesgo cardiovascular que pueden favorecer las complicaciones a medio y largo plazo.

Clásicamente, el tratamiento de elección del SOP, independientemente de la necesidad de contracepción y de la edad de la paciente, ha sido la administración de anticonceptivos orales (ACO), constituidos por diferentes asociaciones de estroprogestágenos. Los ACO mejoran el hirsutismo, el acné y regularizan los ciclos menstruales, ya que disminuyen el IAL al aumentar los niveles de SHBG. Los ACO conteniendo progestágenos no androgénicos, como la drospirenona (Yasmin[®], 30 µg etinilestradiol + 3 mg de drospirenona; Yasminelle[®], 20 µg etinilestradiol + 3 mg de drospirenona), y los que contienen una combinación de etinilestradiol y un antiandrógeno (Diane[®], 35 µg de etinilestradiol + acetato de ciproterona) son los más utilizados. Sin embargo, diversos estudios han demostrado que estos preparados en monoterapia agravan la resistencia a la insulina y la adiposidad corporal, e incrementan el riesgo cardiovascular^{25,26}. El tratamiento combinado con un sensibilizante de la insulina (metformina, 850 mg/día)

Lectura rápida



Los anticonceptivos orales (ACO) mejoran la sintomatología y regularizan los ciclos menstruales, pero administrados en monoterapia agravan la resistencia a la insulina y la adiposidad corporal, e incrementan el riesgo cardiovascular. El tratamiento combinado con un sensibilizante de la insulina (metformina 850 mg/día) y un antiandrógeno puro (flutamida 62,5 mg/día) a dosis bajas normaliza no sólo la hipersecreción de andrógenos y los síntomas clínicos sino que también mejora el estado metabólico, la composición corporal y los marcadores de riesgo. La adición de un ACO que contenga drospirenona al tratamiento combinado si hay riesgo de embarazo no modifica los efectos beneficiosos de la terapéutica sobre los marcadores de riesgo cardiovascular. Se recomienda una duración mínima del tratamiento de 2 años. El tratamiento preventivo con metformina en pacientes de riesgo para el desarrollo de SOP es efectivo si se inicia antes de la pubertad, por lo que el período peripuberal podría constituir una ventana adecuada de intervención en estas pacientes.

Tratamiento del síndrome del ovario poliquístico en la adolescencia

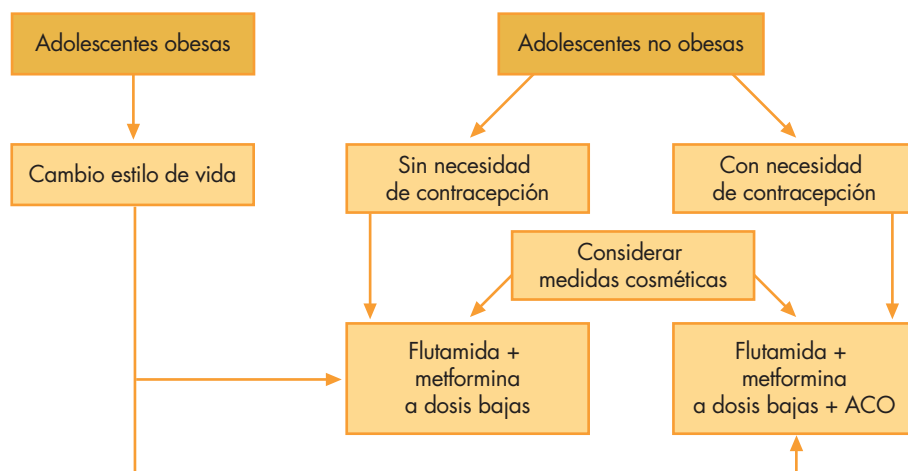


Figura 3. Tratamiento del síndrome del ovario poliquístico. ACO: anticonceptivos orales.

Bibliografía recomendada

Rosenfield RL. Clinical review: identifying children at risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:787-96..

La identificación precoz de adolescentes con riesgo elevado de desarrollar SOP ofrece la posibilidad de prevenir algunas de las complicaciones a largo plazo y de profundizar en los mecanismos fisiopatológicos de la entidad.

Mastorakos G, Koliopoulos C, Deligeoroglou E, Diamanti-Kandarakis E, Creatas G. Effects of two forms of combined oral contraceptives on carbohydrate metabolism in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2006;85:420-7.

El tratamiento del SOP con anticonceptivos orales en monoterapia determina una disminución de la sensibilidad a la insulina. La administración de acetato de ciproterona favorece el desarrollo de hiperinsulinismo.

y un antiandrógeno puro (flutamida 62,5 mg/día) a dosis bajas normaliza no sólo la hipersecreción de andrógenos y los síntomas clínicos, incluyendo la frecuencia ovulatoria, sino que también mejora el estado metabólico, la composición corporal y los marcadores de riesgo que acompañan al hiperandrogenismo ovárico, por ejemplo los parámetros de inflamación (IL-6, neutrofilia relativa, y proteína C reactiva), aumentando los valores de adiponectina^{10,14,25}. La mejoría del hiperinsulinismo podría mediar estas modificaciones y, por tanto, disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular y de diabetes tipo 2. La flutamida es un bloqueador del receptor de andrógenos, que carece de actividad progestágena, estrogénica, corticoide o antigonadotrópica. Aunque se han descrito casos aislados de hepatitis fulminante en pacientes que recibieron flutamida a dosis 10 veces superiores a las recomendadas para el tratamiento del SOP, diversos autores han reportado la seguridad del tratamiento prolongado con flutamida a dosis bajas en poblaciones numerosas de adolescentes y mujeres jóvenes con SOP²⁷⁻²⁹. La adición de un ACO que contenga drospirenona al tratamiento combinado con flutamida y metformina en el caso de que haya riesgo de embarazo, no modifica los efectos beneficiosos de la terapéutica combinada sobre los marcadores de riesgo cardiovascular. Recientemente, se ha reportado que la adición de dosis bajas de pioglitazona (un agonista PPAR γ) al tratamiento combinado con metformina y flutamida consigue normalizar aún más los parámetros endocrinometabólicos y, además, disminuye la proporción de grasa visceral y el grosor de la íntima carotídea, que se encuentra aumentada en estas pacientes y

que constituye un factor adicional de riesgo cardiovascular^{24,30}.

Se recomienda una duración mínima del tratamiento de 2 años. Sin embargo, el período de remisión obtenido al suspender el tratamiento es muy variable y se precisa mayor número de estudios prospectivos para llegar a un consenso²⁵. Las recomendaciones terapéuticas se resumen en la figura 3.

Prevención del síndrome del ovario poliquístico

En adolescentes con pubarquia precoz y bajo peso al nacer, la administración de metformina inmediatamente después de la menarquia mejora el cuadro endocrinometabólico, pero los efectos beneficiosos desaparecen al suspender el tratamiento³¹. Por el contrario, el inicio de la terapéutica con metformina al diagnóstico de la pubarquia precoz y, por tanto, antes del inicio de la pubertad, consigue modular su inicio y progresión, retrasa la edad de la menarquia, mejora la composición corporal reduciendo la grasa total y visceral, y parece tener efectos sostenidos aun después de suspender la terapéutica, por lo que es posible que esta intervención mejore no sólo la talla final sino que también reduzca el riesgo de desarrollar SOP clínico³²⁻³⁴.

Consideraciones finales

Las pacientes con hiperandrogenismo ovárico tienen mayor riesgo de desarrollar precozmente diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular; este riesgo está en relación directa con el grado de hiperinsulinismo y resistencia a la insulina,

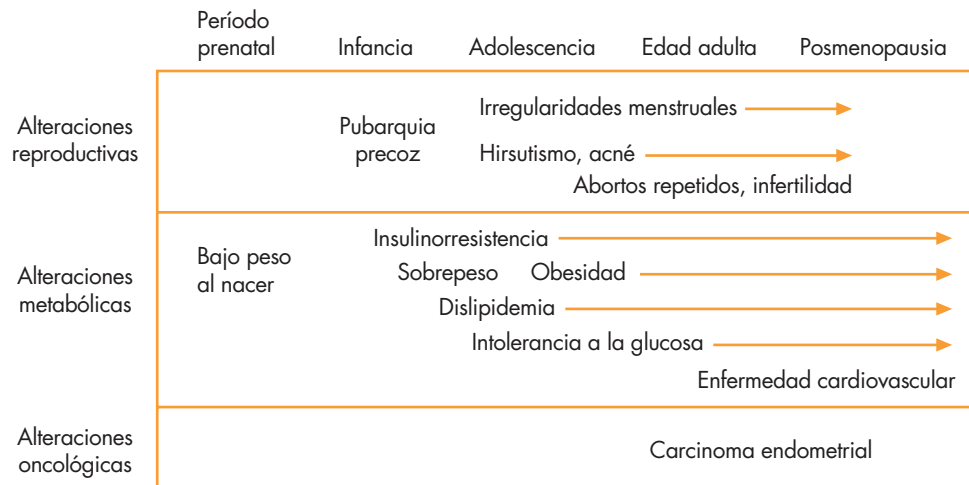


Figura 4. Consecuencias del hiperandrogenismo a lo largo del desarrollo. Adaptada de Sam y Dunai²⁵.

y aún es más elevado si hay obesidad (fig. 4). El tratamiento combinado con flutamida y metformina potencialmente puede evitar o retardar las complicaciones a largo plazo. El tratamiento preventivo con metformina en pacientes de riesgo para desarrollar SOP parece ser efectivo si se inicia antes de la pubertad.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

- Rosenfield RL. Clinical practice. Hirsutism. *N Engl J Med*. 2005;353:2578-88.
- Rosenfield RL. Clinical review: identifying children at risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:787-96.
- Franks S. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *Int J Obes (Lond)*. 2008; 32:1035-41.
- Buggs C, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2005;34:677-705.
- Havelock JC, Auchus RJ, Rainey WE. The rise in adrenal androgen biosynthesis: adrenarche. *Semin Reprod Med*. 2004;22:337-47.
- Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol*. 1935;29:181-91.
- Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. En: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR, editores. *Polycystic ovary syndrome*. Boston: Blackwell Scientific Publications; 1992. p. 377-84.
- The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004;19:41-7.
- Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al., Androgen Excess Society. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:4237-45.
- Ibáñez L, Jaramillo AM, Ferrer A, De Zegher F. High neutrophil count in girls and women with hyperinsulinaemic hyperandrogenism: normalization with metformin and flutamide overcomes the aggravation by oral contraception. *Hum Reprod*. 2005;20:2457-62.
- Kirchengast S, Huber J. Body composition characteristics and body fat distribution in lean women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2001;16:1255-60.
- Ibáñez L, Valls C, De Zegher F. Discontinuous low-dose flutamide-metformin plus an oral or a transdermal contraceptive in patients with hyperinsulinaemic hyperandrogenism: normalizing effects on CRP, TNF- α and the neutrophil/lymphocyte ratio. *Hum Reprod*. 2006;21:451-6.
- Boulman N, Levy Y, Leiba R, Shachar S, Linn R, Zinder O, et al. Increased C-reactive protein levels in the polycystic ovary syndrome: a marker of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:2160-5.
- Ibáñez L, De Zegher F. Ethinylestradiol-drospirenone, flutamide-metformin, or both for adolescents and women with hyperinsulinemic hyperandrogenism: opposite effects on adipocytokines and body adiposity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:1592-7.
- Sam S, Dunaif A. Polycystic ovary syndrome: syndrome XX? *Trends Endocrinol Metab*. 2003;14:365-70.
- Goodarzi MO. Looking for polycystic ovary syndrome genes: rational and best strategy. *Semin Reprod Med*. 2008;26:5-13.
- Ibáñez L, Dimartino-Nardi J, Potau N, Saenger P. Premature adrenarche—normal variant or forerunner of adult disease? *Endocr Rev*. 2000;21:671-96.
- Ibáñez L, Jiménez R, De Zegher F. Early puberty-menarche after precocious pubarche: relation to prenatal growth. *Pediatrics*. 2006;117:117-21.
- Ibáñez L, Valls C, Potau N, Marcos MV, De Zegher F. Polycystic ovary syndrome after precocious pubarche: ontogeny of the low birthweight effect. *Clin Endocrinol*. 2001;55:667-72.
- Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1961;21:1440-7.
- Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Update*. 2003;9:505-14.
- Ibáñez L, López-Bermejo A, Callejo J, Torres A, Cabré S, Dunger D, et al. Polycystic ovaries in non-obese adolescents and young women with ovarian androgen excess: relation to prenatal growth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:196-9.
- Van Hoof MHA, Voorhorst FJ, Kaptein MBH, Hirasong RA, Koppelaar C, Schoemaker J. Predictive value of menstrual cycle pattern, body mass index, hormone levels and polycystic ovaries at age 15 years for oligo-amenorrhoea at age 18 years. *Hum Reprod*. 2004;19:383-92.
- Ibáñez L, López-Bermejo A, Del Río L, Enriquez G, Valls C, De Zegher F. Combined low-dose pioglitazone, flutamide, and metformin for women with androgen excess. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:1710-4.
- Ibáñez L, De Zegher F. Low-dose flutamide-metformin therapy for hyperinsulinemic hyperandrogenism in non-obese adolescents and women. *Hum Reprod Update*. 2006;12:243-52.
- Mastorakos G, Koliopoulos C, Deligeorgiou E, Diamanti-Kandarakis E, Creatsas G. Effects of two forms of combined oral contraceptives on carbohydrate metabolism in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2006;85:420-7.
- Gambineri A, Patton L, Vaccina A, Cacciari M, Morselli-Labate AM, Cavazza C, et al. Treatment with flutamide, metformin, and their combination added to a hypocaloric diet in overweight-obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, 12-month, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91:3970-80.
- Ibáñez L, Jaramillo A, Ferrer A, De Zegher F. Absence of hepatotoxicity after long-term, low-dose flutamide in hyperandrogenic girls and young women. *Hum Reprod*. 2005; 20:1833-6.
- Dikensoy E, Balat O, Pence S, Alkali C, Cicek H. The risk of hepatotoxicity during long-term and low-dose flutamide treatment in hirsutism. *Arch Gynecol Obstet*. 2009;279:321-7.
- Ibáñez L, López-Bermejo A, Díaz M, Enriquez G, Del Río L, De Zegher F. Low-dose pioglitazone and low-dose flutamide added to metformin and estrogen-progestagens for hyperinsulinemic women with androgen excess: add-on benefits disclosed by a randomized double-placebo study over 24 months. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Nov 5. [Epub ahead of print].
- Ibáñez L, Ferrer A, Ong K, Amin R, Dunger D, De Zegher F. Insulin sensitization early post-menarche prevents progression from precocious pubarche to polycystic ovary syndrome. *J Pediatr*. 2004;144:23-9.
- Ibáñez L, Valls C, Marcos MV, Ong K, Dunger D, De Zegher F. Insulin sensitization for girls with precocious pubarche and with risk for polycystic ovary syndrome: effects of prepubertal initiation and postpubertal discontinuation of metformin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:4331-7.
- Ibáñez L, López-Bermejo A, Díaz M, Marcos MV, De Zegher F. Metformin treatment for 4 yr to reduce total and visceral fat in low-birthweight girls with precocious pubarche. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:1841-5.
- Ibáñez L, Díaz R, López-Bermejo A, Marcos MV. Clinical spectrum of premature pubarche: Links to metabolic syndrome and ovarian hyperandrogenism. *Rev Endocr Metab Disord*. 2009;10:63-76.

Bibliografía recomendada

Ibáñez L, Dimartino-Nardi J, Potau N, Saenger P. Premature adrenarche—normal variant or forerunner of adult disease? *Endocr Rev*. 2000;21:671-96.

La pubarquía precoz es una entidad de riesgo para el desarrollo de SOP, fundamentalmente si hay antecedentes de bajo peso al nacer seguido de recuperación posnatal de peso rápida y excesiva. Estas pacientes presentan características del síndrome metabólico antes de la pubertad.

Ibáñez L, López-Bermejo A, Díaz M, Marcos MV, de Zegher F. Metformin treatment for 4 yr to reduce total and visceral fat in low-birthweight girls with precocious pubarche. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:1841-5.

El tratamiento preventivo con metformina durante 4 años en niñas con pubarquía precoz y antecedentes de bajo peso la nacer reduce el exceso de grasa corporal total y visceral. Asimismo, entelrece la progresión de la pubertad, retrasa la menarquia y mejora el perfil endocrinometabólico.